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

HENOCH-SCHÖNLEİN PURPURALI HASTALARDA HELİCOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONUNUN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep YILMAZER AVŞAR

KAYSERİ – 2012

T.C
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI

HENOCH-SCHÖNLEİN PURPURALI HASTALARDA HELİCOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONUNUN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep YILMAZER AVŞAR

Danışman

Prof. Dr. Zübeyde GÜNDÜZ

Bu tez Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TSU-10- 3207 nolu proje ile desteklenmiştir.

KAYSERİ – 2012

TEŞEKKÜR

Bu tezin gerçekleştirilmesinde, başlangıcından sonuna kadar, gerekli bütün yardım, tavsiye ve yönlendirmeleri yapan, karşılaştığım problemlerin çözümünde deneyimlerinden yararlandığım değerli danışman hocam Prof. Dr. Zübeyde Gündüz'e katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Bu eğitim yuvasında bizleri bilgi ve tecrübelerinden mahrum bırakmayan, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mustafa K. Öztürk'ün şahsında Anabilim Dalımız tüm öğretim üyelerine teşekkürlerimi bir borç bilirim ve her zaman onların ışığı bana rehberlik edecektir.

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında ve hayatım boyunca her konuda desteklerini esirgemeyen aileme ve değerli eşim Erdinç AVŞAR'a, hayatıma neşe ve huzur katan biricik oğluma, tüm doktor, hemşire ve personel çalışma arkadaşlarıma ilgi ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Dr. Zeynep YILMAZER AVŞAR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

KISALTMALAR iii

TABLO LİSTESİ v

ÖZET vii

ABSTRACT ix

1. GİRİŞ ve AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 4

3. MATERYAL VE METOD 38

4. BULGULAR 42

5. TARTIŞMA 47

6. SONUÇLAR 47

KAYNAKLAR 58

TEZ ONAY SAYFASI 74

KISALTMALAR

AECA	:	Antiendotelial sitoplazmik antikor
ANCA	:	Antinötröfilik sitoplazmik antikor
ASO	:	Antistreptolizin O
Bab-A proteini	:	Blood Group Antigen-Binding Adhesin
Cag-PAI	:	Cytotoxin associated gene pathogeniticy Island
CLO	:	Campilobakter benzeri organizma
C2	:	Kompleman C2
C3	:	Kompleman C3
C4	:	Kompleman C 4
CO_2	:	Karbondioksit
CH50	:	Total hemolytic complement
CRP	:	C reaktif protein
DNA	:	Deoksiribonükleik asit
EIA	:	Enzim immünoassay
ELISA	:	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ESH	:	Eritrosit sedimantasyon hızı
EULAR/PRES	:	European League against Rheumatism/Paediatric Rheumatology European Society
FDA	:	Food and Drug Administration
GAS	:	Grup A beta hemolitik streptokoklar
GİS	:	Gastrointestinal sistem
H2RA	:	H_2 reseptör antagonistleri
Hp	:	Helicobacter pylori
HSP	:	Henoch-Schönlein Purpura

IL-1β	**:**	İnterlökin-1β
IF-γ	**:**	interferon-γ
Ig	**:**	İmmünoglobülin
IgA-RF	**:**	Immungloblin A romatoid faktör
IgAIC	**:**	Immungloblin A immün kompleks
ISKDC	**:**	International Study of Kidney Diseases in Children
JRA	**:**	Juvenil romatoid artrit
kDa	**:**	Kilodalton
MALT	**:**	Mukoza ile ilişkili lenfoid doku
NSAİİ	**:**	Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç
NIH	**:**	National Institute of Health
PCR	**:**	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PPI	**:**	Proton pompa inhibitörleri
SLE	**:**	Sistemik Lupus Eritematozus
TNF-α	**:**	Tümör nekroz faktör-α
USG	**:**	Ultrasonografi
ÜNT	**:**	Üre nefes testi
ÜSYE	**:**	Üst solunum yolu enfenksiyonları
VacA	**:**	Vacuolating cytotoxin

TABLO LİSTESİ

Sayfa no

Tablo 2.1 Böbrek biyopsi bulguları "Çocuklarda Böbrek Hastalıkları Uluslararası Çalışması" (ISKDC) grubunun morfolojik sınıflaması 10

Tablo 2.2 Helicobacter pylori ve konak tropizmi 26

Tablo 4.1 Hasta ve kontrol grubun cinsiyete göre dağılımı 42

Tablo 4.2 Hasta ve kontrol grubun yaşa göre dağılım 42

Tablo 4.3 Henoch-Schönlein purpurası hastalarının sistem tutulumlarının dağılımı ... 43

Tablo 4.4 Hasta ve kontrol grubunda üre nefes testi ve dışkıda antijen testinin pozitif ve negatif oranlarının karşılaştırılması 43

Tablo 4.5 Hasta grubu içinde gastrointestinal sistem tutulumu olan-olmayan ve kontrol grubundaki çocukların üre nefes testi pozitiflik oranlarının karşılaştırılması 44

Tablo 4.6 Hasta grubunda kız ve erkek çocukların üre nefes testi pozitiflik oranlarının karşılaştırılması 44

Tablo 4.7 Helicobacter pylori pozitif olan ve olmayan hastaların eritrosit sedimantasyon hızı, immünglobulin A, kompleman C3 ve kompleman C4 değerlerinin karşılaştırılması 45

Tablo 4.8 Gastrointestinal sistem tutulumu olan hastalarda Helicobacter pylori pozitif olan ve olmayan hastaların eritrosit sedimantasyon hızı, immünglobulin A, kompleman C3 ve kompleman C4 değerlerinin karşılaştırılması 45

Tablo 4.9 Henoch-Schönlein purpurası hastalarında gastrointestinal sistem tutulumu olup; Helicobacter pylori infeksiyonu pozitif olan ve eradikasyon tedavisi verilen hastalarda ve Helicobacter pylori negatif hastalarda relapsın karşılaştırılması.. 46

ÖZET

Giriş ve amaç: Helicobacter pylori (Hp) enfeksiyonu dünyada en yaygın olan kronik infeksiyon olup; birçok otoimmun hastalığın için bir tetikleyicisi olduğu bilinmektedir. Henoch-Schönlein purpurası (HSP) ise çocukluk çağının en sık görülen vasküliti olup; etyolojisinde infeksiyonların rolü olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada HSP ile Hp infeksiyonu arasında nedensel bir ilişki olup olmadığını ve eğer varsa hızlı Hp dışkı antijen testinin tanıda kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.

Hastalar ve metod: Bu çalışmaya HSP tanısı alan, yaşları 3 ile 16 arasında değişen 57 hasta ile yaş ve cins olarak benzer sağlıklı 32 çocuk alındı. HSP hastalarına üre nefes testi ve immünokromotografik tabanlı dışkıda Laboquick Hp antijen testi uygulandı. Bir ve/veya her ikisi pozitif gelen hastalar Hp ile enfekte kabul edildi.

Bulgular: Cilt tutulumu hastaların hepsinde (%100), eklem tutulumu 50'sinde (% 87.7), GİS tutulumu 26'sında (%45,6), böbrek tutulumu 10'unda (%17,5), skalp tutulumu 7'sinde (%12,3), skrotal tutulum 2'sinde (%3,5), periorbital tutulum 1'inde (%1,8) ve akciğer tutulumu 1'inde (%1,8) mevcuttu. Hasta grubunda ÜNT 20 hastada (%35,1) pozitif, 37 hastada (%64,9) negatifti. Kontrol grubunda ÜNT 10 çocukta (%31,3) pozitif, 22 çocukta (%68,8) negatifti. Tüm çocuklarda dışkıda hızlı antijen testi negatif idi.

ÜNT GİS tutulumu olmayan HSP hastalarının 10'unda (%32,3) pozitif, 21'inde (%67,7) negatifti. GİS tutulumu olan hastalardan 10'unda (%38,5) ÜNT pozitif, 16'sında (%61,5) negatifti. Hp pozitif olan ve olmayan hastaların eritrosit sedimantasyon hızı, IgA, kompleman C3 ve C4 değerleri arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$). GİS tutulumu olup Hp eradikasyon tedavisi verilen hastalarda HSP tekrar oranı Hp negatif hastalardan farklı değildi ($p > 0,05$).

Sonuç: Bulgularımız HSP'de Hp sıklığının normal popülasyondan farklı olmadığını ve Hp infeksiyonu ve HSP arasında nedensel bir ilişki bulunmadığını düşündürmektedir. Hp için dışkıda hızlı antijen testinin çocuklarda güvenilir olmadığı diğer bir sonuçtur.

Anahtar kelimeler: Helicobacter pylori (Hp) enfeksiyonu, Henoch-Schönlein purpurası, dışkı antijen testi, üre nefes testi.

ABSTRACT

Introduction and Objective: Helicobacter pylori (Hp) infection is the most common chronic infection worldwide, which is known to be a trigger of several autoimmune diseases. Henoch-Schönlein purpura is the most common vasculitis at childhood and it is thought that infection have a role in etiology. In the present study, we aimed to evaluate whether there is a causal relationship between HSP and Hp infection and the availability of rapid stool antigen test for diagnosis of Helicobacter pylori, if present.

Patients and methods: Fifty-seven patients with HSP aging 3-16 years and age- and sex-matched 32 healthy children were included to this study. Patients with HSP underwent urea breath test and Laboquick stool Hp antigen rapid test, an immunochromatographic-based test. Patients with 1 and/or 2 positive test result were considered as infected by Hp.

Findings: There was skin involvement in all patients (100%), joint involvement in 50 patients (78.7%), GIS involvement in 26 patients (45.6%), renal involvement in 10 patients ((17.5%), scalp involvement in 7 patients (12.3%), scrotum involvement in 2 patients (3.5%), periorbital involvement in 1 patient (1.8%) and pulmonary involvement in 1 patient (1.8%). In patient group, UBT was positive in 20 patients (35.1%), whereas negative in 37 patients (64.9%). In control group, UBT was positive in 10 patients (31.3%), whereas negative in 20 patients (68.8%). Stool Hp antigen rapid test was negative in all children.

Among HSP patients without GIS involvement, UBT was positive in 10 patients (32.3%), while negative in 21 patients (67.7%). Among those with GIS involvement, UBT was positive in 10 patients (38.5%), while negative in 16 patients (61.5%). There was no significant difference regarding erythrocyte sedimentation rate and values of IgA, C3 and C4 values between Hp positive and Hp negative patients

(p>0.05). Recurrence rate of HSP in patients with GIS involvement receiving Hp eradication therapy was similar to that of Hp negative patients (p>0.05).

Conclusion: Our findings suggested that Hp frequency in patients with HSP is not differ from normal population and there is no causal relationship between Hp infection and HSP. Another outcome is that rapid stool Hp antigen test isn't reliable in children.

Keywords: Helicobacter pylori (Hp) infection, Henoch-Schönlein purpura, rapid stool antigen test, urea breath test

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Henoch-Schönlein purpurası, çocukluk çağında nadir görülen vaskülitlerin en sık görüleni olup, özellikle cilt, eklem, gastrointestinal sistem ve daha seyrek olarak da böbreklerdeki küçük çaplı damarları tutan ve damar duvarında IgA birikimi ile karakterize sistemik bir vaskülittir (1,2).

Hastalığın prognozu hakkında literatürde bilgi birikimi olmasına karşın etyolojisi henüz aydınlatılamamıştır. Olguların çoğunda hastalığın bir üst solunum yolu infeksiyonunu izlediği bildirilmektedir (3). HSP'li çocuklardaki streptokoksik göstergeler sağlıklı çocuklara göre yüksek, akut romatizmal ateş gibi streptokok ilişkili hastalığı olan çocuklara göre daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçla HSP etiyolojisinde streptokoklar dışında başka ajanların da sorumlu olabileceği düşünülmüştür (4). Helicobacter pylori, Bartonella henselae, Parvovirus B19, Staphylococcus aureus, Mycoplasma pneumoniae, Hemophilus parinfluenza, Borrelia burgdorferi, Yersina, Mikobakterium tüberkülosis, Legionella, Campylobacter jejuni, Coxsackie virus, Varicella zoster virus, Rubella virus, Hepatitis A ve B virüsleri, adenovirüs, Ebstein-Barr virüsü gibi birçok patojen mikroorganizmanın HSP tetikleyicisi olabileceği ileri sürülmektedir (5-12). Fakat bu konuda kapsamlı çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu enfeksiyonlar ile HSP arasında doğrudan bir ilişki belirlenememiştir.

Helicobacter pylori (Hp) enfeksiyonu ise şu an dünyada en yaygın olduğu kabul edilen kronik infeksiyondur. Prevalansı yaşa ve ülkeye bağlı olarak değişebilir.

Ülkemizde prevalansı %60-84 düzeyindedir. Hp en önemli gastrik patojenlerden biridir. Bu gram negatif spiral bakteri ile oluşan infeksiyonun kronik aktif gastrit, duodenal ülser, gastrik ülser, hipertrofik gastropati, gastrik adenokarsinoma ve gastrik mukoza ile ilişkili lenfoid tümör (MALT) ile bağlantılı olduğu bilinmektedir (13).

Hp doku hasarından sorumlu olan lokal veya sistemik bir immün cevaba yol açan ekstrasellüler ürünler ortaya çıkarır. Bunlar arasında ısı-şok proteinlerine ait Hp üreazı ile yakından ilişkili, 62 kDa boyutunda bir protein önemli bir role sahip görünmektedir. Mikrobial ısı-şok proteinleri memelideki karşılıkları ile yüksek oranda sekans homolojisine sahip olduğundan ve bazı antijenik belirleyiciler hem mikrobik ajanda hem de konakçı proteinlerde bulunduğundan, ısı-şok protenlerinin sistemik ve organa spesifik otoimmün hastalıkların patogenezinde yer alabileceği varsayılmıştır (13).

Hp seropozitifliği rosecea, ürtiker, alopesi aerata ile ilişkilendirilmiştir (14). Ayrıca atrofik tiroidit, Sjögren sendromu ve idiopatik trombositopeni gibi diğer otoimmün hastalıklarda da Hp seropozitifliği bildirilmiştir. HSP‘da da tek tek olgular şeklinde Hp seropozitifliği bildirilmekte olup; erişkinleri içeren küçük bir seride HSP’li hastalarda yüksek oranda Hp seropozitifliği bildirilmiştir (15-18).

Kliniğimizde steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) ve kortikosteroid tedavisi alan HSP’li hastalarda, diğer nedenlerle NSAİİ ve kortikosteroid alanlara oranla daha şiddetli epigastrik ağrı olduğunu gözlemledik. Bu nedenle HSP ile Hp infeksiyonu arasında nedensel bir ilişki olabileceğini düşündük.

Hp enfeksiyonunun tanısında invaziv ve noninvaziv teknikler kullanılır. İnvaziv testler üst GİS endoskopisi yapılmasını gerektirir. Alınan biyopsi örneğinden Hp araştırılması yapılır (Histoloji, kültür, hızlı üreaz testi). Özellikle çocuklarda biyopsi pek tercih edilen bir yöntem değildir. İnvaziv olmayan testler ise seroloji, tükrükte ve idrarda IgG antikor tayini, üre nefes testi, dışkıda antijen testi olarak sıralanabilir. Serolojik olarak kanda Hp’ye karşı oluşmuş IgG antikorlarının varlığı kişi bir kez kolonize olduğunda eradike edilmezse enfeksiyon ömür boyu devam ettiğinden aktif enfeksiyonu gösterir. Bununla birlikte bu testin çocuklardaki duyarlılığı azdır

(duyarlılık %63-78). Ayrıca küçük çocuklarda antikor düzeyleri düşüktür ve piyasadaki kitlerin çoğu çocuklarda onaylanmamıştır. Tükrükte IgG tayinide çocuklarda duyarlı değildir. Üre nefes testinin çocuk ve ergenlerdeki duyarlılık, özgüllük, pozitif belirleyici değeri, negatif belirleyici değeri sırasıyla %96, %93-97, %91-97 ve %97'dir. Ancak beş yaş altı çocuklarda özellikle bebeklerde deneyimler sınırlıdır (19).

Hp enfeksiyonu tanısında yeni bir yaklaşım dışkıda bakteriyel antijenin tespit edilmesidir. Pediatrik popülasyonda dışkı Hp antijen testi %88,7 ile %98 aralığında değişen duyarlılık ve %94 ile %99 aralığında değişen özgüllük sergilemiştir. Yeni geliştirilen monoklonal antijen enzim immünassay testleri mikro bölmelerin Hp'ye karşı monoklonal antikorlar ile kaplanmasına dayanır ve %98 duyarlılık ve %97-99 özgüllüğe ulaşır. En yeni geliştirilen ve bir monoklonal enzim immünassay testi olan immünokromotografik hızlı testin genel duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif belirleyici değerleri sırası ile %86,2, %92,9, %78,1 ve %95,8 olarak bildirilmiştir. Bu amaçla çeşitli firmalarca üretilen ticari kitler mevcuttur (20). Dışkıda Hp antijen testinin tedavi öncesinde olduğu gibi, Hp eradike edildikten sonra da tanı ve takipte kullanılabilecek bir test olduğu bildirilmiştir (21).

Bu çalışmada HSP ile Hp infeksiyonu arasında nedensel bir ilişki olup olmadığını ve hızlı Hp dışkı antijen testinin tanıda kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

HENOCH-SCHÖNLEİN PURPURASI

Tanım

Henoch-Schönlein purpurası, çocukluk çağında nadir görülen vaskülitlerin en sık görüleni olup, özellikle cilt, eklem, gastrointestinal sistem ve daha seyrek olarak da böbreklerdeki küçük çaplı damarları tutan ve damar duvarında IgA birikimi ile karakterize sistemik bir vaskülittir (1,2).

Anaflaktoid purpura, lökositoklastik vaskülit, alerjik vaskülit ve nadiren de romatoid purpura olarak da adlandırılmaktadır (22).

Tarihçe

HSP, ilk kez 1801 yılında Heberden tarafından 5 yaşındaki bir çocukta karın ağrısı, kusma, melena, artralji, purpurik döküntü ve hematüri birlikteliği şeklinde tanımlanmıştır. Schönlein 1832'de purpurik döküntü ve artrit birlikteliğini tanımlamış ve bunu 'peliosis rheumatica' olarak adlandırmıştır. Henoch 1837'de karın ağrısı, cilt ve eklem bulgularının ardından renal lezyonların geliştiği 4 çocuk rapor etmiştir. Hastalık o zamandan beri Henoch-Schönlein purpurası olarak anılmaktadır (23).

Epidemiyoloji

HSP en sık 2-15 yaş arası çocuklarda görülür. Erkeklerde kızlara göre 2:1 oranında daha sıktır. Hastalığın daha çok ilkbahar, sonbahar ve kış mevsimlerinde ortaya çıkabileceği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (24,25). Popülasyon temelli bir çalışma yıllık görülme sıklığının 17 yaştan küçüklerde 100.000'de 20,4 olduğunu göstermiştir (26). Beyaz ırkta zencilere göre daha sık görülür (27). HSP özellikle soğuk iklime sahip Batı Avrupa, Uzak Doğu, Kuzey Amerika'da daha yaygındır (28). Başlangıç yaşının hastalığın şiddeti ve gidişatı üzerinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (29). Böbrek ve GİS tutulumu 7 yaş ve üzeri yaştaki hastalarda daha sıktır. Bu nedenle 7 yaş altında hastalık daha selim seyreder (30,31).

İki yaşından küçük çocuklarda daha hafif klinik gidiş gösterir (32,33). Bu yaş grubunda klinik özellikler biraz farklıdır. Ödem belirgindir. Döküntü yüz ve kulak bölgesi gibi atipik yerleşim gösterir. Böbrek tutulumu nadirdir ve gastrointestinal bulgular daha hafiftir (32-34).

HSP'de ailenin diğer fertleri nadiren etkilenmiş bulunur. Yüz otuz bir hastalık bir seride yalnızca bir etkilenmiş kardeş saptanmıştır. Henoch Schönlein nefriti saptanan 88 hastalık bir seride, sadece bir hastanın kardeşinde daha önce benzer nefrit geçirme öyküsü alınmıştır. Aynı aileden etkilenen 3 kardeşin sunulduğu bir yayın da mevcuttur (5).

Etiyoloji

HSP'nin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak immün kompleksler ile ilişkisinin olabileceği düşünülmektedir. Olguların önemli bir kısmında bulgular ortaya çıkmadan önce üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü vardır (3). Enfeksiyöz ajanlar, aşılar, ilaçlar, besinler veya böcek ısırığı gibi çeşitli etkenlerin HSP'yi tetiklediği rapor edilmiştir (29). Hastalığın kış, sonbahar, ilkbahar gibi streptokoksik üst solunum yolu enfenksiyonlarının (ÜSYE) yaygın olduğu mevsimlerde artış göstermesi enfeksiyonun etyolojideki rolünü güçlendirmektedir. Yapılan bir çalısmada HSP'li çocukların üçte ikisinde HSP semptomlarından 2-3 hafta önce enfeksiyon belirtileri bulunmuştur (35). Diğer bir çalışmada HSP'li

hastaların %58'inde tetikleyici faktör olarak ÜSYE bulunduğu ve çoğunun sonbahar ve kış aylarında meydana geldiği bildirilmiştir (36). Başka bir çalışmada ise HSP'li çocukların antistreptolizin O (ASO) titrelerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik bulunduğu gösterilmiştir (12). Enfeksiyöz ajanlar arasında Helicobacter pylori, Mikoplazma pnömonia, Hemophilus influenza, Staphylococcus aureus, Legionella, Salmonella, Shigella, B. Burgdorferi, Bartonella henselae, Yersia, Mikobakterium tüberkülosis gibi bakteriler ve Epstein Barr virus, Parvovirus, Adenovirus, Hepatit A ve B, kızamık, kızamıkcık, suçiçeği virüsleri yer alır (5-7).

HSP soğuğa maruz kalma, travma, aşılama, (kızamık, kolera, tifoid, paratifo A ve B sarı humma) böcek ısırması sonrası, kriyoglobulinemi, gebelik, kanser, bazı gıda ve ilaç alımını takiben de ortaya çıkabilmektedir (5,7).

Sebep olan ilaçlar arasında; salisilatlar, penisilin, ampisilin, eritromisin, tetrasiklin, sülfonamid, kinin, allopurinol, kolşisin, kinidin, indometasin, fenasetin, difenilhidrazin ve klorpromazin sayılabilir (7,37).

HSP'de etyolojide genetik faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir. HSP nefriti ile HLA-BW35, HLA-DR4 fenotipleri arasında zayıf bir ilişki saptanmış ve canlı donörden yapılan transplantasyonlarda hastalığın tekrarlama riskinin daha yüksek olmasının en azından bazı olgularda genetik predispozisyonun varlığını düşündürdüğü belirtilmektedir. Ayrıca C4A, C4B fenotiplerine sahip kişilerde ve kalıtsal kompleman 2 (C2) eksikliği olanlarda hastalığın insidansının arttığı saptanmıştır (38). Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) ile HSP birlikteliği de yapılan bir çok çalışmada gösterilmiştir (39).

Patogenez ve Patoloji

HSP'nin spesfik patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Ancak IgA'yı kapsayan immunopatogenez ileri sürülmektedir. Bunun sebepleri olarak da; artmış serum IgA konsantrasyonu, dolaşan IgA immun kompleksleri ile IgA romatoid faktör, IgA fibronektin kompleksleri, IgA anti-alfa galaktozil antikorlarının varlığı, artmış IgA taşıyan periferal kan lenfosit oranı ve immunglobulin yapımı ile ilgili immunoregülatuar anormallikler gösterilmektedir. Genellikle kanda dolaşan dimerik IgA'yı sentezlemek üzere enfekte mukozanın uyarıcı etkisiyle mukozal B lenfosit

hücreleri uyarılır. T hücrelerinin immunglobulin sentezi üzerindeki normal kontrol mekanizmaları bozulur. IgA, IgG ve belki de bazı başka proteinler ile ilişkiye girer ve sonuçta yüksek molekül ağırlıklı makromoleküller oluşturur. Bu makromoleküller ise kompleman sistemini alternan yoldan aktive eder. IgA fizik özelliklerinden dolayı veya spesifitelerine bağlı olarak ya da klirens mekanizmasındaki yetersizlik nedeniyle hedef organlarda depolanır. Depolanan IgA'lar koagülasyon döngüsünü de içeren inflamatuar olayların başlamasına neden olur. Bu ise kanama, fibrin depolanması ve lökositoklastik vaskülit gelişimi ile sonuçlanır (40).

Antijen bağımlı bir süreç olarak HSP, HSP'nin en benzer şekilde oluşturulduğu deneysel gözlemlerde de vurgulanır. Kompleman aktifleştiren bir karbonhidrat antijenin hayvanlara enjeksiyonu ile sistemik vaskülit ve nefrit başlatılabilr. Yiyecek antijenleri veya enfeksiyöz organizmalar da suçlanmıştır ama ortaya çıkmasına neden olan tek bir antijen varlığına ilişkin olasılık kanıtlanamamıştır ve çevresel antijenler daha ziyade tetikleyici faktörler olarak rol oynamaktadır (2).

IgA'nın IgA1 ve IgA2 olmak üzere iki alt grubu vardır. HSP'de IgA1 in o-glikolizasyonu bozulmuştur ve J zincir içerdiği saptanmıştır (24). Kompleman aktivasyonu HSP nefritinin patogenezinde rol oynayabilir. Kusurlu şekilde glikozillenmiş IgA, komplemanı normal IgA'dan daha etkin şekilde aktive edebilir (2).

HSP'li olgularda C2 eksikliği, homozigot null C4 fenotip ve C4b eksikliği gibi kompleman anormallikleri, ⅓'ünde düşük CH50 ve properdin düzeyi ve normal C1q, C4 ve C3 düzeylerinin tespit edilmesi komplemanın alternatif yoldan aktive olduğunu düşündürmektedir (5). Fakat bazı çalışmalarda C1q ve C4 düşük serum düzeylerinin bildirilmesi bazen klasik yolun da aktive edilebildiğini göstermektedir (41). HSP'li hastalarda hastalığın en fazla akut dönemlerinde olmak üzere IgA romatoid faktör (IgA-RF) saptanmıştır. IgA-RF, romatoid faktörün bir izotipidir. Yüksek IgA-RF düzeyi ile HSP'deki klinik bulguların ciddiyeti arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. T hücre süpresyonundaki hasar sonucu, IgA yapımında artış olabileceği düşünülmektedir. Bu hasarın enfeksiyon ve çevre gibi ekzojen etkenlere mi bağlı olduğu bilinmemektedir. Bununla birlikte birçok enfeksiyon etkeninin B

hücre uyarıcısı oldukları ve bunun sonucunda romatoid faktör üretiminde artış olduğu belirtilmektedir (34,40).

IgA nefropatisi ve HSP nefritindeki bulguların aynı olması birçok araştırmacının aksine bazı otörlerin IgA nefropatisinin HSP'nin monosemptomatik formu olduğunu ileri sürmelerine yol açmıştır (28). Glomerüller içinde IgA immün komplekslerin (IgAIC) birikimi HSP nefriti için en önemli patogenetik mekanizma olarak düşünülmektedir. Purpurik döküntüler veya HSP nefritinin klinik olarak aktif olduğu fazlarda yüksek IgAIC düzeyleri saptanmıştır. Bununla birlikte IgAIC'nin böbrek tutulumu olan tüm hastalarda tespit edilememiş olması, diğer patogenetik mekanizmaların katılımını düşündürür. Özellikle nefrit bulunanlarda olmak üzere HSP hastalarının dolaşımındaki IgA molekülleri alfa-galaktozil kalıntıları, fibronektin, gluten kökenli moleküller, mezengiyal matriks glikoproteinleri veya endotelyal hücreler ile reaksiyona girer. Dolayısıyla, bu etkileşimlerin gerçek antijen-antikor reaksiyonları olmaktan ziyade dolaşımdaki IgA'nın, büyük kısmı glikoproteinler olmak üzere çeşitli moleküllere olan ilgisi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (2).

HSP'de, IgA antikorları olan IgA ANCA (Antinötröfilik sitoplazmik antikor) ve IgA AECA (Antiendotelial sitoplazmik antikor) da artmıştır (42).

IgA agregatları aynı zamanda mezengiyal hücrelerden çeşitli vazoaktif maddeler (prostaglandinler, tromboksan, lökotrienler, endotelin, PAF, nitrik oksit) veya kemokinlerin (monosit kemotaktik protein-1, IL-8) sentezini de uyarır (2). HSP'de Beşbaş ve arkadaşları tarafından immunohistokimyasal yöntemle deride bazal hücrelerde interlökin-1, interlökin-6 ve TNF-alfa'nın artmış ekspresyonu gösterilmiş ve bu sitokinlerin parakrin yolla vasküler endotel hücrelerine etki ederek, adezyon moleküllerini indükleyip, vasküler zedelenmeye neden olabilecekleri bildirilmiştir. (40).

HSP'li çocuklarda, muhtemelen sistemik immün yanıt aktivasyonunun sonucu olarak oksidatif streste artış bulguları saptanabilir (43). HSP nefriti bulunan hastalarda, mononükleer fagositlerin Fcγ, C3b ve Fn reseptör fonksiyonunda azalma bildirilmiştir (44).

Çok sayıda çalışma HLA Sınıf II gen polimorfizminin HSP için risk faktörü olabileceğine işaret eder. DRB1*01 ve DRB1*11 ile pozitif ilişkinin (%64'e karşılık kontrollerde %48) yanı sıra HLA DRB1*97 ile negatif ilişki varlığı bir İtalyan kohortunda bildirilmiştir (45). Japon çocuklarda DQA1*0301 de bir artış saptanmıştır. Beyazlarda ve Japon hastalarda homozigot C4A veya C4B-null fenotipinin sıklığında bir artış saptamıştır (46).

Histopatolojik olarak bu hastalığın arterioller, venüller ve kapillerlerin IgA aracılı bir vasküliti olduğu düşünülmektedir (33). Tutulan damarda ve çevresinde ödem, iltihabi hücre infiltrasyonu, nükleer artıklar, şişmiş kollajen fibriller, fibrinoid nekroz gözlenir. Kapiller ve venüllerin içinde trombüsler gözlenmektedir (32,47).

HSP nefriti izole mezengiyal proliferasyondan fokal ve segmental proliferasyon veya şiddetli kresentik glomerülonefrite dek değişen farklı derecelerde hiperselülerite ile birlikte mezengiyal hasar ile karakterizedir. Işık mikroskop incelemeleri glomerüler tutulumun tipi ve şiddeti anlamında hastadan hastaya ve aynı zamanda aynı biyopsideki glomerülden glomerüle oldukça geniş bir yelpaze sergiler. HSP nefriti sınıflaması çoğunlukla proliferatif lezyonların şiddetine dayanır. Polimorfonükleer hücreler şiddetli bir şekilde glomerül yumağını infiltre edebilir. Glomerülün segmental nekrozu sıklıkla başlangıçtan beri vardır. İntrakapiller glomerülerde trombüs saptanabilir (2).

Işık mikroskopisinde belirgin fokal değişiklikler olmasına rağmen immunfloresan incelemede genellikle yaygın tutulum gözlenir (5). İmmünofloresan incelemelerde, damar duvarlarında granüler IgA, C3, fibrin, IgG, properdin ve IgM içeren yaygın glomerüler depolanmalar ortaya çıkmaktadır (25,33).

Elektron mikroskopunda ise mezengiyumda değişen derecelerde hiperplazi bulunan durumlarda elektron yoğun birikimler saptanabilir. Elektron yoğun materyal genellikle subendotelyal ve daha nadiren de subepitelyaldir (2).

Böbrek biyopsi bulguları "Çocuklarda Böbrek Hastalıkları Uluslararası Çalışması" (ISKDC) grubunun morfolojik sınıflamasına göre 6 evrede tanımlanır (48).

Tablo-2.1: Böbrek biyopsi bulguları "Çocuklarda Böbrek Hastalıkları Uluslararası Çalışması" (ISKDC) grubunun morfolojik sınıflaması

EVRE I	Minimal glomerüler değişiklikler
EVRE II	Mesangiyal proliferasyon
EVRE IIIA	Fokal proliferasyon veya skleroz < %50 kresent
EVRE IIIB	Diffüz proliferasyon veya skleroz < %50 kresnt
EVRE IVA	Fokal proliferasyon veya skleroz %50 – 75 kresent
EVRE IVB	Diffüz proliferasyon veya skleroz %50 – 75 kresent
EVRE VA	Fokal proliferasyon veya skleroz > %75 kresent
EVRE VB	Diffüz proliferasyon veya skleroz >% 75 kresent
EVRE VI	Membranoproliferatif glomerülonefrit

Klinik Bulgular

HSP akut başlayabilir, birkaç belirti aynı anda belirebilir veya birkaç hafta veya ay içinde belirtiler birbiri ardına eklenebilir. Hafif ateş ve yorgunluk etkilenen çocukların yarısından fazlasında mevcuttur. HSP'de görülen döküntü ve klinik semptomlar deri, gastrointestinal sistem ve böbreklerin akut küçük damar vaskülitinin sonucudur (33). HSP klinik olarak tanı alır. Nadiren biyopsi ile tanının doğrulanmasına gereksinim duyulmaktadır. Purpurası olan ve trombosit sayısı normal olan çocuklarda öncelikle HSP'den şüphelenilmelidir. Klinik bulgular yaşla değişiklik göstermektedir. Örneğin böbrek tutulumu iki yaşından küçük çocuklarda büyüklere göre daha nadirdir, ancak bu yaş grubunda cilt altı ödem daha sık gözlenmekedir. İki yaşın altında böbrek tutulumu %23, gastrointestinal tutulum %29, artrit %56, saçlı deri ödemi %59, diğer doku ödemleri %71 olarak bildirilirken, iki yaşın üzerinde bu değerler böbrek için %43, gastrointestinal sistem için %75, artrit için %73, saçlı deri ödemi için %19, diğer doku ödemleri için %51 olarak bildirilmiştir. HSP olguların çoğunda monofazik (%80), az bir kısmında da polifazik (%10-20) ve kronik (%5) bir gidiş gösterir (49).

Cilt Bulguları

Cilt döküntüleri, hemen hemen hastaların tamamına yakınında görülmektedir. Olguların yarısında ise tek bir bulgu olarak gözlenebilmektedir. Klasik lezyonlar başlangıçta pembe, basmakla solan makülopapüler döküntü tarzındadır. Daha sonra basmakla kaybolmayan peteşi ve palpabl purpuraya dönüşür. Purpurik alanlar kırmızıdan mora doğru renk değiştirir. Döküntüler 3-4 gün içinde solar, yerlerinde gelişen koyu kahverengi lekeler 10-15 gün kadar devam eder. Lezyonlar gruplar halinde olma eğilimindedir. Bazı hastalarda yeni döküntüler 3-4 aya kadar ortaya çıkabilir. Bazen lezyonlar peteşiyel, ürtikeryal, büllöz özellik gösterebilir. Büller bir alanda birleşerek yüzeyel ülserler oluşturabilir. Ciddi vakalarda hemorajik purpura ve nekrotik lezyonlar ön planda olabilir (24,33,50). Tipik lezyonlar simetrik olarak kol ve bacakların ekstansör yüzünde ve gluteal bölgede bulunur. Fakat üst ekstremite, gövde ve yüzde de tutulum görülebilir. Lezyonların dağılımı yer çekimiyle ilgilidir. Sıklıkla çorap ve bel çevresi gibi baskıya maruz kalan bölgelerde görülür (50).

Çocukların %10'dan azında döküntülerin rekürrensi bir yıla kadar sürebilir ve seyrek olarak ilk ataktan sonra birkaç yıl boyunca zaman zaman nüks edebilir. Cilt damarlarında oluşan hasar nedeniyle döküntüden önce lokal anjioödem ortaya çıkabilir. Ödem el ve ayak sırtında, omurga üzerinde, göz kapağı, dudaklar, saçlı deri ve skrotumda belirgindir (33). Lezyonlar kaşıntılı değildir (5).

Eklem Bulguları

Artralji veya artrit ikinci sıklıkta karşılaşılan semptomlardandır. HSP'li çocukların %25'inde artrit veya artralji döküntüden önce ortaya çıkabilir (24). Eklem ağrısı, şişlik veya hassasiyet vakaların %70'inde akut dönemde saptanmaktadır. Eklem tutulumu genellikle oligoartikülerdir. Diz, dirsek, el ve ayak bileği gibi büyük eklemlerde periartiküler ödem ve ağrıya sebep olur. Ödem seröz sıvı şeklindedir. Eklem tutulumu geçicidir ve kalıcı hasar görülmez, birkaç gün ile birkaç hafta içinde geçer, fakat hastalığın aktif fazında tekrarlayabilir (2,33,50).

Gastrointestinal Sistem Bulguları

Gastrointestinal semptom ve bulgular olguların %50-70'inde rapor edilmiştir (51). Karın ağrısı GİS tutulumunda en sık görülen semptomdur ve GİS tutulumu olan olguların %80'inden fazlasında mevcuttur. Kolik tarzdadır ve çoğunlukla kusma da eşlik eder. Ağrının sebebi, mezenterik arterlerin vaskülitine bağlı bağırsak duvarı ödemi ile subserozal ve submukozal kanamadır. Diğer semptomlar; bulantı, ishal, hematemez, melena ve hematokezyadır. Dışkıda gizli kanamadan masif GİS kanamasına kadar klinik değişebilmektedir (52,53).

Gizli veya daha az sıklıkla belirgin kanama GİS tutulumu olan hastaların yaklaşık %18-52'sinde bildirilmiştir (54).

Kanama belirgin ise hematokezyadan çok melena şeklindedir ve karın ağrısı olmadan tek başına nadirdir (34). Ciddi GİS komplikasyonları; intestinal iskemi ve infarktüsü, ileus, perforasyon, ince bağırsak obstrüksiyonu ve invajinasyonu içermektedir. Diğer nadir komplikasyonları ise iskemik kolanjiopati, bilier siroz, enteroenterik fistül, safra yollarının iskemik nekrozu, özofagial stenoz, geç ileal striktür ve pankreatitdir (55).

HSP'de nadir görülen komplikasyonlarından biri de protein kaybettiren enteropatidir ve genellikle daha büyük hastalarda görülür (56). Karın ağrısının aniden şiddetlenmesi durumunda invajinasyon, bağırsak nekrozu, perforasyon, pankreatit veya safra kesesi hidropsu düşünülmelidir (49).

GİS semptomları genelde deri bulgularını izlerse de; %14-36 vakada GİS semptomları tipik purpurik döküntülerden önce gözlenmekte ve akut batını taklit ederek gereksiz laporotomilere neden olmaktadır (57). Ultrosonografik olarak peritoneal sıvı, büyümüş mezenkimal lenf bezleri, bağırsak duvarında kanama ve ödem saptanması akut karın ağrısı için gereksiz laparotomileri önleyebilir (33). Cerrahi komplikasyonlar erişkin ve 3 yaşın altındaki çocuklarda daha nadir görülmektedir. Gastrointestinal tutulumu olan hastalardaki en sık cerrahi komplikasyon invajinasyondur. Özellikle ileal bölgede perforasyon, invajinasyonu olan vakalarda daha sık olmak üzere steroid tedavisi alan hastalarda da görülebilmektedir. İnvajinasyonun ise steroid tedavisi ile görülme sıklığının azaldığı kabul edilmektedir (58). İnvajinasyon 5-7 yaş arası çocuklarda daha sıktır ve % 4.6

sıklıkla görülür. En sık ince bağırsakta gözlenir (%58). Fizik muayenede sağ alt kadranın boş olması ve çilek jölesi gibi dışkılama ile tanınabilir. Özellikle şiddetli ve uzun süren karın ağrısı durumunda invajinasyondan şüphelenilmelidir. İnvajinasyon sonucu tam obstrüksiyon, yaygın bağırsak nekrozu ile beraber perforasyon gelişebilir (33,57). İnvajinasyon tanısında ultrasonografinin yeri önemlidir. Ultrasonografi ile bağırsak tutulumu ve bağırsak perforasyonu gibi komplikasyonlar da direkt olarak, objektif ve noninvaziv olarak görülebilir. Ultrasonografik değerlendirme genellikle kalınlaşmış bağırsak duvarını, dilate bağırsak anslarını ve azalmış peristalsizmi gösterir (59). HSP'li hastalarda GİS tutulumunun tanısında birçok araştırmacı baslangıçta karın ultrasonografisini yeterli görmektedir. Endoskopi ve biyopsi, doppler ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans ise daha çok ultrasonografide patoloji saptanan hastalarda önerilmektedir (58). Endoskopi, kolonoskopi ve cerrahi eksplorasyon ile ince ve kalın bağırsakların mukozal ve serozal yüzden direk izlenmesi mümkün olur. HSP'de ince bağırsakların serozal görünümü inflamatuar bağırsak hastalığındakine benzerdir (60). Endoskopik olarak; gastrit, duodenit, ülserasyon ve purpura tespit edilebilir ve özellikle bu bulgular duodenumun ikinci kısmında gözlenir. İntestinal biyopsi damar submukozasında IgA depolanması ve lökositoklastik vasküliti göstermektedir (2).

Üst gastrointestinal sistem tutulumu HSP'de daha az görülmektedir. Diffüz özofajit veya gastrit gelişerek bulantı, epigastrik yanma şikayetlerine neden olabilmektedir. Endoskopik incelemede mukozal erozyon görülür. Bu bulgular gastrik asit salgısında artış olmadığı için antiasitlerle giderilemez (28). İntraabdominal komplikasyonların erken tanınması ve tedavisi mortaliteyi %40'lardan sıfırlara indirmektedir (57).

Böbrek Tutulumu

HSP'de böbrek tutulumu sıklığı literatürde % 20 ile % 100 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir ve olguların % 80'inde böbrek tutulumu hastalığın ilk 4 haftasında ortaya çıkmaktadır (30,61).

Renal bulgular izole mikroskopik hematüri, proteinüri, makroskopik hematüri, hipertansiyon, nefrotik sendrom, hızlı ilerleyen glomerülonefrit ve akut veya kronik böbrek yetersizliği şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Mikroskopik veya makroskopik

hematüri en yaygın renal semptomdur. Proteinüri genellikle hematüri ile, nadiren de hematüriden bağımsız olarak görülür. HSP nefriti birçok vakada spontan olarak geriler. Renal tutulumu IgA nefropatisi ile benzerdir. Renal tutulum HSP'de mortalite ve morbiditenin en önemli prognostik faktörüdür. Birçok hastada renal tutulum cilt belirtilerinin ortaya çıkmasından sonraki 3 ay içinde gelişmesine rağmen, hastalık aylar sonra da gelişebileceği için idrar tahlilleri bir yıl boyunca takip edilmelidir. Çok az çocukta yıllar sonra bile tekrarlayan ataklar sonucunda nefrit gelişebilmektedir (2,38,52).

Bununla birlikte bazı hastalarda progresif glomerülonefrit gelişebilir ve persistant proteinürisi olanlarda bu risk en yüksektir (62).

Renal hastalık birçok hastada kendiliğinden geriler ve vaskülit semptomlarının kaybolması ile birlikte iyileşir. Renal tutulumu olan hastaların %5-15'inde hastalık kronikleşir. Glomerüllerdeki kresent oluşumuna bağlı olarak gelişen değişik derecelerde böbrek yetersizliği mevcuttur. HSP nefritinde mikroskopik hematüri birkaç günde kaybolabilir veya birkaç hafta sürebilir. İzole hematürisi ve 1gr/günden az proteinürisi olan HSP olgularının çoğu tam iyileşme gösterir (28).

HSP'de renal sebeplere bağlı mortalite %1-3'tür (5). HSP'de böbrek biyopsisi proteinürinin nefrotik düzeye ulaşacak biçimde süreklilik göstermesi ve böbrek fonksiyonlarında bozulma durumlarında önerilmektedir. Bununla birlikte, geçici mikroskopik hematüride bile histopatolojide glomerüllerde fokal proliferatif değişiklikler gözlendiği rapor edilmiştir (61).

Mikroskopik hematürinin bazı olgularda aylar boyu devam edebileceği, purpurik cilt lezyonlarının tekrarlaması veya üst solunum yolu enfeksiyonları ile relaps gösterebileceği bildirilmiştir (63). Hastanın 7 yaşından büyük olması, purpurik döküntülerin bir ayın üzerinde devam etmesi, ciddi GİS ataklarının gelişmesi ve FXIII aktivitesi düşüklüğü nefrit gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (30,64).

Kalıcı böbrek hastalığı olguların sadece % 1'inde saptanabilmektedir ve %0.1 olguda hastalık son dönem böbrek yetersizliğine ilerleyebilmektedir (33). Avrupa'da renal replasman tedavisi uygulanan hastaların %1,7'sinde nedenin HSP olduğu gösterilmiştir (65).

HSP'de renal tutulum olsun ya da olmasın hipertansiyon, hafif düzeyden hipertansif ensefalopatiye kadar geniş bir tabloda gözlenebilmektedir (66).

Diğer klinik bulgular

HSP serebral vaskülite neden olarak konvülsiyon, kore ve görme kaybına neden olabilmektedir (2). Baş ağrısı, davranış bozuklukları, fokal defisit HSP'nin santral sinir sistemi bulguları arasında yer alır. Mononöropatiler periferik sinir lezyonları olarak ortaya çıkabilir (33,50). HSP'de beyin kanaması ve buna bağlı ciddi komplikasyonlar da görülebilmektedir (67).

Böbrek dışı genitoüriner sistem tutulumu döküntülerden önce ortaya çıkabilir. Skrotal damarların kanaması ve enflamasyona sekonder akut skrotal şişlik, %2-35 gibi değişen oranlarda tanımlanmıştır. Skrotal ödem tanısı ile spermatik kordonun torsiyonunun ayırt edilmesi, özellikle döküntülerin henüz çıkmadığı HSP'nin başlangıç döneminde çok güç olabilir. HSP'de testis torsiyonu son derece nadirdir. Testis torsiyonu tanısı konulursa acil cerrahi müdahale gerekir (24). Altı yaşındaki bir çocukta priapism rapor edilmiştir (68).

HSP'de nadir olarak üreter de tutulmaktadır. Bu hastalar genellikle yan ağrısıyla başvururlar. Nekrotizan vaskülite bağlı üreteral lezyon sonucu üreteral darlık gelişebilir. Bu hastalardaki üreter stenozu genellikle cerrahi düzeltmeyi gerektirmektedir (2,69).

HSP'de akciğer tutulumu nadirdir. Pulmoner vaskülite bağlı olarak akciğer kanaması ve interstisyel akciğer hastalığı görülmektedir. Ağır akciğer kanaması ile seyreden ve hatta ölümle sonuçlanan HSP olguları da bildirilmiştir. Yapılan immünokimyasal çalışmalar sonucu alveolar septalarda IgA birikimleri saptanmıştır (70). Akciğer kanaması klinik olarak hemoptizi şeklinde kendini gösterir. HSP'li çocukların çoğunda hastalığın aktif döneminde akciğer difüzyon kapasitesinin bozulduğu izlenmiştir. Difüzyon kapasitesinin azalmasına rağmen, hastalar çoğu kez asemptomatiktir. Bu azalma, hastalığın aktif dönemi kaybolduktan sonra normale dönmektedir (71). Ayrıca HSP'de nadir olarak plevral efüzyonda gözlenebilmektedir (62).

HSP'de ödem gözlenebilir. Genellikle lokal tarzdadır. Bu hastalarda plazma albümin değeri normaldir. Ödemin nedeni vaskülite sekonder gelişen küçük damar permeabilite değişikliği olabileceği düşünülmektedir. Ödem periorbital, dudak, skalp, perine, eklemlerin çevresi ile el ve ayak sırtı şeklinde dağılım gösterir. Özellikle 2 yaşın altında sık rastlanan bir bulgudur. Bununla birlikte, nefrotik sendrom veya protein kaybettiren enteropatinin bir özelliği olarak hipopoproteinemik ödem gözlenebilir (1,32,33).

Seyrek olarak hepatosplenomegali ve lenfadenopati hastalığın aktif döneminde görülebilir. Göz ve kalp tutulumu, romatoid nodüller, pankreatit, intramüsküler kanama, adrenal kanama olabileceği de bildirilmektedir (2,33). Koroner vaskülit sonucu miyokard infarktüsü de görülebilir (72). Solid tümörler ve hematolojik malign hastalıklar da HSP ile birlikte görülebilmektedir (73).

Laboratuvar Bulguları

HSP tanısı klinik özelliklere dayanmaktadır. Hastalığın tanı koydurucu laboratuvar bulgusu yoktur. Ancak ayırıcı tanı için laboratuvar incelemeleri gerekli olabilir. Tam kan sayımında orta derecede lökositoz ve sola kayma görülebilir. Bazen lökosit sayısı normal de bulunabilir. Eozinofili görülebilir. Eğer kanama yoksa hemoglobin ve hematokrit değerleri normaldir (74). Trombosit sayısı, kanama ve pıhtılaşma zamanı normaldir (5). GİS kanaması olan olguların çoğunda trombositoz saptanmaktadır. Trombositozun nedeni tam açıklanamamıştır. Akut inflamasyonun bir göstergesi olduğu veya GİS kanamasına sekonder olarak ortaya çıktığı ve eritrosit sedimantasyon hızındaki (ESH) artış ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte trombositozun GİS kanamasıyla ilişkisinin olmadığını belirten yayınlar da vardır (27,34). Anemi akut GİS kanamasına veya kronik kanamaya bağlıdır. ESH değişken olmakla birlikte sıklıkla yüksektir. Romatoid faktör, ANA ve ANCA hastalarda negatif saptanmaktadır. Antikardiolipin ve antifosfolipid antikorlar pozitif bulunabilir ve bunun intravasküler koagülasyona katkısı olduğu düşünülmektedir (33). Gastrointestinal kanaması olan olgularda lökositoz ve CRP yüksekliğinin de daha sık olduğu bildirilmiştir (31). Fibrin stabilizan faktör (faktör 13) seviyesinin hastalığın akut fazında azaldığı rapor edilmiştir (75). HSP'li hastalarda Von

Willebrand faktör yüksek konsantrasyonlarda saptanmıştır. Von Willebrand faktör endotelde sentezlenip salgılanır ve HSP'li hastalarda bu yükseklik endotel hasarına bağlıdır. Von Willebrand faktörün yüksek konsantrasyonlarda olması ile hastalığın aktivitesi arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. (76-78). Özellikle hastalığın akut döneminde çocukların yaklaşık %70 'inde serum IgA düzeyi artmıştır. Hastalık remisyona girdiğinde serum IgA düzeyi normale döner, ancak nefriti olanlarda 12 ay kadar yüksek kalabilir (79,80).

HSP'de ASO, antideoksiribonükleaz serum seviyeleri hastaların üçte birinde artmıştır ama kontrol grubundan farklı değildir. Serum IgG, IgM ve IgD değerleri genellikle normaldir. HSP'de nefrit gelişmesinden bağımsız olarak IgA immün kompleksleri yüksek bulunur. IgA kompleksleri komplemanı alternatif yoldan aktive eder. Serum C3 ve C4 düzeyi normaldir (5). HSP'de kusma yoksa elektrolit bozukluğu genellikle gözlenmez. Böbrek tutulumu olan olgularda üre ve kreatinin düzeyleri yükselebilir. Bunun dışında genellikle normaldir (28).

İdrar incelemesinde en sık görülen bulgu mikroskopik hematüri ve proteinüridir (5). Etyolojiyi aydınlatmak açısından boğaz kültürü ve serolojik tetkikler yapılabilir. Boğaz kültüründe beta hemolitik streptokokların görülmesi %5-30 olarak yayınlanmıştır (32).

HSP gelişen tüm olgularda idrar analizi, serum kreatinin seviyesi ve arteriyel kan basıncı değerlendirilmeli ve hastalığın aktif olduğu dönem boyunca en az yedi gün idrar analizi yapılmalıdır. Nefrit bulguları olmayan olgularda diğer bütün semptomlar geriledikten sonra en az 3 ay boyunca ayda bir kez idrar analizi tekrarlanmalıdır. Nefrit gelişen tüm olgularda bulgular düzelene kadar düzenli olarak kan basıncı ve serum kreatinin seviyesi değerlendirilmelidir (34).

HSP'li hastaların çoğunda prostasiklin aktivitesinin azaldığı ve bir kısım hastada inhibitör aktivite geliştiği görülmüştür. Pek çok hastada plazma prostasiklin metabolitleri azalmış ancak serum tromboksan A2 metabolitlerlerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. HSP ve IgA nefropatisinin patogenezinde azalmış prostaglandin I_2 sentezinin rolü olduğu düşünülmektedir (5,81).

Hastaların yarısında dışkıda gizli kan pozitifliği gözlenir. Belirgin kanama olguların %5'inde gözlenir (49). Tüm hastalarda dışkıda gizli kan varlığı araştırılmalıdır.

Komplikasyonları tanımak için yapılan rutin laboratuvar incelemelerine ek olarak, hastalığın seyrine göre tanıya yönelik daha spesifik incelemeler yapılmalıdır. HSP'li hastalarda perforasyon tanısında direk abdominal grafinin önemli yeri vardır (59). Baryumlu kontrast radyografi ile mukozal kıvrımlarda kalınlaşma, bağırsak anslarının birbirinden ayrılması ve dolum defektleri gösterilebilir (82). HSP'de küçük damarların vasküliti sonucu oluşan subserozal ve submukozal ödem ile hemorajik infiltrasyon GİS duvarında kalınlaşmaya neden olmaktadır (83). Bu nedenle HSP'de GİS tutulumunu göstermede noninvaziv bir yöntem olan USG özellikle önerilmektedir. USG ile bağırsak duvarında kalınlaşma, dilatasyon, hipomotilite ve intramural kanama gösterilebilmektedir Bu yöntemle ayrıca invajinasyon, perforasyon, obstrüksiyon, bağırsak iskemi ve infarktı gibi komplikasyonlar da kolaylıkla saptanabilmektedir (84). Bilgisayarlı tomografide ise invajinasyon ve çoğunlukla jejenum ve ileumu kapsayan asimetrik bağırsak duvar kalınlaşması görülebilmektedir (85).

HSP'de üst GİS endoskopisinin GİS tutulumunun tanı ve tedavinin yönlendirilmesinde yararlı olduğu bildirilmektedir (86). Endoskopi sayesinde karın ağrısı nedeniyle başvuran HSP'li olgularda deri döküntüleri başlamadan önce bile GİS'deki vaskülitik değişiklikler gösterilebilmektedir. Endoskopi ile saptanan değişikliklerin mide ve duodenumda görülen mukozal vaskülit, ülser, purpura ve peteşiler olduğu belirtilmektedir. Özellikle duodenumun ikinci kısmında görülen mukozal lezyonların HSP'ye özgü olduğu ve bu bulgunun deri döküntüsü olmayan olgularda tanıya yardımcı olabileceği de vurgulanmaktadır (84). Skrotal tutulum süphesinde doppler USG yada sintigrafik görüntüleme planlanmalıdır (87). Ciddi nörolojik bulgular varlığında ileri görüntüleme yapılmalıdır (88).

Tanı

1990 yılında Amerikan Romatoloji Birliği tarafından HSP tanı kriterleri öne sürülmüştür.

Henoch-Schönlein purpurası tanı kriterleri

1. Trombositopeni ile birlikte olmayan palpabl purpura
2. Başlangıç yaşının 20 yaşından küçük olması
3. Bağırsak anjinası, iskemisi (özellikle yemeklerden sonra belirginleşen karın ağrısı veya kanlı ishali de içeren bağırsak vaskülitinin saptanması).
4. Doku biyopsisinde arteriyol veya venül duvarlarında granülosit birikimini gösteren histolojik bulgular (lökositoklastik vaskülit).

Bir hastada dört kriterden en az ikisi bulunuyorsa HSP tanısı konulabileceği bildirilmiştir. İki veya daha fazla kriterin varlığı, tanı koymada %87,1 oranında duyarlı, %87,7 oranında özgündür. Çocuklarda HSP tanısı koyabilmek için deri biyopsisi nadiren gereklidir. Fakat yetişkinlerde gerekli olabilmektedir (74).

EULAR/PRES (European League against Rheumatism/Paediatric Rheumatology European Society) tarafından 2005 yılında yeni tanı kriterleri yayınlandı. Bu kriterler; palpabl purpura varlığında aşağıda sayılan diğer dört kriterden en az birisinin birlikte olması

1. Karın ağrısı,
2. Artrit/artralji,
3. Renal tutulum (hematüri ve/veya proteinüri),
4. Biyopside IgA birikimlerinin görülmesi. (89).

Ayırıcı Tanı

HSP genellikle fizik muayene ve anamnezle tanınabilmektedir (50). Ayırıcı tanısında purpura, artrit, akut karın ağrısı ve hematüri yapabilecek tüm hastalıklar gelmelidir. Klinik bulguların hepsinin bir arada olmadığı durumlarda veya çoklu sistem tutulumunda tanı zorlaşabilir (90). HSP; idiyopatik trombositopenik purpura, meningokoksemi, akut poststreptokoksik glomerülonefrit, sistemik lupus eritematozus, poliarteritis nodoza, Wegener granulomatozis, juvenil idiyopatik artrit, akut romatizmal ateş, hırpalanmış çocuk, ilaç reaksiyonları, bakteriyel endokardit,

akut batın, kayalık dağlar benekli humması ve diğer tip vaskülitlerden ayırt edilmelidir (1,5,32,33,50).

HSP' nin ayrıca Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ve inflamatuar bağırsak hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklardan da ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bir çalışmada FMF'li hastaların %5 inde HSP geliştiği gösterilmiştir (62).

Tedavi

HSP sıklıkla kendi kendine düzelebilen bir hastalıktır. Çoğu zaman tedaviye gerek duyulmaz. Hastalığın spesifik bir tedavisi yoktur. Destekleyici tedavi önemlidir. Hastalığın akut fazında yatak istirahati ve uygun hidrasyon sağlanmalıdır (50). Hastalığa bir enfeksiyon neden olmuşsa, mevcut enfeksiyon tedavi edilmelidir. Neden allerjense hasta bundan uzak tutulmalıdır (28).

Alt ekstremite ödemi için aşırı hareket kısıtlanır ve yüksekte tutma önerilir. Eğer skrotal ödem varsa skrotum elevasyonu ve soğuk uygulama ağrıyı azaltır (36). Şiddetli kaşıntı olduğu zaman ve anjionörotik ödem geliştiği durumlarda antihistaminikler kullanılabilir (28).

HSP'li çocuklarda, eklem ağrısı ve enflamasyonu azaltmak için analjezik veya non-steroid antienflamatuar ilaçlar sıklıkla tedavide uygulanırlar. Şiddetli karın ağrılarında sıklıkla steroid uygulansa da bu tedavinin etkinliği kanıtlanmamıştır. Çok sayıda olgu sunumunda karın ağrısı, melena ve ağır kanamanın steroid uygulaması ile gerilediği bildirilmiştir. Ancak bu gözlemleri destekleyen plasebo kontrollu bir çalışma mevcut değildir (91). Huber ve arkadaşları (92) plasebo kontrollü çalışmalarında erken prednizolon kullanımının renal tutulum riskini ve GİS komplikasyonlarını azaltmadığını, hatta invajinasyon bulgularını maskeleyeceğini, bu nedenle de komplikasyonsuz HSP olgularında erken steroid kullanımından kaçınmak gerektiğini rapor etmişlerdir.

Nefrotik sınırda proteinüri veya biyopside majör ekstrakapiller proliferasyonu bulunan çocuklarda kortikosteroidler (intravenöz puls veya oral), immünsupresif ilaçlar (siklofosfamid veya azatiyopürin) kombinasyonunun, bazı durumlarda antikoagülasyon ile birlikte kullanıldığı kontrolsüz çalışmaların analizi, agresif tedavi

rejimlerinin kronik böbrek yetmezliğine ilerleme hızını azalttığı sonucuna varılmasına olanak sağlamıştır. Bununla birlikte bu tedaviler hastalığın erken döneminde kresentler fibrotik hale gelmeden önce başlatılmalıdır. Bu geç evrede, tedavi etkisizdir. Ayrıca nefrotik sınırda proteinürisi olan olgularda steroidler ile birlikte siklosporin A kullanımı proteinüriyi azaltmakta ve kontrol böbrek biyopsilerinde düzelme sağlamaktadır. İmmünglobulin infüzyonları ile de şiddetli proteinürisi olan hastalarda proteinüride azalma ve böbrek histolojisinde iyileşme sağlandığı bildirilmiştir. Tekrarlayan nekrotizan purpuraları veya şiddetli karın ağrısı olan hastalarda da intravenöz Immünglobulin infüzyonları ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir (2).

Ağır seyirli HSP olgularında, steroide yanıt alınamayan olgularda plazmaferez tedavisinden çok iyi sonuçlar elde edilmiştir (93).

İnvajinasyon geliştiğinde baryumlu lavman ile veya cerrahi yöntemle redüksiyon sağlanabilir. Obstrüksiyon, perforasyon ve nekroz için rezeksiyon düşünülebilir. Oral veya intravenöz (IV) kortikosteroidin 1-2 mg/kg/gün dozunda kullanılması GİS ve santral sinir sistemi komplikasyonlarını dramatik olarak iyileştirir. HSP nefritinin şiddetli olduğu durumlarda, trombotik olayların varlığında ve antikardiolipin ve antiposfolipid antikor pozitifliğinde antikoagülanlar ve antitrombotikler kullanılabilir (33). Faktör XIII verilmesinin özellikle gastrointestinal tutulumu olanlarda faydalı olabileceği belirtilmektedir (28,33). Lökositoferez gibi yeni tedaviler hem prednizolon, hem de intravenöz immünglobulin tedavilerine dirençli HSP olgularının tedavisinde başarı ile denenmiştir (2).

Hastalığın gidişi ve prognozu

HSP kendi kendini sınırlayan, böbrek tutulumu olan hastaların dışında çoğunda herhangi bir klinik sekel göstermeyen bir hastalıktır. Çoğu hastada klinik bulgular, ortalama 4 hafta içinde hiçbir sekel bırakmadan düzelir (34). Hastaların % 50'sinde birkaç yıl sonraya kadar tekrarlamalar görülebilir (38). Tekrarlamalar hastalığın başlangıcından sonraki ilk altı ay içinde daha sık gözlenir ve böbrek tutulumu olan hastalarda daha sıktır (85). Özellikle ilk 6 hafta içinde purpurik deri döküntüleri tekrarlayabilir ve bu prognozu olumsuz yönde etkilemez. Ancak ağır döküntülerle

giden ve ağır gastrointestinal tutulumu olan hastalarda nefritin eşlik etme ihtimali artar (28).

Hastalığın gidişatı sırasında invajinasyon ve perforasyon gibi akut karın tablosu gözlenebilir. İnvajinasyon gelişen hastalarda operasyon sonrası mortalite %20 iken, operasyona alınmayan hastalarda mortalitenin %50 olduğu saptanmıştır (94). HSP'nin cerrahi müdahale gerektirebilen, hayati tehlike oluşturan komplikasyonları; invajinasyon, masif GIS kanaması, intestinal obstruksiyon, bağırsak infarktı, nekroz ve perforasyonu, safra kesesi hidropsu, pankreatittir (82).

Hastalık 7 yaş altında daha iyi bir prognoza sahiptir. Küçük çocuklarda hastalık daha kısa sürer ve daha az oranda tekrarlar. Hastalığın tekrarı sıklıkla döküntü ve karın ağrısı şeklinde olur. Genellikle ilk atağı taklit eder ve daha hafif klinik bulgular görülerek daha kısa sürede sonlanır. Tekrar atakları kendiliğinden veya solunum yolu enfeksiyonlarını takiben ortaya çıkabilmektedir. Tekrarlarda eklem bulguları ve hematüri nadiren olabilmektedir (1,27,32). HSP'de prognozu etkileyen en önemli etkenlerden birinin başlangıçtaki böbrek tutulumu bulguları olduğu ileri sürülmüştür. Yirmi yıllık izlemde, böbrek tutulumu olan olguların %20'sinde kronik böbrek yetmezliği geliştiğinin saptandığı bir çalışmaya göre, başlangıçta yalnızca mikroskopik hematürisi olan olguların %5'inde, nefrotik düzeye varmayan proteinüri veya nefritik sendromlu olguların %15'inde, nefrotik sendromluların %40'ında, nefritik ve nefrotik sendromun birlikte olduğu olguların %50'sinde son dönem böbrek yetmezliği saptanmıştır (65).

Hastaların küçük bir yüzdesinde erken safhada ciddi böbrek, gastrointestinal ve merkezi sinir sistemi tutulumuna bağlı olarak ölüm görülebilir. Uzun dönemde mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli faktör böbrek tutulumudur (33).

Hastalığın ilk ayında anormal idrar bulguları olan hastaların %50'sinde 3 ay sonunda, %10-20'sinde 2 yıl sonunda anormallik devam etmektedir. Ek olarak ilk ay idrar bulguları normal olan hastaların %2-5'inin 2 yıl sonunda idrar bulguları patolojik saptanır (5). HSP'de renal sebeplere bağlı mortalite %1-3'tür. Sadece mikroskopik hematüri saptanan vakalar tamamen 2 yıl içerisinde düzelir. Nefritik ve nefrotik sendrom bulguları olan hastalarda iki yıl sonra %40 oranında normal böbrek

fonksiyonları sağlanırken, %20 hastada minör ve kalan hastalarda ciddi böbrek yetersizliği saptanır. (5).

Hastalığın en önemli prognostik göstergesi patolojik süreçtir. Çoğunlukla şiddetli histolojik lezyonların varlığını öngören klinik özellik, klinik tablonun böbrek fonksiyonu bozukluğu ile başlamasıdır, çünkü şiddetli akut nefritik sendromu ve şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan çocukların %62'sinde kresentler tespit edilebilir (2).

Daha az olarak pulmoner kanamaya bağlı ölümler bildirilmiştir (95).

HSP'li çocuklarda Ailesel Akdeniz Ateşi hatalığı görülme sıklığı genel topluma göre belirgin olarak artmıştır (96).

HELİCOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONU

Helicobacter pylori (Hp) enfeksiyonu şu an dünyada en yaygın olduğu kabul edilen kronik enfeksiyondur. Prevalansı yaşa ve ülkeye bağlı olarak değişebilir. Ülkemizde prevalansı %60-84 düzeyindedir. Hp en önemli gastrik patojenlerden biridir. Bu gram negatif spiral bakteri ile oluşan enfeksiyonun kronik aktif gastrit, duodenal ülser, gastrik ülser, hipertrofik gastropati, gastrik adenokarsinoma ve gastrik MALT lenfoma ile bağlantılı olduğu bilinmektedir (13).

Tarihçe

İlk kez 1982'de iki patolog Marshall ve Waren kronik gastritli bir hastanın gastrik mukozasından spiral bir mikroorganizma soyutlamışlar, böylece bakteri ve peptik ülser ilişkisini gün ışığına çıkarmışlardır. Bu mikroorganizmaya başlangıçta *Campylobacter* cinsine olan benzerliğinden dolayı "Campylobacter-like organism" adı verilmiş, daha sonra sırasıyla Campylobacter pyloridis ve Campylobacter pylori olarak adlandırılmış, yapılan genotipik ve fenotipik araştırmalarla 1989'da ayrı bir cins olduğu kabul edilerek Helicobacter pylori adını almıştır (97).

Mikrobiyoloji

Helicobacter pylori küçük (0.5-3µm), gram negatif, spiral, kıvrımlı, 4-6 flagellası olan hareketli bir bakteridir. Mikro-aerofilik ortamda 37 ^{o}C'de ürer. Kültürde üreyen bakteriler uyku (dormant) formu olarak da adlandırılan kokoit formdadır. Üreaz, katalaz ve oksidaz pozitiftir. Gelişen nokta mutasyonlar nedeniyle genetik olarak oldukça polimorfiktirler. Yapılan çalışmalarda bir kişinin farklı Hp suşları ile enfekte olabileceği gösterilmiştir (98). Hp suşlarının çoğu inflamasyon ve klinik ile ilişkisi kesin olarak gösterilmiş bazı sitokinler salgılarlar. Vacuolating cytotoxin (VacA), cytotoxin associated gene pathogeniticy Island (Cag-PAI) ve vacuolation in epithelial cells (IceA) gibi virülansla ilgili patojenite adacıklarına sahip oldukları belirlenmiştir (99).

Epidemiyoloji

Hp'nin prevalansı, geçiş yolları ve risk faktörlerine ilişkin yapılmış pek çok çalışma vardır. Yaş ve ülkelere göre prevalans değişiklik göstermektedir. Bazı ırk ve etnik gruplarda prevalansın daha fazla saptanması genetik yatkınlık olabileceğini düşündürmüş, ancak nedeni kesin olarak anlaşılamamıştır. Bakterilerin kolonizasyon oranlarının kadın ve erkeklerde benzer olduğu bildirilmiştir (100). Hp'nin doğal rezervuarı insandır. Oral-oral veya fekal-oral geçiş sözkonusu olabilmektedir. Fekal materyal ile kirlenmiş su ve besinlerin kaynak olabileceği düşünülmüş ise de, henüz doğada saptanmamıştır. Diş plaklarının rezervuar olduğuna dikkat çekilmektedir. İyi temizlenmemiş endoskoplar ile de insandan insana geçiş olmaktadır. Hp özellikle çocukların dışkılarından izole edilmiştir. Gelişmiş ülkelerde erişkinlerin yarısı, gelişmekte olan ülkelerde ise toplumun % 80-90'ı bu bakteri ile enfekte olmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon etkeni yaşamın ilk yıllarında alınmakta ve hayat boyu devam etmektedir. Bu ülkelerde nüfusun %80'i 20 yaşına kadar enfekte olmaktadır. Türkiye'de de durum benzerdir. Gelişmiş ülkelerde ise enfeksiyon oranı 20 yaşına kadar % 10, 60 yaşın üzerinde % 50-60'dır. Tüm bilgiler enfeksiyonun çocukluk çağında alındığını ve ileri yaşlara taşındığını göstermektedir (101,102).

Hp ile enfekte kişilerin hemen hepsinde gastrit ve midede fonksiyonel değişiklik, %15-20'sinde peptik ülser, %2-12'sinde ülser komplikasyonu, %1-3'ünde mide

kanseri, %0.1'inde primer gastrik lenfoma, az oranda da fonksiyonel dispepsi gelişme riski vardır. Sonuç olarak, enfekte kişilerin %20-30'unda yaşamı tehdit edebilen duodenal ülser, gastrik ülser, mide karsinomu ve maltoma gibi hastalıklar gelişebilmektedir (103).

Cytotoxin associated gene A (cagA) (+) sitotoksik suşların prevalansında da ülkeler arası farklılıklar vardır. Gelişmemiş ülkelerde Hp suşlarının çoğu Cag A (+) iken, gelişmiş batı ülkelerinde suşların çoğu Cag A (-)'dir. Hem duodenal ülser, hem de mide kanserinde Cag A (+)'liğinin riski artırıcı faktör olduğu bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda gelişmiş Cag A (+) suşların Cag A (-) suşlardan daha hızlı bir düşüş gösterdiği bildirilmektedir. Bunun en önemli nedeninin de Cag A (+) suşların eradikasyon tedavisine diğer suşlardan daha iyi yanıt vermesi olduğu vurgulanmaktadır (99).

Sınıflandırma

Helicobacter türlerinin doğada, 20 türü tesbit edilmiştir. Filogenetik olarak Arcobacterilere yakın olmalarına rağmen 16SrRNA dizileri farklıdır. Helicobacter ailesinin bilinen tek genusu "Helicobacter" dir. Bu genusta yer alan diğer mikroorganizmalar farklı hayvan türlerine karşı konak tropizmi gösterirler (104).

Tablo-2.2: Hp ve konak tropizmi

Tür	Konak	Doku
H.pylori	İnsan	Mide
H.mustelae	İnsan	GİS
H.cinaedi	İnsan	GİS
H.felis	Kedi	GİS
H.fenneliae	Kedi	GİS
H.nemestriane	M.nemestina	GİS
H.maridarum	Rodent	GİS
H.acinonychis	Domuz	GİS
H.bilis	Fare	GİS
H.hepaticus	Fare	Karaciğer
H.pametensis	Kuş, domuz	GİS
H.pullorum	İnsan	GİS
H.bizzazeronii	Köpek	GİS
H.trogontum	Rat	GİS
H.cholecystus	S.hamster	GİS
H.rodentium	Fare	GİS
H.rappini	Fare	GİS
H.salomonis	Köpek	GİS
H.bovis	Sığır	GİS
H.suis	Domuz	GİS

Patogenez ve Patoloji

Hp ile enfekte kişilerin hepsinde gastrit gelişirken, peptik ülser, mide kanseri, MALT lenfoma gibi patolojilerin neden sadece %20-30'unda geliştiği tam olarak bilinmemekle birlikte, kişiye ait genetik, immünolojik özellikler, sigara, alkol gibi alışkanlıklar, tuzlu diyet, tütsülenmiş besinlerin alınması gibi diyete ait faktörler, çinko, selenyum gibi element eksiklikleri, C, A ve E vitamin eksiklikleri, çevresel

faktörler ve bakteriye ait patojenik özelliklerin rolü olduğu kabul edilmektedir (105,106). Bakteri esas olarak mideye yerleşir ve burada kronik enfeksiyona yol açar. Fakat duodenum, özefagus gibi ektopik gastrik mukoza, gastrik metaplazi gibi gastrik tip epitel hücresinin bulunduğu gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesine de yerleşebilir (103). Hp aside duyarlı bir bakteridir. Midenin korpus ve fundus bölümünde asidite daha yüksek olduğundan, asiditenin düşük olduğu antrum bölgesine daha kolay yerleşir. Bunun yanı sıra mide asiditesinin düşük olduğu viral enfeksiyon, ateşli hastalıklar ve asit sekresyonunun azaldığı durumlarda bakterinin mideye yerleşmesi daha kolay olmaktadır. Ayrıca, Hp kendi virülans faktörleri nedeniyle midedeki asidik ortama uyum sağlayabilmektedir. Midenin asidik olan bakterisidal ortamından hareketli olması ve en önemlisi de üreaz aktivitesi olması sayesinde kurtulabilir. Üreaz enzimi üreyi parçalayarak amonyak ve karbondioksite dönüştürür. Amonyak da asit ortamda amonyuma dönüşür. Oluşan bu amonyum mukus tabakası içinde bakterinin canlılığını sürdürmesinde önemli rol oynar. Böylece bakteri, enfeksiyonun ilk adımı olan mukus tabakasına geçebilmektedir. Spiral yapıda olması ve kamçıları sayesinde mukus tabakası içinde yüzebilir ve mide epiteline tutunabilir. Kolonize olan bakterilerin %90'ı mukus içinde yüzer durumda, %10'u ise epitele yapışmış durumdadır. İnvazif bir bakteri olmadığından epitel altına geçmez, ekstasellüler bir bakteridir (97).

Hp'nin mide epitel hücrelerine yapışmasında rol oynayan bir takım adezin molekülleri tanımlanmıştır. Tanımlanmış en önemli adezin olan Blood Group Antigen-Binding Adhesin (Bab-A) proteini, epiteldeki Lewis B kan grubu antijenlerine bağlanır. Bunun dışında, bakterinin ürettiği müsinaz enzimi mukus tabakasını eriterek, doku hasarından dolayı açığa çıkan fosfolipaz A2 de mukus tabakasının altındaki fosfolipit yapıyı hasara uğratarak bakterinin epitel ile daha yakın temasına neden olurlar. Bakteri yüzeyindeki lipit, karbonhidrat ve gangliyozitlerin de yapışmada rolü olabileceği düşünülmüş, ancak kesin olarak kanıtlanamamıştır (107). Yapışma sonrası bu bölgede mikrovilluslar kaybolmakta, bakteriyel sitotoksik faktörler (VacA, CagA, IceA gibi) epitel yıkımına yol açmakta, açığa çıkan ürünler lamina propriada inflamatuar yanıtın başlamasına neden olmaktadır. Tüm Hp suşlarında bulunan VacA toksininin patogenezde önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Epitelde vakuolizasyon yapması, apopitozu

indüklemesinin dışında, asit sekresyonunu inhibe edici, pepsinojen salgısını artırıcı, hücre proliferasyonunu inhibe edici, parasellüler permeabiliteyi artırıcı, mitokondriyal hasar yapıcı etkisi vardır. Ayrıca epitelin apikal plazma membranında porların oluşmasına yol açarak, çeşitli anyonların lümene geçişine neden olmakta, böylece bakterinin besin sağlamasında önemli bir rol oynamaktadır (99). Patogenezde otoimmün mekanizmaların da rolü olabileceği düşünülmektedir. Bazı Hp suşları Lewis X ve Lewis Y antijenleriyle yapısal benzerlik gösterir ve Hp antikorlarının bu yapısal benzerlik nedeniyle mide epitel hücrelerini hasara uğrattığı bildirilmektedir. Doku hasarının oluşmasında nötrofiller tarafından meydana getirilen reaktif oksijen ve nitrojen metabolitlerinin de rolü vardır. Bu metabolitler endojen ve diyetle alınan ekzojen (C, E, β-karoten) antioksidan maddeleri kullanırlar ve mukozada oksidatif strese neden olurlar. DNA hasarına ve gen mutasyonuna yol açarlar (108).

Hp doku hasarından sorumlu ekstrasellüler ürünler arasında ısı-şok proteinlerine ait Hp üreazı ile yakından ilişkili, 62 kDa boyutunda bir protein önemli bir role sahip görünmektedir. Mikrobial ısı-şok proteinleri memelideki karşılıkları ile yüksek oranda sekans homolojisine sahip olduğundan ve bazı antijenik belirleyiciler hem mikrobik ajanda hem de konakçı proteinlerde bulunduğundan, ısı-şok protenlerinin sistemik ve organa spesifik otoimmün hastalıkların patogenezinde yer alabileceği varsayılmıştır (13).

Epitel hasarı oluşmasında amonyum da rol oynamaktadır. Amonyum epiteliyal hücrenin solunumunu ve enerji metabolizmasını bozarak vakuolizasyona yol açmaktadır. Bunun yanı sıra, inflamasyon bölgesine gelen nötrofillerin myeloperoksidaz aktivitesinden dolayı açığa çıkan hipoklorik asit de epitele toksik etkili monokloramin oluşumuna neden olmaktadır (109). Hasarlanmış epitel bölgesine nötrofillerin yanı sıra, T ve B lenfositler, makrofajlar ve plazma hücreleri de göç eder. İnterlökin-1β (IL-1β), IL-6, IL-8, tümör nekroz faktör-α (TNF-α), interferon-γ (IF-γ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyi artar. IL-8'in epiteliyal kaynaklı nötrofil aktive edici kemokin aktivitesi vardır. CagA(+) suşlarda negatif olanlara göre daha güçlü bir IL-8 yanıtı vardır (109,110).

Sonuçta hem mikroorganizmanın virülans faktörleri, hem de epitelyal faktörler aracılığıyla mukozada lokal immünolojik yanıt ve sistemik inflamatuvar yanıt meydana gelir. Mukus tabakası içindeki bakteriler yine de eradike edilemez, fakat belirgin bir doku hasarı meydana gelir. Oluşan kronik inflamasyon hücre yenilenmesini ve apopitozizi de artırmaktadır. VacA ekzotoksininin de mitokondrial membrana etki ederek apopitozizi indükleme özelliği vardır (107).

Yaptığı hastalıklar

Akut enfeksiyon: Çoğunlukla akut dönem asemptomatiktir. Bazı hastalarda bulantı, kusma, üst karın bölgesinde ağrı, şişkinlik gibi semptomlarla karakterize üst GİS hastalığı gelişebilir. Semptomlar genellikle bir haftadan az sürer. Besin zehirlenmesi tablosuna benzetilebilir. Alındıktan sonra bakteri yıllarca midede kalır, kolonizasyona karşı doku ve serolojik yanıt oluşur (97).

Gastrit: Hp ilk yerleşimi sırasında, antrum ve korpusu tutan ve lamina propriada yoğun nötrofil infiltrasyonu ile karakterli olan bir nötrofilik gastrit yapar. Akut gastrit dönemi birkaç hafta ile birkaç ay sürer. Bu gastritin en belirgin özelliği midede aşikar bir hipoklorhidriye neden olmasıdır. Enfekte kişilerin çok az bir kısmında enfeksiyon kendiliğinden ortadan kalkar ve mukoza normale döner. Buna karşın olguların büyük bir kısmında konakçının immun cevabı, enfeksiyonu ortadan kaldırmakta yetersiz kalır ve inflamasyon, aralarında polimorf nötrofillerin de yer aldığı yoğun lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu ile karakterli bir aktif kronik gastrite dönüşür. Bu gastrit iki türlü olabilir.

Antral predominant kronik gastrit: Enfeksiyon sırasında mide asit salgısı yüksek olanlarda gelişir ve duodenal ülser oluşumu ile birliktedir.

Korpus predominant aktif kronik gastrit: Enfeksiyon sırasında asit salgısı düşük olan midelerde, asitin bakteri üzerindeki olumsuz etkisinin ortadan kalkması, Hp'nin korpusta da yerleşmesine ve diffüz ya da korpus predominant gastrit gelişmesine yol açar (111).

Gastrik ve duodenal ülser: Gastrik ülserlerin en önemli nedeni aspirin veya nonsteroid antiinfamatuar ilaç kullanımıdır. Bunun dışındaki hastalarda en sık neden

Hp olarak belirlenmiştir. Gastrik ülserli hastalar duodenal ülserli hastalardan daha az oranda Hp ile kolozedirler. Duodenal ülserli hastaların %90'dan fazlası Hp ile kolonizedir (112). Gastrik ve duodenal ülser genel olarak peptik ülser olarak da adlandırılır. Peptik ülser ataklar şeklinde seyreden kronik bir hastalıktır. En karakteristik semptomu epigastrik ağrıdır. Genellikle açken ağrı şiddetlenir. Uykudan uyandıran gece ağrıları da görülebilir. Bir şey yemekle veya antiasitlerle ağrı geçer. Kanama ve perforasyon gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir (113).

Mide kanseri: Hp prevalansının yüksek olduğu toplumlarda mide kanseri oranları da önemli ölçüde artış göstermektedir. Çeşitli çalışmalar Hp'nin distal mide kanserlerinde riski arttırdığını, bu bakteri ile enfekte kişilerde distal mide kanseri riskinin 8-9 kat arttığını ve gelişmiş ülkelerdeki mide kanserlerinin % 60-80'nin Hp ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Hp, Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) tarafından 1994 yılında birinci derecede kanserojen olarak ilan edilmiştir (111). Hp gastriti antrum ağırlıklı ise kişide duodenal ülser, eğer korpus ağırlıklı ise gastrik ülser veya kanser eğilimi ortaya çıkmaktadır. Hp'nin indüklediği adenokarsinom mekanizmaları kronik doku yanıtında da rol oynamaktadır ve doku atrofisinin ilerlemesinde ve metaplazi oluşumunda önemli patolojik basamak olarak yer almaktadır. Ortalama olarak bu olayların gerçekleşmesi için on yıllar gerekmektedir.

Correa 20 yıl önce intestinal tip gastrik kansere yol açan bir hipotez ortaya atmıştır. Buna göre aktif olarak süren gastritte asit salgılayan bezler giderek kaybolmakta, bunun yerini fibrozis ve intestinal metaplazi almakta, metaplazik ortamda önce displazi ardından da kanser gelişmektedir. Mc Coll ve El-Omar'ın, Hp ile enfekte olan aktif kronik gastritli kişilerin bazılarında mide de belirgin asit sekresyon azalması olduğunu göstermişlerdir. Hp'nin aynı zamanda mide salgısındaki askorbik asit düzeyini de azalttığı gösterilmiştir. Bir yandan mide salgısında hem hidroklorik asit hem de askorbik asit düzeylerinin azalması ve burada diğer bakterilerin yerleşerek nitrozamin oluşumuna yol açması, diğer yandan mikropla enfekte olan mukozada oluşan kronik inflamasyonun yol açtığı hızlı hücre değişimi sırasında DNA'da meydana gelen zararlanmalar sonuçta kanserojeneze neden olmaktadır (111).

Gastrik lenfoma: Hp enfeksiyonu ile direkt ilişkilendirilen ikinci tümöral oluşum mide lenfoması yani mukoza ile ilişkili lenfoid doku tümörüdür. MALT lenfomanın Hp ile ilişkisi mide kanserinden çok daha belirgindir. MALT lenfoma olan hastaların %72-98'inde Hp pozitifliği, ortalama % 70'inde ise CagA (+)'liği saptanmış, Hp eradikasyonundan sonra da olguların %70-80'inde gerileme olduğu gözlenmiştir. Patogenezde ise Hp'nin neden olduğu kronik antijenik stimülasyon rol oynamakta, buna bağlı olarak poliklonal lenfoid yanıt uyarılmakta ve sonrasında neoplastik transformasyonun geliştiği ileri sürülmektedir (114).

Fonksiyonel dispepsi: Dispepside epigastrik şişkinlik, dolgunluk, sıkıntı, çabuk doyma, yanma, bulantı gibi şikayetler söz konusudur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda fonksiyonel dispepsili olguların bir kısmında Hp eradikasyonunun semptomlarda azalmaya yol açtığı ve bunun plasebodan %10 daha etkili olduğu gösterilmiştir (115).

Mide dışı hastalıklar: Hp'nin diğer hastalıklarla ilişkisine yönelik yapılmış birçok çalışma olmakla birlikte, kesin kanıtlar bulunamamıştır. Koroner kalp hastalığı, Raynaud fenomeni, migren, inme, demir eksikliği anemisi, pernisiyöz anemi, oto-immün trombositopenik anemi, büyüme geriliği, kronik ürtiker, atopik dermatit immun trombositopenik purpura, skleroderma, rozasea, alopesi areata, liken planus, psoriazis, progresif sistemik skleroz, kaşıntı, rekürren aftöz stomatit, HSP, Sjögren sendromu, Behçet hastalığı, gıda allerjisi, diabetes mellitus, tiroidit, akciğer kanseri, bronşial astım, kronik obstruktif bronşiektazi, kolanjiosellüler karsinom, hepatosellüler karsinom, safra kesesi taşı, inflamatuar bağırsak hastalığı, alzaimer hastalığı Hp ile ilişkili olduğu ileri sürülen, ancak aralarındaki ilişki tam olarak açıklanamamış hastalıklardır (14,16,97,116).

Hp enfeksiyonlarında tanı

Hp enfeksiyonunun tanısında invaziv ve noninvaziv teknikler kullanılır. İnvaziv testler üst GİS endoskopisi yapılmasını gerektirir. Alınan biyopsi örneğinden Hp araştırılması yapılır (histoloji, kültür, hızlı üreaz testi). Özellikle çocuklarda biyopsi pek tercih edilen bir yöntem değildir. İnvaziv olmayan testler ise seroloji, tükrükte ve

idrarda IgG antikor tayini, üre nefes testi, dışkıda antijen testi olarak sıralanabilir (19).

İnvaziv Testler

Histopatolojik inceleme: Hem gastrite hem de Hp'ye tanı konulabilmektedir. Bu bakımdan çok değerlidir. Hızlı ve ucuzdur. Whartin–Starry gümüşleme yöntemi, akridin oranj boyaması az sayıda bakteri varsa yararlıdır. Hematoksilen-eosin klasik doku boyasıdır. Giemsa ile doku ve bakteriler görülür. Gram boyama kolay, pratik ve başarılı bir yöntemdir. Biyopsi materyali lam üzerine ezilir, yayılır ve boyanır. Histopatolojinin Hp tanısında duyarlılığı %93–99, özgüllüğü %95-99'dur (101). ***Kültür*:** En güvenilir yöntemdir ve antibiyotik duyarlılık testlerine olanak verir. Biyopsiden elde edilen örneklerle antibiyotik içeren kültür ortamlarında Hp üretilmektedir. Antibiyotikler mide florasının ortamda çoğalmasını engellemek içindir. Bunun için Skirrow medyumları ve non selektif bir medyum olan çukulata agar gibi zenginleştirilmiş besiyerleri kullanılabilir. Özgüllüğü %100'dür, ancak duyarlılığı %77-92'dir (101,109).

Dışkı örneğinin de kültürü yapılır. Dışkı florası arasından Hp'yi izole etme şansı düşüktür. Özgüllük %100, duyarlılık %30-50'dir (101).

Üreaz Testleri: Üre içeren bir ortama konulan gastrik biyopsi dokusunda Hp mevcut ise Hp üreazı üreyi kısa sürede amonyak ve bikarbonata parçalar. Amonyak üretiminin sonucu olarak pH yükselir ve ortamdaki renk pembeye dönüşür. Bu da dokuda bakterinin bulunduğunu gösterir. Biyopsi örneklerinde üreaz aktivitesini araştırmak amacıyla çeşitli firmalar tarafından üretilmiş CLO test, PyloriTek gibi hazır ticari kitler de mevcuttur. Hızlı üreaz testlerinin duyarlılığı değişmekle birlikte genellikle % 90 civarındadır (117). Antibiyotik, bizmut içeren bileşikler ve proton pompa inhibitörleri (PPI) gibi çeşitli ilaçların kullanılması bakteri miktarını geçici olarak azaltabileceğinden yanlış negatif sonuçlara neden olabilirler. Hızlı üreaz testinde Hp yoğunluğunun az olduğu enfeksiyonlar atlanabileceğinden, negatif bir test sonucu Hp enfeksiyonunun yokluğunu veya eradikasyonunu göstermek için yeterli değildir. Ticari kitlerle yapılan üreaz testleri ekonomik, yüksek duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle biyopsi dokusunda Hp enfeksiyonu tanısına yaklaşımda yaygın

biçimde kullanılmaktadır. Bu testlerle Hp enfeksiyonu, kullanılan kite göre değişmek üzere, 3-24 saatlik bir sürede taranabilmektedir (118).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) : Mukoza biyopsi örneklerinin PCR incelenmesi maliyetinin yüksek olması ve koşulların zorluğu yüzünden daha çok araştırmaya yönelik çalışmalarda kullanılmaktadır (119). Uygulamadaki teknik zorluklar, inhibitörlerin varlığı nedeni ile yanlış negatif sonuçların alınabilmesi ve maddi açıdan ekonomik olmaması PCR uygulamalarında karşılaşılabilecek dezavantajlardır. PCR'ın üstünlüğü, tükürük, dışkı, gastrik sıvı, safra gibi içinde az sayıda bakteri bulunan örneklerde mikroorganizma DNA'sının saptanarak noninvaziv olarak Hp tanısı yapılabilmesine olanak sağlayabilmesidir. Daha çok antibiyotik direncine neden olabilecek mutasyonların tanınması, epidemiyolojik açıdan hastalığın yayılma yolları ve araştırma çalışmalarında, Hp suşları arasındaki genetik farklılıkların saptanması ve patojenitesinin araştırılması amacıyla kullanılması uygun bir yöntemdir. Antibiyotik alan hastalarda tedavi sonrası gastrik mukozadaki bakteri sayısı kültür ve diğer tanı yöntemleri ile tesbit edilemeyecek kadar az olabileceğinden tedavi başarısının takibinde PCR'nin tercih edilebilecek yöntem olduğu bildirilmektedir (118).

İnvaziv Olmayan Yöntemler

Üre nefes testi (ÜNT): Endoskopi yapılmaksızın Hp enfeksiyonunun direkt taranmasını mümkün kılan ÜNT hem tedavi edilmemiş hastalarda aktif enfeksiyonun başlangıç tanısında, hem de tedaviden sonraki 6. haftadaki tedavinin etkinliğini takipte kullanılabilen duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça yüksek bir testtir. Hp enfeksiyonunun tanısı için Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanan bu testte iki tip karbon izotopu (Radyoaktif karbon ^{14}C karbon izotopu ve stabil, non-radyoaktif ^{13}C izotopu) kullanılabilmektedir. Bu test, organizmanın CO_2'i sindirilmiş üreden ayrıştıran üreaz aktivitesi esas alınarak hazırlanmıştır. İşaretlenmiş ürenin hasta tarafından yutulması sonrası midedeki Hp'nin üreaz aktivitesi tarafından oluşturulan izotop işaretli CO_2'in kan akımına absorbe edilip dışarı atılan nefeste belirlenmesine olanak sağlar. İşaretli ürenin mideye alınmasından 30 dakika sonra solunum yoluyla dışarı verilen hava toplanır. İşaretli CO_2'in değerlendirilmesi için

^{13}C işaretli CO_2 gas izotopu oranı kitle spektrometresi ile ölçülürken, ^{14}C işaretli CO_2 radyoaktif sayıcı ile analiz edilebilir. ^{14}C işaretli ÜNT radyoaktif olduğundan eğitimli personel tarafından, özel ruhsat alınmış merkezlerde uygulanmalıdır. Radyoaktif içeriğinden dolayı çocuklarda ve gebelerde önerilmemektedir. Diğer yöntemlerde midenin Hp açısından incelenmesi örneğin alındığı bölge ile sınırlı iken, farklı olarak ÜNT'de genel bir değerlendirme sağlamaktadır. Fakat histoloji veya üreaz testi gibi ÜNT'de de yüksek yoğunlukta bakteri bulunması test için gereklidir (118,119). Hp sayısını belirlenebilecek eşiğin altındaki sayılara indiren herhangi bir ilacın (özellikle proton-pompası inhibitörleri, bizmut içeren bileşikler veya antibiyotikler) enfekte kişilerin %20-30'unda yanlış negatif sonuçlara neden olabileceği bildirilmektedir (120). Bu nedenle test yapılmadan 4 hafta önce antibiyotik, 2 hafta önce proton pompası inhibitörleri ve 2 gün önce H_2 reseptör antogonistleri ve antiasitlerin kesilmiş olması önerilmektedir (19).

Üre nefes testinin çocuk ve ergenlerdeki duyarlılık, özgüllük, pozitif belirleyici ve negatif belirleyici değeri sırasıyla %96, %93-97, %91-97 ve %97 dir. Ancak beş yaş altı çocuklarda özellikle bebeklerde deneyimler sınırlıdır (121). ^{13}C ÜNT yönteminde işaretli $^{13}CO_2$ 'yi saptamak için pahalı, bakımı zor ve her yerde bulunmayan kütle spektrofotometrenin gerekmesi ve test öncesi hastaya içinde yüksek miktarda soğuk üre içeren test yemeğinin yedirilmesi bu testin başlıca dezavantajlarındandır. ^{14}C üre tekniğinde ise kullanılan ^{14}C'nin radyoaktif olması ve uzun yarı ömrü dışında dezavantaj bulunmamaktadır. Ancak uzun yarı ömürlü radyonüklidlerde doz sadece radyonüklidin fiziksel yarı ömrüne değil, biyolojik yarı ömrüne de bağlıdır. 72 saat içinde erişkin ve çocuk tüm hastalarda verilen aktivitenin % 88'i idrar ile atılır (122). Daha az bölümü solunum yoluyla atılır. Bu nedenle ^{14}C'nin biyolojik yarı ömrü çok kısadır. Ayrıca ^{14}C ÜNT uygulanan tüm hastalarda en yüksek absorbe edilen dozu mesanenin aldığı gösterilmiştir (122,123).

Serolojik Testler: Hp enfeksiyonu hücresel ve humoral immun cevabı uyararak hastalığın erken döneminde spesifik IgM'nin, sonrasında ise süregen olan özgül IgA ve IgG antikorlarının yükselmesine neden olmaktadır. Bu antikorlar kan, serum, idrar ve tükrükte serolojik olarak tespit edilebilmektedir. Enfeksiyon gerilemesine rağmen antikor titreleri aylarca pozitif saptanabilmektedir (124). Bu antikorlar spontan eradikasyon sağlamaz, ancak tanıda önemli bir kriter olarak önem taşır. Serumda IgG

ve IgA, sekresyonlarda ise IgA ve IgM antikorların tespiti tanıya yardımcı olmaktadır (125). Antikorlar hemaglutinasyon, aglutinasyon, komplemen fiksasyon, indirekt immunoflouresans ve ELISA ile belirlenir. En yaygın kullanılan yöntem ELISA'dır. Bu amaçla çeşitli firmalarla üretilmiş kitler ticari olarak temin edilebilmektedir (126).

Duyarlılık, özgüllük, pozitif belirleyici ve negatif belirleyici değeri farklı etnik ve coğrafik popülasyonda farklılık göstermektedir Bununla birlikte bu testin çocuklardaki duyarlılığı azdır ve %63-%78 arasında değişmektedir (121,127). Ayrıca küçük çocuklarda antikor düzeyleri düşüktür ve piyasadaki kitlerin çoğu çocuklarda onaylanmamıştır (121).

Serolojik yöntemler, özellikle epidemiyolojik çalışmalarda ve tedavinin izlenmesinde yararlıdır. Başarılı tedavi edilen olgularda IgG cevabı azalırken, nükslerde tekrar yükselir. Tedavi öncesi antikor titreleri saptanmalı ve tedaviden altı ay sonra kontrol edilmelidir. Bu süre sonunda titrenin %50 oranında düşmesi tedavinin etkin olduğunu gösterebilir. Bu testler epidemiyolojik çalışmalar için daha uygundur (126,128).

Serolojik testler ekonomik olmasına rağmen diğer noninvaziv yöntemlerden olan ÜNT ve dışkıda antijen aranmasına dayalı testlere oranla daha az güvenilirdir. Anti-Hp serum IgG sonuçlarındaki muhtemel yalancı negatiflik durumlarında serum IgA değerlerine bakılabilir. Ayrıca muayenehanelerde kullanıma yönelik hazırlanmış, tam kan veya parmak ucu kan örneklerinin kullanıldığı 4-10 dakika gibi kısa sürede sonuçlanabilen kart testleri de mevcuttur. Bu hızlı immunolojik testlerin laboratuar ortamında yapılan ELISA yöntemlerine oranla duyarlılığı daha düşüktür. Negatif çıkan yöntemlerin ELISA yöntemi veya ÜNT ile doğrulanması gerekir (118). **Dışkıda antijen aranması:** Dışkıda Hp antijeninin tespiti klinik ve epidemiyolojik çalışmalar için çok uygun görünen çekici bir invazif olmayan yöntemdir. En sık kullanılan metod ise enzim immünoassay (EIA) yöntemidir. Dışkı testleri ÜNT'ye göre pediatrik hastalar için oldukça elverişlidir (19). Bu testler oldukça kolay ve ucuzdur. Diğer invazif olmayan yöntemlerle karşılaştırıldığında tedavi eradikasyonunun değerlendirilmesinde duyarlı ve özgül bir yöntem olarak

bildirilmiştir. Ancak bağırsakta bulunan diğer Helicobacter türleri ile çapraz reaksiyon gelişmesi söz konusu olabilir (129).

Dışkıda Hp antijen testi saflaştırılmış ve mikrobölmelere yapışması sağlanmış poliklonal anti-Hp tavşan antikorlarının immün affinitesine dayanır. Pediatrik popülasyonda dışkı Hp antijen testi %88,7 ile %98 aralığında değişen duyarlılık ve %94 ile %99 aralığında değişen özgüllük sergilemiştir. Yeni geliştirilen monoklonal antijen enzim immünassay testleri mikro bölmelerin Hp'ye karşı monoklonal antikorlar ile kaplanmasına dayanırlar. %98 duyarlılık ve %97-99 özgüllüğe ulaşır. En yeni geliştirilen ve bir monoklonal enzim immünassay testi olan immunokromotografik hızlı testin genel duyarlılık, spesifiklik ve pozitif ve negatif belirleyici değerlerini sırası ile %86,2, %92,9, %78,1 ve %95,8 olarak bildirilmiştir. Bu amaçla çeşitli firmalarca üretilen ticari kitler mevcuttur. Yakın zamanda, hızlı lateral akım, antijen immünassasy testi olan hızlı Hp dışkıda antijen testi çocuklarda Hp tanısında ve eradikasyon kontrolünde %65 ve 65 duyarlılık, %92,3 ve %100 özgüllük sergilemiştir (19,20). Dışkıda Hp antijen testinin tedavi öncesinde olduğu gibi, Hp eradike edildikten sonra da tanı ve takipte kullanılabilecek bir test olduğu bildirilmiştir (21). Üst GİS kanamalı hastalarda dışkıda Hp antijen testinin tanısal değeri, özelikle hassasiyeti azalmaktadır (130).

Dışkıda Hp DNA'sının eldesi de mümkündür. Dışkıdan Hp DNA'sının taranması esasına dayalı çalışmalarda başarı % 25-100 arasında değişen oranlarda rapor edilmiştir. Bu değişiklikler muhtemelen Hp'nin gastrointestinal sistemin alt kısımlarına salınmasına ve buradaki inhibitörlerin varlığına bağlıdır. İnsan dışkısı DNA eldesini inhibe edecek kompleks polisakkaritler gibi inhibitörler içermektedir (131,132).

Tükrük ve idrar testleri: Ticari kitler kullanılarak idrar ve tükürükte anti-Hp IgG antikorlarının saptandığı bu testlerin duyarlılık ve özgüllüğü açısından diğer testlere göre zayıf olduğu bildirilmektedir (19,133). Tek avantajı diğer testlere göre daha az invaziv olduğu için epidemiyolojik çalışmalarda kullanılabilmesidir (121).

Tedavi

Hp'nin çocukluk çağında eradikasyonu peptik semptomların iyileştirilmesinin yanı sıra olası geç komplikasyonların önlenmesi açısından da yarar sağlar. Erişkinler ve çocuklarda Hp enfeksiyonunun tedavisinde denenen farklı ilaç kombinasyonları ile seçilen ilaçlara ve tedavi süresine bağlı olarak %43 ile %90 arasında değişen eradikasyon oranları bildirilmektedir (134).

Hp eradikasyon tedavisinde antibiyotikler, bizmut tuzları, H_2 reseptör antagonistleri (H2RA), proton pompa inhibitörlerinin (PPİ) yer aldığı çeşitli kombinasyonlar kullanılmaktadır. Tek bir ilaçla tedavi etkin olmamaktadır. Bizmut tuzları, metronidazol, amoksisilin, tetrasiklin, eritromisin ve klaritromisin gibi ilaçların tek başına kullanımlarında eradikasyon oranı % 30 civarındadır. Son yıllarda PPİ + klaritromisin + amoksisilin/metronidazol kombinasyonu ve ranitidin bizmut sitratın, klaritromisin ya da klaritromisin-amoksisilin ile kombinasyonu sık kullanılmaktadır. Hp eradikasyonu, antimikrobiyal tedaviden 28 gün sonra Hp için testlerin negatif olması olarak tanımlanmaktadır. Bakterinin gastrik mukozada yerleşmesi ve antimikrobiyal ajanın bu alana geçişinin kısıtlı olması, kullanılan ilaçlara karşı direnç gelişmesi eradikasyon tedavisini olumsuz yönde etkileyen en önemli faktörlerdir (135). Tedavi süresi olarak yapılan çalışmalarda 14 günlük sürenin yeterli olduğu gösterilmiştir. Yanıt alınamayan durumlarda direnç gelişimi göz önüne alınarak tedavi modifikasyonu yapılmalı ve farklı bir antibiyotik seçilmesine dikkat edilmelidir. Yanıt vermeyen olgularda dörtlü tedavi önerilmektedir. Bunun için bizmut subsalisilat + klaritromisin (veya tetrasiklin) + amoksisilin (veya metronidazol) + PPİ (veya H2RA) kullanılır (97,136).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Ağustos 2010-Kasım 2011 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine başvuran öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile HSP tanısı alan, yaşları 3 ile 16 arasında değişen 57 hasta ile yaş ve cins olarak benzer sağlıklı 32 çocuk alındı. Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından desteklendi (Proje No: TSU-10- 3207). Ayrıca çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan onay alındı ve hastalar yapılan çalışma hakkında bilgilendirilerek onamları alındı. (Etik Kurul No: 2010/32)

Araştırma grubumuz iki grup çocuktan oluşturuldu.

1) HSP Grubu (Hasta Grubu)

Fakültemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine başvuran, öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile HSP tanısı alan, daha önce bilinen bir immün yetmezliği, kronik hastalığı, otoimmün hastalığı ve malign hastalığı olmayan 36'sı erkek ve 21'i kız olmak üzere toplam 57 HSP'li hasta çocuk çalışmaya alındı.

2) Sağlıklı Kontrol Grubu

Sağlıklı kontrol grubu, herhangi bir yakınması olmayan, HSP grubu ile yaş ve cins uyumlu 19 erkek, 13 kız olmak üzere toplam 32 sağlıklı çocuk alınarak oluşturuldu.

Daha önce bilinen bir immün yetersizliği, kronik hastalığı ve malign hastalığı ile akut bir hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan hasta çocukların tümü hastalıklarının aktif dönemlerinde idi. HSP hastalarına duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek üre nefes testi ve yeni geliştirimiş bir yöntem olan immünokromotografik tabanlı Hp'yi dışkıda kalitatif olarak saptamaya yönelik Laboquick Hp antijen testi uygulandı. Bir ve/veya her ikisi pozitif gelen hastalar Hp ile enfekte kabul edildi. Hp varlığı tespit edilen ve GİS tutulumu olan HSP hastalarına iki hafta süreyle üçlü eradikasyon tedavisi verildi (15 mg/kg/gün klaritromisin, 50 mg/kg/gün amoksisilin ve 1mg/kg/gün proton pompa inhibitörü oral yoldan).

Sağlıklı kontrol olguları ÜNT ve dışkıda hızlı antijen testi ile Hp'ye yönelik araştırma yapıldı.

ÜNT olarak hasta ve kontrol grubuna Heliprobe ^{14}C üre nefes testi uygulandı.

Heliprobe ^{14}C üre nefes testi

^{14}C üre nefes testini kolaylaştırmak, pratik hale getirmek için Heliprobe sistemi geliştirilmiştir. Bu sistem Hp tanısında kullanılan hızlı pratik, noninvaziv, özel bir eğitim gerektirmeyen bir yöntemdir.

Heliprobe sisteminin tüm bu özellikleri hem kuru ve pratik soluk toplama kartuşu, hem de CO_2 düzeyini saptayan basit, pratik ve ucuz özel analizör sistemi sayesinde sağlanır.

Heliprobe Sistemi içinde

1)1 mikroküri ^{14}C üre içeren kapsül (HELICAP)

2)Kuru sistem CO_2 toplama kartuşu (HELIPROBE-BREATH CARD)

3)Özel sayım sistemi (HELIPROBE-ANALYSER) bulunmaktadır.

1) ^{14}C üre kapsülü (HELICAP)

Herhangi bir ön hazırlık işlemi gerektirmeyen, içimi kolay, dökülme riski bulunmayan emniyetli bir kapsüldür. Kapsül formunda verilen üre ağız florasından

etkilenmeden doğrudan midedeki Hp ile temas etmekte ve böylece testin tanısal doğruluğu artmaktadır.

2) Nefes toplayıcı kuru kartuş sistemi (HELIPROBE-BREATH CARD)

Hastanın nefesi küçük, kuru sistem bir kartuş aracılığı ile tutulur.

3) Analizör (HELIPROBE ANALYSER)

Sistem küçük, pratik bir analizördür. Soluk kartuşlarını okumak üzere geliştirilmiştir.

"Heliprobe" sisteminin hastaya uygulanması

1) Gece boyu (veya çocuklarda 4 saat) süren açlıktan sonra hastalara kapsül formundaki 1 mikroküri (37 kBq) ^{14}C üre, 50 ml su ile verildi (Helicap, Noster System AB Stockholm, Sweden).

2) ^{14}C üre kapsülünün verilmesinden sonra 10-30 dakika (ortalama 10 dakika) içinde hastalar nefeslerini özel bir kuru kartuş sistemi (Heliprob Nefes Kartı) içine topladılar. Hasta nefesini kartuşun ağız parçasından içeriye, endikatör membranı turuncu renkten sarıya dönünceye kadar (yaklaşık 1-4 dakika süreyle) yavaşça üfledi.

3) Kartuşların aktiviteleri özel olarak tasarlanmış küçük bir Geiger Müller (GM) sayım sistemini (Heliprob Analizörü) kullanarak sayıldı.

4) Sonuç hem dakikada sayım (HCPM) hem de kartuştan elde edilen sayımlara göre üretici firmanın önerdiği şekilde gösterildi:

"Grade 0" (CPM < 25) : Enfekte değil,

"Grade 1" (25 < CPM < 50) : Kuşkulu,

"Grade 2" (CPM > 50) : Enfekte

5) Tüm işlem 30-45 dakika kadar sürdü. Kartuş okuması GRADE 1 olursa okuma işlemi bir süre sonra tekrarlandı.

Dışkıda Hp antijeni araştırmak amacı ile 'Laboquick Hp antijen testi kullanıldı. Bu test immünokromotografik tabanlı Hp'yi kalitatif olarak saptamaya yönelik bir testtir.

Test paket içeriğinde Hp test cihazı, numune alma cihazı ve nem alıcı olarak silika jel keseciği bulunmaktadır.

***Testin Uygulanışı*:**

1. Ambalajı açılarak kart testi dışarı çıkarıldı.
2. Dışkı örneğinden numune toplama cihazı yardımı ile dışkının en az 3 yerine batırarak mercimek tanesi büyüklüğünde örnek alındı. Örneği numune toplama şişesinin içerisine koyularak iyice eriyip karıştığından emin olana kadar tüp yavaşça sallandı.
3. Numune toplama şişesinin üstünde yer alan plastik kapak kırıldı ve tüpü sıkarak ekstrakte edilmiş örnekten test kasetinin örnek kuyucuğuna ("S" harfi ile işaretli kısım) 3 – 4 damla eklendi.
4. Örnek eklendikten 5 – 10 dakika sonra sonuçları okundu.

Test kasetinin üzerindeki tek çizgi (C) kontrol çizgisidir, testin çalıştığını kontrol eder. C çizgisi oluşmazsa test tekrarlandı. Test kasetinin üzerindeki (T) test sonucudur. T çizgi oluşursa test sonucu pozitif (Hp antijeni var), T çizgi oluşmazsa test sonucu negatif (Hp antijeni yok) kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Verilerin dağılımı kolmogorov–simirnov ile test edildi. Parametrik verilerin analizde student's t test, oransal verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Ki-kare test koşulları sağlanamadığında Fischer exact test kullanıldı. Analizlerde SPSS 19.0 programı kullanılarak yapıldı. P değeri 0.05 ve altındakiler için farklılığın anlamlı olduğu kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 3-16 yaş arasında değişen 36'sı (%63,2) erkek, 21'i (%36,8) kız 57 HSP hastası ve kontrol grubuna yaşları 3-17 yaş arasında değişen 19'u (%59,4) erkek, 13'ü (%40,6) kız toplam 32 sağlıklı çocuk alındı. Hasta grubunda erkek/kız oranı 1,71 idi. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet oranları arasında anlmalı farklılık yoktu (p> 0,05). (Tablo 4.1)

Tablo-4.1 Hasta ve kontrol grubun cinsiyete göre dağılımı

		Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kız	21	36,8	13	40,6	0,724
	Erkek	36	63,2	19	59,4	

Ki-kare test % 95 güven aralığı

Kontrol grubunda (9,80±3,38) çocukların yaşı, hasta grubundan (8,29±3,16) anlamlı olarak farklı değildi (p > 0,05). (Tablo 4.2)

Tablo-4.2 Hasta ve kontrol grubun yaşa göre dağılım

		Yaş			
	n	En Düşük	En Büyük	Ort.±s.s.	
Hasta Grubu	57	3	16	8,29 ± 3,16	0,062
Kontrol Grubu	32	3	17	9,80 ± 3,38	

t test % 95 güven aralığı

HSP hastalarının hepsinde (%100) cilt tutulumu, 50'sinde (%87,7) eklem tutulumu, 26'sında (%45,6) GİS tutulumu, 10'unda (%17,5) böbrek tutulumu, 7'sinde (%12,3) skalp tutulumu, 2'sinde (%3,5) skrotal tutulum, 1'inde (%1,8) periorbital tutulum ve 1'inde (%1,8) akciğer tutulumu mevcuttu. (Tablo 4.3)

Tablo-4.3 Henoch-Schönlein purpurası hastalarının sistem tutulumlarının dağılımı

Hasta Grubu	n	%		n	%
Cilt Tutulumu	57	100	Skalp Tutulum	7	12,3
Eklem Tutulumu	50	87,7	Skrotal Tutulum	2	3,5
GİS Tutulumu	26	45,6	Periorbital Tutulum	1	1,8
Böbrek Tutulumu	10	17,5	Akciğer Tutulumu	1	1,8

Hasta grubunda üre nefes testi 20 hastada (%35,1) pozitif, 37 hastada (%64,9) negatif, kontrol grubunda 10 çocukta (%31,3) pozitif, 22 çocukta (%68,8) negatifti.

Hasta ve kontrol gruplarında üre nefes testi pozitiflik oranları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$). Her iki gruptada tüm çocukaların dışkıda antijen testi negatifti. (Tablo 4.4)

Tablo-4.4 Hasta ve kontrol grubunda üre nefes testi ve dışkıda antijen testinin pozitif ve negatif oranlarının karşılaştırılması

		Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
Üre Nefes Testi	Negatif	37	64,9	22	68,8	0,713
	Pozitif	20	35,1	10	31,3	
Dışkıda Antijen Testi	Negatif	57	100	32	100	-
	Pozitif	0	0,0	0	0,0	

Ki-kare test % 95 güven aralığı

HSP hastalarından GİS tutulumu olmayan hastaların 10'unda (%32,3) üre nefes testi pozitif, 21'inde (%67,7) negatifti. GİS tutulumu olan hastalardan 10'unda (%38,5) üre nefes testi pozitif, 16'sında (%61,5) negatifti.

Hasta grubu içinde GİS tutulumu olan-olmayan hastalar ve kontrol grubundaki çocukların üre nefes testi pozitiflik oranı anlamlı olarak farklı değildi (p > 0,05). (Tablo 4.5)

Tablo- 4.5 Hasta grubu içinde gastrointestinal sistem tutulumu olan-olmayan ve kontrol grubundaki çocukların üre nefes testi pozitiflik oranlarının karşılaştırılması

		Hasta Grubu				Kontrol Grubu		
		GİS Tutulum Yok		GİS Tutulum Var				
		n	%	n	%	n	%	p
Üre Nefes Testi	Negatif	21	67,7	16	61,5	22	68,8	0,804
	Pozitif	10	32,3	10	38,5	10	31,3	

Ki-kare test % 95 güven aralığı

Hasta grubunda üre nefes testi kız çocukların 9'unda (%42,9) pozitif, 12'sinde (%57,1) negatifti. Üre nefes testi erkek çocukların 11'inde (%30,6) pozitif, 25'inde (%69,4) negatifti.

Hasta grubunda kız ve erkek çocukların ÜNT pozitiflik oranları arasında anlamlı farklılık yoktu. (Tablo 4.6)

Tablo-4.6 Hasta grubunda kız ve erkek çocukların üre nefes testi pozitiflik oranlarının karşılaştırılması

Hasta Grubu		Kız		Erkek		p
		n	%	n	%	
Üre Nefes Testi	Negatif	12	57,1	25	69,4	0,348
	Pozitif	9	42,9	11	30,6	

Ki-kare test % 95 güven aralığı

Hp pozitif olan ve olmayan hastaların inflamatuvar belirteçleri karşılaştırıldığında eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), immunglobulin A (IgA), kompleman C3 ve kompleman C4 değerleri arasında anlamlı (p > 0,05) farklılık saptanmadı (Tablo 4.7)

Tablo-4.7 Helicobacter pylori pozitif olan ve olmayan hastaların eritrosit sedimantasyon hızı, immünglobulin A, kompleman C3 ve kompleman C4 değerlerinin karşılaştırılması

	Hp (+) (n=15) (Ort.±s.s.)	Hp (-) (n=28) (Ort.±s.s.)	p
Sedimantasyon (mm/h)	30,0 ± 27,9	21,3 ± 15,6	0,194
IgA (mg/dl)	244,5 ± 91,7	219,8 ± 77,2	0,383
C3 (mg/dl)	147,7 ± 29,4	149,9 ± 78,4	0,314
C4 (mg/dl)	23,1 ± 6,2	21,1 ± 6,8	0,367

Bağımsız örneklem t test / mann-whitney u test

GİS tutulumu olan hastalarda Hp pozitif olan ve olmayan hastaların ESH, IgA, kompleman C3, kompleman C4 değerleri arasında anlamlı ($p > 0,05$) farklılık saptanmadı (Tablo 4.8)

Tablo 4.8 Gastrointestinal sistem tutulumu olan hastalarda Helicobacter pylori pozitif olan ve olmayan hastaların eritrosit sedimantasyon hızı, immünglobulin A, kompleman C3 ve kompleman C4 değerlerinin karşılaştırılması

GİS Tutulumu Olan Hastalar	Hp (+) (n=10) (Ort.±s.s.)	Hp (-) (n=16) (Ort.±s.s.)	p
Sedimantasyon (mm/h)	25,3 ± 14,3	16,4 ± 10,3	0,077
IgA (mg/dl)	238,6 ± 104,3	218,3 ± 84,9	0,591
C3 (mg/dl)	152,1 ± 37,5	138,3 ± 26,8	0,284
C4 (mg/dl)	23,8 ± 7,2	22,8 ± 6,4	0,701

Bağımsız örneklem t test

GİS tutulumu olup; üre nefes testi ile Hp enfeksiyonu saptanan 10 hastaya Hp eradikasyon tedavisi verildi. Hp pozitif olan ve tedavi verilen hastalarda ve Hp negatif hastalarda HSP tekrarı açısından anlamlı ($p > 0,05$) farklılık bulunmadı (Tablo 4.9)

Tablo-4.9 Henoch-Schönlein purpurası hastalarında gastrointestinal sistem tutulumu olup; Helicobacter pylori enfeksiyonu pozitif olan ve eradikasyon tedavisi verilen hastalarda ve Helicobacter pylori negatif hastalarda relapsın karşılaştırılması

GİS Tutulumu Olan Hastalar	Hp (+) (n=10)		Hp (-) (n=16)		p
	n	%	n	%	
Relaps	4	40,0	2	12,5	0,163

Ki-kare test / Fischer test

5. TARTIŞMA

Henoch-Schönlein purpurası (HSP) çocukluk çağının en sık görülen vasküliti olup; yıllık insidansı 17 yaş altında 100 000 çocukta 13-20 civarındadır (2). Başlıca deri, eklem, gastrointestinal sistem (GİS) ve böbreklerdeki küçük damarların tutulduğu lökositoklastik vaskülit olarak tanımlanmaktadır (1).

Küçük peteşilerden geniş ekimozlara kadar değişebilen trombositopenik olmayan palpabl purpura tanı için esas olup; en sıklıkla alt ekstremiteler ve kalçalarda yerleşir. Çalışmamızda olduğu gibi, literatürdeki çeşitli yayınlarda nontrombositopenik palpabl purpuranın olguların hepsinde görülen tek bulgu olduğu bildirilmiştir (34,64,137).

Eklem tutulumu, HSP'de en sık rastlanan ikinci klinik bulgu olarak rapor edilmektedir (34,64,137). Akut artrit öncelikle diz ve ayak bileğini tutar (%60-84). HSP'li çocukların %25'inde artrit veya artralji döküntüden önce ortaya çıkabilir. Artrit geçicidir, kendiliğinden geriler, ağrılı eklem nedeni ile hareket kısıtlılığı yaratabilir. HSP artritleri eklem aralığının daralması veya erozyon gibi kalıcı sekeller bırakmaz (24). Wananukul ve akadaşlarının (138) Tayland'da yaptığı bir çalışmada artrit sıklığı %66, Saulsbury (34) % 82, Blanco ve akadaşları (139) %80, Calvino ve akadaşları (137) %78, Balmelli ve akadaşları (140) ise %79 olarak rapor etmişlerdir. Çalışmamızda eklem tutulumu elli (%87,7) hastada tespit edildi. Eklem tutulumu cilt tutulumundan sonra en sık görülen ikinci tutulum olup, litaratürle benzerdir.

HSP'de gastrointestinal semptomlar %60-85 olguda saptanmaktadır. En sık görülen gastrointestinal yakınma ağır, aralıklı, kolik tarzı karın ağrısıdır ve GİS tutulumu olan hastaların %80'inden fazlasında görülmektedir (5,33,141). Diğer semptomlar; bulantı, kusma, ishal, hematemez, melena ve hematokezyadır. Dışkıda gizli kanamadan masif GİS kanamasına kadar klinik değişebilmektedir (52,53). Gizli veya daha az sıklıkla belirgin kanama GİS tutulumu olan hastaların yaklaşık %18-52'sinde bildirilmiştir (54). Jauhola ve arkadaşlarının (142) 223 HSP hastasında yaptığı prospektif çalışmada GİS tutulumu %57, Fischer ve arkadaşlarının (143) 119 vakalı çalışmasında %76, Muslu ve arkadaşlarının (144) 30 hastada yaptığı prospektif çalışmada %27, Acar ve arkadaşlarının (145) bir çalışmasında ise GİS tutulumunu %20 olarak tesbit edilmiştir. Çalışmamıza alınan hastaların 26'sında (%45,6) GİS tutulumu tespit edildi ve litaretür ile benzerdi.

HSP'de böbrek tutulum sıklığı literatürde % 20-100 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Olguların % 80'inde renal tutulum hastalığın ilk 4 haftasında ortaya çıktığı ve ciddi GİS tutulumu olanlarda böbrek tutulumu sıklığının arttığı bildirilmektedir (30,61). HSP nefriti genellikle kendiliğinden düzelen mikroskopik hematüri ve/veya hafif proteinüri seklinde görülür. Eğer başlangıçta masif proteinüri ve nefrotik veya nefritik sendrom bulguları varsa, oldukça hızlı bir seyir gösterebilir (74,146). Avrupa'da renal replasman programında izlenen tüm çocukların %1,7'sini HSP nefritinin oluşturduğu bildirilmiştir (147). Çalışmamızda hastaların onunda (%17,5) böbrek tutulumu saptandı. Böbrek tutulumunu Chang ve arkadaşları (59) %20, Fischer (143) 119 vakalı serisinde %54, Dönmez ve arkadaşları (148) 137 hastada yaptığı 10 yıllık retrospektif çalışmada %21,8, Kalman ve arkadaşları (61) ise %33,3 olarak bildirmektedir Böbrek tutulumunun literatüre oranla daha az olması hastalarımızın izlem süresinin kısa olması ile ilişkilendirilebilir.

Henoch-Schönlein purpurasında testis tutulum oranı %2-38 arasında değişmektedir (149,150). Testis tutulumunu Acar ve arkadaşları (145) %1, Jauhola ve arkadaşları (142) %14, Balmelli ve arkadaşları (140) ise %7,9 olarak rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda iki (%3,5) olguda testis tutulumu vardı ve litaratürle benzerdi.

HSP'de genellikle lokal tarzda ödem gözlenebilir. Ödemin nedeni vaskülite sekonder gelişen küçük damar geçirgenlik değişikliği olabileceği düşünülmektedir. Ödem

periorbital, dudak, skalp, perine, eklemlerin çevresi ile el ve ayak sırtı şeklinde dağılım gösterir (1,32,33). Bizim çalışmamızda da yedi (%12,3) olguda skalp ödemi, bir (%1,8) olguda periorbital ödem gözlendi.

HSP'de akciğer tutulumu nadirdir. Pulmoner vaskülite bağlı olarak akciğer kanaması ve interstisyel akciğer hastalığı görülmektedir. Ağır akciğer kanaması ile seyreden ve hatta ölümle sonuçlanan HSP olguları da bildirilmiştir (70). Dönmez ve arkadaşlarının 137 hastada yaptığı 10 yıllık retrospektif çalışmada %2,9 akciğer tutulum saptamıştır (148). Erdağ ve arkadaşları (91) akciğer kanaması nedeniyle ölümle sonuçlanan bir (%0.99) olgu bildirmiştir. Bizim de bir (%1,8) olgumuzda akciğer tutulumu mevcuttu.

Hastalıkta uzun dönem prognoz böbrek tutulumu ile ilgili iken, akut dönemde GİS tutulumu morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir (151).

HSP genellikle küçük çocukları ilgilendiren bir vaskülitik sendrom olarak bilinir ve yaklaşık 4-5 yaş civarında pik yapar (152-154). Ayrıca hastalık erişkin yaşlarda da görülebilmekte ve özellikle renal tutulum açısından daha ciddi bir klinik seyir izlemektedir (155). Çalışmamızda olguların yaş ortalaması 8,29±3,16 yıl saptandı. Hastalarımızın yaş ortalaması bir çocukluk çağı vasküliti olan HSP'nin en sık 2-15 yaşları arasındaki çocuklarda görüldüğünü bildiren literatürle uyumlu bulundu (24,25).

Olguların 36'sı (%63,2) erkek, 21'i (%36,8) kızdı ve erkek/kız oranı 1,71 idi. Bu çalışma HSP'de erkek/kız oranının 1.5-2/1 olduğu bildirildiği litaratürle uyumludur (23,33,90,152,). Ancak Garcia-Porrua ve arkadaşları (156) ile Calvino ve arkadaşlarının (137) çalışmalarında farklı olarak kızlarda daha sık görüldüğü rapor edilmiştir.

Çocukluk çağı vaskülitlerinin genelde nedeni bilinmemektedir. Muhtemelen çevresel faktörler ile (enfeksiyonlar gibi) konakçı yanıtı arasındaki çok karmaşık etkileşimler vaskülitlerin ve değişik vaskülitik fenotiplerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (157).

HSP olgularının çoğu sonbahar ve kış aylarında ortaya çıkar ve sıklıkla bir üst solunum yolu infeksiyonunu takip eder. Patolojik olarak küçük damarların

duvarlarında IgA birikimi olması, damar çevresinde polimorfonükleer nötrofil infiltrasyonu varlığı, akut dönemde serum IgA ve proinflamatuvar sitokin düzeylerindeki artış HSP'nin çevresel faktörler, özellikle infeksiyonlar tarafından tetiklenen spesifik bir immun aracılı olay olduğu yargısını uyandırmaktır (158). Nitekim çok sayıda infeksiyöz ajan, aşılar, ilaçlar, besinler veya böcek ısırığı gibi çeşitli etkenlerin HSP'yi tetiklediği rapor edilmiştir (29). Hastalığı tetikleyen infeksiyöz ajanlardan en sık çalışılanı grup A beta hemolitik streptokoklar (GAS) olup; akut HSP'li hastalarada serolojik testlerle veya bakteri kültürleri ile %20-50 oranında saptanmaktadır. Ancak HSP'li çocuklarda streptokoksik göstergelerin sağlıklı çocuklara göre yüksek, akut romatizmal ateş gibi streptokok ilişkili hastalığı olan çocuklara göre daha düşük bulunması HSP etiyolojisinde streptokoklar dışında başka ajanların da sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (4).

GAS'dan başka Bartonella henselae, Parvovirus B19, Staphylococcus aureus, Mycoplasma pneumoniae, Hemophilus parinfluenza, Borrelia burgdorferi, Yersina, Mikobakterium tüberkülosis, Legionella, Campylobacter jejuni, Coxsackie virus, Varicella zoster virus, Rubella virus, Hepatitis A ve B virüsleri, adenovirüs, Ebstein-Barr virüsü gibi birçok patojen mikroorganizmanın HSP tetikleyicisi olabileceği ileri sürülmektedir. Fakat bu konuda kapsamlı çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu enfeksiyonlar ile HSP arasında doğrudan bir ilişki belirlenememiştir (5-12).

Hp infeksiyonu ile tetiklenen erişkin (7,159) ve çocuk (15,160) HSP olguları bildirilmiştir. Bildirilen bu olgularda Hp eradikasyon tedavisi ile HSP bulgularının da düzeldiği rapor edilmektedir. İlaveten Novak ve arkadaşları (17) HSP'li erişkinlerde akut dönemde anti-Hp antikorların yüksek olduğunu göstermişlerdir. Wang ve arkadaşları (18) ise gastrointestinal tutulumu olan 36 HSP'li çocuğun %58.3 de Hp infeksiyon varlığını üre nefes testi ve serum Hp antikoru tayini ile ortaya koymuşlardır. Bu hastalarda HSP'nin tekrarlama oranının (%81,3) yüksek olduğunun da rapor etmişlerdir.

HSP için infeksiyonlar tarafından tetiklenebilen dört patogenetik mekanizma ileri sürülmektedir. İlki moleküler benzerlik hipotezi olup; patojen ve konakçı tarafından paylaşılan epitoplar (protein, karbonhidrat, DNA gibi) arasındaki çapraz aktivite ile karakterizedir. Bu patojenlerin invazyonundan sonra humoral ve hücresel cevaplar

aktive olur ve damarlar ile çapraz reaksiyon ortaya çıkar. İkincisi bystander (seyirci) aktivasyon hipotezidir. Bu hipoteze göre patojenler hücre ve doku hasarına yola açan nonspesifik inflamasyona neden olur. Bu olay sırasında hasarlı dokudan sekestre bir antijen salınır ve bu antijen patojenin ilk reaktivasyonu ile doğrudan ilgili olmayan otoreaktif lenfositleri aktive eder. Üçüncü hipotez epitop dağılımı olup; invaziv mikroorganizma ile bir damar proteini etkileşerek yeni bir antijen oluşumuna neden olur ve sonra immun reaksiyonu uyarır. Dördüncü hipotez ise süperantijen hipotezidir. Streptokok gibi bakteriler ve viruslar süperantijenler taşırlar. Süperantijenler antijen sunan hücrelere gereksinim duymadan T hücreler ile doğrudan etkileşime girer ve T hücrelerini uyarır (158,161).

Hp spiral şekilli, gram (-), hareketli bir bakteri olup, insanoğlunun Afrika'yı terk ettiği 58.000 yıl öncesinden daha uzun zamandır insanları infekte etmektedir (162). Dünyanın yarısının bu bakteri ile infekte olduğu ve infeksiyonun Asya ülkelerinde yüksek olduğu bilinmektedir (163). İlk infeksiyon tipik olarak çocuklukta ağızdan alınma sonrası başlar ve konakçı tedavi edilmedikçe bakteri ömür boyu kalır. Çocuklarda spontan iyileşme kısmen daha sık olup; genellikle başka nedenlerle antibiyotik kullanımı ile ilişkilidir (164).

Hp günümüzde tüm gastrointestinal hastalıklarda en çok suçlanan bakteridir . Bununla birlikte Hp hastaların çok azında (%15) semptomlara neden olmaktadır (165). Bu nedenle hastalık için rutin tarama önerilmemekte, mide ve duodenum ülseri, MALT lenfoma olanlarda test edilmesi gerekmektedir (166).

Hp infeksiyonunun tanısı için invaziv ve noninvaziv birçok teknik kullanılmaktadır. İnvaziv yöntemler; üreaz deneyleri, kültür, histoloji ve moleküler yöntemlerdir. Bu yöntemler, biyopsi örneği gerektirmesi, bazen üreaz aktivitesine sahip başka bakterilerin yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmesi ve invaziv yöntemlerin hastalar üzerindeki zorlukları düşünülerek, günümüzde çeşitli noninvaziv yöntemler geliştirilmiştir. Bunlar, serolojik testler, tükrükte ve idrarda IgG antikor tayini, üre nefes testi, dışkıda antijen testleri güvenilir invaziv olmayan testler olarak bildirilmektedir (19,167,168).

Çalışmamızda Hp infeksiyon varlığı ÜNT ve hızlı dışkı antijen testi ile araştırıldı. Üre nefes testi Hp infeksiyonu tanısında en iyi invaziv olmayan yöntemlerden biri

olup; basit, güçlü, nontravmatik, doğru, tekrarlanabilir ve pahalı olmayan bir testtir. Hp infeksiyonu tanısında altın standart invaziv olmayan test olarak kabul edilmektedir (169). Üre nefes testi ^{13}C veya ^{14}C-üre radyoizotop kullanılarak yapılır ve aktif infeksiyonun varlığını gösterir. Her iki radyoiztopla yapılan ÜNT Hp infeksiyonu tanısı ve tedavi sonrası Hp eradikasyon kanıtı olarak %95-100 duyarlılığa sahiptir (169). Pediatrik hastalarda radyoaktif olmayan ^{13}C-ile işaretlenmiş üre Hp infeksiyonu araştırmasında tercih edilmektedir. Ancak karmaşık ve pahalı donanım gerektirmesi ve pahalı bir test yemeği ile ve soğuk üre olarak alınması gerekliliği nedeniyle yaygın kullanımı mümkün olamamaktadır (169).

^{14}C üre nefes testi ile radyasyon korkusu nedeniyle çocuklarda önerilmemekle birlikte test için sadece 1 mikroküri ^{14}C üre kullanıldığından maruz kalınan radyasyon dozu 3 mikrosievert civarındadır ve bu doz yaklaşık bir gün boyunca doğal çevrede maruz kalınan doza eşdeğerdir. Bir başka deyişle bir yılda yaklaşık 800 kez ^{14}C üre nefes testi yaptırıldığında ancak 1 yıllık doğal çevre dozu oranında doza maruz kalınır. Bu nedenle bu testin çocuklarda da güvenle kullanılabileceğini söyleyen ve uygulayan birimler mevcuttur (169). Çok düşük radyasyon dozu nedeniyle ABD'de 1 mikroküri ^{14}C üre kapsül kullanımı serbest bırakılmış, lisansa gerek duyulmamıştır. Üre nefes testinin çocuk ve ergenlerdeki duyarlılık, özgüllük, pozitif belirleyici ve negatif belirleyici değeri sırasıyla %96, %93-97, %91-97 ve %97 dir. Ancak beş yaş altı çocuklarda özellikle bebeklerde deneyimler sınırlıdır (125). Aydın ve arkadaşlarının (170) çalışmasında ^{14}C ÜNT için duyarlılık % 85.87, özgüllük % 37.50, pozitif ve negatif belirleyici değerleri sırasıyla % 94.05 ve % 18.75 olarak hesaplanmış ve çocuklarda Hp kaynaklı gastrit tanısında ÜNT'nin tanı ve tedavi sonrası değerlendirme için güvenilir, noninvaziv ve pratik bir yöntem olduğu rapor edilmiştir.

Dışkıda Hp antijeni araştırmak amacı ile Laboquick Hp antijen testi kullanıldı. Bu test immünokromotografik tabanlı Hp'yi kalitatif olarak saptamaya yönelik bir testtir. Dışkı testleri ÜNT'ye göre pediatrik hastalar için oldukça elverişlidir (19). Bu testler oldukça kolay ve ucuzdur. Diğer invaziv olmayan yöntemlerle karşılaştırıldığında tedavi eradikasyonunun değerlendirilmesinde duyarlı ve özgül bir yöntem olarak bildirilmiştir. Ancak bağırsakta bulunan diğer Helicobacter türleri ile çapraz reaksiyon gelişmesi söz konusu olabilir (129). Dışkıda Hp antijen testinin

tedavi öncesinde olduğu gibi, Hp eradike edildikten sonra da tanı ve takipte kullanılabilecek bir test olduğu bildirilmiştir (21).

Yeni geliştirilen immünokromatografik tek basamaklı bir test olan hızlı Hp dışkı antijen testi muayenehanelerde kullanım için uygundur. Bununla birlikte gözlemciler arası uyum ve şüpheli sonuçların meydana gelmesi bir sorundur. Bu test üre nefes testi veya monoklonal enzim immunassay testlerinin bulunmadığı durumlarda Hp tanısı için iyi bir alternatif oluşturur (19). Calvet ve arkadaşları (171) kart testle dışkıda Hp antijeni araştırmışlar ve elde ettikleri sonuca göre bu testin duyarlılığının % 89-91, özgüllüğünün ise 86-93 arasında olduğu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada Hp infeksiyonu için şüpheli olan hastaların dışkısında duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir test olan HpSA ELISA ile immünokart testinin duyarlılığı ve özgüllüğü karşılaştırılmış. ELISA testi altın standart olarak alındığında, immunokart testinin duyarlılığı %100, özgüllüğü %28, pozitif belirleyici değer %43, negatif belirleyici değerin ise %100 olduğu belirlenmiştir (172).

Özdemir ve arkadaşlarının (173) çalışmasında HpSA testinin duyarlılık, özgüllük, pozitif belirleyici değer ve negatif belirleyici değerleri sırasıyla % 87.9, % 94.6, % 96.7 ve % 81.4 bulunmuş ve sonuç olarak HpSA testlerinin noninvaziv, Hp infeksiyonunda kullanması kolay, ucuz ve serolojik antikor testleri yerine kullanılması önerilebilir testler olarak rapor etmişlerdir.

Hp doku hasarından sorumlu olan lokal veya sistemik bir immün cevaba yol açan ekstrasellüler ürünler ortaya çıkarır. Bunlar arasında ısı-şok proteinlerine ait Hp üreazı ile yakından ilişkili, 62 kDa boyutunda bir protein önemli bir role sahip görünmektedir. Mikrobial ısı-şok proteinleri memelideki karşılıkları ile yüksek oranda sekans homolojisine sahip olduğundan ve bazı antijenik belirleyiciler hem mikrobik ajanda hem de konakçı proteinlerde bulunduğundan, ısı-şok protenlerinin sistemik ve organa spesifik otoimmün hastalıkların patogenezinde yer alabileceği varsayılmıştır (13)

Kronik HP infeksiyonu bir süreğen antijenik uyarı kaynağı olup; sistemik inflamatuvar cevaba neden olabilmektedir (174). Bakteri ve konakçı immün mekanizmaları arasındaki uzun süre devam eden etkileşim Hp'yi makul bir otoimmünite tetikleyici infeksiyöz ajan yapmaktadır. Hp antijenlerinin moleküler

benzerliğinin otoimmun gastrite yol açan çapraz reaktif T hücreleri aktive ettiği bulunmuştur (175). IgM romatoid faktör, anti-tek sarmallı DNA ve anti-fosfotidil kolin antikorları gibi otoantikorların B hücrelerin özellikle üreaz olmak üzere HP bileşenleri ile aktivasyonu sonrası B hücreleri tarafından yapıldığı gösterilmiştir (176). Yine insan ısı şok proteinleri ile büyük oranda benzer olan mikrobiyal ısı şok proteinlerinin otoimmun hastalıkların patogenezinde rolü olabileceği vurgulanmaktadır. Hp tarafından oluşturulan ısı şok protein 60'ın Sjögren sendromu patogenezinde rolü olduğu belirtilmiştir (177). İmmun trombositopenik purpuralı hastalarda Hp infeksiyonunun eradikasyonu ile olguların %50 de trombosit sayısında önemli yükselme olduğu gösterilmiştir (178). Kandil ve arkadaşları (179) juvenil romatoid artritli (JRA) çocuklarda Hp seropozitifliğinin daha yüksek olduğunu, Hp seropozitif JRA'lı çocuklarda ESH ve CRP'nin daha yüksek, hemoglobin ve serum albümin düzeylerinin daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmada Hp eradikasyon tedavisinden 6 ay sonra Hp seropozitif JRA'lı çocuklarda anlamlı klinik ve laboratuvar düzelme saptanmıştır. Hp infeksiyonu ile fibromyalji sendromu (180) ve sistemik skleroz (181) arasında bir ilişki olabileceği, Hp seropozitif romatoid artritli hastaların daha ağır hastalığa sahip olabilecekleri (182) bildirilmiştir. Buna karşılık Hp'nin otoimmun ve alerjik hastalıklardan koruyucu olduğuna dair yeni veriler de vardır. Yakın zamanda yayınlanan bir metaanalizde inflamatuvar barsak hastalığında Hp'nin koruyucu rolü olduğu desteklenmiştir (183). Hp infeksiyonu ile alerjik durumlar arasında da negatif bir ilişki olduğu rapor edilmektedir. Hp pozitif çocuklarda astım oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir (182). Farelerde Hp üreaz maruziyeti ile anti-tek sarmallı DNA yapımının artmasına rağmen SLE'li hastalarda Hp seropozitifliğinin sağlıklı ve diğer otoimmun hastalığı olan insanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (177,182). Bu da ilginç bir sorunun ortaya çıkmasına neden olmuştur: HP infekte kişiler SLE'ye karşı korunuyorlar mı?

Vaskülitler ile Hp arasındaki ilişkiye bakıldığında Behçet hastalığında Hp seroprevalansının yüksek ya da düşük olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Yine Wegener granülomatozlu hastalarda Hp IgG antikorlarının yüksek olduğu bildirilmiştir (182). Özellikle son dönemlerde Hp ile HSP arasında nedensel ilişkiyi gösteren olgu raporları giderek artan sayıda yayınlanmakta olup; bu hastalarda Hp eradikasyon tedavisi ile klinik bulguların gerilediği ifade edilmektedir (13). HSP ve

Hp arasında ilişki ilk kez 1995 yılında Reinauer ve arkadaşları tarafından tanımlandı (7). Bundan iki yıl sonra Machet ve arkadaşları (184) Hp infeksiyon tedavisi ile iyileşen 65 yaşındaki bir HSP'li olguyu yayınladılar. Reinauer (7) tarafından bildirilen olguda Hp infeksiyonu tedavisi ile yalnızca klinik bulguların değil, proteinürinin de kaybolduğu rapor edilmiştir. Takip eden yıllarda çocuk HSP hastalarında Hp'nin rolünü işaret eden olgu sunumları yapılmıştır. Mytinger ve arkadaşları (15) Hp infeksiyonu tedavisi ile hızla düzelen 13 yaşında bir erkek hasta rapor etmişlerdir. Fu KI ve arkadaşları (160) ise Hp negatif duodenal ülseri olan HSP'li 16 yaşındaki bir kız hastada diğer tedavilere cevap vermeyen karın ağrısının Hp eradikasyon tedavisi ile hızla düzeldiğini bildirmişlerdir.

İngilizce literatürde HSP'li çocuklarda Hp infeksiyonu sıklığını gösteren bir çalışmaya rastlanılmadı. Bununla birlikte Novak ve arkadaşları (17) 11 erişkin HSP hastasında anti-Hp IgG antikorlarını yüksek bulmuşlar ve bu hastalarda serum CRP, IgA ve TNF-alfa düzeylerinin de daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda Hp pozitif ve negatif hastaların inflamatuvar belirteçleri açısından bir farklılık saptanmadı.

Bu çalışmada çocuklarda HSP ile Hp infeksiyonu arasındaki olası ilişkinin araştırılması amaçlandı. Bu amaçla HSP hastalarına üre nefes testi ve immünokromotografik tabanlı Hp'yi dışkıda kalitatif olarak saptamaya yönelik Laboquick Hp antijen testi uygulandı. ÜNT HSP'li çocukların 20'inde (%35,1), GİS tutulumu olan çocukların 10'unda (%32,3), sağlıklı çocukların 10'unda (%31,3) pozitif bulunurken, dışkıda Hp antijeni tüm çocuklarda negatifdi. Çin Cumhuriyeti'nde yayınlanan bir makalede Wang ve arkadaşları (18) ÜNT ve serum Hp antikorları pozitif olan çocukları Hp infeksiyonu olarak kabul etmişler ve GİS tutulumu olan çocukların hepsine, olmayan çocukların yarısına gastroskopi ve hızlı üreaz testi yapmışlardır. GİS tutulumu olan HSP hastalarında Hp'yi %58.3 bulurken, GİS tutulumu olmayan HSP hastaların %28'inde Hp pozitif bulmuşlardır. Kontrol grubunda ise Hp pozitifliği %6,7 bulunmuştur. GİS tutulumu olan Hp pozitif vakaların %81,3'ünde relaps gözlenmiştir. Hp'nin GİS tutulumu olan HSP gelişimi ve hastalığın relapsı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Biz çalışmamızda hiçbir hastaya gastroskopik değerlendirme yapmadık. Ancak GİS tutulumu olan Hp pozitif 10 hastaya Hp eradikasyon tedavisi verildi. Bu hastaların 4'ünde HSP bulguları

tekrarladı. Bu bulgularla Novak ve arkadaşları ile Wang ve arkadaşlarının bulgularının tersine çocuklarda HSP gelişimi ile Hp infeksiyonu arasında bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz diğer bir sonuç hızlı dışkı antijen testinin çocuklarda çok güvenilir olmadığıdır.

Çalışmamızda bazı kıstlılıklar vardır. Çalışmaya alınan hasta sayısı Hp infeksiyonunun HSP de rolünü göstermede yetersiz kalmış olabilir. Diğer bir kısıtlılık hastalarımızda Hp infeksiyon varlığını dokuda göstermek için gastroskopi yapılmamış olmasıdır. Gastroskopi invaziv bir tanı yöntemi olduğu için hastalarımızda kullanılmadı.

Sonuç olarak; HSP'de Hp sıklığının normal popülasyondan farklı olmadığı sonucuna vardık. Çalışmamızdan elde edilen diğer bir sonuç ise dışkıda hızlı antijen testinin en azından çocuklarda Hp tanısında güvenilir bir yöntem olmadığıdır.

6. SONUÇLAR

1. HSP'de Hp sıklığı normal popülasyondan farklı değildi.
2. Hp infeksiyonu ve HSP arasında nedensel bir ilişki saptanmamıştır.
3. Dışkıda hızlı antijen testi çocuklarda Hp tanısında güvenilir bir yöntem değildir.

KAYNAKLAR

1. Cassidy JT, Petty RE. Leukocytoclastic vasculitis. In:Cassidy JT, Petty RE editors. Textbook of Pediatric Rheumatology. 5 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 2005. p.496-501.
2. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N(Eds.) Henoch-Schöenlein Purpura Pediatric Nephrology Sixth Completely Revised, Updated and Enlarged Edition 2009;1111-1127.
3. Sileikiene R, Tamakauskiene E, Baksiene D. Henoch-Schönlein purpura – one of the most common types of systemic vasculitis in childhood. Medicina (Kaunas). 2003;39: 476-479.
4. Ercan G, Kasapçopur Ö, Akdenizli E, et al. The role of streptococcal infection in Henoch-Schönlein purpura. J Pediatr 2004;50:187-188.
5. Meadow SR: Schönlein-Henoch Syndrome. In: Pediatric Kidney Disease, edited by Edelman CM, London, Little, Brown and Company, 1992, pp 1525–1533.
6. Islek I, Muslu A, Totan M, et al. Henoch-Schönlein purpura and pulmonary tuberculosis. Pediatr Int 2002;44:545-546.
7. Reinauer S, Megahed M, Goerz G, et al. Henoch-Schönlein Purpura associated with gastric Helicobacter pylori infection. J Am Acad Dermatol 1995;33:876-879.
8. Masuda M, Nakanishi K, Yoshizawa N, Iijima K, Yoshikawa N. Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch Schönlein nephritis. Am J Kidney Dis 2003; 41:366-370.
9. Lind KM, Gaub J, Pedersen RS. Henoch Schönlein purpura associated with Campylobacter jejuni enteritis. Scand J Urol Nephrol 1994; 28:179-181.
10. Maggiore G, Martini A, Grifeo S, De Giacomo C, Scotta M. Hepatitis B virus infection and Schönlein-Henoch purpura. Am J Dis Child 1984; 138:681-682.

11. Robson WLM, Leung AKC. Henoch-Schönlein purpura. Adv Pediatr 1994; 41: 163-194

12. Al-Sheyyab, Batieha A, El- Shanti H, et al. Henoch-Schönlein purpura and streptococcal infection: a prospective case-control study. Ann Trop pediatr 1999; 19:253-255

13. Tüzün A, Erdil A, Yeşilova Z, ve ark.'ları: Ailesel Akdeniz Ateşi Olan Hastalarda Helikobacter Pylori İnfeksiyonu. T Klin Gastroenteropatoloji 2003, 14:82-85

14. Tsang KW, Lam SK. Extragastroduedenal conditions associated with Helicobacter Pylori infection. HKMJ 1999,5:169-174

15. Mytinger JR, Patterson JW, Thibault ES, et al. Henoch-Schönlein Purpura associated with Helicobacter pylori infection in a child. Pediatr Dermatol 2008; 25:630-632.

16. Gasbarrini A, Franceschi F, .Armuzzi A, et al. Extradigestive manifestations of Helicobacter pylori gastric infection. Gut 1999; 45:9-12.

17. Novak J, Szekanecz Z, Takats A, et al. Elevated levels of anti-helicobacter pylori antibodies in Henoch-Schönlein purpura. Autoimmunity 2003; 36:307-311.

18. Wang BH, Zhou LQ, Zuo YH. Relationship between Helicobacter Pylori infection and Heoch-Schönlein purpura with gastrointestinal involvement in children. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi 2007; 9:367-369.

19. Sbylle Koletzko MD. Noninvasive diagnostic tests for Helicobacter pylori infection in children. Can J Gastroenterol 2005;19:433-439

20. Kalach N, Dechecq E, Gosset P, et al. Usefulness and influence of age of a novel Rapid HpStAR ™ stool antigen for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children. Diagn Microbiol Infekt Dis 2009;65: 450-453.

21. Roggero P, Bonfiglio A, Luzzani S, Valade A, et al. Helicobacter pylori stool antigen test: A method to confirm eradication in children. J Pediatr 2002;140:775-777.

22. Szer IS. Henoch-Schönlein purpura. Curr Opin Rheumatol 1994; 6 :25-31.

23. İnal A, Yılmaz M, Kendirli SG, et al. Henoch-Schönlein purpurası tanısı olan çocukların klinik özellikleri. Erciyes Tıp Dergisi 2009; 31: 153-161.

24. Soylu A, Kavukçu S. Çocuklarda Henoch Schönlein purpurası: Patofizyoloji, tanı ve tedavi. SSK Tepecik Hastanesi Derg 2004;14:71-81

25. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Henoch-Schönlein purpurası. Türk Pediatri Arşivi 2002;37:122-129

26. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, et al. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. Lancet 2002;360:1197–202.

27. Lanzkowsky S, Lanzkowsky L, Lanzkowsky P. Henoch-Schönlein Purpura. Pediatr Rev1992; 13: 130-137

28. Arslan Ş, Saatci U. Henoch-Schönlein Purpurası. Katkı Pediatri Dergisi 1995;2:165-174.

29. Lahita RG. Influence of age on Henoch Schönlein purpura. Lancet 1997; 350:1116-1117.

30. Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors. Kidney Int 1998; 53: 1755-1759.

31. Ece A, Gürkan F, Haspolat K, Katar S. Henoch-Schönlein Purpuralı çocuklarda renal ve gastrointestinal tutulumla ilişkili klinik ve laboratuar bulguları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.2000; 43: 36-42.

32. Athreya BH. Vasculitis in Children. Ped Clin N Am 1995; 42: 1239-1261.

33. Miller ML, Pachman LM. Vasculitis syndromes: Henoch-Schönlein purpura. İn Behrman RE, Kliegman RB, Jensen HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 16th edit. Philadelphia: WB Sunders, 2000: 729-29.

34. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura in children report of 100 patients and review of the literature. Medicine 1999; 78: 395-409

35. Hoigne R, Hunziker T. Palpable Purpura. (abstract) Schweiz-Med-Wochenschr.1992;122: 1271-1274.

36. Al Harbi NN. Henoch-Schönlein syndrome in children: experience from southern part of Saudi Arabia. East Afr Med J 1996; 73: 191-193.

37. Neyzi O, Ertuğrul T. İlaç Alerjileri. Pediatri cilt II, Nobel Tıp Kitapevi 1990;592.

38. Onat T. Henoch-Schönlein Vaskuliti. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları cilt II. Eksen Yayınları 1996;987-989.

39. Schlesinger M, Vardy PA, Rubinow A. Henoch-Schönlein purpura and familial Mediterranean fever. Isr J Med Sci 1985; 21: 83-85.

40. Beşbaş N, Özaltın F. Sistemik vaskülit. Katkı Pediatri Dergisi. 1999; 20: 703-725

41. Takeda N, Hashimoto K, Kishida K, et al. Possibility of complement activation through the classical pathway in anaphylactoid purpura. Ann Paed Jab 1982;28:16.

42. Yang YH, Wang SJ, Chuang YH, et al. The level of IgA antibodies to human umbilical vein endothelial cells can be enhanced by TNF-alpha treatment in children with Henoch-Schönlein purpura. Clin Exp Immunol 2002;130:352-357.

43. Ece A, Kelekci S, Kocamaz H et al. Antioxidant enzyme activities, lipid peroxidation, and total antioxidant status in children with Henoch-Schoenlein purpura. Clin Rheumatol 2008;27:163–169.

44. Davin JC, Vandenbroeck MC, Foidart JB et al. Sequential measurements of the reticulo-endothelial system function in Henoch-Schönlein disease in childhood. Correlation with various immunological parameters. Acta Pediatr Scand 1985;74:201–206

45. Amoroso A, Berrino M, Canale L et al. Immunogenetics of Henoch-Schönlein disease. Eur J Immunogenet 1997;2:323–333

46. Jin DK, Kohsaka T, Koo JW, et al. Complement 4 locus II gene deletion and DQA1*0301 gene: genetic risk factors for IgA nephropathy and Henoch Schönlein nephritis. Nephron1996;73:390–395.

47. Avşargil DE. Sistemik Vaskulitler. Klinik Romatoloji, Deniz Kitap evi 1999;3:371-381

48. Counahan R, Winterborn MH, White RHR, et al. Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children. BMJ 1977; 2: 11–14.

49. Sundel R, Szer I. Vasculitis in childhood. Rheum Dis Clin N Am 2002;28:625-654

50.Kraft DM, McKee D, Scott C. Henoch-Schönlein purpura: a review. Am Fam Physician 1998;58:405-408

51. Meadow SR, Glasgow EF, White RHR. Schönlein-Henoch nephritis. QJM 1972;41:241–258.

52. Sohagia AB, Gunturu SG. Tong TR, Hertan HI. Henoch-Schönlein Purpura. A Case Report and Review of the Literature: Gastroenterology Research and Practice 2010,Article ID;597648, p:7.

53. Glaiser CM, Siegel MJ, McAlisker WH, et al. Henoch-Schönlein Syndrome in children: Gastrointestinal manifestations. Am J Roentgenol 1981;136:1081-1085.

54. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, et al. Henoch Schönlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. SeminArthr Rheum 2005; 35(3):143-53

55. Chavalitdhamrong D, Manatsathit S. A Thai man present with skin rash, abdominal pain and bright red stool for 1 day . Thai J Gastroenterol 2005; 6: 114-122

56. Reif S, Jain A, Santiago J, et al. Case report: protein losing-enteropathy as a manifestation of Henoch-Schönlein purpura. Acta Pediatr Scand 1991;80:482-485.

57. Choong CK, Beasley SW. Intra-abdominal manifestations of Henoch-Schönlein purpura. J Paediatr Child Health 1998 Oct;34:405-409.

58. Tabel Y. Çetin M. Çocuklarda Henoch Schönlein purpurası, gastrointestinal sistem tutulumu ve tedavisi; ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2008; 9(2) : 17 - 20

59. Chang WL, Yang YH, Lin YT, et al. Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a review of 261 patients. Acta Paediatr 2004;93:1427-1431.

60. Esaki M, Matsumoto T, Nakamura S, et al. GI involvement in Henoch-Schönlein purpura. Gastrointest Endosc 2002;56:920-923.

61. Kalman S, Aydın I, Sarıcı Ü, ve ark. Henoch-Schönlein Purpuralı Çocuklarda Renal Tutulum. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003; 25: 123-128.

62. Reamy BV, Williams PM, Lindsay TJ, Henoch-Schönlein Purpura, Am Fam Physician 2009;80: 697-704.

63. Yoshikawa N, Ito H, Yoshiya K, et al. Henoch Schönlein nephritis and IgA nephropathy in children: a comparison of clinical course. Clin Nephrol 1987; 27: 233-7.

64. Sano H, Izumida M, Shizmizu H, et al. Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schönlein purpura. Eur J Pediatr. 2002; 161:196-201.

65. Davin JC, Weening JJ. Henoch-Schönlein purpura nephritis: an update. Eur J Pediatr 2001;160:689-695

66. Whyte DA, Van Why SK, Siegel NJ. Severe hypertension without urinary abnormalities in a patient with Henoch-Schönlein purpura. Pediatr Nephrol 1997;11:750-751.

67. Imai T, Okada H, Nanba M, Kawada K, Kusaka T, Itoh S. Henoch-Schönlein purpura with intracerebral hemorrhage. Brain Dev 2002;24:1157.

68. Lind J, Mackay A, Withers SJ. Henoch-Schönlein purpura and priapism. J Paediatr Child Health 2002;38:5267.

69. Bruce RG, Bishof NA, Jackson EC et al. Bilateral ureteral obstruction associated with Henoch-Schonlein purpura. Pediatr Nephrol 1997;11:347–349

70. Manganelli P, Şetta P, Carotti M, et al. Respiratory system involvement in systemic vasculitides. Clin Exp Rheumatol 2006;24 S48-S59.

71. Chaussain M, de Boissiev D, Kalifa G, et al. Impairment of long diffusion capasity in Schönlein purpura. Arch Dermatol 1988;124:639.

72. Abdel-Hadi O, Greenstone MA, Hartley RB, Kidner PH. Myocardial infarction a rare complication in Henoch-Schönlein purpura. Postgrad Med J 1981; 57: 390-392

73. Blanco R, Gonzales Gay MA, Ibanez D, et al. Henoch-Schönlein purpura as clinical presentation of a myelodysplastic syndrome. Clin Rheumatol 1997;16:628.

74. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for classification of Henoch-Schönlein purpura. Arthritis Rheum 1990; 33:1114-1121.

75. De Mattia D, Penza R, Giordano P, et al. Von Willebrand factor XIII in children with Henoch-Schönlein purpura. Pediatric Nephrol 1995;9:603–605.

76. Ateş E, Bakkaloğlu A, Saatçi U, et al. Von Willebrand factor antigen compared with other factors in vasculitic syndromes. Arch Dis Child 1997;70:40-43.

77. Prenzel F, Pfaffle R, Thiele F, Schuster V et al. Decreased factor XIII activity during severe henoch-Schönlein purpura: does it play a role? Klin Padiatr 2006;218:174–176.

78. Casonato A, Pontara E, Bertomoro A, et al. Abnormally large Von Willebrand factor multimers in Henoch-Schönlein purpura. Am J Hematol. 1996; 51:7-11

79. Kuno-Saki H, Sakai H, Nomoto Y, et al. Increase of IgA bearing peripheral blood lymphocytes in children with Henoch-Schönlein purpura. Pediatrics 1979;64:918.

80. Davin JC, Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis? Kidney Int 2001;59:823–834.

81. Turi S, Nagy J, Haszon I, et al. Plasma factors influencing PGI_2-like activity in patients with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. Pediatr Nephrol 1989;3:61.

82. Trijillo H, Gunasekaran TS, Eisenberg GM. Henoch-Schönlein Purpura: A diagnosis not to be forgotten. J Fam Pract 1996;43:495-498.

83. Couture A, Veyrac C, Baud C. Galifer RB, Armelin I, Evaluation of abdominal pain in Henoch-Schönlein syndrome by high frequency ultrasound. Pediatr Radiol 1992; 151: 143-145.

84. Aksu N. Akın M. Yavaşçan Ö. ve ark. Henoch - Schönlein sendromlu çocuklarda gastrointestinal sisteimin endoskopi ve radyolojik yöntemlerle değerlendirilmesi. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2001;10: 98-102.

85. Ellen C. Ebert. Gastrointestinal manifestations of Henoch-Schönlein purpura. Review Dig Dis Sci(2008) 53:2011-2019.

86. Novak J. The role of endoscopy in the diagnosis of Schönlein-Henoch purpura. Orv Hetil 1997; 138(35): 2169-2173.

87. Clark WR, Kramer SA. Henoch-Schönlein purpura and the acute scrotum. J Pediatr Surg 1986; 21: 991-992.

88. Belman AL, Leicher CR, Moshe SL, Mezey AP. Neurologic manifestations of Henoch-Schönlein purpura: report of three cases and review of the literature. Pediatrics 1985; 75: 687-692.

89. Özen S, Ruperto N, Dillon MJ et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitis. Ann Rheum Dis 2006;65:936–941.

90. Neyzi O, Ertuğrul T. Henoch-Schönlein purpura. Pediatri cilt II. Nobel Tıp Kitapevi1990;338-339.

91. Erdağ GÇ, Vitrinel A, Yeşiltepe G. ve ark. Henoch Schönlein purpuralı 101 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. Bakırköy Tıp Dergisi 2007;3:10-14.

92. Huber AM, King J. McLaine P, Klassen T, Pothos M. A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch Schönlein purpura. BMC Med 2004;2:7.

93. Gianviti A, Trompeter RS, Barratt TM, Lythgoe MF, Dillon MJ. Retrospective study of plasma exchange in patients with idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis and vasculitis. Arch Dis Child 1996;75: 186–190

94. Toledo LH, Von Ruiden T, Cich JA, et al. Management of intraabdominal Henoch-Schönlein purpura. Minn Med 1976;59:376-379.

95. Markus HS, Clark JV. Pulmonary heamorrage in Henoch-Schönlein purpura. Thorax1989; 44: 525-526.

96. Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schönlein purpura. J Pediatr. 2003; 143:658-661.

97. Tünger Ö. Helicobacter pylori enfeksiyonları, İnfeksiyon Dergisi 2008; 22 (2): 107-115.

98. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Jawetz Melnick and Adelberg's Medical Microbiology. 21st ed. Connecticut: Appeleton and Lange, 1998: 543-65

99. Van-Doorn L-J, Figueiredo C, Sanna R, et al. Clinical relevance of the cagA, vacA, and iceA status of Helicobacter pylori. Gastroenterology 1998; 115: 58-66.

100. Taylor DN, Blaser MJ. The epidemiology of Helicobacter pylori infections. Epidemiol Rev 1991; 13: 42-59.

101. Erdem B. Camphylobacter ve Helicobacter. Ustaçelebi Ş. Temel ve Kinik Mikrobiyoloji kitabından, Güneş Kitabevi, Ankara. 1999: 536–539.

102. Martin BJ: H.pylori and relatid organisms. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R(eds). Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice infections disease. Newyork Chrchill, Livingstone; 5.baskı. 2000: 2228–2241.

103. Makola D, Peura DA, Crowe SE. Helicobacter pylori infection and related gastrointestinal diseases. J Clin Gastroenterol 2007; 41: 548-558.

104. Köksal F. H.pylori. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2002; 1643–1647.

105. Graham JR. Helicobacter pylori: human pathogen or simply an opportunist? Lancet 1995; 345:1095-1097.

106. Personnet J. Friedman GD, Vandersten DP, Chang Y.H. H.pylori infection and the risk of gastric carsinoma. N England J Med 1991; 325: 1127–1131.

107. Das JC, Paul N. Epidemiology and pathophysiology of Helicobacter. Indian J Pediatr 2007; 74: 287-290.

108. Farinati F, Della Libera G, Cardin R, et al. Gastric antioxidant, nitrites, and mucosal lipoperoxidation in chronic gastritis and Helicobacter pylori infection. J Clin Gastroenterol 1996; 22: 275-281.

109. Blaser MJ. Hypotheses on the pathogenesis and natural history of Helicobacter pylori-induced inflammation. Gastroenterology 1992; 102: 720-727.

110. Nomura AMY, Perez-Perez GI, Lee J, et al. Relationship between H. pylori cagA status and risk of peptic ulcer disease. Am J Epidemiol 2002;155: 1054-1059.

111. Sandıkçı M. Gastrit, peptik ülser ve H.pylori. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi kitabı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul; 2002: 787–789.

112. Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJ, et al. Duodenal ulcer treated with Helicobacter pylori eradication: seven-year follow-up. Lancet 1994; 343:258-260.

113. Peterson WL. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. N Engl J Med 1991; 324: 1043-1048.

114. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 1994; 330: 1267-1271.

115. Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, et al. Lack of effect of treating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. N Engl J Med 1998; 339: 1875-1881.

116. Hernando-Harder AC, Booken N, Goerdt S, et al. Helicobacter pylori infection and dermatologic diseases, Eur J Dermatol 2009; 19:431-444

117. Versalovic J, Fox JG. Helicobacter. In Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Yolken RH (eds). Manual of Clinical Microbiology. Washington, DC: ASM Press 2003: pp. 915–928.

118. Uyanık MH, Aktaş O. Helicobacter Pylori'nin Mikrobiyolojik Tanısı. Aralık 2007 EAJM : 39.

119. Megraud F.Advantages and disadvantages of current diagnostic tests for the detection of Helicobacter pylori. Scand J Gastroenterol 1996;31(supp1215):57-62.

120. Kosunen Tu, Seppala K, Sarna S, et al. Diagnostic value of decreasing IgG, IgA and IgM antibody titres after eradication of H. Pylori Lancet 1992;339:893-895

121. Rajindrajith S, Devanarayana NM, Silva HJ. Helicobacter Pylori infection in children. Saudi J Gastroenterol 2009; 15:86-94

122. Leide-Svegborn S, Stenström K, Olofsson M, et al. Biokinetics and radiation doses for carbon-14 urea in adults and children undergoing the Helicobacter pylori breath test. Eur J Nucl Med. 1999 ;26:573-580

123. Stubbs JB, Marshall BJ: Radiation dose estimates for the carbon-14 labeled urea breath test. J Nucl Med 1993 ;34:821-825.

124. Cutler AF, Prasad VM, Santogade P. Four- year trends in Helicobacter Pylori IgG serology following succesful eradication. Am J Med 1998;105:18-20.

125. Patel P, Mendall MA, Khulusi S, et al. Salivar antibodies to H. pylori: screening dyspeptic patients before endoscopy. Lancet, 1994;344:511-512 .

126. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. Helicobacter pylori. Clinical microbiology Reviews 1997; 720-741.

127. Czinn SJ. Serodiagnosis of Helicobacter Pylori in Pediatric patients. J Pediatr Gastroenterolo Nutr 1999;28:132-134.

128. Brea ML, Alarcon T, Megraud F. H.pylori enfeksiyonlarında tanı. Curr Opin Gastroenterol 1997; 13: 13–19.

129. Stray-Pedersen A, Gaustad P, Stray-Pedersen B, Rognum TO. Detection rate of Helicobacter pylori stool antigen in newborn infants and small children. J Perinat Med 2007; 35: 155-158.

130. Peitz U, Leodolter A, Kahl S, et al. Antigen stool test for assessment of Helicobacter pylori infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:1075-1084.

131. Kabir S. Detection of Helicobacter pylori DNA in feces and saliva by polymerase chain reaction: a review. Helicobacter 2004; 9: 115–123.

132. Monteiro L, Gras N, Vidal R, Cabrita J, Megraud F. Detection of Helicobacter pylori DNA in human feces by PCR: DNA stability and removal of inhibitors. J Microbiol Methods 2001; 45: 89–94.

133. Kabir S. Review article: Clinic-based testing for Helicobacter pylori infection by enzyme immunoassay of faeces, urine and saliva. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 1345–1354.

134. Süoğlu ÖD, Elkabes B, Sökücü S, ve ark. Çocukluk çağında Helicobacter pylori'ye yönelik üçlü eradikasyon tedavisinde proton pompası inhibitörü ile H2 reseptör blokörünün karşılaştırılması. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 15-19.

135. Harris A. Current regimens for treatment of Helicobacter pylori infection. British Medical Bulletin 1998;54 (No 1): 195-205.

136. Howden CW, Hunt RH. Recommendation based on "Guidelines for the Management of Helicobacter pylori Infection"Am J Gastroenterol 1998; 93: 2330-2338.

137. Calvino MC, Llorca J, Garcia-Porrua C, et al. Henoch Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. Medicine 2001; 80:279- 290.

138. Wananukul S, Watana D, Pongprasit P. Henoch Schonlein Purpura in Thailand: Review of 41 children. J Med Assoc Thai 1997; 801: 686-692.

139. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, et al. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. Arthritis Rheum 1997;40:859–864

140. Balmelli C, Laux-End R, Di Rocco D, et al. Schonlein-Henoch purpura: course in 139 children. Schweiz Med Wochensschr 1996;126:293-298.

141. Fauci AS, Haynes BF, Katz P. Spectrum of vasculitis. Ann Intern Med 1978;89:660-676.

142. Jauhola O, Ronkainen J, Ala-Houhala M, et al. Cyclosporine A (CyA) versus MP pulses (MP) in severe Henoch-Schönlein nephritis (HSN): outcome after 2 year follow-up. Pediatr Nephrol 2008;23:1584.

143. Fischer PJ, Hagge W, Hecker W. Schönlein-Henoch purpura. A clinical study of 119 patients with special reference to unusual complications. Monatsschr Kinderheilkd 1990;138:128–134

144. Muslu A, İslek I, Gök F, et al. Endothelin levels in Henoch-Schönlein purpura. Pediatr Nephrol 2002;17:920–925.

145. Acar BÇ, Arıkan Y, Arıkan FD, Dallar Y. Çocukluk çağında Henoch Schönlein purpurası tanısı ile izlenen 168 olgunun sistem tutulumlarının değerlendirilmesi. Ege Tıp Dergisi 2010, 49 (1): 7-12.

146. Stewart M, Savage JM, Bell B, McCord B. Long term renal prognosis of Henoch Schönlein purpura in an unselected childhood population. Eur J Pediatr 1988; 147:113-115

147. Scharer K, Krmar R, Qerfeld U, et al. Clinical outcome of Schönlein-Henoch purpura nephritis in children. Pediatr Nephrol 1999;13: 816-823.

148. Dönmez O, Yıldırım NS, Durmaz O. Henoch-Schönlein purpuralı 137 hastanın 10 yıllık retrospektif değerlendirilmesi. Güncel Pediatri 2011; 9: 63-67.

149. Chamberlain RS, Greenberg LW. Scrotal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a case report and review of the literature. Pediatr Emerg Care 1992;8:213-215.

150. Mintzer CO, Nussinovitch M, Danziger Y, Mimouni M, Varsano I. Scrotal involvement in Henoch-Schönlein purpura in children. Scand J Urol Nephrol 1998;32:138-139.

151. Mir S, Yavaşcan O, Mutlubaş F, Yeniay B, Sönmez F. Clinical outcome in children with Henoch-Schönlein nephritis. Pediatr Nephrol 2007; 22: 64-70.

152. Tizard EJ. Henoch-Schönlein purpura. Arch Dis Child 1999; 89: 380-383.

153. Flynn JT, Smoyer WE, Buncham TE, et al. Treatment of Henoch-Schönlein purpura glomerulonephritis in children with high-dose corticosteroids plus oral cyclophosphamide. Am J Nephrol 2001; 21: 128-133.

154. Makker SP. Glomerular diseases. In: Kher KK, Makker SP, Eds: Clinical Pediatric Nephrology. 1st. ed. Singapore: McGraw-Hill, Inc. 1992. p:175-277.

155. Rauta V, Törnroth T, Grönhagen-Riska C: Henoch-Schönlein nephritis in adults clinical features and outcomes in Finnish patients. Clinical Nephrol 2002;58:1-8.

156. Garcia-Porrua C, Calvino MC, Llorca J, et al. Henoch Schönlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population. Semin Arthritis Rheum 2002; 32:149-156.

157. Said MH, Layani MP, Colon S, Faraj G, Glastre C, Cochat P. Mycoplasma pneumoniae-associated nephritis in children. Pediatr Nephrol 1999;13:39-44.

158. Yang YH, Chuang YH, Wang LC, Huang HY, Gershwin ME, Chiang BL. The immunobiology of Henoch-Schönlein purpura. Autoimmunity Reviews 2008;7:179-184.

159. Hoshino C. Adult onset Schönlein-Henoch Purpura Associated with Helicobacter pylori infection. Intern Med. 2009; 48:847-851.

160. Fu K-I, Yagı S, Mashimo Y, Sugitani K, et al. Regression of Helicobacter pylori-negative duodenal ulcers complicated by Schonlein-Henoch Purpura with H.pylori eradication theray: The First Report. Dig Dis Sci. 2005; 50: 381-384.

161. Kivity S, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. İnfections and autuimmunity-friends or foes? Trends in Immunology. 2009; 30: 409-414.

162. Linz B, Balloux F, Moodley Y et al. An African origin fort he intimate association between humans and Helicobacter pylori Nature. 2007;445 :915-918

163. Miwa H, Go MF, Sato N. H.pylori and gastric cancer: The Asian enigma Am J Gastroenterol. 2002; 97: 1106-1112.

164. Bingöl R. Helicobacter pylori Mikrobiyolojisi. 9. Türk Klinik ve Mikrobiyoloji Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 3-8 Ekim 1999, Antalya;Kongre Kitabı, s. 51-55.

165. Owyang Sy, Luther J, Kao JY. Helicobacter pylori: beneficial for most? Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2011; 5: 649-651.

166. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroneterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol. 2007; 102:1808-1825.

167. Gisbert JP, Palares JM: Diagnosis of Helicobacter pylori infection by stool antigen determination: a systematic review. Am J Gastroenterol. 2001 ;96: 2829-2838.

168. Van Doorn OJ, Bosman DK, Van't Hoff BW, Taminiau JA, Ten Kate FJ, Van der Ende: Helicobacter pylori stool antigen test: a reliable non-invasive test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001;13: 1061-1065.

169. Pathak CM, Kaur B, Khanduja KL. 14C-Urea breath test is safe for pediatric patients. Nuc Med Commun. 2010; 31: 830-835.

170. Aydın FS, Urgancı DN, Yenici FÜ. Pediatrik yaş grubunda Helikobakter pilori kaynaklı gastrit tanısında kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması ve tedavi sonrası takipte noninvaziv bir test olarak üre nefes testinin kullanılabilirliği Düzce Tıp Dergisi 2011; 13: 6-14.

171. Calvet X, Quesada M, Sanfeliu I ve ark. Evaluation of a rapid test (ImmunoCard STAT! HpSA) for Helicobacter pylori detection in stools. Gastroenterol Hepatol 2003; 26: 531–534.

172. Büyükbaba-Boral Ö, Gönüllü N, Anğ-Küçüker M. Dışkı Örneklerinde Helicobacter pylori antijeninin saptanmasında ELISA ve immunokart testinin karşılaştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2004; 34:13-15.

173. Özdemir M, Baykan M. Dispeptik hastalarda H. pylori infeksiyonu tanısında H. pylori gaita antijeninin tanı değerinin incelenmesi. Genel Tıp Derg 2005; 15: 65-70.

174 Jackson L, Britton J, Lewis SA et al. A population based epidemiologic study of Helicobacter pylori infection and its association with systemic inflammation. Helicobacter 2009;14: 108-113.

175. Amedei A, Bergman MP, Appelmelk BJ et al. Molecular mimicry between Helicobacter pylori antigens and H^+,K^+-adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity. J Exp Med 2003; 198: 1147-1156.

176 Yamanishi S, Iizumi T, Watanabe E et al. Implications for induction of autoimmunity via activation of B-1 cells by Helicobacter pylorı urease. Infect Immun 2006; 74: 248-256.

177. Hasni S, Ippolito A, Illei GG. Helicobacter pylori and autoimmune diseases. Oral Diseases 2011; 17: 621-627.

178. Kuwana M, Ikeda Y. Helicobacter pylori and immune trombocytopenic purpura: unsolved questions and controversies. Int J Hematol 2006; 84: 309-315.

179. Kandil ME, Hamshary AE, Emara NAR. Seroprevalence of Helicobacter pylori in juvenile rheumatoid arthritis its relation to disease severity. J Med Sci 2007 July; 7 :716-723.

180. Akkaya N, Akkaya S, Polat Y, et al. Helicobacter pylori seropositivity in fibromyalgia syndrome. Clin Rheumatol 2011; 30 : 43-49.

181 Radic M, Kaliterna DM, Radic J. Helicobacter pylori infection and systemic sclerosis-is there a link? Joint Bone Spine 2011; 78: 337-340.

182. Hasni SA. Role of Helicobacter pylori infection in autoimmune diseases. Curr Opin Rheumatol 2012; 24:429-434.

183. Luther J, Dave M, Higgins PD, Kao JY. Association between Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systemic review of literatüre. Inflamm Bowel Dis 2010; 16: 1077-1084.

184. Machet L, Vaillant L, Machet MC, Buchler M, Lorette G. Schonlein-Henoch purpura associated with gastric Helicobacter pylori infection. Dermatology 1997; 194: 86.

TC.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Zeynep YILMAZER AVŞAR ait "**HENOCH-SCHÖNLEİN PURPURALI HASTALARDA HELİCOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONUNUN ARAŞTIRILMASI**''adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 03.07.2012

İmza

Üye: Prof. Dr. Zübeyde GÜNDÜZ (Danışman).....

Üye: Prof. Dr. Nazmi NARIN.....

Üye: Prof. Dr. Hakan POYRAZOĞLU.....