



T.C.
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

Lökositoklastik Vaskülitin Demografik Özellikleri ve Etyolojik Faktörler

Dr. Alkım ÜNAL ÇAKİTER

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Özlem SU KÜÇÜK
İSTANBUL – 2012

TEŞEKKÜR

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Rektörü Sayın *Prof. Dr. Adnan Yüksel*, Tıp Fakültesi Dekanı Sayın *Prof. Dr. Ömer Göktekin*, Dekan Yardımcıları *Prof. Dr. Rümeyza Kazancıoğlu* ve *Prof. Dr. Levent Kart'a*

Uzmanlık eğitimi boyunca ilminden faydalandığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabrından dolayı değerli hocam, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Başkanı *Sayın Prof. Dr. Nahide Onsun'a*

4 yıllık uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, tezimin gerçekleştirilmesinde hiçbir zaman yardımlarının esirgemeyen tez danışmanım *sayın Doç. Dr. Özlem Su Küçük'e*

İhtisas sürem boyunca bilgi ve tecrübelerinden feyz aldığım *sayın Doç. Dr. Mustafa Özdemir'e*

Herzaman ilgi ve desteklerini gördüğüm *sayın Uzm. Dr. Filiz Cebeci Kahraman*, *sayın Uzm. Dr. Züleyha Yazıcı'ya*, *sayın Uzm. Dr. Dilek Bıyık Özkaya'ya*

Tezimin istatistiksel analizlerinde bana yardımcı olan *sayın Yrd. Doç. Dr. Ömer Uysal'a*

Rotasyonlarım süresince çalışma imkanı bulduğum İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'ndan *Prof. Dr. Cuyan Demirkesen'e*, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı *Prof. Dr. Turan Aslan'a*, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Dahiliye Anabilim Dalı Başkanı *Prof. Dr. Reha Erkoç'a*, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı *Prof. Dr. Ethem Güneren'e* ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı *Prof. Dr. Sema Arıca'ya*

Birlikte uyum içinde çalıştığım, daima yardım ve desteklerini gördüğüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline de ayrıca teşekkür ederim.

Destek ve hoşgörüsünü esirgemeyen sevgili eşim *Tolga Hakan Çakıter'e*

Ve bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman sabır ve özveriyle beni destekleyerek yanımda olan sevgili anne ve babama

Sonsuz Teşekkürler
Dr. Alkım Ünal Çakıter

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	III
ŞEKİL VE TABLOLAR DİZİNİ.....	IV
RESİMLER DİZİNİ.....	V
ÖZET	VI
İNGİLİZCE ÖZET	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.KUTANÖZVASKÜLİT.....	2
2.1.1. Giriş	2
2.1.2 Tarihçe ve Sınıflama.....	4
2.1.3. Küçük Damar Vakülitleri	7
2.1.3.1. Kütanöz Küçük Damar Vaskülit.....	7
2.1.3.2. Henoch-Schönlein Purpura.....	14
2.1.3.3. İnfantil Akut Hemorajik Ödem.....	16
2.1.3.4. Ürtikeryal Vaskülit.....	17
2.1.3.5. Eritema Elevatum Diutinum.....	18
2.1.3.6. Kriyoglobulinemik Vaskülit.....	19
2.1.4. ANCA-İlişkili Vaskülitler.....	21
2.1.4.1. Mikroskobik Polianjit.....	22
2.1.4.2. Wegener Granülomatozis.....	24
2.1.4.3 Churg-Strauss Sendromu.....	25
2.1.5. Vaskülitli Hastalara Tanısal Yaklaşım.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇLAR.....	48
7. KAYNAKLAR.....	50

KISALTMALAR

ANA	:Anti nükleer antikor
ANCA	:Anti nötrofilik sitoplazmik antikor
Anti HIV	:Anti human immunodeficiency virus
C-ANCA	:Sitoplazmik antinötrofil sitoplazmik antikor
P-ANCA	:Perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikor
C3a	: Kompleman 3a
C5a	: Kompleman 5a
CRP	:C-Reaktif protein
HSP	:Henoch-Schönlein purpurası
KDV	:Küçük damar vaskülitleri
KLV	: Kutanöz lökositoklastik vaskülit
LV	:Lökositoklastik vaskülit
MPA	:Mikroskopik poliarteritis
MPO	:Miyeloperoksidaz
PAN	:Poliarteritis nodoza
P-ANCA	:Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor
RF	:Romatoid Faktör
SLE	:Sistemik lupus eritematozis
TNF α	:Tümör nekrotik faktör alfa
VDRL	:Venereal disease research laboratory
WG	:Wegener granülomatozu

ŞEKİL, TABLO VE RESİMLER DİZİNİ

Tablo 1: Chappel Hill Konsensus Konferansı / 1994

Tablo 2: Amerikan Romatoloji Birliği Sınıflaması / 1990

Tablo 3: Kütanöz Lökositoklastik Vaskülitin Etyolojisinde Rol Alan Faktörler

Tablo 4: Vaskülitlerde Deri Bulguları

Tablo 5: Lökositoklastik Vaskülit Patogenezi

Tablo 6: Lökositoklastik Vaskülitli Hastalarda Önerilen Laboratuvar Tetkikleri

Tablo 7: Lökositoklastik Vaskülitli Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 8: Lökositoklastik Vaskülitli Hastalarda Lezyonların Yerleşim Yeri

Tablo 9: Lökositoklastik Vaskülitte Etyolojik Faktörler

Tablo 10: Hastaların Laboratuvar İncelemeleri

Tablo 11: Lökositoklastik Vaskülitli Hastalarda Kullanılan Tedavi Seçenekleri

Tablo 12: HSP'li Hastalarda Sistemik Tutulum

Şekil 1: Vaskülitlerin Sınıflandırılmasında tutulan damarların çaplarını esas alan sistem

Şekil 2: Lökositoklastik Vaskülit Tanısı Almış Hastalarda Eşlik Eden Sistemik Hastalıklar

Şekil 3: Lökositoklastik Vaskülit Tanısı Alan Hastalarda Lezyon Tipleri

Şekil 4: Lökositoklastik Vaskülitte Deri Dışı Semptomlar

Şekil 5: Lökositoklastik vaskülit tanısı alan hastaların başvurdukları mevsim

Şekil 6: HSP'li hastalar ile KLV'li hastaların Mevsimsel Dağılımının Karşılaştırılması

Resim 1: Lökositoklastik Vaskülitli Bir Hastada Peteşiyel Lezyonlar ve Papabl Purpuralar

Resim 2: Lökositoklastik vaskülit histopatolojisi

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, lökositoklastik vaskülit tanısı alan 75 hastanın klinik ve demografik özelliklerini, etyolojide yer alan faktörleri ve tedavi seçeneklerini belirlemek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya klinik ve histopatolojik olarak lökositoklastik vaskülit tanısı alan 75 hasta dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, kullandıkları ilaçlar, hastalığın görüldüğü mevsim ve atak sayısı, lezyonların yerleşim yeri ve tipi, lezyonlardaki semptom varlığı ve deri dışı bulguların varlığı kaydedildi. Hastalardan istenen hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, Antistreptolysin O titresi (ASO), antinükleer antikor (ANA) , Anti çift sarmal DNA (dsDNA) , C-reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF) , anti- HIV, hepatit serolojisi , kriyoglobulinler, tam idrar tetkiki, gaytada gizli kan, posterior-anterior akciğer grafisi ve batin ultrasonografisi sonuçları kaydedildi. Hastalar ile ilgili tüm veriler geriye dönük olarak hasta dosyalarından elde edildi.

Verilerin istatistiksel analizinde ortalama değerleri ve standart sapmayı saptamak için student-T testi kullanıldı. Kategorize edilebilen sonuçlar ki-kare testi ile analiz edildi. Ki-kare testi ile belirlenemeyenler için Fischer'in exact testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık için $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Elde edilen bulgular değerlendirilirken SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for windows 13.0 istatistik paket programı kullanıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 43,57 (4-86) olup 43'ü kadın, 32'si erkekti. Lezyonlar hastaların % 80' inde ($n=60$) sadece alt ekstremitede yerleşirken en sık görülen klinik bulgu palpabl purpura (%64, $n=48$) idi. Hastaların 48 'i (%64) asemptomatikken, en sık eşlik eden deri dışı semptomlar artralji ($n=20$, %26.7) ve karın ağrısı ($n=14$, %18.6) idi. Lökositoklastik vaskülitin en sık idyopatik (% 20,6) ikinci sıklıkta enfeksiyonlarla (%17,3) ilişkili olduğu desteklendi. HSP tanısı alan hastaların yaş ortalaması (26.8) ile kutanöz lökositoklastik vaskülit tanısı alan hastaların yaş ortalaması (51.5) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,005$). Erkek/kız oranı 1.67 olarak tespit edildi. Kutanöz lökositoklastik vaskülit ve HSP'lı hastaların başvurdukları mevsimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p > 0,005$), her iki hastalığında yaz aylarında pik

yaptığı fakat kutanöz lökositoklastik vaskülitin en sık yaz aylarında, HSP'nin ise en sık kış aylarında görüldüğü tespit edildi. HSP'li hastalarda yaşın artmasıyla renal tutulum, GIS tutulum veya eklem tutulumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,005$).

Sonuç: Lökositoklastik vaskülitin literatürle uyumlu olarak 40 yaş civarında, alt ekstremitelerde palpabl purpuralar ile en sık asemptomatik seyrettiği, idiyopatik ortaya çıktığı, etyolojide ilaçlardan en sık antibiyotiklerin sorumlu olduğu, inflamatuvar kollajen hastalıklar ve malinite ile ilişkili olduğu, sedimentasyon yüksekliğinin en sık görülen laboratuvar bulgusu olduğu, hastalığın genellikle kendini sınırladığı, HSP'li olgularda erkek oranının yüksek olduğu, kış aylarında sık görüldüğü söylenebilir. Literatürle uyumlu olmayacak şekilde lökositoklastik vaskülitin kadınlarda daha sık görüldüğü ve HSP'li olgularda yaş arttıkça renal tutulumda artış olmadığı saptandı.

Anahtar kelimeler: Lökositoklastik vaskülit, etyoloji

ABSTRACT

Aim: Vasculitis is the inflammation of a vessel wall. The aim of this study is to determine the clinical, demographical characteristics, etiological factors and treatment options in 75 patients who have been diagnosed as leukocytoclastic vasculitis at our clinic between 2008 and 2012.

Materials and Methods: Patients who were clinically and histopathologically diagnosed as leukocytoclastic vasculitis at our clinic between the years 2008 and 2012 have been included in the study. Each patient's medical record was reviewed in relation to age, sex, clinical history and examination, presence of systemic symptoms, possible aetiological factors, laboratory results, type of the cutaneous lesions, localization of the lesions, histopathological evaluation, treatment options and disease course. Laboratory analysis of patients included CBC, ESR, liver and kidney function tests, anti-streptolysin O (ASO), antinuclear antibody (ANA), anti double stranded DNA (dsDNA), C- reactive protein, rheumatoid factor, anti HIV serology, hepatic markers, cryoglobulins, urine analysis, fecal occult blood, chest X-ray and abdominal ultrasound. For statistical analysis Student's T test, Chi-square test and Fischer's exact test were used. Value of P less than 0.05 was considered statistically significant. The statistical analysis was carried out using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 13.

Results: There were 43 female patients and 32 male patients. The ages of our patients at the onset of disease ranged from 4 to 86 years (mean age 43.86 years). Cutaneous lesions affected the only lower limbs in a total of 60 of the 75 patients (% 80) and usually presented as palpable purpura (%64, n=48). Arthralgia (26.7%, n=20) and stomach ache (18.6%, n=14) were, the most frequent extracutaneous symptoms. Of the patients with secondary vasculitis, the most common causes were infections and drugs. The mean age of the patients with HSP was 26.8 and the disease was more frequently demonstrated in winter seasons. There was no statistically association between age groups and renal involvement, gastrointestinal system involvement and joint involvement.

Conclusion: The results consistent with the literature are as follows; leukocytoclastic vasculitis was diagnosed at the age of 40's, with the palpable purpuras on the lower extremities without any further symptoms. In most of the patients in our study, it appeared to be idiopathic and among the medicines, antibiotics have been determined to be the most

common etiological factor. Leukocytoclastic vasculitis had been associated with connective tissue diseases and malignancies. Increased level of ESR was found to be the most common laboratory finding. Henoch Schoenlein Purpura(HSP) was seen more in male patients and in winter season. Inconsistent with the literature, leukocytoclastic vasculitis was seen more in women, and in HSP patients, we found out that the renal involvement was not directly proportional with the age; renal involvement was not higher in older HSP patients.

GİRİŞ VE AMAÇ

Lökositoklastik vaskülit, kan damar duvarında iskemi ve/veya kanamaya neden olan vasküler inflamasyondur. Etyolojisine, klinik bulgulara, tutulan damar çapına, histopatolojik özelliklere veya etkilenen organ sistemine göre sınıflandırılabilir. En yaygın kabul gören sınıflama , 1994'te Chapel Hill Consensus Conference'ın tutulan damar çapına göre yaptığı sınıflamadır. Etyolojisinde rol oynayan faktörler oldukça geniş bir spektrum içerisinde yer alır. İlaçlar, enfeksiyonlar, kollajen doku hastalıkları, maliniteler, sistemik inflamatuvar hastalıklar bu nedenler arasında yer almaktadır. Fakat olguların önemli bir kısmı idiyopatik olarak değerlendirilir. Vaskülitte primer olay damar duvarında oluşan immün komplekslerin komplemanı aktive etmesi, C3a ve C5a anafilotoksinlerinin oluşumu ile başlayan süreç sonucu proinflamatuvar sitokinlerin salınması, endotel hücrelerin aktivasyonu ve inflamatuvar hücrelerin degranülasyon ürünleriyle damar duvarında hasar oluşmasıdır. Deri lezyonları sıklıkla küçük ve orta çaplı damarların vaskülitinde ortaya çıkar. Klinikte erken dönemde maküller daha sonra palpabl olan purpuralar ile karakterizedir. Ürtikeryal lezyonlar, veziküller, büller, püstüller, eritema multiforme benzeri lezyonlar, eritemli papüller ,subkutan nodüller, livedo retikularis gibi lezyonlara da rastlanabilir. Lezyonlar simetrik olarak alt ekstremiteleri tutma eğilimindedir. Fakat gövde ve üst ekstremitte yerleşimli daha yaygın tutulumlara da rastlanabilir. Sıklıkla asemptomatik olan lezyonlara ağrı, kaşıntı, yanma, batma, hassasiyet gibi semptomlar eşlik edebilir. Ateş, artralji, miyalji, anoreksi, baş ağrısı, karın ağrısı, artralji veya artrit gibi sistemik semptomlar deri lezyonlarına eşlik edebilir. Bu bulguların varlığı sistemik hastalığa işaret edebilir. Renal, gastrointestinal sistem, kas iskelet sistemi ve santral sinir sisteminde tutulum olabilir. Klasik histopatolojik bulgular postkapiller venüllerin nükleusları karyoreksise uğramış nötrofillerle infiltrasyonu ve damar duvarında ve çevresinde fibrinoid nekroz, eritrosit ekstravazasyonu ve endotelial şişmedir.

Bu çalışmanın amacı klinik ve histopatolojik olarak lökositoklastik vaskülit tanısı alan 75 hastanın klinik ve demografik özelliklerini, etyolojide yer alan faktörleri, eşlik eden sistemik hastalıkları ve tedavi seçeneklerini belirlemektir.

BULGULAR

2.1.KÜTANÖZ VASKÜLİT

2.1.1.GİRİŞ:

Vaskülitler, damar duvarında inflamasyon, nekroz ve bazı koşullarda granülom oluşumu ile karakterize, heterojen bir grup hastalıktır (1,2). Damar duvarındaki inflamasyon temel patoloji olup damar bütünlüğünde ve kan akımında bozulmaya, bunun sonucunda da organ ve sistemlerde hasarlanmalara yol açar. Bir hastalığa bağlı olmaksızın (primer) veya başka etyolojik faktörlere bağlı olarak (sekonder) ortaya çıkabilirler (2).Etyolojik faktörler arasında enfeksiyonlar, ilaçlar, kollajen doku hastalıkları, inflamatuvar hastalıklar ve maliniteler yer alır. İdiopatik vaskülit tanısı ancak diğer nedenler dışlandıktan sonra konulabilir (2,3,4,5). Vücudun herhangi bir organ sistemini etkileyebilir ve tutulan damarlarla ilişkili olarak bulgulara neden olur. Vaskülit etyolojisinde rol oynayan faktörler oldukça geniş bir spektrum içerisinde yer almalarına karşın, klinik ve histopatolojik bulguların etyolojiye spesifik değişiklikler göstermemesi vaskülitlerin sınıflandırılmasında zorluklara neden olmaktadır (2,6). Vaskülitler; etyolojilerine, tutulan damarların çapına, klinik bulgulara veya etkilenen organ sistemine göre sınıflandırılır. En yaygın kabul gören sınıflama, 1994'te Chapel Hill Consensus Conference (CHCC)'in tutulan damar çapına göre yaptığı sınıflamadır (7). Bu sınıflama küçük, orta ve büyük damarları etkileyen vaskülitler şeklindedir (Tablo 1), (8,9,10). Deri lezyonları sıklıkla küçük ve orta çaplı damarların vaskülitleri ile ortaya çıkar (6). Esas olarak deri dışındaki organları etkileyen orta çaplı damar vaskülitlerine de deri bulguları değişik oranda eşlik eder (2). Tanıda en önemli histopatolojik bulgular vasküler hasar bulguları, endotelde ödem ve eritrosit ekstravazasyonu, endotel nekrozu ve/veya damar lümeninde ve duvarlarında fibrinoid materyal birikimi, damar duvarlarında inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve lökositoklazidir (6). Vaskülitte damar yapısında belirgin bozulma olmalıdır. Belirgin damar hasarı yokluğunda ödem, eritrosit ekstravazasyonu, lökositoklazi, damar duvarlarında infiltrasyon ve tromboz gibi minimal vasküler hasarı gösteren bazı değişiklikler vaskülit olarak kabul edilmemektedir (1,6).

Tablo 1 : Chappel Hill Konsensus Konferansı/1994

<p>1. Büyük Damar Vaskülitleri :</p> <p>a- Dev Hücreli arteritler: Aort ve major dallarının granülatöz arteriti sıklıkla karotis arterlerinin ekstrakranial dallarını (özellikle temporal arter) tutar. 50 yaş üzerinde sık görülür. Polimiyalji romatika ile ilişkilidir.</p> <p>b- Takayasu Arteriti : Aort ve major dallarının granülatöz inflamasyonu sıklıkla 50 yaş altında görülür.</p> <p>2. Orta Damar Vaskülitleri:</p> <p>a- Poliarteritis Nodosa (klasik PAN): Glomerulonefrit ve arteriol kapiller,venül tutulumu olmayan küçük ve orta boy arterleri tutan nekrotizan inflamasyon</p> <p>b- Kawasaki Hastalığı: Büyük, orta ve küçük çaplı arterlerin arteriti olup, mukokütanöz lenf nodülü sendromu ile birliktedir. Koroner arterler sıklıkla tutulur, aort ve venler tutulabilir, genellikle çocuklarda ortaya çıkabilir.</p> <p>3. Küçük Damar Vaskülitleri:</p> <p>a-Wegener Granülomatozu: Respiratuar yolu tutan, granülatöz inflamasyon ile seyreden küçük ve orta boy damarları tutan, nekrotizan bir vaskülitir. Nekrotizan glomerulonefrit yaygındır.</p> <p>b- Churg-Strauss Sendromu:Respiratuar yolu tutan, eozinofilden zengin granülatöz inflamasyon, astım ve eozinofili ile seyreden küçük ve orta boy damarları tutan bir nekrotizan vaskülitir.</p> <p>c- Mikroskopik Poliarteritis: İmmun birikimin olmadığı veya minimal birikim görünen küçük damarları tutan nekrotizan vaskülitlerdir. Nekrotizan glomerulonefrit yaygındır. Pulmoner kapilleritis de sıklıkla görülür.</p> <p>d-Henoch-Scheönlein Purpurası: IgA baskın immün birikimlerin bulunduğu küçük damar vaskülitleridir. Tipik olarak deri, bağırsaklar,glomerüller tutulur. Artralji ve artritlerde görülebilir</p> <p>e- Esansiyel Kriyoglobulinemik Vaskülit: Kriyoglobulin immün birikimlerin bulunduğu küçük damar vaskülitleridir. Serumda kriyoglobulinler vardır. Deri ve glomerüller sıklıkla tutulur.</p> <p>f- Kutanöz lökositoklastik anjiit: Sistemik tutulum olmaksızın sadece kutanöz tutulumla giden lökositoklastik vaskülitlerdir.</p>

Ateş, halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, eklem ve kas ağrıları hastaların büyük bir bölümünde ortaya çıkar (5). Deri, solünüm sistemi, böbrekler, bağırsak, periferik sinirler ve iskelet kası damarları, tiplere göre değişen sıklıkta etkilenir. En sık görülen deri lezyonu lökositoklastik anjiittir ve tipik olarak palpabl purpuraya neden olur (10).

Tüm spesifik vaskülitlerde tedavi 3 kategoride planlanmalıdır. Birinci aşama; inflamatuvar cevabın nonsteroid antiinflamavtuar ilacı kullanarak baskılanması ve yatak istirahatidir. İkinci aşama kolşisin veya dapson, yaygın deri tutulumlu veya sistemik bulguları olan hastalarda sistemik kortikosteroidler ayrıca metotreksat, siklofosamid, azatioprin gibi immüsupresif

ajanları kapsamaktadır. Üçüncü aşama ise plazmaferez veya lenfoferez ile dolaşımdaki immün komplekslerin uzaklaştırılmasıdır. Bu tedavi kombine şekilde kullanıldığında vaskülitli hastaların prognozunda dramatik bir düzelme görülmektedir. Ancak kronik ve nükslerle seyreden olgulara da raslanmaktadır. İmmünomodülatör tedavilerle %95 oranında hastada remisyon gözlemlendiği bildirilmiştir (11,12).

2.1.2.TARİHÇE ve SINIFLAMA

Vaskülit eski zamanların bir hastalığıdır. 1815’de yayınlanan bir sifilitik aortit vakası ilk örnektir. Günümüzde vaskülitlerin tanımı, klasifikasyon ve tanı kriterleri konusunda tartışmalar hala devam etmektedir. İdeal olan hastalıkların etyolojilerine ve patogenezelelerine göre tanımlanması ve sınıflandırılmasıdır (13).

Vaskülitlerin sınıflandırılması amacı ile ilk girişim, 1952’de yayınlanan Zeek’in çalışmasıdır. Zeek sistemik vaskülitleri 5 gruba ayırdı ve “Nekrozitan Anjiitler” adı altında sınıflandırılmalarını önerdi. Bu sınıflandırmada etkilenen damar büyüklüğü esas alınmıştır ve vaskülitler büyük damar, orta damar ve küçük damar vaskülitleri olarak değerlendirilmiştir. Bu kriter sonradan oluşturulan çok sayıda kriterin de temelini oluşturmuştur (14,15). Alarcon-Segovia ve Brown’un 1964 yılında önerdikleri sınıflamada ise Zeek’in Hipersensitivite Anjiitleri yerine Allerjik Anjiit, Romatizmal Arteritler yerine ise Kollajen Hastalıklar Arteritini önermiştir (16). 1975’te De Shazo’nun yayınladığı sınıflamada ise şemaya Wegener Granulomatozunu eklenmişti (17). Fauci ve arkadaşlarının 1978 yılında yayınladıkları sınıflamada Buerger Hastalığı, Kawasaki Hastalığı gibi antiteler sınıflandırılmaya eklendi. Churg-Strauss Sendromu, Poliarteritis Nodosa grubu sistemik nekrotizan vaskülitler ile birleştirilmiştir (18). Lie, 1987 yılında vaskülitleri infeksiyöz ve non-infeksiyöz olarak iki gruba ayırmıştır. Non-infeksiyöz grubu ise tutulan damarların büyüklüğüne göre alt gruplara ayırmıştır (14).

1990 yılında Amerikan Romatoloji Birliği (ARC) kriterlerine göre vaskülitler klinik ve histopatolojik bulgulara göre sınıflandırılmıştır ve yedi grup altında toplamıştır. (Tablo 2)

Tablo 2: Amerikan Romatoloji Birliği Sınıflaması /1990

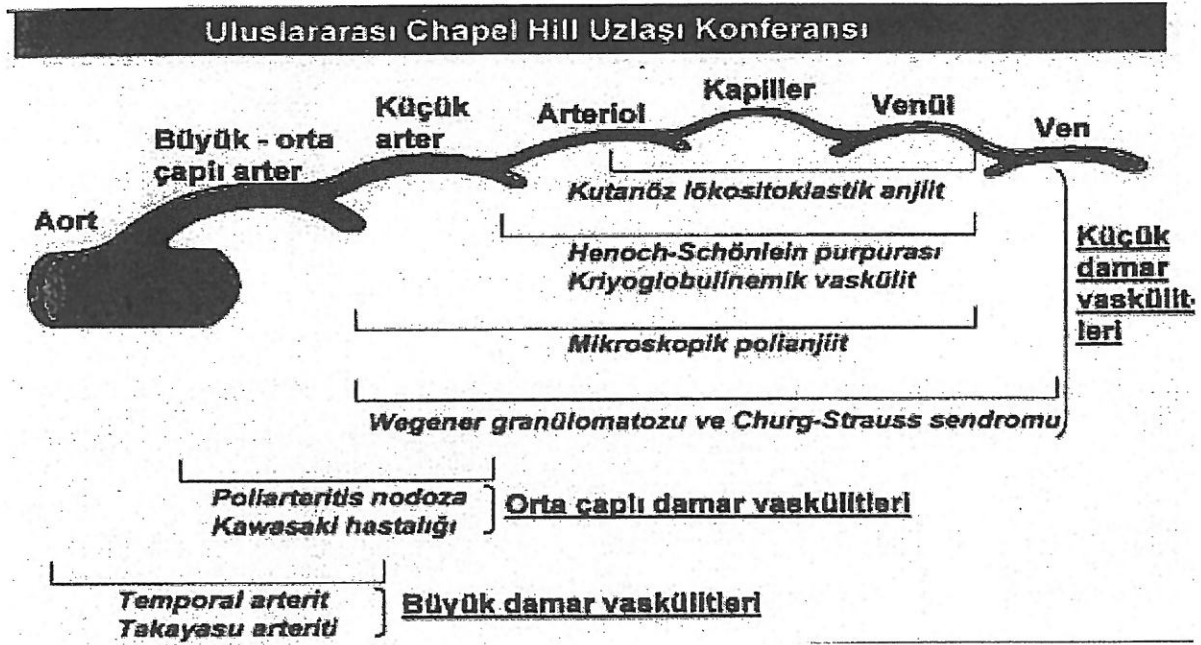
1. Poliarteritis Nodosa
2. Churg Strauss Sendromu
3. Wegener Granulomatozu
4. Hipersensivite Vasküitleri
5. Henoch-Schönlein Purpurası
6. Dev Hücreli Arterit
7. Takayasu Arteriti

Günümüzde ARC kriteri en çok kabul edilen kriterlerden biri olmakla birlikte birçok araştırmacı tarafından yeterli görülmemekte ve geliştirilmesinin gerekliliği üzerinde durulmaktadır. Yetersiz bulunduğu noktalardan biri ANCA pozitifliğinin dikkate alınmamış olmasıdır. Bir diğer tartışma konusu ise mikroskobik polianjitisin ayrı bir vaskülit tablosu olarak ele alınmak yerine PAN başlığı altında değerlendirilmesidir (19). 1992 yılında Ryan tutulan damarların büyüklüğü ve damar duvarındaki inflamatuvar hücrenin tipine göre vasküitleri sınıflandırmıştır (20,21). 1993 yılında Lie sınıflandırılması temel alınarak yeni bir öneride bulunulmuştur. Bu sınıflama vasküitleri primer ve sekonder olarak ikiye ayırmış, primer grupta yer alanları da damar çaplarına göre alt gruplara bölmüştür (14,22).

Vasküitlerin tanısında deneyim sahibi dahiliyecisi, romatolog, nefrolog, immünolog, patoloğlardan oluşan Chappel Hill Konsensus Komitesi 1994 yılında, vasküitlerin tutulan damar çapına ve histopatolojik bulgulara göre sınıflandırılmasını teklif etmiştir. Bu sınıflandırmada ARC kriterlerinde ele alınan 7 vaskülit tablosuna ek olarak mikroskobik polianjitisi, Kawasaki hastalığı ve esansiyel kriyoglobülinemik vaskülite de yer verilmiştir (13,19,22).

1996 yılında Hunder, Amerikan Romatoloji Birliğinin sınıflandırılmasını yeniden gözden geçirerek baskın olarak tutulan damarların büyüklüğüne göre bir sınıflama önerdi (23). Vasküitlerin sınıflandırılmasında 1950'lerden beri süregelen uğraşlar, 1990'daki Amerikan Romatoloji Birliği girişimi ve 1994'teki Chapel Hill Konsensus Konferansındaki önerilerle daha genel bir kabule ulaşmıştır. Halen geçerliliğini sürdüren sınıflandırmada detaylı tanımlamaları içeren 1994 Chapel Hill Konsensus Sınıflamasıdır (22,24). (şekil 1). ARC kriteri ve Chapel Hill kriteri için unutulmaması gereken diğer bir nokta ise her iki klasifikasyon kriterinin de özellikle

araştırmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiş olduğu ve tek bir hastanın tanısında kullanılmak için çok uygun olmadıklarıdır (19).



Şekil 1: Vaskülitlerin sınıflandırılmasında tutulan damarların çaplarını esas alan sistem (Chapel Hill Uzlaşı Konferansı)

2.1.3.Küçük Damar Vaskülitleri

2.1.3.1.Kütanöz Lökositoklastik Vaskülit

Hipersensitivite vaskülit, kütanöz nekrozitan vaskülit/venülit, kütanöz küçük damar vaskülit veya alerjik vaskülit olarak da bilinen tablo derideki küçük kan damarlarını esas olarak da postkapiller venülleri etkiler (2,3,12). 1990 yılında Amerikan Romatoloji Koleji tarafından yapılan sınıflamada vaskülitler yedi alt gruba ayrılmıştır. Bunlar Temporal arterit, Takayasu arteriti, Poliarteritis nodoza (PAN), Churg-Strauss sendromu(CSS), Wegener granülomatozisi (WG), hipersensitivite vaskülit ve Henoch-Schönlein purpurasıdır (25). Hipersensitivite vaskülit bu sınıflama içerisinde kütanöz küçük damar vaskülitleri içerisinde değerlendirilmektedir. Tanı kriterleri onaltı yaşından büyük olmak, ilaç alım öyküsünün olması, palpabl purpura varlığı, biyopside perivasküler granülosit infiltrasyonudur. Tanı için en az üç kriterin varlığı gerekmektedir (22,25). Chapel Hill Consensus Conference tarafından yapılan sınıflamada ise yalnızca histopatolojik kriterler esas alınmıştır ve vaskülitler on alt gruba ayırmıştır. Bunlar Takayasu arteriti, Temporal arterit, PAN, Kawasaki hastalığı, Wegener Granülomatozisi, Churg-Strauss sendromu, Mikrobik polianjitis, HSP, esansiyel mikst kriyoglobulinemi ve kütanöz lökositoklastik anjitiştir .1994 yılında hazırlanan bu sınıflamada kütanöz lökositoklastik anjitiis, küçük damar vaskülitleri içinde deriye sınırlı olan form şeklinde tanımlanmıştır(7) . Bazı yazarlar CHCC'e sadık kalarak kütanöz lökositoklastik vaskülitin deriye sınırlı vaskülit olduğunu kabul ederken (8,9) , bazıları ise sistemik tutulumun hafif şiddette eşlik edebileceğini belirtmektedir (2,12,26). Bu yüzden de hipersensitivite vaskülitinin sistem tutulumlarının sınırları çok da iyi tanımlanamamıştır (3,8,9). Sistemik küçük damar vaskülitlerinde dermal komponentin etkilenmesi de kütanöz lökositoklastik vaskülitte aynı histolojik bulgulara neden olduğundan sistemik tutulumun her hastada dışlanması gereklidir (8,9,10,26). Kütanöz lökositoklastik vaskülit etyolojisinde birçok farklı neden bildirilmekle birlikte olguların %30-60'ı idiyopatiktir. İlaçlar, bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar ,lenfoproliferatif bozukluklar, solid tümörler, kollajen doku hastalıkları, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi kronik hastalıklar etyolojide saptanan nedenlerdir.(Tablo 3),(2,3,4,5).

İlaç kullanımı küçük damar vaskülit etyolojisinde önde gelen nedenlerden biridir. İlaçlar vaskülitik deri lezyonlarının %10'undan sorumludurlar. En çok suçlanan ilaçlar antibiyotikler (penisilinler, sulfonamidler,makrolidler ve diğerleri), nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, diüretikler, oral antikoagulanlar, insülin, tamoksifen, oral kontraseptifler, kinolonlar, retinoidler,

influenza aşısı ve antiepileptiklerdir. Ancak her türlü ilaç etyolojide yer alabilir. İlaçlarla tetiklenen vaskülit tipik olarak ilacın alınmasından 1-3 hafta sonra başlar (9,10). İlaça bağlı gelişen vaskülitte tanı için herhangi bir laboratuvar testi olmamasına rağmen, sistemik vaskülitte %79, deriye sınırlı vaskülitte ise %22 oranında eozinofili saptanabilmektedir (27,28). Bakteriyel enfeksiyonlar da lökositoklastik vaskülitin sık karşılaşılan nedenlerindedir. Streptokoksik enfeksiyonlara bağlı vaskülitler bu grupta önsırada yer alırlar. Streptokoksik boğaz enfeksiyonundan 1-3 hafta sonra oluşan vaskülit bakteriyel aşırı duyarlılık sonucu gelişir(29).

Tablo 3: Kütanöz Lökositoklastik Vaskülitin Etyolojisinde Rol Alan Faktörler

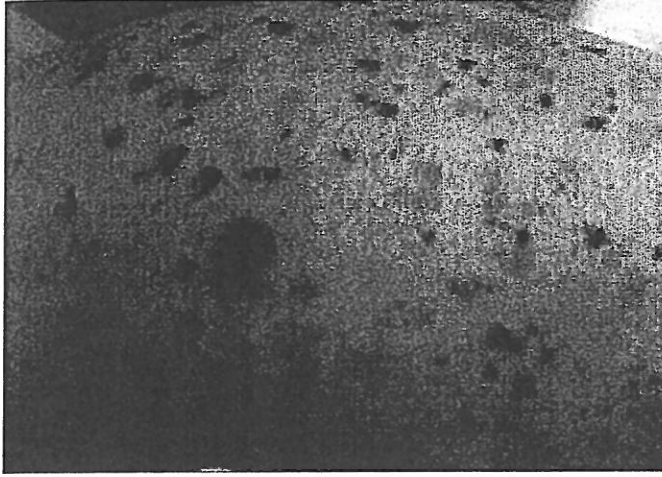
<p>I- İnfeksiyonlar</p> <p>Bakteriler (N.meningitis, S. aureus, S. pneumoniae, M.tuberculosis) Riketsiya (Kayalık dağlar ateşli humması)</p> <p>Virusler (Sitomegalovirus, İnfluenza, Parvovirus B19, HIV) Helmintik İnfeksiyonlar</p> <p>Fungal İnfeksiyonlar</p> <p>II-İnfeksiyon ajanlarının asekonder olarak gelişen vaskülitler</p> <p>A grubu beta hemolitik streptokoklar</p> <p>Hepatit B virusu</p> <p>Hepatit C virusu</p> <p>III-İmmünolojik hasar sonucu gelişen vaskülitler (İmmun kompleks aracılı vaskülitler)</p> <p>A- İdiyopatik</p> <p>Henoch-Schönlein Purpurası</p> <p>Akut İnfantil Hemorajik Ödem</p> <p>B- İlaçlara Bağlı Olanlar</p> <p>Antimikrobik ajanlar (Sulfonamidler, Penisilin, Ampisilin, Ko-trimaksazol)</p> <p>Analjezikler (Asetil salisilik asit, İzobrufen, Fenil butazon)</p> <p>Antikonvulsanlar (Hidantoin)</p> <p>Diüretikler (Tiazidler, Furosemid)</p> <p>İnsülin</p> <p>Kinin, Kinidin</p> <p>Gıdaekstreleri</p> <p>Streptokinaz</p> <p>Granulosit koloni stimüle eden faktör</p> <p>Propiltiourasil</p> <p>C-Paraproteinler, Kriyoglobulinemi, Kriyofibrojenemi, Makroglobulinemi</p> <ul style="list-style-type: none">• Antinötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) ile ilişkili vaskülitlerWegener granulomatozuChurg-Strauss sendromuMikroskopik polianjiit• Bağ dokusu ve sistemik hastalıklarıSistemik lupus eritematozusSklerodermaRomatoidartritSjögren sendromu• Paraneoplastik vaskülitlerMyeloproliferatif hastalıklarMultiple miyelomaLösemi, LenfomaSolid tümörler <p>IV- Diğerleri</p> <p>İnflamatuvar barsak hastalıklar</p> <p>Alfa-1 antitripsin eksikliği</p>

Viral etkilere bağlı olarak da vaskülit gelişebilmektedir. İfulenza aşısı sonrası, sitomegalovirüs, parvovirüs B19, hepatiti B, hepatitC, HIV virüsü bu konuda en iyi araştırılan virüslerdir (30).

Kutanöz lökositoklastik vaskülit gelişiminde bir diğer sebep de konnektif doku hastalığına bağlı olarak gelişen vaskülitlerdir. Özellikle romatoid artrit (RA), Sistemik lupus eritematozus (SLE) ve Sjögren sendromu (SS)'nda vaskülitik belirtiler görülebilir (31).

Kutanöz lökositoklastik vaskülit gelişiminde diğer bir sebep malin hastalıklardır. Genellikle lenfoproliferatif hastalığa sekonder olarak gelişebilmektedir. Meme kanseri, mide kanseri ve lenfomalar immun kompleks birikimine bağlı olarak vaskülit gelişimine yol açmaktadırlar. Altta yatan bir maliniteye bağlı olarak, belirgin kutanöz belirtilerin ve minimal organ tutulumunun olduğu kutanöz vaskülitlerin çeşitli formları bildirilmiştir. Gerçek insidans bilinmemektedir (32,33).

Kutanöz lökositoklastik vaskülit erken dönemde maküler daha sonra palpabl olan purpuralar ile karakterizedir. Belirtiler ataklar şeklinde ortaya çıkar. Veziküller, büller, eritemli papüller, ürtikeryal lezyonlar, yüzeysel ülserler, hemorajik püstüller, livedo retikularis ve eritema multiforme benzeri lezyonlar da daha az sıklıkla görülebilir (2,10). Sıklıkla simetrik olarak kalçalar, alt ekstremitte ve bileklerde yerleşir. Daha nadiren gövde ve üst ekstremitte tutulumu izlenebilir. Alt ekstremitte ve staza yatkın alanları tutma eğilimi, hidrostatik basınç ve stazın patofizyolojideki etkisini yansıtmaktadır. Yüz lokalizasyonu nadir olmakla birlikte, konjuktiva, ağız içinde ve kulak memelerinde de lezyon görülebilir. Muköz membranlar ve baş boyun bölgesinde de belirtilere rastlanabilir (34). Lezyonlar genellikle asemptomatik olmakla birlikte yanma, batma, ağrı veya kaşıntı tariflenebilir(5,12). Klasik bir atak ortalama 1 ay içerisinde hiperpigmentasyon bırakarak geriler. Olguların çoğu tek atakla sınırlı kalır fakat %8-10 olguda tekrarlayan ataklar izlenebilir (19,35).



Resim I: Lökositoklastik Vaskülitli Bir Hastada Peteşiyel Lezyonlar ve Palpabl Purpuralar

Tablo 4: Vaskülitlerde Deri Bulguları

Sık	SıkOlmayan
Purpura	Nekroz
Peteşi	Ülserasyon
Ekimoz	Vezikül
Eritematöz makül	Püstül
Papül	Bül
Nodül	Piyoderma gangrenozum benzeri
Ürtiker	Eritema nodozum benzeri
Livedo retikularis	Sweet benzeri

Kütanöz lökositoklastik vaskülit esas olarak deriyi etkiler ancak renal, kas iskelet sistemi ve gastrointestinal sistemde de tutulum olabilir. Başvuru anında sistemik bulgular olmayan olgularda hastalığın seyrinde sistemik tutulumun gelişme olasılığı düşüktür (10,26). Olguların %10'undan azında gastrointestinal sistem ve renal sistem hastalığı bulunur. Ateş, artralji, miyalji, anoreksi, gastrointestinal sistem bulguları veya nörolojik semptomların olması sistemik hastalığa işaret eden bulgulardır (5,10).

Hastalığın patogenezinde primer olay postkapiller venüllerde immün kompleks oluşumudur. İmmün komplekslerin depolanması komplemanı aktive eder ve C3a ve C5a anafilotoksinlerinin oluşumu ile başlayan süreç nötrofillerin bölgeye göçünü uyarır. Vazoaktif aminlerin ve

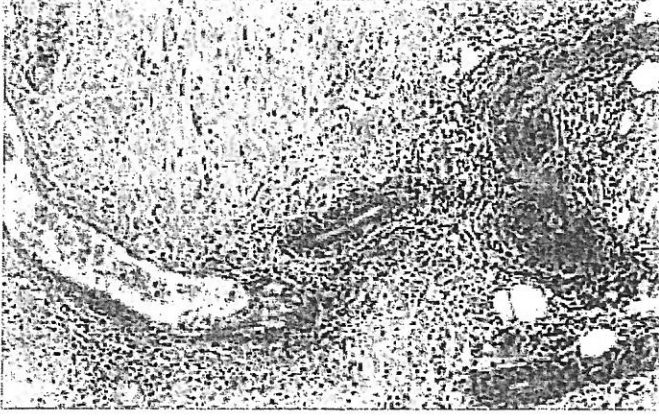
proinflamatuar sitokinlerin salınması, endotel hücrelerin aktivasyonu, inflamatuvar hücrelerin degranülasyon ürünleriyle damar duvarında hasar oluşturmasıyla sonuçlanır (Tablo5). Bu olayların sonunda kütanöz küçük damar vaskülitlerinin karakteristik histolojik bulgusu olan fibrinoid nekroz ortaya çıkmaktadır(2,5,6).

Tablo 5 : Lökositoklastik Vaskülit Patogenezi

İmmün komplekslerin kompleman sistemini aktive etmesi ve C3a -C5a anafilotoksinlerinin oluşumu:

- Kemotaktik faktörlerin salınması→ Nötrofil kemotaksisinin uyarılması
- Vazoaktif aminlerin (histamin...vb) salınması→ Endotel hücre retraksiyonu
- Proinflamatuar sitokinlerin (IL-1, TNF- α ...vb) salınması . Endotel hücrelerden adezyon moleküllerinin (E-ve P- selektin) ekspresyonu
- Endotel hücrelerde selektin ekspresyonunu uyararak endotel hücre retraksiyonu ile immün kompleks birikimi:
- Nötrofillerin immün kompleksleri parçalamak için lizozomal enzimler salgılaması
- Nötrofillerin aktive olarak reaktif oksijen türevlerini salgılaması
- İnflamasyon→ Damar duvarında fibrinoid nekroz

Hastalığın tanısında klinik bulguların yanında mutlaka histopatolojik inceleme yapılmalıdır. İdeal olarak biyopsinin alınacağı lezyon, 18-48 saatlik bir lezyon olmalıdır. Daha geç dönemde incelenen lezyonlar genellikle nonspesifik inflamasyon ve iyileşme bulguları gösterirler (10). Tipik histopatolojik bulgular küçük damar duvarlarının, özellikle yüzeysel postkapiller venüllerin nükleusları karyoreksise uğramış nötrofillerle infiltrasyonu, lökositoklazi, nükleer toz oluşumu, endotelial ödem, eritrosit ekstravazasyonu ve hasarlanan damar duvarlarında fibrinoid nekroza dönüşmektedir (2). Hücrel infiltrasyonun derin dermise indiği olgularda sistemik tutulum ihtimalinin daha yüksek olduğu öne sürülmektedir. Bu yüzdende alınacak biyopsi subkutan dokuya incek kadar derin olmalıdır (10,30,36). İmmünfloresan incelemenin tanıda önemli yeri vardır. İdeal lezyon 48 saatlik, ülser veya nekrotik olmayan, en proksimaldeki aktif lezyondur. Direkt immünfloresanda en tipik reaktanlar IgM, C3 ve fibrindir. Histopatolojik incelemenin aksine depolanmanın derinliği ile hastalığın şiddeti arasında ilişki bulunmamaktadır (10,30).



Resim 2: Lökositoklastik Vaskülit: Damar Duvarlarında Fibrinoid Nekroz ve Yoğun inflamasyon

Kutanöz lökositoklastik vaskülitte mutlaka yapılması gereken temel tetkikler tam kan, sedimentasyon, tam idrar tetkiki, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, enfeksiyona yönelik idrar ve boğaz kültürü, ASO titresi, hepatit markerları, akciğer grafisi, gastrointestinal tutulumun tesbiti yönünden gaytada gizli kandır. Her hastada biyopsi alınarak dermatopatolojik inceleme yapılmalıdır. Bunların dışında altta yatabilecek hastalığa veya sistemik tutulumu yönelik ek tetkikler yapılabilir. Bunlar kriyoglobülin, komplemanlar, romatoid faktör, ANA, anti-dsDNA, ANCA düzeyleri, HIV serolojisi, protein elektroforezi, böbrek biyopsisi, kemik iliği biyopsisi, ileri gastrointestinal ve nörolojik incelemedir (30).(Tablo 6)

Tablo 6: Lökositoklastik Vaskülitli Hastalarda Önerilen Laboratuvar Tetkikleri

- Tam kan sayımı
- Tam idrar tetkiki
- Eritrosit sedimentasyon hızı
- Karaciğer fonksiyon testleri
- Kan kreatinini ve kan üre azotu
- Gaytada gizli kan
- ANA, ANCA
- Romatoid faktör
- Kriyoglobulinler
- C3, C4, CH50 düzeyleri
- HBV, HCV, HIV serolojisi
- Akciğer grafisi
- İmmünglobulinler (IgG,A,M)

Ayırıcı tanıda diğer vaskülitlerin yanı sıra purpurik dermatozlar, trombosit ve koagülasyon bozuklukları, eritema multiforme, meningokoksemi ve gonokoksemi akla gelmelidir. Kütanöz lökositoklastik vaskülitte tedavi hastalığın şiddeti ve yaygınlığı göz önüne alınarak belirlenmelidir. Kendiliğinden iyileşme özelliğinde olduğu için bazı hastalarda tedavi gerekli olmayabilir. Altta yatan nedenin ortadan kaldırılması sıklıkla ek tedaviye gerek kalmadan lezyonların kaybolmasını sağlar. Yatak istirahati ve bacak elevasyonu lezyonların gerilemesine katkıda bulunur. Kütanöz lökositoklastik vaskülitte lokal ve sistemik tedaviler kullanılabilir(15). Lokal tedavi seçenekleri arasında kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri, antibiyotikler yer alır. Yanma, kaşıntı, ağrı gibi yakınmalar için nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve antihistaminik kombinasyonları tedavide etkili seçeneklerdir (39). Kütanöz lökositoklastik vaskülit tedavisi konusunda randomize kontrollü çalışma sayısı azdır. Şiddetli ve yaygın kütanöz tutulumda en etkili tedavi seçeneği sistemik kortikosteroidlerdir. Kortikosteroidler 60-80mg/gün şeklinde başlanarak 3-6 hafta süreyle kullanılırlar, rebound gelişimini önlemek için dozun kademeli olarak azaltılması önerilmektedir. Kronik ve nükslerle seyreden olgularda kolşisin başarılı bulunmuş fakat etkinliğini destekleyen yeterli veri yoktur. Kolşisinin (0,6 mgx2-3/gün) faydalı etkileri tedavinin ikinci haftasından itibaren görülebilir (40). Az sayıda prospektif randomize çalışmada ise kolşisinin özellikle klasik tedavilere dirençli olgularda anlamlı bir etkinlik göstermediği saptanmıştır (41). Dapson (50-200 mg/gün), pentoksifilin (400 mgx3/gün), azatiyoprin, (50-200 mg/gün), siklofosfamid (2 mg/kg/gün), metotreksat (10-25 mg/hafta), siklosporin (3-5 mg/kg/gün) diğer tedavi seçenekleridir (5,9,12) .

2.1.3.2. Henoch-Schönlein Purpura

Henoch-Schönlein Purpurası (HSP) IgA aracılığıyla oluşan, esas olarak çocuklarda görülen bir küçük damar vaskülitidir. Tüm vaskülitlerin %10'unu oluşturur. Klasik semptom tetradı; palpabl purpura, artrit, gastrointestinal sistem tutulumu ve nefritten oluşmaktadır (2,10,37). Uzun dönemde en önemli komplikasyonu %1-2 hastada görülen progresif böbrek yetmezliğidir. Erişkinlerde de görülebilmekle birlikte sıklıkla çocuklarda ortaya çıkar (42). İlk kez Heberden tarafından 1801 yılında 5 yaşında palpabl purpura, hematüri ve hemotokezyası olan bir çocukta tanımlanmıştır. Jojann Schönlein 1873 yılında purpuraya eşlik eden artraljiyi bir sendrom olarak

tanımlamış, öğrencisi Eduard Henoch da bu sendromda böbrek ve gastrointestinal sistem tutulumunun varlığını bildirmiştir (19,43).

HSP çocukluk çağının en sık görülen vaskülit formudur, genellikle 8 yaşın altında ortaya çıkar. Mevsimsel dağılım gösterir ve insidansı kış aylarında artar (12). Patofizyolojisinde damar duvarında IgA yapısındaki immün komplekslerin depolanmasını içerir (2). HSP çocukların % 50'si, yetişkinlerin de yaklaşık % 40'ında bir üst solunum yolu enfeksiyonunu sıklıkla da streptokokal faranjiti izleyen 1-2 haftalık süreçte ortaya çıkar (12). Varisella, hepatit B, Epstein-Barr virus, mikoplasma gibi çok çeşitli enfeksiyonlar da etyolojide bildirilmiştir (42). Hastalık genellikle karakteristik bulgusu olan palpabl purpuralar ile başlar. Eş zamanlı olarak veya hemen öncesinde halsizlik, baş ağrısı, miyalji, hafif ateş, karın ağrısı, testiküler ödem ve eklem ağrısı eşlik eder (38). Simetrik yerleşimli maküler eritem veya ürtikeryal papüller şeklinde başlayan deri lezyonları ilerleyen dönemde inflamatuvar purpuralar ve papüllere ilerlerler (2,12). Büller, veziküller, ülseratif veya eritema multiforme benzeri lezyonlar da gelişebilir (2). Lezyonların yerleşim bölgeleri küçük çocuklarda kalçalar ve proksimal uyluk bölgeleri iken, büyük çocuklar ve erişkinlerde bacakların distali, ayak bilekleri ve ayaklardır. Yaygın deri tutulumu ve orta çaplı damar tutulumuna işaret eden kütanöz bulgular varlığı altta yatan IgA monoklonal gammopatisi açısından araştırmayı gerekli kılar (2,10,12). HSP'li hastalarda gastrointestinal sistem tutulumu %50-70 sıklıkta görülür ve en sık kolik tarzında karın ağrısı şeklinde belirti verir. Kanlı diare ve melena olguların yaklaşık yarısında vardır. Karın ağrısı bazen akut karını düşündürecek ölçüde şiddetli olabilir. Gastrointestinal sistem tutulumu perforasyon ya da intüpsiyon şeklinde de görülebilir (10,38,44). Renal tutulum olguların %20-100'ünde görülür. Erken dönemde bulunabilsede sıklıkla ilk üç ayda ortaya çıkar. Haftalar veya aylar süren makroskobik hematüri ve proteinüri ile karakterizedir (2,44,46). Olguların %5-10'ünde renal yetmezliğe de neden olabildiği için prognostik önemi olan en önemli komplikasyonudur (38). Erişkinlerde böbrek tutulumu daha şiddetli olma eğiliminde olup, olguların %13'ünde son dönem böbrek yetmezliği gelişir (12,45). Artralji ve artrit hastaların %60-90'inde görülür. Tüm eklemler etkilenebilirse de , en sık bilek ve diz eklemleri tutulur. Erişkin hastalarda eklem tutulumu daha azdır (2,38,44). Santral ve periferik sinir sistemi tutulumu, testiküler ağrı ve ödem, hepatosplenomegali ve miyokard infarktüsü de daha nadiren görülen bulgular arasında sayılabilir. Histopatolojik olarak etkilenen damarlarda lökositoklastik vaskülit izlenir. Direkt immünfloresan inceleme ile damar duvarında IgA, C3 ve fibrin birikimi görülür (2,8,47). Depolanan immünglobulin IgA1 subtipidir

(8,9).

HSP'nin prognozu iyidir. Hastalık sıklıkla hafif şiddette ve kendini sınırlayan tiptedir (8). İlk başvuru esnasında üriner analizleri normal olan olgularda kalıcı renal hasar gelişmezken, bir tek tahlilde bozukluk olanların %1,6'sında kalıcı böbrek hasarı geliştiği görülmüştür. Bu nedenle ilk üriner tahlil normal olsa bile, hastaların ilk altı aylık dönemde izlenmeleri önerilmektedir (4,10,47). Hafif ve kendini sınırlayan olgularda yatak istirahati , analjezikler gibi destekleyici tedaviler yeterlidir (8). Tedavi daha çok eşlik eden renal hastalığın şiddetine bağlı olarak düzenlenir (9). Sistemik kortikosteroidler doku ödemi azaltarak, artrite ve gastrointestinal sistem bulgularına faydalı olabilirler, fakat, deri ve renal hastalıkta lezyonların süresini ve relaps oranını etkilemedikleri düşünülmektedir (12,45,48). Erişkin dönemde deri, gastrointestinal sistem ve eklem hastalığının tedavisinde dapsonun faydalı olduğu bildirilmiştir. Dapson, azatiyoprin, IVIG, siklofosfamid, plazmaferez, HSP tedavisinde değişik başarı oranları ile kullanılan diğer tedavim ajanlarıdır (2,9,49). Renal tutulumu olan hastalarda nonsteroid antiinflamatuar ilaçlardan kaçınılmalıdır (12).

2.1.3.3. İnfantil Akut Hemorajik Ödem

İnfantil akut hemorajik ödem genellikle iki yaşın altındaki çocuklarda görülen, karakteristik deri bulguları olan kütanöz küçük damar vaskülitlerinin nadir bir formudur. İlk olarak Snow tarafından 1913 yılında tanımlanmıştır. 1938'de ise Finkelstein tarafından bugünkü ismi verilmiştir (50) . Genellikle 4-24 ay arasında ortaya çıkar. Erkek bebeklerde kızlara göre biraz daha sık görülür (51). HSP'nin benign bir formu olarak da kabul edilen hastalığın klinik bulguları ve seyrindeki farklılıklar ayrı bir klinik antite olduğu düşündürmektedir. Hastalığın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte olguların %75'i önceden geçirilmiş infeksiyon (stafilokok, streptokok, adenovirüsler) , ilaçlar (penisilin, sefalosporin, parasetamol) veya aşular ile ilişkili bulunmuştur (2).

Hastalığın kliniği oldukça dramatik bir şekilde başlar. Kütanöz lezyonlar 24-48 saat içerisinde hızla gelişir. Özellikle yüz ve distal ekstremitelerde yerleşim gösteren değişik derecede hemorajik, peteşiyal veya purpurik plaklar şeklindedir. Ağrılı olan lezyonlar, ödemin belirginleşmesiyle hedef benzeri bir görünüm alırlar. Lezyonlar tipik olarak distalden başlayarak proksimale doğru yayılarak gövde ve genital bölgeyi, özellikle skrotumu tutarlar. Sıklıkla

subfebril ateş mevcuttur fakat hastalar non-toksik görünümündedir, sistemik tutulum nadirdir. Hastalık 1-3 haftada spontan geriler. Relaps beklenen bir bulgu değildir. Histopatolojik bulgu lökositoklastik vaskülitir. Laboratuvar bulguları nonspesifiktir ve tanı klinikopatolojik korelasyonla konulmaktadır(2,38). Tedavide semptomatik yaklaşımlar yeterlidir.

2.1.3.4. Ürtikeryal Vaskülit

Ürtikeryal vaskülit, histopatolojik olarak lökositoklastik vaskülit özellikleri gösteren, tekrarlayan ürtiker ataklarıyla seyreden kronik seyirli bir tablodur. Kronik ürtikeryal lezyonları olan hastaların yaklaşık %5-10'unda ürtikeryal vaskülit olduğu bildirilmiştir (2,5). Sadece deri lezyonlarıyla seyreden hafif formdan, multisistem tutulumla giden şiddetli formlara kadar geniş bir klinik spektrum içerir. İlk olarak 1971 yılında Angello tarafından bildirilmiştir (52). Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. En sık 30-40 yaşlar arasında görülür. Genellikle idiyopatik olmakla birlikte enfeksiyonlar (hepatit B, hepatit C, Ebstein-Barr virus), ilaçlar (potasyum iyodür, ACE inhibitörleri, penisilin gibi), kollajen doku hastalıkları (SLE, sjögren sendromu, serum hastalığı) ve malinitelerle de ilişkili olarak da ortaya çıkabilir (2,5). Ürtikeryal vaskülit olgularının %70-80'i normokomplementemik, %20-30'u ise hipokomplementemiktir (2,5). Normokomplementemik ürtikeryal vaskülit tanısı için hem atak sırasında hem de atak sonrası dönemde en az iki-üç kez kompleman (C3, C4) düzeylerine bakılmalıdır (4). Ürtikeryal vaskülitin normokomplementemik formları sıklıkla idiyopatiktir. Çok az bir kısmı ise monoklonal gamopatilerle ilişkilidir(38). Patogenezi lökositoklastik vaskülitte benzer. Tip 3 hipersensitivite reaksiyonudur. Olguların %75'inde dolaşımda immün kompleksler belirlenmektedir. Ürtikeryal vaskülitte immün kompleksler içerisinde yer alan antikor tipi genellikle IgG ve IgM yapısındadır (5,19). Klinik deri bulgusu eritemli, indüre plaklar ve anjioödemdir. Ürtikerden ayıran en önemli farkları, plakların 24 saatten uzun süre devam etmesi, lezyonlara purpuranın eşlik etmesi, kaşıntıdan çok yanma ve ağrının eşlik etmesi, postinflamatuvar hiperpigmentasyon bırakarak gerilemesi ve renginin viyole olmasıdır. Lezyonlar özellikle gövde ve proksimal ekstremitelerde yerleşirler (4,5,12,37,47,53):

Normokomplementemik hastalarda hastalık deriye sınırlı olma eğilimindedir. Hipokomplementemik formda ise ateş, myalji, halsizlik, lenfadenopati, hepatosplenomegali, karın ağrısı, bulantı veya diare gibi gastrointestinal sistem semptomları, larinks ödemi, nefes

darlığı gibi solunum sistemi semptomları, konjunktivit, episklerit veya üveit gibi oküler semptomlar olabilir (2,5). Ayırıcı tanıda yer alan hastalıklar ürtiker, atipik eritema multiforme ve SLE'dir. SLE'den ayırımı için otoantikolar, lupus band testi gibi tetkiklerle değerlendirilmeleri gerekmektedir(2,5).

Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit sendromunda ise altı aydan uzun süre hipokomplementemi görülür. Bu olgularda anti-C1q presipitinlerin varlığı tanı konulması için gerekli kriterlerdendir. Ayrıca C3 ve C4 aktif dönemde C1q düşüktür (2,4,5). Sedimentasyon yüksekliği ve hipokomplementemi en sık tespit edilen laboratuvar bulgularıdır. Olguların %30-50'sinde düşük titrede ANA pozitifliği tespit edilebilir. ANCA genellikle negatiftir. Hematüri, romatoid faktör pozitifliği, yalancı pozitif sifiliz serolojisi saptanabilir (12). Histopatolojik olarak lökositoklastik vaskülit bulgularıyla karakterlidir (5). Olguların % 70'inde direkt immünfloresan incelemede dermoepidermal bileşkede ve kan damarlarının çevresinde immünglobulin, fibrin ve kompleman bulunmaktadır(4) . Hastalığı kronik seyri nedeniyle tedavide amaç en az toksisite ile en uzun remisyonu sağlamaktır. Tedavi; deri lezyonlarının yoğunluğuna ve eşlik eden sistemik bulgulara göre planlanır. Sadece deri tutulumuyla seyreden normokomplementemik olgularda antihistaminikler ve/veya kortikosteroidler kısa süreli kullanılabilir. Diğer ajanlar dapson, kolşisin, hidrosiklorokin ve pentoksifilindir. Sistemik tutulumu olan ve hipokomplementemik olgularda ise tedaviye sistemik kortikosteroidlerle başlanılır. Şiddetli olgularda mikofenolat mofetil, ritüksimab, siklosporin, IVIG ve siklofosfamid kullanılabilir (4,40). Tedaviye dirençli olgularda ise plazmaferez ile hızlı fakat geçici bir gerileme sağlanabilir.

2.1.3.5. Eritema Elevatum Diutinum

Eritema elevatum diutinum özellikle el sırtı ve eklemlerin ekstansör bölgelerinde yerleşen kırmızı, kahverengi papül, plak veya nodüllere karakterize nadir görülen kronik bir vaskülit tipidir (54). İlk olarak 1988 yılında Hutchinson, 1889 yılında ise Bury tarafından birer hastada bildirilmişlerdir. Hastalık her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte, orta yaşta veya daha ileri yaşlarda daha siktir. Kadınlarda erkeklere göre biraz daha sık izlenirken farklı ırklarda sıklık bakımından fark bulunmamaktadır (2,19,55).

Eritema elevatum diutinum bir immün kompleks hastalığıdır (2). Etyolojisi kesin olarak

bilinmemektedir ancak infeksiyonlar (beta hemolitik streptokoklar, HBV ve HIV) inflamatuvar bağırsak hastalıkları, SLE, romatoid artrit, myeloproliferatif hastalıklar ve solid organ maliniteleriyle ilişkili bulunmuştur. Olgu serilerinde yapılan çalışmalarda IgA gamopatisinin en sık eşlik eden hastalık olduğu tespit edilmiştir (2,56).

Deri lezyonları el sırtı ve eklem ekstansör yüzlerinde simetrik olarak yerleşen, mor, kırmızı-kahverengi veya sarımsı papül, plak veya nodüllerdir. Lezyonları kemik çıkıntılarının üzerindeki deride yerleşme eğilimindedir; el sırtı, diz-dirsek ekstansör yüzleri, el-ayak bileği çevresinde de yerleşebilirler. Lezyonlar başlangıçta yumuşak, ödemli ve mobildir. Zamanla fibrozise bağlı olarak sertleşirler. Genellikle asemptomatik olan lezyonlarda ağrı ya da yanma hissi olabilir (2,56). Hastalık alevlenme ve remisyonlarla yıllarca devam edebilir (2,55,56). Histopatolojik olarak erken lezyonlarda üst ve orta dermiste perivasküler kama şekilli polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu ve lökositoklastik vaskülit değişiklikleri mevcuttur. Bu infiltrasyona az sayıda eozinofil, plazma hücresi ve histiyositler eşlik eder. Papiller ve perifoliküler adventitisyel dermis tutulumu daha ileri evre lezyonlarda izlenir. Erken dönemde klinik olarak psödovezikülasyonun görüldüğü tablolarda papillalarda ödem çok belirgindir. Kronik lezyonlarda ise granülasyon dokusu ve nötrofillerin predominant olduğu mikst hücre infiltratı ve perivasküler fibrozis görülür (2,5,57).

Eritema elevatum diutinum tanısında tipik klinik bulgular ve histopatolojik bulgular birlikte değerlendirilmelidir. Hastalarda hematolojik malinitelerle ilişki araştırılmalıdır (55). Birinci basamak tedavi ajanı dapsondur. Dramatik düzelme sağlar ancak ilaç bırakılınca relaps olması dapsonun bu hastalıkta asıl olarak baskılama yaptığı ama şifa sağlayamadığını düşündürmektedir. Hastalığın geç dönemleri fibrotik değişiklikler nedeniyle dapsondan faydalanmamaktadır (10,58). Sistemik steroidler, potent topikal veya intralezyonel kortikosteroidler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, klorokin, kolşisin ve plazmaferez diğer tedavi seçenekleridir (2,55). HIV (+) hastalarda antiretroviral tedavi dapsona göre daha etkilidir(55).

2.1.3.6. Kriyoglobulinemik Vaskülit

Kriyoglobulinemik vaskülit özellikle küçük damarları tutan bir immün kompleks vaskülitidir. Kriyoglobulin ise serumda bulunan, soğukta çökme eğilimi gösterip, sıcakta tekrar çözünebilen monoklonal veya poliklonal immünoglobulindir. İmmünelektroforez yöntemleriyle tanımlanmış

üç subtipi vardır. Tip 1; monoklonal IgM'dir ve her zaman hematolojik bir maliniteye eşlik eder. Tip 2; IgG'ye karşı gelişmiş monoklonal IgM'dir. Tip 3 ise IgG'ye karşı gelişmiş poliklonal IgG'dir. Tip 2 ve 3 mikst kriyoglobulinler olarak adlandırılırlar. Tip 1 kriyoglobulinemide; kriyoglobulinlerin damarı tıkanması nedeniyle iskemik vaskülopati izlenirken, mikst kriyoglobulinemide IgM-IgG komplekslerinin damar duvarında birikmesiyle tetiklenen inflamasyon sonucu sistemik vaskülit tablosu ortaya çıkar (10). Esansiyel (primer) kriyoglobulinemik vaskülit altta yatan herhangi bir başka hastalığın tespit edilemediği tablodur. Dolaşımda kriyoglobulinleri bulunan olguların %15'inde kriyoglobulinemik vaskülit gelişir (10,12). 1984 yılında hepatit C virusunun tanımlanmasından sonra olguların % 80-90' ının HCV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12,19). Kriyoglobulinemik vaskülitin enfeksiyonlar dışında diğer önemli sebepleri otoimmün (%24) ve lenfoproliferatif (%6) hastalıklardır. Yapılan çalışmalarda kriyoglobulinemi insidansının HCV enfeksiyonunun süresiyle paralel olarak arttığı gösterilmiştir (8). HCV'li hastaların %54'ünde kriyoglobulinemi, yaklaşık %5'inde ise kriyoglobulinemik vaskülit gelişir (12). Otoimmün konnektif doku hastalıklarından romatoid artrit %46, SLE %25, Sjögren sendromu %16, ve sistemik skleroz %12 oranında mikst kriyoglobulinemiyle ilişkilidir (10,12). Kriyoglobulinemik vaskülit patogeneğinde HCV antijenleriyle, konakçının otoantijenlerinin moleküler benzerliğinin, B lenfosit aktivasyonu ve otoantikör üretiminden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (8,47).

Kriyoglobulinemik vaskülit tipik olarak purpura, artralji, halsizlik, böbrek tutulumu ve nöropati bulgularıyla seyreder. Hastalık genellikle kronik seyir gösterir. Sıklıkla 50 yaş üzerinde ortaya çıkar. Kriyoglobulinemik vaskülitte en sık görülen deri bulgusu palpabl purpura olup sıklıkla alt ekstremiteler ve karın alt kısmında yerleşir. Ekimozlar, nodüller, ürtiker, livedo retikularis, nekroz, ülserasyon ve büller ise nadiren görülen bulgulardır (59,60). Artrit ve artralji multipl eklem tutulumuyla karakterizedir. Olguların %40'ında görülen sinir sistemi tutulumu periferik tiptir ve sensöryal nöropatiye neden olur. En önemli morbidite nedeni renal tutulumdur. En sık membranoproliferatif glomerulonefrit şeklinde ortaya çıkar ve kötü prognoza işaret eder. Bununla birlikte son dönem böbrek hastalığı sıklıkla görülmez. Kriyoglobulinemik vaskülitte görülen diğer ekstrakütanöz bulgular arasında olguların üçte birinde görülen gastrointestinal hastalıklar veya hepatit vardır (2,4,9,12,45). Hipokomplementemi kriyoglobulinemik vaskülitte önemli bir laboratuvar bulgusudur ve olguların %90'ından fazlasında görülür. Serum kompleman 4 (C4) düzeyi hemen her zaman düşük seyrederken, C3 düzeyi hastalık aktivitesiyle

paralel seyreder. Dolaşımda kriyoglobulinlerin tespit edilmesi, , romatoid faktör pozitifliği, HCV serolojisinin pozitifliği tanıya yardımcı olan diğer laboratuvar bulgularıdır. Karaciğer fonksiyon testleri yüksek olabilir. Bu hastalarda ANA pozitifliği olabilirken antinötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) pozitifliği çok nadirdir. HCV'ye göre daha düşük oranda HBV seropozitifliği de olabilir, bu nedenle tüm hepatit belirteçleri ve HIV için serolojik testler de yapılmalıdır(8,9,10). Biyopsi bulguları papüler lezyonlarda lökositoklastik vaskülit, nekrotik veya ülsere lezyonlarda ise orta çaplı damar vaskülit bulguları şeklinde görülür. Direkt immünfloresanda papiller dermiste vasküler patemde IgM ve C3'ten oluşan depozitler izlenir (2). Ayırıcı tanıda diğer kütanöz küçük damar vaskülitleri, pigmente purpurik dermatoz ve Tip 1 kriyoglobulinemi akla gelmelidir. Mikst kriyoglobulinemi sıklıkla HCV ile ilişkili olduğu için tedavi öncesi hastanın HCV durumu netleştirilmelidir. HCV ile ilişkili olmayan hastalarda az sayıda purpura ve artralji varlığında nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar kullanılabilir. HCV ile ilişkili ve fazla şiddetli olmayan olgularda interferon-alfa ve interferon ile ribavirin kombinasyonları ile başarılı sonuçlar alınması sağlanmaktadır. İnterferonla yapılan çalışmalarda deri, renal ve eklem bulgularında belirgin düzelme ve kriyoglobulin miktarında azalma dikkat çekmektedir. Bununla birlikte interferonun periferik nöropati üzerine olumsuz etkisi nedeniyle periferik nöropatisi olan hastalarda interferon kullanımından kaçınılmalıdır. İnterferonun HCV ilişkili olmayan kriyoglobulinemik vaskülitte de etkili olduğunu gösteren yayınlar vardır ve bu etki immünomodulatuvar etkinlik ile açıklanmaktadır. Kriyoglobulinemi konnektif doku hastalığı veya malinitelerle ilişkili ise tedavi öncelikle bu hastalığa yönelik olmalıdır. Kortikosteroidlerin düşük dozları deri ve eklem hastalığı olan hafif şiddetteki olgularda, yüksek dozları ise renal ve nörolojik hastalıkta kullanılır. Şiddetli organ tutulumlarında sitotoksik ajanlarla (siklofosfamid, metotreksat, azatiyoprin) birlikte sistemik kortikosteroidler veya plazmaferezin, kortikosteroid ve sitotoksik ajanlarla kombinasyonu önerilmektedir. Yakın zamanda bir anti-CD20 monoklonal antikor olan rituksimab ile de başarılı sonuçlar bildirilmiştir (9,10,45,56).

2.1.4. ANCA-İlişkili Vaskülitler

ANCA'ların saptanması, vaskülitlerin tanısı ve sınıflamasında çok büyük bir etkiye sahip olmuştur (6). Uygun klinik bulguları olan hastalarda uyguladıklarında ANCA pozitifliği ANCA ilişkili küçük damar vaskülitleri olarak nitelendirilen mikroskobik polianjitis, Churg-Strauss sendromu ve Wegener granülomatozisini kapsayan bir grup hastalığı tanımlar. Normal popülasyonda ANCA pozitifliğ %5'in altında görülür (12). İndirek immünfloresanda iki boyanma

paterni görülebilir; sitoplazmik (c-A proteinaz 3'e, p-ANCA'nın çoğu da m ANCA, p-ANCA'ya göre daha spesifik küçük damar vaskülitinin ayırıcı tanısı granülomatozisi, p-ANCA ile ilişkili Cl mikroskopik poliarterittir (MPA). Bu ilişkili değildir ve bu yüzden de Chapeladlandırılmaktadır (6). Bu antikörlerin ile tetiklenen vaskülit tablosu düşünün insidansı Avrupada 20/milyon civarında glomerulonefrit gibi ortak bulguları Al farklı organ sistemlerinin şiddetli tutum nötrofilleri ve monositleri aktive ederek hücrelerden salınan toksik metabolitlerle olurlar(6).

2.1.4.1. Mikroskopik Polianjitis:

Mikroskopik polianjitis (MPA) glomerulonefrit ve pulmoner tutulum Pulmonorenal sendromun en sık neder vaskülitidir (61). Klasik poliarteritis nodosa glomerular lezyon sıklığı fakat glomerul damarların tutulumu MPA'ya özgüdür ve MPA ilk olarak 1923 yılında Wohl klasik PAN'dan ayırt etmiş ve mikroskopik polianjitis olarak tanımlanmıştır. 1948 yılında ise Dawson, arteritis nodoza olarak isimlendirmiştir. 1994 yılında Chapel-Hill konsensus toplantısında ayrı bir antitite olarak değerlendirilmesi üzerinde ortaya çıkar(6). Erkeklerde 1. olgu ararsında değişmektedir (63). Etiyolojisi olduğu düşünülmektedir. PAN'ın tersine HBV

perinükleer (p-ANCA). c-ANCA'nın çoğu idaz antijenine spesifik otoantikörlerdir (6). c-ANCA otoantikörler klinik özelliklerle birlikte üç vaskülit tablosu ile ilişkilidir, bunlar: c-ANCA ilişkili Wegener sendromu (CSS), p- veya c-ANCA'yla ilişkili mikroskopik polianjitis (MPA) ve küçük damar vasküler hasar immünglobulin birikimiyle ilişkili mikroskopik polianjitis (MPA) olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalıkların pulmoner tutulum ve nekrotizan vaskülitlerde erken dönemde agresif tedavi, iskiliamak için gereklidir (9). ANCA dolaşan da adezyon ve degranülasyonlarını uyarır. Bu lezasyonlar hasarı artırarak vaskülit gelişimine neden

venül ve kapiller tutulumun görüldüğü mikroskopik polianjitis (MPA) olarak tanımlanmıştır. 1948 yılında ise Dawson, arteritis nodoza olarak isimlendirmiştir. 1994 yılında Chapel-Hill konsensus toplantısında ayrı bir antitite olarak değerlendirilmesi üzerinde ortaya çıkar(6). Erkeklerde 1. olgu ararsında değişmektedir (63). Etiyolojisi olduğu düşünülmektedir. PAN'ın tersine HBV venül ve kapiller tutulumun görüldüğü mikroskopik polianjitis (MPA) olarak tanımlanmıştır. 1948 yılında ise Dawson, arteritis nodoza olarak isimlendirmiştir. 1994 yılında Chapel-Hill konsensus toplantısında ayrı bir antitite olarak değerlendirilmesi üzerinde ortaya çıkar(6). Erkeklerde 1. olgu ararsında değişmektedir (63). Etiyolojisi olduğu düşünülmektedir. PAN'ın tersine HBV

faktör olabilir. Sıklıkla diğer belirtiler ortaya çıkmadan aylar yıllar önce grip benzeri bulgular, ateş, kilo kaybı artralji ve miyalji ile ortaya çıkar. En sık renal ve pulmoner tutulum görülür. Olguların %90'unda mikroskobik hematüri, proteinüri veya akut oligürük renal yetmezlik ortaya çıkar. Primer patoloji pauci-immün kresentik nekrotizan glomerülonefrittir. Böbrek tutulumu kötü prognostik faktördür ve böbrek yetmezliği gelişmeden tedavi başlanılmalıdır (2,9). Olguların % 25-50'sinde dispne ve pulmoner infiltrasyonla kendini gösteren akciğer tutulumu gözlenir. Hayati tehdit eden komplikasyon pulmoner alveoler hemorajidir (2,6,9). PAN'da %30-40'ında deri tutulumu görülür ve en sık palpabl purpura şeklindedir. Diğer deri değişiklikleri arasında eritemli maküller, livedo retikularis, splinter hemorajiler, duyarlı eritemli nodüller ve ülserasyonlar yer alır (1,6). Hastaların %35'inden fazlasında periferik nöropati veya mononöritis multipleks şeklinde nörolojik tutulum görülür (2,6,9). Meningeal damarların etkilenmesi durumunda santral sinir sistemi bulguları ortaya çıkar (9). Gastrointestinal sistem, eklemler ve seröz zarlarda daha az oranda etkilenirler (6).

MPA'lı hastaların %90'nından fazlası ANCA pozitifdir, çoğunlukla da p-ANCA'dır. %10'unda her iki antikor da bulunmayabilir (9). Mikroskobik polianjitiste karakteristik histopatolojik bulgular, küçük ve/veya orta boy arterlerin vaskülitinin yanı sıra küçük kan damarlarının segmental nekrotizan vaskülitidir. Granülomatöz inflamasyon bulguları yoktur (6,9). Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar diğer ANCA pozitif vaskülitler, Goodpasture sendromu, SLE , romatoid vaskülit ve PAN'dır. MPA'ı PAN' dan ayıran özellikleri küçük damarların tutulması, deri tutulumunun daha sık olması, böbrek tutulumunun glomerülonefrit, akciğer tutulumunun ise pulmoner kapillarit şeklinde olması, HBV ile ilişkisinin olmaması ve ANCA pozitifliğidir (2,6,8,12). MPA'lı hastalarda kontrollü terapötik çalışmalar yapılmamıştır. Renal, pulmoner, nörolojik tutulumu olan olgularda başlangıç tedavisi olarak kortikosteroidler (1 mg/kg/gün) ve siklofosfamid (2 mg/kg/gün) birlikte 3-6 ay indüksiyon tedavisi olarak kullanıldıktan sonra yan etkileri daha az olan azatiyoprin, metotreksat gibi ajanlarla tedavinin devamı önerilmektedir. Mikofenolat mofetil veya IVIG'ın etkili olduğu bildirilmektedir (4). Mikroskobik polianjitli hastalar, hastalığın şiddetine bakılmaksızın klasik PAN' ılı hastalara göre daha yüksek bir nüks oranına sahiptir (64).

2.1.4.2. Wegener Granülomatozis:

Wegener Granülomatozu, klasik olarak üst ve alt solunum yollarının granülatöz inflamasyonundan, sistemik nekrotizan küçük damar vaskülitinden ve pauci-immün glomerülonefritten oluşan triad ile tanımlanır(12). İlk kez 1939'da Wegener tarafından üç hasta tanımlanmıştır.1980'de ise c-ANCA ile birlikteliğinin önemi fark edilmiştir.İnsidansı milyonda 5-12 olarak tahmin edilmektedir. Kadınları ve erkekleri eşit oranda etkiler ve pik başlangıç yaşı 45-65'tir (2,4,12).

Wegener Granülomatozu patofizyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (2). 'Staphylococcus aureus' nazal taşıyıcılığında hastalığın nüksü ile birliktelik gösterdiği saptanmıştır. WG'nin klinik bulguları hastalar arasında büyük farklılıklar gösterir, bazı hastalarda uzun dönem nonspesifik konstitüsyonel semptomlar ve üst solunum yolları bulgusu ile sinsi bir seyir izlenirken, bazı hastalarda ani başlangıçlı şiddetli pulmoner ve renal hastalık görülür (6). Hastaların yaklaşık olarak % 40'ında mukokütanöz bulgular ortaya çıkar ve %10'unda başvuru bulgusu olabilir. En sık lezyonlar oral ülserler ile izlenen palpabl purpuradır. Ağrılı subkutan nodüller ve ülserler de görülebilir (37). Papülonekrotik lezyonlar genellikle ekstremitelerde ortaya çıkarlar ancak bu lezyonlar nonspesifik görünümde olduğu için sıklıkla WG tanısının konulmasını sağlayamazlar (2,6,12). Hastaların % 90 kadarında üst ve alt solunum yolu tutulabilir. Solunum yolları hastalığında lokal destrüksiyon vardır ve rekürren epistaksis, mukozal ülserasyonlar, nazal septum perforasyonu gibi komplikasyonlara neden olabilir (2). Hastaların %85'inden fazlasında küçük ve büyük eklemleri tutan artrit görülür (6) . Pulmoner tutulumu olan hastalar, tipik olarak dispne, öksürük, hemoptizi ile karşımıza gelir ve akciğer grafisinde irregüler infiltrasyon ve nodüller görünümü ortaya çıkar(4). Renal hastalık, başvuru sırasında hastaların yalnız % 20'sinde vardır fakat hastalığın seyri sırasında olguların %75'ninde glomerülonefrit gelişir. Renal hastalık asemptomatiktir ve idrar sedimentinde proteinüri, mikroskopik hematüri, dismorfik eritrositler görülür (45). Oküler, nörolojik ve gastrointestinal sistem hastalığı daha az görülür (2).

Laboratuvar bulguları inflamatuvar bir süreç ile uyumludur ve akut faz reaktanlarında artış (ESR,CRP), anemi ve lökositoz mevcuttur. Hastaların %50'sinden fazlasında romatoid faktör pozitifdir. c-ANCA klasik veya şiddetli WG'li hastaların %80'inde, p-ANCA ise yaklaşık %10'unda görülür. ANCA pozitif olmayan hastalarda lokal hastalık olduğu kabul edilir ve

prognoz daha iyidir (12). c-ANCA düzeyleri yükseldikten 6 ay sonra olguların %50'sinde WG'nin relaps yaptığı görülür. Bu nedenle de ANCA'ların hastaların takibinde kullanılabileceği de belirtilmektedir (12). Renal hastalıkta aktif idrar sedimentleri, proteinüri, hematüri ve eritrosit kümeleri izlenebilir (2).

Deri biyopsilerinin çoğunluğu, nonspesifik histopatolojik değişiklikler gösterse de %25-50'sinde lökositoklastik vaskülit ve granülomatöz inflamasyon göstergeleri vardır (6).

Klasik WG'li hastalar için standart tedavi, oral siklofosfamid (2 mg/kg/gün) ve sistemik kortikosteroidlerdir (1 mg/kg/gün) (2). Bununla birlikte hastalarda siklofosfamide bağlı yan etkiler ve tedavi kesildikten sonra relapsların sık olması nedeniyle yeni tedavi arayışlarına gidilmiştir(12). Siklofosfamide alternatif olarak azatiyoprin, metotreksat ve mikofenolat mofetilin etkinliği gösterilmiştir. Siklofosfamid kullanımının kontrendike olduğu durumlarda IVIG veya plazmaferez yararlı olabilir. WG'de en önemli sorunlardan biri relapslardır. Trimetoprim-sülfametoksazol idame immünsüpresif rejime çoğunlukla eklenir. Biyolojik ajanların da WG tedavisinde etkinliği araştırılmaktadır (2,12).

2.1.4.3. Churg-Strauss Sendromu:

Churg-Strauss Sendromu (CSS), multipl organ sistemlerindeki küçük-orta boy damarları tutan nekrotizan granülomatöz vaskülit ile kendini gösterir. ANCA ile birlikte olan vaskülitlerden biridir ve astım ve eozinofili ile karakterizedir (2). İlk kez 1951'de Churg ve Strauss ateşi, şiddetli astımı, eozinofilisi ve çok sayıda organı tutan nekrotizan vaskülitli olan 13 olgu tanımlamıştır. Nadir görülen bir hastalıktır insidansı milyonda 0,5-2,7 olgu arasında değişir. Hafif bir kadın baskınlığı vardır ve ortalama başlangıç yaşı 35'dir (2,6). Patogenezinden ANCA'ya bağlı nötrofil aktivasyonunun yanı sıra gerek erken hipersensitivite reaksiyonları , gerekse T helper 2 lenfositlerin aktivasyonu ile birlikte sitotoksik reaksiyonlar sorumludur (2).

Hastalığın ilk döneminde alerjik rinit ,nazal polipler ve astım belirtileri gözlenir. Ortalama 35 yaşından sonra ortaya çıkar. Bu dönem birkaç yıl sürebilir. Ardından periferik eozinofili, respiratuvar infeksiyonlar ve gastrointestinal belirtiler gözlenir. Üçüncü fazda granülomatöz inflamasyonla birlikte sistemik vaskülit gelişmesi söz konusudur. Sık tutulan iç organlar pulmoner sistem, gastrointestinal sistem ve daha az sıklıkla periferik sinirler ve kalptir (6).

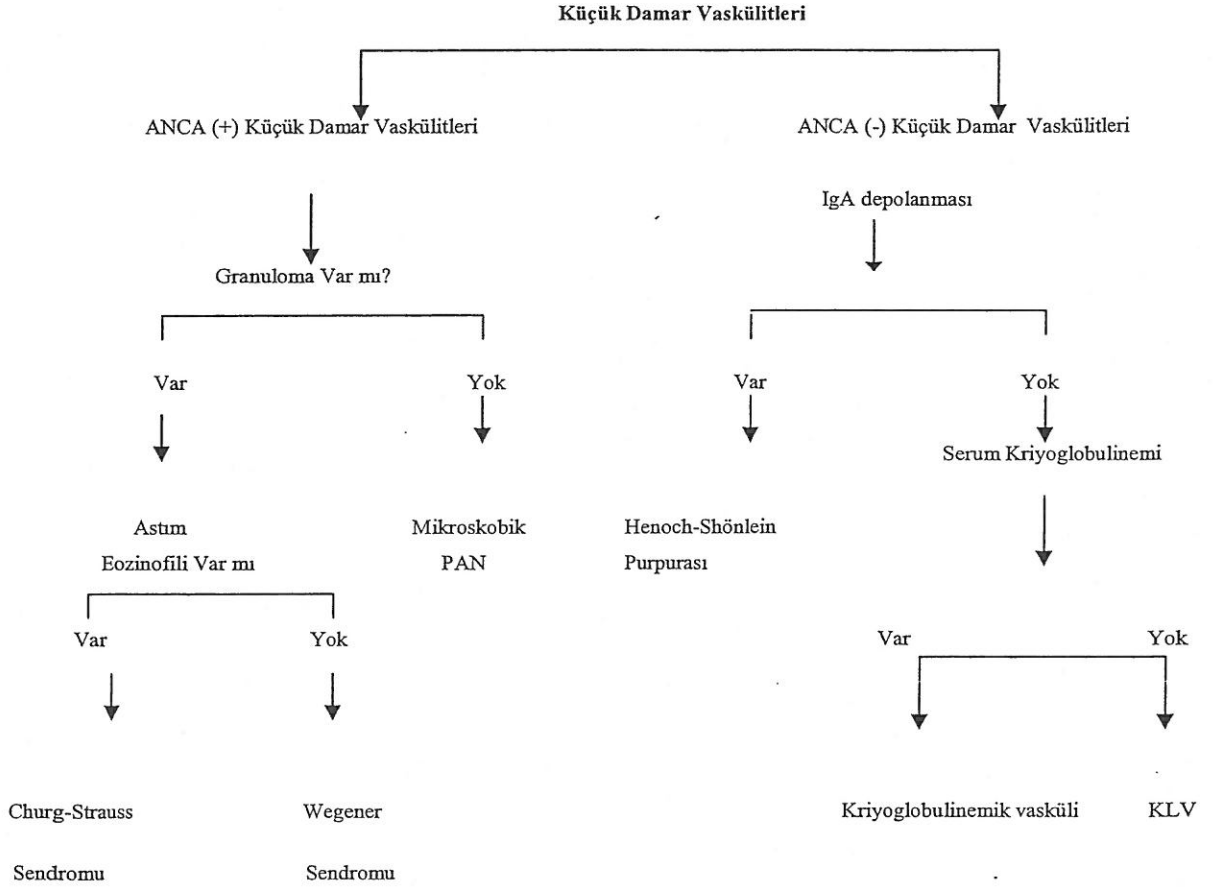
WG'den farklı olarak üst solunum yollarının tutulumu destrüktif değildir. Semptomların başlangıcı aşılama, lökotrien inhibitörleri ve kortikosteroidlerin ani kesilmesi gibi çeşitli tetikleyici faktörlerle ilişkilidir (12). Hastaların %40-70'inde deri bulguları görülürler. Lezyonlar en sık ekstremitelerde yerleşir. En sık görülen deri lezyonu palpabl purpura ve saçlı deride veya ekstremitelerde yerleşen subkutan nodüllerdir. Peteşiler, ekimozlar, hemorajik büller, ürtiker, livedo retikularis ve papülonekrotik lezyonlar da daha az sıklıkla görülen bulgulardır (2,12). Nörolojik tutulum vaskülitler içinde en sık bu hastalıkta görülür. Myokardın granümatöz inflamasyonu sık görülür ve koroner arteritle birlikte hastalarda başlıca ölüm nedenidir. Nekrotizan glomerülonefrit sıklığı diğer ANCA ilişkili vaskülitlere göre daha azdır (2,12). Laboratuvar bulguları ek periferik eozinofili bulgusunun yanı sıra WG'li hastalarinki ile benzerdir. ANCA %60-70 oranında pozitif ve çoğunlukla p-ANCA'dır(4,12).

Histopatolojik özellikleri eozinofilik infiltrasyon, ekstrasvasküler granülomların oluşumu ve küçük-orta çaplı damarların nekrotizan vaskülitidir (4). Olguların çoğunluğu, tek başına oral kortikosteroidler ile tedaviye yanıt verir. Şiddetli iç organ tutulumu olan veya kortikosteroidlere dirençli olan kişilerde diğer sitotoksik ajanlar kullanılır (12).

2.1.5. Vaskülitli Hastalara Tanısal Yaklaşım

Vaskülit düşünülen bir olguda öncelikle klinik tablonun vaskülit taklit eden hastalıklardan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Tanı histopatolojik olarak doğrulanmalıdır. Vaskülit tanısı alan hastaların anamnez, sistemik hastalıkları, otoimmün kollajen doku hastalığı, malinite.vb, kullandığı ilaçlar, geçirdiği infeksiyonlar, aşı veya kimyasal maruziyeti sorgulanarak detaylandırılmalıdır. Belirtilerin süresi ve şiddeti değerlendirilmelidir. Deri bulguları değerlendirilirken aynı zamanda ateş, kilo kaybı, artralji, artrit, karın ağrısı, diare, hematokezya, öksürük, hemoptizi, parestezi ve hematüriye yönelik sistem sorgusu vaskülitin deri dışındaki organları etkileyip etkilemediğini değerlendirmede yardımcı olur (2,65,66). Fizik muayene, tutulan damar çapının ve sistemik tutulumun yaygınlığının belirlenmesini ve ayırıcı tanının belirtilmesini sağlar (35,37). Palpabl purpura,peteşi, vezikül, splinter hemoraji, püstül ve ürtikeryal lezyonların varlığı küçük damar vaskülitini düşündürür. Subkutan lezyonlar, livedo retikularis, ülserler ve papülonekrotik lezyonlar başlıca orta damar vaskülit bulgularıdır (19). Deri biyopsisi lökositoklastik vaskülit için tanı koydurucudur. Biyopsi vaskülit taklit eden

durumların dışlanması da yardımcı olur. Hasarlanan damarların görünümü ve baskın inflamatuvar hücre tipinin zaman içerisinde değişiklik göstermesi, vasküler hasar derecesinin lezyonun şiddetine göre farklılık göstermesi, aynı vaskülitik olayın farklı yaşlardaki lezyonlarında histolojik görünümün farklı olması nedeniyle hem biyopsi zamanı hem örneklem yapılacak lezyonun ve lezyondan alınacak örneğin yerinin seçimi aşamasında dermatologa önemli görev düşmektedir (2,6,12). Biyopsinin lezyon oluştuktan sonraki ilk 24-48 saat içinde en hassas, kırmızı veya purpurik olan deri lezyonundan alınması gereklidir (35). Histopatolojik olarak sadece tromboz ya da perivasküler lenfositik infiltrat içeren biyopsiler klinik aksini düşündürüyorsa tekrarlanmalıdır (47). Kutanöz vaskülitli olguların % 84'ünde pozitif direkt immünfloresan bulgular saptanmıştır (41). Direkt immünfloresanın rutin kullanımı tartışmalıdır (66). İmmünfloresan incelemede de biyopsinin alındığı lezyonun yaşı önemlidir. İlk 48 saatte immüdepolanma %100'e yakın iken 72 saatten sonra ise sadece C3 depolanması gösterilebilmektedir. İmmünfloresan incelemede IgA birikimi HSP veya IgA paraproteinemiye düşündürür. Küçük damar kutanöz vaskülitlerinde direkt immünfloresanda damar duvarlarında granüler paternde C3-IgG, IgM ve/veya IgA (G>M>A) birikimi görülmektedir (2). Dermoepidermal bileşkede immün depolanma ise hastada SLE varlığını düşündürmelidir. Kriyoglobulinemik vaskülitlerde ise kan damarlarında IgM birikimi görülebilir (37). Biyopside immün depolanmanın gözlenmemesi ise tanıyı ANCA ilişkili vaskülitlere yönlendirmelidir (2). Vaskülit düşünülen hastalarda vasküitle ilişkili hastalıklar için ve organ sistemlerinin etkilenme durumunu değerlendirmek için bazı laboratuvar testleri yapılmalıdır. Başlangıç aşamasında istenecek tetkikler tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, tam idrar tetkiki, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, gaytada gizli kan, kriyoglobülin, RF, kompleman düzeyleri, akciğer grafisi ve ANCA'dır. Ateş, üfürüm, periferik yaymada bozukluk, HIV için risk faktörleri, şiddetli vaskülit sendromu varsa kan kültürü, ekokardiyografi, HIV serolojisi, kas biyopsisi veya etkilenen dokuların biyopsisi gibi ileri tetkikler planlanmalıdır (2,5,66). Vaskülit tanısı konulan, etyoloji ve sistematik tutulum yönünden değerlendirilen olguların tedavisi vaskülit klasifikasyonundaki yerleri ve sistemik tutulumların şiddeti değerlendirilerek planlanmalıdır (19).



GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 2008-2010 yılları arasında Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniğine, 2010-2012 yılları arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'na başvuran klinik ve histopatolojik olarak lökositoklastik vaskülit tanısı alan 75 hasta dahil edildi.

Hastaların klinik muayenelerinde lökositoklastik vaskülit (LV) ön tanısı için alt ekstremitelerde, nadiren gövde ve üst ekstremitelerde yerleşmiş palpabl purpuralar ve basmakla solmayan peteşiler vaskülit kriteri olarak kabul edilmiştir. Bütün hasta grubundan 3 mm punch materyali ile histopatolojik tetkik için (formaldehit içinde) biyopsi örneği alınmıştır.

Vakıf Gureba Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirilen biyopsi örneklerinden elde edilen histopatolojik bulgular kaydedildi. Bu klinik bulgular ve histopatolojik incelemeler sonucunda lökositoklastik vaskülit tanısı alan hastalar çalışmaya alındı.

Olguların yaşı, cinsiyeti, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, eşlik eden sistemik hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, hastalığın görüldüğü mevsim, ilk başvurdıkları klinik ve atak sayısı kaydedildi. Hastaların sistemik bir fizik muayene ve dermatolojik muayene sonucu saptanan lezyonların yerleşim yeri ve tipi, lezyonlardaki semptom varlığı ve deri dışı bulgu varlığı kaydedildi.

Hastalardan istenen hemogram, eritrosit sedimantasyon hızı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, Antistreptolysin O titresini (ASO), antinükleer antikor (ANA) (ELİSA, Genesis Diagnostica, England), Anti çift sarmal DNA (dsDNA) (ELİSA, Genesis Diagnostica, England), C-reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF) (Nephelometer, Germany), anti-HIV, hepatit serolojisi (ELİSA, Pasteur, France), kriyoglobulinler, tam idrar tetkiki, gaytada gizli kan, posterior-anterior akciğer grafisi ve batın ultrasonografisi sonuçları kaydedildi.

Hastaların demografik özellikleri, histopatolojik bulguları, laboratuvar bulguları, tutulan sistemler ve verilen tedaviler retrospektif olarak incelendi. Hastalar ile ilgili tüm veriler geriye dönük olarak hasta dosyalarından elde edildi.

Verilerin istatistiksel analizinde ortalama değerleri ve standart sapmayı saptamak için student-T testi kullanıldı. Kategorize edilebilen sonuçlar ki-kare testi ile analiz edildi. Ki-kare testi ile belirlenemeyenler için Fischer in exact testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık için $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Elde edilen bulgular değerlendirilirken SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for windows 13.0 istatistik paket programı kullanıldı.

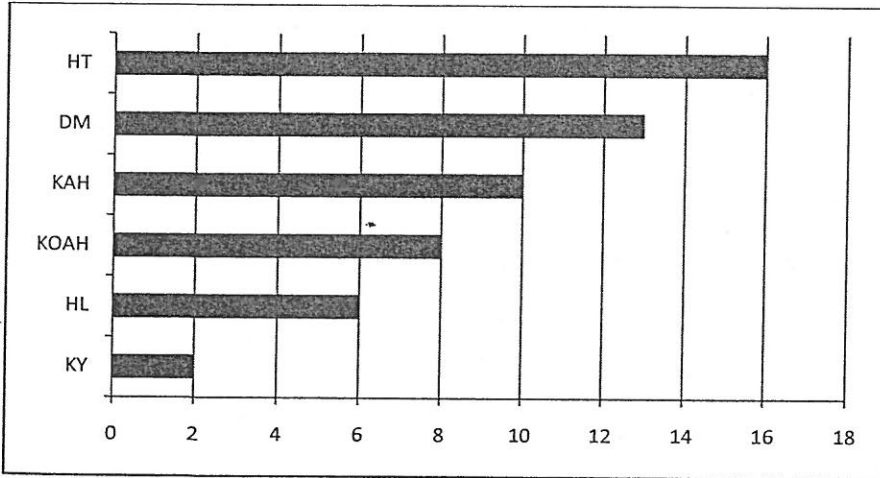
BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 75 hastanın 43'ü (% 57.3) kadın, 32' si erkek (%42.7) idi. Kadın/erkek oranı 1.34 idi. Hastaların yaşları 4 ile 86 arasında değişmekte olup ortalama değer 43.57 idi. Elli dokuz hasta (%78.7) dermatoloji kliniğine başvururken, 7 (%9.3) hasta dahiliye , 8 (%10.7) hasta pediatri ve 1 (%1.3) hasta kulak burun boğaz kliniği tarafından dermatolojiye konsülte edilmiştir.

Tablo 7:Lökositoklastik Vaskülitli Hastaların Demografik Özellikleri

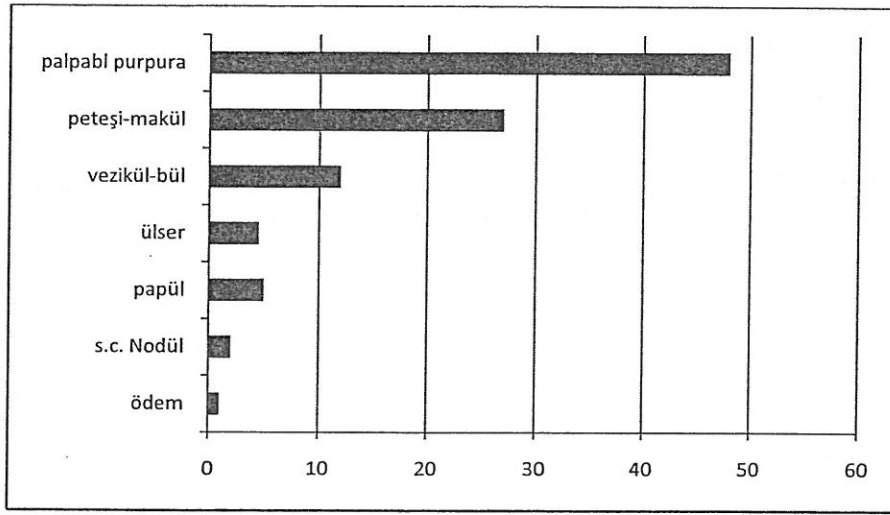
Özellik		
Yaş (yıl)	en küçük-en büyük	4-86
Ortalama		43.57
Cinsiyet	Kadın/Erkek	43/32

Hastaların 45' inde (%60) özgeçmişte herhangi bir özellik yoktu. Hipertansiyon (n=16,% 21.3), diabetes mellitus (n=13, % 17.3), koroner arter hastalığı (n= 10, % 13.3), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (n= 8, % 10.7), hiperlipidemi (n=6, % 6) ve kalp yetmezliği (n =2, % 2.7) hastalarda görülen sistemik hastalıklardı.



Şekil 2:Lökositoklastik Vaskülit Tanısı Almış Hastalarda Eşlik eden Sistemik Hastalıklar

Klinik olarak hastaların 48'inde (%64) palpabl purpura, 27'sinde (%36) peteşiyal ve purpurik maküller gözlenirken, 12 hastada (% 16) vezikül ve büller, 7 hastada (% 9.3) ülserler, 2 hastada (%2.7) subkutan nodüller, 5 hastada (%6.6) papüller ve 1 hastada (% 1.3) el ve ayaklarda ödem eşlik eden klinik bulguları. Hastaların hiçbirinde livedo retikularis, splinter hemoraji, püstül, dijital nekroz, ürtikeryal lezyonlar veya retiform purpura izlenmemiştir.



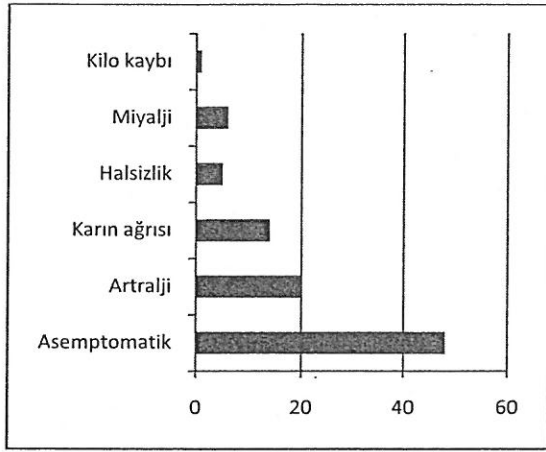
Şekil 3: Lökositoklastik Vaskülit Tanısı Alan Hastalarda Lezyon Tipleri

Lezyonlar hastaların % 80' inde (n=60) sadece alt ekstremitelerde yerleşirken, 8 (% 10.6) hastada yaygın, 4 (%5.3) hastada gövde ve alt ekstremitelerde, 2 (%2.6) hastada alt ve üst ekstremitelerde, 1 (%1.3) hastada ise sadece gövdede yerleşmekteydi.

Tablo 8: Lökositoklastik Vaskülitli Hastalarda Lezyonların Yerleşim Yeri

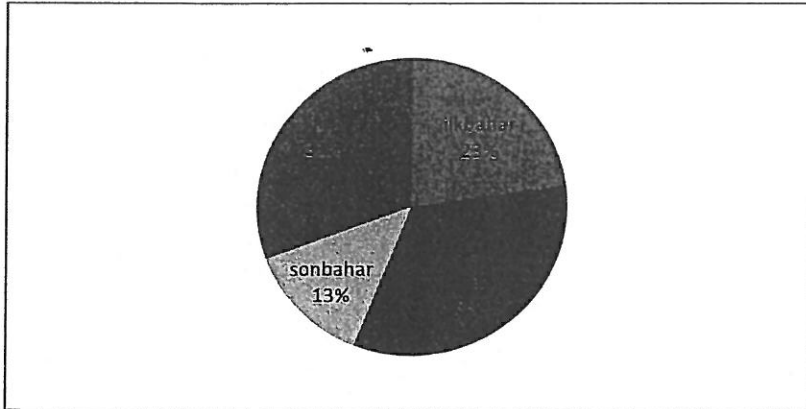
Lezyonları yerleşim yeri	n (%)
Alt ekstremitede	60 (%80)
Yaygın	8 (%10.6)
Gövde ve alt ekstremitede	4 (%5,3)
Alt ve üst ekstremitede	2 (%2.6)
Sadece gövde	1 (1.3)

Eşlik eden deri dışı semptomlar incelendiğinde hastaların 48 'i (%64) herhangi bir semptom tariflemeyen, en sık eşlik eden deri dışı semptomlar artralji (n=20 , %26.7) ve karın ağrısıydı (n=14, %18.6). Halsizlik (n=5,%6.7),miyalji (n=6, %8) ve kilo kaybı (n=1,% 1.3) diğer deri dışı semptomlardı.



Şekil 4: LV'te Deri Dışı Semptomlar

Hastalığın görüldüğü mevsimsel patern incelendiğinde hastaların 25'inin yaz (% 33.3), 23'ünün kış (% 30.7), 17'sinin (% 22.7) ilkbahar, 10 'unun (% 13.3) sonbahar aylarında başvurduğu görülmüştür. Mevsimler arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).



Şekil 5: Lökositoklastik vaskülit tanısı alan hastaların başvurdukları mevsim

Hastalar etyolojik faktörler açısından değerlendirildiğinde 24 (%32) hasta Henoch-Schönlein purpurası olarak değerlendirildi. Onüç (%17.3) hastada enfeksiyon, 4 (%5.3) hastada ilaç, 5 (%6.6) hastada enfeksiyon ve ilaç birlikteliği, 2 (%2.6) hastada malinite, 1 (%1.3) hastada malinite, enfeksiyon ve ilaç birlikteliği, 1 (%1.3) hastada malinite ve romatoid artrit birlikteliği, 1 (%1.3) hastada romatoid artrit, 1 (%1.3) hastada sjögren sendromu, 1 (%1.3) hastada sjögren sendromu ve enfeksiyon birlikteliği, 1 (%1.3) hastada ülseratif kolit, 1 (%1.3) hastada crohn hastalığı ve Henoch-Schönlein purpurası birlikteliği ve 1 (%1.3) hastada kriyoglobulinemik vaskülit saptanırken, 20 (%20.6) hastada idiyopatik olarak değerlendirildi. Henoch-Schönlein purpurası %32 sıklıkla (n=24) ilk sırada yer aldı. Henoch-Schönlein purpuralı hastaları 15 'inde de (%62.5) son 2 hafta içerisinde geçirilen enfeksiyon birlikteliği vardı.

Tablo 9: Lökositoklastik Vaskülitte Etiyolojik Faktörler

Etiyolojik faktör	n (%)	Etiyolojik faktör	n (%)
HSP	24 (%32)	Malinite + RA	1 (%1.3)
İdiyopatik	20 (%20.6)	Malinite+İnfeksiyon+ilaç	1 (%1.3)
İnfeksiyon	13 (%17.3)	RA	1 (%1.3)
İlaç	4 (%5.3)	Sjögren	1 (%1.3)
İnfeksiyon+ İlaç	5 (%6.6)	Sjögren + İnfeksiyon	1 (%1.3)
Malinite	2 (%2.6)	Ülseratif kolit	1 (%1.3)

İnfeksiyon görülen hastaların 19'unda üst solunum yolu enfeksiyonu, 6 hastada pnömoni, 7 hastada idrar yolu enfeksiyonu, 1 hastada perineal abse, 1 hastada diş absesi, 2 hastada selülit, 1 hastada parotis absesi, 1 hastada Enterobius vermicularis parazitozu, 1 hastada hepatit B, 1 hastada hepatit C enfeksiyonu saptandı.

Döküntünün başlamasından kısa bir süre önce şüpheli ilaç kullanımı olan, etiyojide rol alacak başka bir neden bulunamayan ve ilacın kesilmesiyle lezyonları gerileyen olgularda vaskülit ilaç kullanımı ile ilişkilendirildi. Dört hastada sadece ilaç kullanımı saptanırken, 5 hastada ilaç ve enfeksiyon birlikteliği izlendi. Bu ilaçlar arasında antibiyotikler (n=4), NSAİD (n=2), kalsiyum kanal blokörleri (n=1), propiltiourasil (n=1), betabloker (n=1), ACE inhibitörü (n=1), lamotrigin (n=1), ursodeoksikolik asit (n=1) yer almaktaydı.

Malinite saptanan 4 hastanın 3 ünde , önceden tanısı konulmuş malinite mevcuttu.Bunlar meme kanseri (n=1), malin melanom (n=1) ve kaposi sarkomu (n=1) idi. Bir hastada lökositoklastik vaskülit tanısı konulduktan sonra yapılan takiplerde nonhodgkin lenfoma tespit edildi.Malinite saptanan tüm olgularda kutanöz lökositoklastik vaskülit saptandı.

Hastaların laboratuvar tetkikleri değerlendirildiğinde en sık tespit edilen anormal laboratuvar parametresi 49 hastada (% 65.3) saptanan sedimentasyon yüksekliği idi. Bunu CRP (C reaktif protein) (n=35,%46.7) yüksekliği ve lökositoz (n=16,%21.3) izledi.

Tablo 10: Hastaların Laboratuvar İncelemeleri

Labaratuvar İncelemesi	Hasta sayısı, (%)
Sedimantasyon yüksekliği (>20 mm/saat)	75 (% 65.3)
CRP yüksekliği (>0,8 mg/L)	75 (%46.7)
Lökositoz (10.000/mm ³)	75 (%21.3)
Hematüri	75 (%21.3)
Proteinüri	75 (20.0)
ASO yüksekliği (>200IU/ml)	50 (16.0)
Gaytada gizli kan	75 (% 12)
ANA	42 (%5.3)
RF (>20 IU/ml)	36 (%4.0)
Anti ds DNA	35 (1.3)

Hastaların 20'sinde (%26.7) artrit ve/veya artralji şeklinde eklem tutulumu, 14 (% 18.6) hastada karın ağrısı ve/veya gaitada gizli kan pozitifliği şeklinde GİS tutulumu, 20 hastada (%26.7) hematüri ve/veya proteinüri şeklinde renal tutulum saptandı. Hastalarda sistemik tutulum varlığı ile lezyonların yaygınlığı ve tipi karşılaştırıldı. Sistemik tutulum varlığı ile lezyonların tipi veya yaygınlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05).

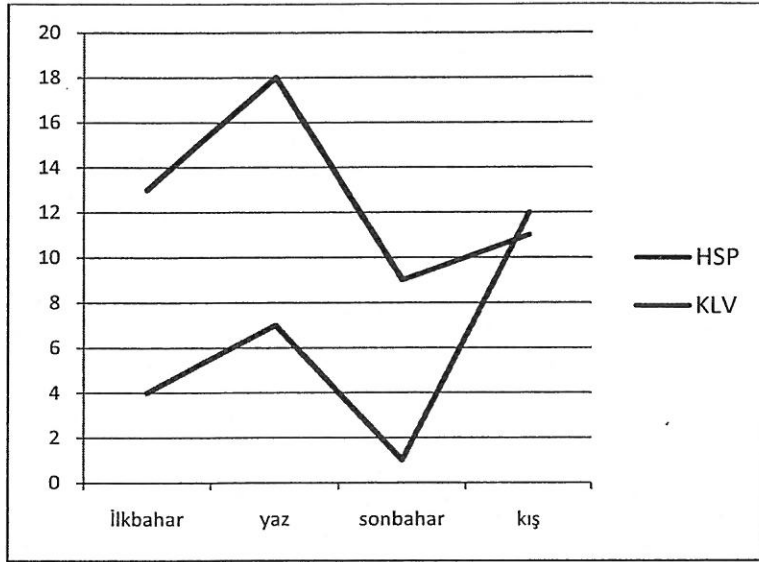
Özgeçmişinde diyabetes mellitusu olan hastalar ile renal tutulum ilişkisi değerlendirildiğinde, renal tutulumu olan hiç bir hastada diyabetes mellitus saptanmadı.Yine HT varlığı ile renal tutulum arasındaki ilişki değerlendirildiğinde renal tutulumu olan 20 hastadan sadece 1 tanesinde (%6.3) HT tespit edilmiştir (p<0.05).

Hastalar tedavi seçenekleri açısından değerlendirildiğinde 46 hastada (%61.3) yatak istirahati, topikal kortikosteroidler ve/veya sistemik antihistaminikler gibi topikal ve semptomatik tedaviler kullanıldı. Oniki (%16) hastada sistemik steroidler, 9 (%12) hastada kolşisin, 7 (%9.3) hastada dapson ve 1 (1,3) hastada azotiopürin tedavisi kullanılmıştır.

Tablo 11:Lökositoklastik Vaskülitli Hastalarda Kullanılan Tedavi Seçenekleri

Tedavi Seçenekleri	Hasta sayısı	(%)
Semptomatik tedavi	46	(% 61.3)
Sistemik kortikosteroid	12	(% 16)
Kolşisin	9	(% 12)
Dapson	7	(% 9.3)
Azatiyopürin	1	(% 1.3)

Yetmişbeş hastanın 24'üne (%32) klinopatolojik korelasyon ile HSP tanısı konuldu. Hastaların 15'i (%62,5) erkek,9'u (%37,5) kadındı.Erkek/kız oranı 1.67 olarak tespit edildi. Hastaların 11'i (%45.8) 16 yaşından küçükken,13 hasta (%54.2) 16 yaşından büyük idi. HSP tanısı alan hastaların yaş ortalaması 26.83 iken HSP'sı olmayan hastaların yaş ortalaması 51.45 idi.İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0,05$).Hastaların başvuru esnasındaki mevsimsel dağılımına bakıldı.İlkbahar aylarında 4 (%23.5),yaz aylarında 7 (%28),sonbahar aylarında 1 (%10) ve kış aylarında 12 (%52.2) hasta başvurdu. Mevsimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). HSP tanısı alan hastalar ile kutanöz lökositoklastik vaskülit tanılı hastalar başvurdıkları mevsimler açısından karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak 2 grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 6: HSP'lı Hastalar ile Kutanöz Lökositoklastik Vaskülitli (KLV) Hastaların Mevsimsel Dağılımının Karşılaştırılması

HSP'lı hastaların sistemik tutulum yerleri ve sıklığı belirlendi. Renal tutulumu olan 20 (%83.3) hastanın 11'inde (%55) hematüri ve proteinüri birlikte görülürken, 4 (%20) hastada yalnız proteinüri, 5 (%25) hastada ise yalnız hematüri saptandı. 17 (%70.8) hastada eklem tutulumu saptanırken bunların 6'sında artrit saptandı. Ondört (%58.3) hastada ise gastrointestinal sistem tutulumu saptanırken bunların 5 tanesinde gaitada gizli kan pozitif idi.

Tablo 12: HSP Tanılı Hastalarda Sistemik Tutulum

Sistemik tutulum	
Eklem tutulumu	: 17 (% 70.8)
Artralji	: 17 (% 70.8)
Artrit	: 6 (% 25)
GIS tutulumu	: 14 (% 58.3)
Karın ağrısı	: 14 (% 58.3)
GGK pozitifliği	: 5 (% 20.8)
Renal tutulum	: 20 (% 83.3)
Hematüri	: 5 (% 25)
Proteinüri	: 4 (% 20)
Hematüri+proteinüri	: 11 (% 55)

Hastaların başlangıçtaki lökosit, sedimantasyon ve CRP değerlerindeki yükseklik , renal, eklem ve gastrointestinal tutulumu varlığı ile karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

HSP tanısı alan hastalar, 16 yaşından küçük olanlar ve 16 yaşından büyük olanlar olarak 2 gruba ayrıldı. Gruplar arasında renal tutulum, eklem tutulumu ve GIS tutulum varlığı değerlendirildi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Vakülitler için yapılan iki temel sınıflamadan biri 1990 yılında American Collage of Rheumatology (ARC) tarafından , diğeri 1994 yılında Chapel Hill Consensus Conference'da yapılmıştır. ARC tarafından yapılan sınıflamada vaskülitler yedi alt gruba ayrılmıştır, bunlar Temporal arterit, Takayasu arteriti, Poliarteritis nodoza (PAN), Churg-Strauss sendromu (CSS), Wegener granüloatozisi (WG), hipersensitivite vasküiti ve Henoch-Schönlein purpurasıdır (69). Hipersensitivite vasküiti bu sınıflama içerisinde kutanöz küçük damar vasküitleri içerisinde değerlendirilmektedir. Tanı kriterleri 16 yaşından büyük olmak , ilaç alım öyküsünün olması, palpabl purpura varlığı, biyopside perivasküler granülosit infiltrasyonu görülmesidir. Tanı için en az üç kriterin varlığı gerekmektedir. HSP'nın tanı kriterleri ise 20 yaşın altında olmak, palpabl purpura, karın ağrısı, perivasküler veya ekstravasküler granülosit infiltrasyonudur (1,2). ARC sınıflamasında mikroskobik polianjitis tanımlamasının yokluğu son yıllarda yapılan çalışmalarda büyük bir eksiklik olarak bildirilmiştir.1998 yılında yapılan bir çalışmada ARC kriterlerinin vaskülit sınıflamasında sadece % 17-29 oranında pozitif prediktif değer verdiği bildirilmiştir (26). Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) tarafından yapılan sınıflamada ise yalnızca histopatolojik kriterler esas alınmıştır ve vaskülitler 10 alt gruba ayrılmıştır. Bunlar Takayasu arteriti, Temporal arterit, PAN, Kawasaki hastalığı, Wegener granüloatozisi, Churg-Strauss sendromu, mikrobik polianjitis, HSP, esansiyel mikst kriyoglobulinemi ve kutanöz lökositoklastik anjitistir (26,37).

Çalışmamıza klinik ve histopatolojik olarak lökositoklastik vaskülit tanısı konulan hastalar dahil edildi. Hastalarda demografik özellikler, eşlik eden sistemik hastalıklar, etyoloji, klinik bulgular, deri dışı semptomlar, sistemik tutulum varlığı, laboratuvar parametreleri ve tedavi seçenekleri incelendi.

Çalışmaya alınan 75 hastanın 43'ü (% 57,3) kadın, 32' si (%42,7) erkekti. Kadın/erkek oranı 1.34 idi. Yaşları 4 ile 86 arasında değişmekte olup ortalama değer 43,57 idi. Lökositoklastik vasküitli hastalarda yapılan birçok çalışmada vaskülitin 35-60 yaş grubunda ve erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (68). Çalışmamızda kadınlarda biraz daha sık izlendi. Yaş ortalaması ise literatür bulguları ile uyumlu bulundu (2,3).

Çalışmamızda CHCC sınıflaması dikkate alındı. Bu sınıflamada kütanöz lökositoklastik vaskülitin deriye sınırlı vaskülit olduğu kabul edilmektedir (8,9). Yee J Tai ve ark.'nın (69) yaptığı 93 erişkin hastadan oluşan çalışmada, 68 (%73.2) hasta kütanöz lökositoklastik vaskülit, 11 (%11.8) hasta HSP, 5 (%5.4) hasta mikroskobik polianjitis, 2 (%2.2) hasta Wegener granülomatozisi, 1 (%1.1) hasta Churg-Strauss sendromu, 1 (%1.1) hasta esansiyel kriyoglobulinemik vaskülit ve 4 (%4.3) hasta septik vaskülit olarak sınıflandırılmıştı. Blanco R. V ve ark.'nın (74) 303 (172 erişkin, 131 çocuk) hastada yaptıkları çalışmalarında ise 155 (%51.6) hastada HSP , 84 (%27.7) hastada kütanöz lökositoklastik vaskülit, 11 (%3.6) hastada esansiyel mikst kriyoglobulinemi, 17 (% 5.6) hastada PAN, 4 (% 1.3) hastada Wegener granülomatozisi ve 2 (% 0.6) hastada Churg-Strauss sendromu tespit edilmişti. Bizim çalışmamıza aldığımız 75 (62 erişkin,13 çocuk) hastanın 50'si (%66,6) kütanöz lökositoklastik vaskülit, 24'ü (%32) HSP, 1'i (%1,3) ise esansiyel mikst kriyoglobulinemi olarak sınıflandırıldı. PAN, mikroskobik polianjitis, Wegener granülomatozisi veya Churg-Strauss sendromu tespit etmedik. Bu çalışmalarda yapılan sınıflamalarda elde edilen farklı oranların çalışmaya alınan hasta sayıları ve erişkin /çocuk hasta oranları ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Yee J Tai ve ark.da , saptadıkları düşük HSP'sı oranını çalışmalarını erişkin hastalar üzerinde yapmalarına bağlamışlardı. Bizim çalışmamızda da erişkin/çocuk (16 yaş ve altı) oranı 4.8 idi.HSP tanısı alan hastaların yaş ortalaması 26,83 iken kütanöz lökositoklastik vaskülit tanısı alan hastaların yaş ortalaması 51,45 idi ve 2 grup arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05). Yine çalışmamızda Wegener granülomatozisi, Churg-Strauss sendromu, mikroskobik polianjitis gibi diğer sistemik vaskülit tiplerini saptamamamızı diğer iki çalışmaya göre hasta sayımızın daha sınırlı olmasına bağladık.

Kütanöz lökositoklastik vaskülitli olguların yaklaşık yarısı idyopatik iken, diğer yarısı ilaçlar, kimyasallar, viral, bakteriyel, paraziter ve fungal infeksiyonlar, lenfoproliferatif bozukluklar, solid tümörler, konnektif doku hastalıkları, inflamatuvar barsak hastalıklar ile ilişkilidir (2, 3, 4, 5). Victor ve ark.nın (71) yaptığı çalışmada ilaçlar en sık etyolojik neden olarak saptanırken, Yee J Tai ve ark.(69) nın çalışmasında idyopatik olgular, Blanco ve ark. (74) nın çalışmasında kollajen doku hastalıkları, Şahin ve ark.nın (72) çalışmasında ilaçlar, Jessop ve ark.nın (73) çalışmasında streptokokal infeksiyonlar, Gyselbrecht ve ark.nın (75) yaptığı çalışmada infeksiyonlar, Eva ve ark.nın (76) çalışmasında ise kollajen vasküler hastalıklar en sık neden olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise literatürle uyumlu olarak idyopatik olgular % 40 ile birinci sıklıkta yer alırken, infeksiyonlar %26 ile ikinci

sırada yer almaktadır. % 10 hastada infeksiyon ve ilaç birlikteliği, % 2 hastada ise infeksiyon, ilaç ve malinite birlikteliği saptadık.

Lökositoklastik vaskülite yol açan infeksiyonlar arasında streptokok, stafilokok gibi bakteriyel infeksiyonlar, hepatit B, hepatit C, HIV gibi viral infeksiyonlar, kandida gibi fungal infeksiyonlar ve protozoal infeksiyonlar yer almaktadır (77, 78-87). Yee J Tai ve ark.nın çalışmasında %9.7 hastada (n=9) beta hemolitik streptokok infeksiyonu, % 3.2 hastada (n=3) hepatit C enfeksiyonu, % 4.3 hastada (n=4) bakteriyel sepsis ve %4.3 hastada (n=4) diğer infeksiyonlar saptanmıştı. Şahin ve ark. (72) nın çalışmasında ise streptokokal infeksiyon (n=4), hepatit B enfeksiyonu (n=1), üst solunum yolu infeksiyonu (n=4) etiyolojide yer alan enfeksiyonlardı. Çalışmamızda ise üst solunum yolu enfeksiyonu (n=19), idrar yolu infeksiyonu (n=7), pnömoni (n=6), perineal abse (n=1) , diş absesi (n=1), selülit (n=2) , parotis absesi (n=1) , enterobius vermicularis parazitozu (n=1) , hepatit B (n=1) , hepatit C (n=1) infeksiyonu etiyolojide saptanan enfeksiyonlardı.

Teröpatik ve tanısal ilaçlar vaskülitik deri lezyonlarının % 10'undan sorumludur. İlaçlarla tetiklenen vaskülit tipik olarak ilacın başlamasından 7-21 gün sonra başlar. Lökositoklastik vaskülite yol açan ilaçlar arasında beta laktam grubu antibiyotikler, NSAİD'ler, insülin , sülfonamidler, kinolonlar, diüretikler yer alır. Yee J tai ve ark.(69) nın çalışmasında %3.2 hastada (n=3) sefalosporin, %2.2 hastada (n=2) penisilin, %2.2 hastada (n=2) vankomisin, %1.1 hastada (n=1) kinolon, %1.1 hastada (n=1) rifampisin, %2.2 hastada (n=2) NSAİD, % 5.4 hastada (n=5) diğer ilaçlar etyolojiden sorumlu olarak bulundu. Şahin ve ark. (72) nın çalışmasında antibiyotikler (n=5), NSAİD'ler (n=4), doksoksel (n=1), lisinopril (n=1), fenitoin (n=1), telmisartan ve kumadin birlikteliği (n=1) yer almaktaydı. Bizim çalışmamızda ise antibiyotikler (n=4), NSAİD (n=2), kalsiyum kanal blokörü (n=1), ACE inhibitörü (n=1), lamotriginin (n=1), ursodeoksikolik asit (n=1), propiltiourasil ve beta blokör birlikteliği (n=1) etyolojide saptanan ilaçlardı.

Romatoid artrit, Sjögren sendromu, SLE, kistik fibroz, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, antifosfolipid antikor sendromu vaskülit etyolojisinde yer alan konnektif doku hastalıkları ve kronik inflamatuvar hastalıklardır. Yee J Tai ve ark. (69) nın çalışmasında mikst konnektif doku hastalığı % 3.2, SLE %2.2, RA %1.1, Schögren sendromu % 1.1, Goodpasture sendromu %1.1 oranında saptandı. Şahin ve ark. (72) nın çalışmalarında ise ailevi akdeniz ateşi (n=2) ve sistemik inflamatuvar hastalık (n=1) etyolojide yer alan kronik inflamatuvar

hastalıklardı. Çalışmamızda da RA (n=2), Sjögren sendromu (n=1), ülseratif kolit (n=1) ve Crohn hastalığı (n=1) etyolojide saptandı.

Maliniteler nadir de olsa sekonder vaskülit nedenlerindedir. Vaskülit etyolojisinde % 5'in altında bildirilmiştir (88,89). Kutanöz lökositoklastik vaskülit, HSP, Wegener granülomatozisi, mikroskobik polianjitis, Churg-Strauss sendromu ve PAN maliniteyle ilişkilendirilen vaskülitlerdir (90). Vaskülitler içerisinde en sık kutanöz lökositoklastik vaskülit ile malinite birlikteliği bildirilmiştir (90). Genellikle non-hodkin lenfoma, hodkin lenfoma, KLL ve KML gibi hematolojik malinitelerle ilişkilidir (90). Vaskülit, malinite tanısından önce, malinite tanısıyla eş zamanlı olarak veya tanı konulduktan sonra ortaya çıkabilir (88,90). En sık eşlik eden solid organ maliniteleri küçük hücreli dışı akciğer kanseri, prostat, meme, kolon ve böbrek kanseridir (88,90,91,92,93). Malinitenin vaskülit patogenezindeki yeri tam olarak anlaşılamamıştır. Saptanan birlikteliğin tamamen tesadüfi olduğunu savunan otörler vardır(94). Üzerinde en fazla durulan teori ise tümör antijenlerine karşı gelişen immün komplekslerin damar endoteline verdiği hasar sonucu vaskülit geliştiğidir (95,92,96). Ayrıca malinitelerin kan viskozitesini arttırdığı, bunun sonucunda da immün komplekslerin endotele hasar verme süresini arttırdığı söylenmektedir (96). Bazı araştırmacılar ise tümör hücreleri tarafından üretilen proinflamatuvar sitokinleri vaskülit patogenezinde suçlamaktadırlar (97). Birçok çalışmada ise maliniteye eşlik eden vaskülit olguları, malinite tedavisinde kullanılan ajanlara bağlanmıştır. Tamoksifen (98), anastrozol (99), etoposid (100), erlotinib (101), sorafenib (102) ve vinorelbin (103) literatürde yer alan ajanlardır. Yine bu hastaların immünsüpresyona bağlı olarak geçirdikleri subklinik enfeksiyonlar da vaskülit nedeni olabilirler (93). Fain ve ark.(90) maliniteye eşlik eden 60 vaskülit tanısı olan hastayı incelemişler, 22 (%36.7) hastada 24 solid organ malinitesi, 38 (% 63.3) hastada ise hematolojik malinite saptamışlardır. Fain ve ark.nın çalışmasında solid organ malinitesine eşlik eden sistemik vaskülitler PAN (n=7), Wegener granülomatozisi (n=2), mikroskobik polianjitis (n=1) idi. Solans-Laque ve ark. (88) da çalışmalarında solid tümörlere eşlik eden 15 vaskülitli olguyu bildirmişlerdir. En sık eşlik eden vaskülit yine kutanöz lökositoklastik vaskülit iken (n=9), diğerleri HSP (n=2),PAN (n=1) ve dev hücreli arterit (n=3) idi. Bizim çalışmamızda da 4 hastada malinite saptandı. Bu hastalardan 1'inde maliniteye eşlik eden romatoid artrit varlığı, 1 hastada ise maliniteye eşlik eden tamoksifen kullanımı ve idrar yolu enfeksiyonu mevcuttu. Hastaların 3'ü solid organ malinitesiydi. Meme kanserini, kaposi sarkomu ve malin melanom eşlik eden solid organ maliniteleriyle non-hodkin lenfoma (n=1) eşlik eden hematolojik maliniteydi. Hastaların tümünde literatürle

uyumlu olarak kutanöz lokositoklastik vaskülit izlendi. Üç hastada vaskülit tanısı konulduğunda, önceden konulmuş malinite tanısı mevcut iken ,1 hastada vaskülit tanısı konulduktan sonra yapılan takiplerde malinite saptanmıştır.

Lökositoklastik vaskülitte en sık rastlanan klinik bulgu palpabl purpura (104). Erken dönemde maküller daha sonra palpabl olan purpuralar, eritemli papüller, veziküller, büller, ülserler nadiren püstüller ve eritema multiforme benzeri papüller izlenebilir (2,9). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların % 65'inde palpabl purpura saptanmıştır. Koutkia ve ark.(104) vezikülobüllöz tipte lezyonların varlığının daha yaygın ve şiddetli hastalığın bulgusu olduğu belirtilmiştir . Fakat biz çalışmamızda lezyon tipi ile lezyonların yaygınlığı, hastalığın şiddeti veya sistemik tutulumun varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde etmedik ($p>0.05$).

Vaskülitte lezyonlar simetrik olarak alt ekstremitelere yerleşir. Bunun dışında travmaya maruz kalan alanlar ve giysilerin bası yerlerini tutma eğilimindedir. Bazı hastalarda deri lezyonları daha yaygındır. Bizim çalışmamızda da literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde hastaların %80'inde (n=60) lezyonlar sadece alt ekstremitede yerleşmekteydi. Sekiz hastada ise (%10.6) gövde, alt ekstremitte ve üst ekstremitte olmak üzere yaygın tutulum mevcuttu. Yaygın tutulumu olan hastalar da sistemik tutulum varlığı açısından lokalize tutulumu olan hastalar ile karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Lökositoklastik vaskülitte lezyonlar genellikle asemptomatiktir; ancak ağrı,yanma,batma veya kaşıntı tariflenebilir (12,15). Ateş, artralj, miyalji , halsizlik, baş ağrısı, karın ağrısı gibi şikayetlerin varlığı sistemik hastalığa işaret eden bulgulardır (12). Sais ve ark.nın (68) yaptığı çalışmada hastaların % 41.4'ünde kaşıntı, %30'unda ağrı mevcuttu. Hastaların % 36.7'sinde ise eklem ağrısı en sık tespit edilen deri dışı bulguydu. Şahin ve ark.(72)nın çalışmasında ise hastaların % 45'i asemptomatikken %33.4 hastada tespit edilen eklem ağrısı yine en sık tespit edilen deri dışı bulguydu. Bizim çalışmamızda da Sais ve Şahin'in çalışmalarına benzer şekilde hastaların % 64'ü (n=48) asemptomatikken,en sık eşlik eden deri dışı bulgu hastaların % 26.7 'sinde (n=20) görülen eklem ağrısı idi.

Lökositoklastik vaskülit tanısı alan hastalarda etyoloji ve sistemik tutulumu saptamaya yönelik tetkikler istenmelidir. Öncelikle yapılması gereken tetkikler tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, tam idrar tetkiki, seroloji, akciğer grafisi, ASO, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleridir. Sistemik tutulum araştırırken tam idrar tetkiki böbrek tutulumu açısından, gaytada gizli kan ise subklinik gastrointestinal sistem tutulumu açısından incelenmelidir. Diğer ek tetkikler, ise kompleman seviyeleri, ANA, ENA profili, anti dsDNA, RF,

kriyoglobulinler, böbrek biyopsisi, tümör belirteçleri hastaların fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri doğrultusunda yapılmalıdır. Yapılan çalışmalarda sedimantasyon yüksekliğinin % 50'den fazla hastada lökositoklastik vaskülitte eşlik ettiği ve sistemik hastalık göstergesi olabileceği bildirilmiştir. Sais ve ark.nın (68) çalışmasında lökositoz, sedimantasyon yüksekliği ve trombositoz sistemik tutulum ile korele bulunmuştur. Şahin ve ark.(72) ile Yee J Tai ve ark. (69)nın yaptığı çalışmalarda ise sedimantasyon yüksekliği en sık tespit edilen patolojik laboratuvar bulgusu iken sedimantasyon yüksekliği ile sistemik tutulum arasında korelasyon saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en sık tespit edilen patolojik laboratuvar bulgusu % 65.3 hastada (n=49) tespit edilen sedimantasyon yüksekliği idi. Bunu CRP (n=35,%46.7) yüksekliği ve lökositoz (n=16,%21.3) takip etti. Bizim çalışmamızda da Şahin ve Yee J Tai'nin çalışmasında olduğu gibi sedimantasyon yüksekliği, lökositoz veya CRP yüksekliği ile sistemik tutulum arasında korelasyon saptanmamıştır.

Vaskülitler sekonder glomerülonefrit nedenlerinden biridir. İmmünolojik mekanizmalar ile glomerüller hasara neden olur. Wegener granülomatozisi, PAN, mikroskobik polianjitis, Churg-Strauss sendromu ve HSP'sı gibi sistemik vaskülitler de böbrek tutulumu gözlenir (3,8). Wegener granülomatozisinde böbrekte; küçük ve orta çaplı arter ve venlerde, kapiller yataklarda nekrotizan vaskülit hakimdir. Rapidly progresif glomerülonefrit, pyelonefrit, papiller nekroz ve perirenal hematoma önemli klinik sorunlardır. PAN'ın en sık tutulum gösterdiği organ, böbrektir. Patogeneizde p-ANCA ve c-ANCA önem taşır. Daha çok orta ve büyük çaplı arterlerin dallanma noktalarında fokal anevrizmatik dilatasyon ile karakterizedir. Böbrekte glomerüller tutulum gözlenmez, arkuat ve interlobar arter tutulumu vardır (2,6,9). Biyopside glomerüller normal iken damar kesitlerinde tipik arterit bulguları gözlenebilir. Mikroskopik PAN ise küçük arter, ven, arteriol, venül ve kapiller sistemlerde nekrotizan inflamasyon ile karakterlidir. Böbrekte kresentik glomerülonefrit yapar. HSP'lı hastaların ise %40-60'ında glomerülonefrit tablosu belirlenir. Patogenezden IgA içeren immün kompleksler sorumludur. Glomerülonefrit histopatolojik özellikleri bakımından IgA nefropatisine benzer Nadiren kresentik glomerülonefrit yapar (42,43). DM ve HT da sekonder glomerülonefrit nedenlerindedir. Patogenezinde immünolojik mekanizmaların rolü yoktur. Diyabetik nefropatide patogeneizde hiperfiltrasyon, renal hipertrofi, renin anjiyotensin sistemi ve protein kinaz C'nin rolü üzerinde durulmaktadır (105,106). Hipertansif nefropatipatinin patogenezinde ise intraglomerüler basınç değişiklikleri, hemodinamik faktörler, glomerüller bazal membranın yük seçici geçirgenliğini sağlayan glikozaminoglikan metabolizmasındaki

değişiklikler suçlanmaktadır (107). Diabetes mellitus veya hipertansiyon varlığının vaskülitik nefropati ile ilişkisi değerlendirildiğimizde, nefropati saptanan hiçbir hastada diyabet saptamadık. Yine böbrek tutulumu olan hastaların sadece 1 tanesinde hipertansiyon saptandı. Bu da diyabet veya hipertansiyon varlığının lökositoklastik vaskülitte böbrek tutulumu sıklığını arttırmadığının göstergesidir. Nefropati patogenezinde farklı mekanizmaların rol oynaması bunun nedeni olarak açıklanabilir.

Lökositoklastik vaskülitte tedavi semptomların varlığı, lezyonların yaygınlığı ve sistemik tutulumun saptanmasına göre yapılmalıdır. Hastalık sıklıkla hafif şiddette ve kendini sınırlayan tiptedir(8). Vaskülitte neden olan etyolojik faktörlerin belirlenmesi ve eliminasyonu sıklıkla ek tedaviye gerek kalmadan lezyonların gerilemesini sağlar (5). Kendini sınırlayan hastalıkta yatak istirahati, bacak elevasyonu, antihistaminikler, analjezikler, topikal steroidler ve kalsinörin inhibitörleri önerilen lokal tedavi seçenekleridir(5,30). Fakat kutanöz lökositoklastik vaskülit tedavisi konusunda kanıt düzeyi belirlenmiş kontrollü çalışma sayısı oldukça azdır. Hastalık şiddetli ve yaygın, belirgin semptomatikse daha agresif tedaviler gerekir (30). En etkili tedavi seçeneği sistemik steroidlerdir. Ancak etkinliği sistemik randomize prospektif çalışmalar ile henüz kanıtlanmamıştır. Kortikosteroidlerin 0.5-1 mg/kg/gün şeklinde başlanarak 3-6 hafta süreyle kullanımının etkinliğine dair çalışmalar mevcuttur (6). Kolşisin 0,6mgx 2-3/gün dozda etkisi tedavinin 2. haftasında görülür(49). Dapsonun da 100-200 mg/gün dozda etkili olduğunu gösteren olgu raporları mevcuttur (98-100). Azatiyoprin, pentoksifilin, metotrexat, siklosporin, mikofenolat mofetil, siklofosfamid diğer tedavi seçenekleridir (9,12). İntravenöz immünglobülin G ve plazmaferez seçilmiş tedaviye dirençli olgularda önerilen tedavi seçenekleridir (30,102,103). Bizim Çalışmamızda da 46 (%61.3) hastada konservatif tedaviler kullanılırken, 12 (%16) hastada sistemik steroidler, 9 (%12) hastada kolşisin, 7 (%9.3) hastada dapson ve 1 (1,3) hastada azotiopürin tedavisi kullanılmıştır.

Henoch-Schönlein purpurası, palpabl purpura, artrit, gastrointestinal sistem tutulumu ve nefritten oluşan bir tetrad olarak tanımlanmıştır (108,109). Çocukluk çağında daha sık görülmektedir ve bu yaş grubunda görülen en sık sistemik vaskülit nedenidir(109). Erkek çocuklarda kızlara göre 1,5 kat daha sık görülür (74,110,111). Bizim çalışmamızda HSP tanısı konulan 24 hastadan en küçük hasta 4 yaşında iken ,en büyük hasta 73 yaşında idi.Hastaların 11'i (%45.8) 16 yaşından küçük iken,13 hasta (%54.2) 16 yaşından büyük idi. Hastaların yaş ortalaması 26,83 iken kutanöz lökositoklastik vaskülit tanısı alan hastaların yaş ortalaması 51,45 idi ve 2 grup arasında anlamlı fark saptandı (p<0,05). Erkek/kız oranı literatürle uyumlu

olarak 1.67 idi. Ancak Garcia- Porrua ve arkadaşları (115) ile Calvino ve arkadaşlarının (114) çalışmalarında farklı olarak kızlarda daha sık görüldüğü rapor edilmiştir.

HSP'sının mevsimsel paterni olup kış aylarında daha sık izlenmektedir(113). Saulsbury ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vakaların 2/3'ünün sonbahar ve kış aylarında görüldüğü bildirilmiştir (111,115,116). Akgün ve ark.(117) nın çalışmasında da olguların en sık sonbahar aylarında görüldüğü (%29,7), bunu kış aylarının takip ettiği saptandı (%25.1). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak olguların en sık kış aylarında (%52.2) başvurduğu izlenirken ikinci sıklıkta yaz aylarında başvurdukları saptandı (%28). Kış aylarında daha sık görülme nedeni, HSP patogenezinde rol oynayan infeksiyöz tetikleyicilerine bağlı olabilir.

HSP sistemik tutulum ile seyreden bir vaskülitir. Değişik çalışmalarda , sistemik tutulumları açısından değişik oranlar bildirilmiştir. Farahnak A (118) 45 hastadan oluşan çalışmasında %73.3 oranında eklem tutulumu, %68.6 oranında GIS tutulumu saptamıştır. Böbrek tutulumunu ise gruplandırmış, % 88.6 hastada hematüri, %66.7 hastada hematüri ve proteinüri, %17.8 hastada nefrotik sendrom, % 8.9 hastada akut nefritik sendrom ,%13.3 hastada ise nefritik-nefrotik sendrom saptamıştır. Fretzayas A ve ark.da (119) % 91.8 oranında eklem tutulumu, % 40.5 oranında GIS tutulumu, % 25.7 oranında böbrek tutulumu bildirmişlerdir. Peru ve ark. (120) ise %66 oranında eklem tutulumu, %56 oranında GIS tutulumu, % 30 oranında böbrek tutulumu bildirmişlerdir. Akgün ve ark. (117) da çalışmalarında % 67.5 oranında eklem tutulumu, %46.7 oranında GIS tutulumu, %22.6 hastada renal tutulum, %0,9 hastada santral sinir sistemi tutulumu, %0,9 hastada testiküler tutulum saptamışlardır. Saulsbury ve ark.(111) ise çalışmalarında renal tutulumu erişkinlerde %50-80, çocuklarda % 20-40 oranında bildirmişlerdir. Bizde çalışmamızda hastaların 17'sinde (%70.8) artrit ve/veya artralji şeklinde eklem tutulumu, 14 (% 58.3) hastada karın ağrısı ve/veya gaytada gizli kan pozitifliği şeklinde GIS tutulumu, 20 hastada (%83,4) hematüri ve/veya proteinüri şeklinde renal tutulum saptadık .HSP' da SSS tutulumu hayatı tehdit eden bir durumdur. Baş ağrısı,bilinç değişiklikleri ve konvülsiyonlar en sık bulgularıdır.Balmelli C ve ark. (121) çalışmalarında HSP'de nörolojik tutulum oranını %2 gibi çok düşük bir oranda bildirmişlerdir .Biz çalışmamızda SSS tutulumuna rastlamadık.

Yapılan çalışmalarda HSP'sında hasta yaşı arttıkça renal tutulum oranının arttığı bildirilmiştir. Farahnak A. (118) çalışmasında, HSP'da erişkinlerde ve büyük çocuklarda renal tutulumun daha fazla olduğunu saptamıştır. Kaku Y. Ve ark.da (122) Farahnak ile benzer şekilde yaş ile böbrek tutulumu sıklığının arttığını bildirmişlerdir. Akgün ve ark.da (117)

yaptıkları çalışmada yaş grupları ile eklem tutulum, GIS tutulumu, SSS tutulumu ve skrotal tutulum ile ilişki saptamazken, renal tutulum ile anlamlı ilişki saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise yaş ile renal tutulum, GIS tutulumu veya eklem tutulumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.005$).

SONUÇLAR

- Lökositoklastik vaskülit tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte en sık 4. dekada (ortalama 43 yaş)(1-90) görülür
- Lökositoklastik vaskülitte lezyonlar en sık alt ekstremitede özellikle ayak ve pretibial bölgede palpable purpura ve basmakla solmayan peteşiler şeklinde görülür. Bizim hasta serimizde de lezyon yerleşim yeri ve morfolojisi benzerdi
- Lökositoklastik vaskülitin en sık asemptomatik (n=48, % 64) olarak seyrettiği, eklem ağrısı (n=20, %26,7) ve karın ağrısının (n=14, %18,6) en sık eşlik eden semptomlar olduğu belirlendi.
- Lökositoklastik vaskülitin literatür verileriyle uyumlu olarak en sık idyopatik (% 20,6) ikinci sıklıkta infeksiyonlarla (%17,3) ilişkili olduğu desteklendi
- Antibiyotikler (n=4) ve NSAİD (n=2) ların lökositoklastik vaskülit etyopatogenezinden en fazla sorumlu olan ilaçlar olduğu tespit edildi
- RA (n=2), ülseratif kolit (n=1), Crohn hastalığı (n=1) ve Sjögren sendromu (n=2) nun lökositoklastik vaskülit etyopatogenezinde yer alan kronik inflamatuvar ve kollajen doku hastalıkları olduğu bilgisi desteklendi
- Çalışmaya alınan hastaların % 5.3 (n=4) ünde, etyopatogenezde malinite saptandı. Malinite saptanan hastaların tümünde, kutanöz lökositoklastik vaskülit saptanması ile, maliniteye eşlik eden en sık vaskülit tipinin kutanöz lökositoklastik vaskülit olduğu bilgisi desteklendi
- Lökositoklastik vaskülitli hastalarda en sık tespit edilen anormal laboratuvar bulgusunun literatürle uyumlu olarak sedimentasyon yüksekliği olduğu tespit edildi
- Sedimentasyon yüksekliği, lökositoz veya CRP yüksekliği ile sistemik tutulum arasında korelasyon olmadığı izlendi
- Sistemik tutulum olabilmekle birlikte hastaların çoğunda hastalığın kendi kendini sınırladığı ve yatak istirahati, topikal tedaviler ve antihistaminikler ile etkin bir şekilde tedavi edildiği izlendi
- Sistemik tutulum varlığı ile lezyonların yaygınlığı ve tipi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p >0,05)

- Hipertansiyon veya diyabetes mellitus varlığı ile renal tutulum arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu da vaskülit, hipertansiyon ve diyabetes mellitustaki renal hasarın patogenezinde farklı mekanizmaların rol oynamasına bağlandı.
- HSP tanısı alan hastaların yaş ortalaması (26.8) ile kutanöz lökositoklastik vaskülit tanısı alan hastaların yaş ortalaması (51.5) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,005$) Bu sonuç ile HSP'nın çocukluk çağında görülen en sık sistemik vaskülit olduğu bilgisi desteklendi
- HSP'lı olgularda erkek/kız oranı 1.67 olarak tespit edildi. Bu oran bildirilen seriler ile paralel idi
- Kutanöz lökositoklastik vaskülit ve HSP'lı hastaların başvurdukları mevsimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p > 0,005$), her iki hastalığında yaz aylarında pik yaptığı fakat kutanöz lökositoklastik vaskülitin en sık yaz aylarında, HSP'sının ise en sık kış aylarında görüldüğü tespit edildi.
- HSP'lı hastalarda yaşın artmasıyla renal tutulum, GIS tutulum veya eklem tutulumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı

Özet olarak literatürle uyumlu olarak lökositoklastik vaskülitin 40 yaş civarında, alt ekstremitelerde palpabl purpuralar ile en sık asemptomatik olarak seyrettiği, idiyopatik ortaya çıktığı, etyolojide ilaçlardan en sık antibiyotiklerin sorumlu olduğu, inflamatuvar kollajen hastalıklar ve malinite ile ilişkili olduğu, sedimentasyon yüksekliğinin en sık görülen laboratuvar bulgusu olduğu, hastalığın genellikle kendini sınırladığı, HSP'lı olgularda erkek oranının yüksek olduğu, kış aylarında sık görüldüğü söylenebilir. Literatürle uyumlu olmayacak şekilde lökositoklastik vaskülitin kadınlarda daha sık görüldüğü ve HSP'lı olgularda yaş arttıkça renal tutulumda artış olmadığı saptandı.

KAYNAKLAR

1. Carlson JA, Ng BT, Chen KR. Cutaneous Vasculitis Update: Diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis. *Am J Dermatopathol* 27, 2005:504
2. Chung L, Kea B, Fiorentino DF: Cutaneous vasculitis. *Dermatology*. Eds. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Spain, Elsevier, 2008;347-67.
3. Soter NA, Diaz-perez JL: Cutaneous necrotizing venulitis. *Fitz-patrick's Dermatology in General Medicine*. Eds: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller SA, Leffell DJ. McGraw-Hill Companies 2008;1599-606.
4. Khasnis A, Langford CA. Update on vasculitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1226-36.
5. Patel MJ, Jorizzo JL: The Skin in Systemic Autoimmune Diseases: Cutaneous Small Vessel Vasculitis including Urticarial vasculitis. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases*. Ed. Sarzi-Puttini P, Doria A, Girolomoni G, Kuhn A, Asherson RA. Elsevier 2006;235-47.
6. Barnhill RL, Noursari CH, Xu X, Barksdale SK: Vascular diseases. *Lever's histopathology of the skin*. Eds: Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF, Xu X. Wolters Kluwer/Lippincott Williams-Wilkins London, Philadelphia 2009;205-324.
7. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al: Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.
8. Jennette JC, Falk RJ: Necrotizing Arteritis and Small Vessel Vasculitis. *The Autoimmune Diseases* Eds. Rose N, Mackay I. Academic Press 2006;899-920.
9. Jennette JC, Falk RJ: Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997;337:1512-23.
10. Nilisel İ, Adışer E, Kütanöz Vaskülitler : *Türkderm* 2010;44:50-60.
11. Lebowitz MG, Heymann WR, Jones JB. Treatment skin disease comprehensive strategies. *Br J Dermatol* 2006;155:863.
12. Fiorentino DF: Cutaneous vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:311-40.
13. Saleh A, Stone JH. Classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis 2005 *Apr* ;19(2):209-21
14. Lie JT. Nomenclature and classification of vasculitis: Plus ça change. Plus c'est la même chose *Arthritis rheum* 1994;37:181-186.
15. Zeek P. Periarteritis nodosa: a critical review. *Am J Clin Pathol* 1952;22:777-90.

16. Alorcon-Segovia D : Classification of the necrotizing vasculitides in man. Clin RheumDis 1980; 6:223-231
17. De shazo RD: The spectrum of systemic vasculitis: a classification to aid diagnosis.Post grad Med 1975; 58: 78-84
18. Fauci AS, Haynes BF, Katz P: The spectrum of vasculitis clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. Ann Inter Med 1978; 89: 660-676..
19. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur V, 2008, Dermatoloji, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul
20. Ryon TJ. Cutaneous vasculitis. Textbook of Dermatology Ed.Champion RH, Burton JL, Ebling FGS, 5 th ed. Oxford Blackwell Scientific Publications 1992; 1893-1961.
21. Hunder GG: Vasculitis. Diagnosis and therapy. Am J. Med 100 (suppl. A): 1996; 100 (Suppl. A): 37-45.
22. Bahadır S, Yaylı S. Vaskülitlerin sınıflandırılması:Tarihi seyir. TÜRKDERM 2002; 36:173-177
23. Hunder GG: Vasculitis. Diagnosis and therapy. Am J. Med 100 (suppl. A): 1996; 100 (Suppl. A): 37-45
24. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum. 1994; 37:187-92.
25. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: introduction. Arthritis Rheum 1990; 33:1065-7.
26. Swerlick RA, Lawley TJ: Hypersensitivity vasculitis--not always benign? Lancet 1997; 350:306-7.
27. Merkel PA. Drug-induced vasculitis. RheumDis Clin North Am 2001; 27:849-62.
28. Reid TJ III, Lombardo FA, Redmond J III, Hammond SL, et al. Digital vasculitis associated with interferon therapy. Am J Med 1992; 92:702-3.
29. Somer T, Finegold SM. Vasculitides associated with infections, immunization and antimicrobial drugs. Clin Infect Dis 1995; 20:1010-36.
30. Russell JP, Gibson LE. Primary cutaneous small vessel vasculitis: approach to diagnosis and treatment. Int J Dermatol 2006; 45:3-13.
31. Calabrese LH. Sorting out cutaneous vasculitis--a rheumatologist's perspective. Clin Exp Rheumatol 2000; 18:661-3.

32. Fortin PR. Vasculitides associated with malignancy. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8:30-3.
33. Hautmann G, Campanile G, Lotti TM. The many faces of cutaneous vasculitis. *Clin Dermatol* 1999;17:515-31.
34. Bielsa I, Carrasoca JM, Hausmann G. A immunohistopathologic study in cutaneous necrotizing vasculitis. *J Cutan Pathol* 2000;27:130-135.
35. Carlson JA, Cavaliere LF, Grant-Kels JM: Cutaneous vasculitis: diagnosis and management. *Clin Dermatol* 2006;24:414-429
36. Hodge SJ, Callen JP, Ekennstam E. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: correlation of histopathologic changes with clinical severity and course. *J Cutan Pathol* 1987;14:279-284
37. Chen KR, Carlson JA: Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:71-92.
38. Hautmann G, Campanile G, Lotti TM: The many faces of cutaneous vasculitis. *Clin Dermatol* 1999;17:515-31.
39. Sunderkötter C, Bonsmann G, Sindrilaru A, Luger T. Management of leukocytoclastic vasculitis. *J Dermatol Treat* 2005; 16:193-206.
40. Katsambas A, Riga P: Purpura and vasculitis: unapproved treatments. *Clin Dermatol* 2002;20:626-33.
41. Sais G, Vidaller A, Jucgla A. Colchicine in the treatment of cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Results of a prospective, randomized controlled trial. *Arch Dermatol* 1995; 131:1399-1402.
42. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine* 1999; 78:395-409
43. White RHR. Henoch-Schönlein purpura. *Systemic Vasculitides*'de. Ed. Churg A, Churg J. New York, Igaku-Shoin, 1991;203-217
44. Ozen S, Pistorio A, Lusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R: Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010;69:798-806.
45. Langford CA. Vasculitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:216-25.
46. Davies DJ: Small vessel vasculitis. *Cardiovasc Pathol* 2005;14:335-46.
47. Grzeszkiewicz TM, Fiorentino DF: Update on cutaneous vasculitis. *Semin Cutan Med Surg* 2006;25:221

- 48.Vena GA, Cassano N: Immunosuppressive therapy in cutaneous vasculitis. *Clin Dermatol* 1999;17:633-40.
- 49.Kausar S, Yalamanchili A: Management of haemorrhagic bullo-us lesions in Henoch-Schonlein purpura: is there any consensus? *J Dermatolog Treat* 2009;20:88-90.
- 50.Crowe MA, Jonas PP. Acute hemorrhagic edema of infancy. *Cutis* 1998;62:65-66
- 51.Smitt HS, Vermeer MH, Faber WR. Acute hemorrhagic edema of infancy. *Clin Dermatol* 2000;20:2-3
- 52.Agnello V, Koffler D, Eisenberg JW ve ark. C1q precipitins in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and other hypocomplementemic states: characterization of high and lo molecular weight types. *J.Exp Med* 1971;48:340-348
- 53.Callen JP: A clinical approach to the vasculitis patient in the der-matologic office. *Clin Dermatol* 1999;17:549-53.
- 54.Hannon CW, Swerlick RA. Erytema elevatum diutinum. *Dermatology'de Ed.* Bologna JL, Jorizzo JL, Rappini RP ve ark. Toronto, Elsevier, 2003,386-387.
- 55.Gibson LE, el-Azhary RA: Erythema elevatum diutinum. *Clin Dermatol* 2000;18:295-9.
- 56.Mat C, Yurdakul S, Tüzüner N, Tüzün Y: Small vessel vasculitis and vasculitis confined to skin. *Baillieres Clin Rheumatol*1997;11:237-57.
- 57.High WA, Hoang MP, Stevens K, Cockerell CJ: Late-stage nodular erythema elevatum diutinum. *J Am Acad Dermatol*2003;49:764-7.
- 58.Wolf R, Tüzün B, Tüzün Y: Dapsone: unapproved uses or indications. *Clin Dermatol* 2000;18:37-53.
- 59.Feri C, Z ignego AL, Pileri SA. Criyoglobulins. *J Clin Pathol* 2002;55:4-13
- 60.Feri C, Mascia MT. Criyoglobulinemic vaskulitis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:54-63
- 61.Jennette JC, Thomas DB, Falk RJ. Microscopic polyangitis. *Semin Diagnost Pathol* 2001;18:3-13.
- 62.Collins CE, Quismorio FP, Pulmonary involvement in microscopic polyangitis. *Curr Opin Pulm Med* 2005,11:447-451
- 63.Gonzales-Gay MA, Garcia-Porrúa C. Systemic vasculitides. *Best Pract Res Clin Rheumatol.*2002;16:833-45
- 64.Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, et al. Long-term follow up polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum.* 2001;44:666-75
- 65.Crissey JT, Parish LC, Vasculitis: the historical development of the concept. *Clin Dermatol.* 1999;17:493-7

66. Callen JP: A clinical approach to the vasculitis patient in the dermatologic office. *Clin Dermatol* 1999;17:549-53.
67. Lotti T, Ghersetich I, Comacchi C, et al. Cutaneous smallvessel vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:667-87.
68. Sais G, Vidaller A, Jucgla A, Servitje O, ve ark. Prognostic Factors in Leukocytoklastic Vasculitis. A Clinicopathologic Study of 160 Patients. *Arch Dermatol* 1998;134:309-315.
69. Tai YJ, Chong AH, Williams RA, Cumming S, Kelly R. Retrospective analysis of adult patients with cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Australasian Journal of Dermatology* 2006;47: 92-96
70. Soter NA, Diaz-perez JL: Cutaneous necrotizing venulitis. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Eds: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller SA, Leffell DJ. McGraw-Hill Companies 2008;1599-606.
71. Martinez-Taboada VM, Blanco R, Garcia-Fuentes M, et al. Clinical features and outcome of 95 patients with hypersensitivity vasculitis. *Am J Med* 1997;102:186-91.
72. Şahin EB, Hapa A, Elçin G ve ark. Lökositoklastik vaskülit: 60 hastanın geriye dönük analizi .*Turk J Dermatol* 2011; 5: 85-91
73. Jessop SJ. Cutaneous leucocytoclastic vasculitis: a clinical and aetiological study. *Br J Rheumatol* 1995;34:942-5.
74. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Garcia-Fuentes M. Cutaneous vasculitis in children and adults: associated diseases and etiologic factors in 303 patients. *Medicine* 1998;77: 403-18.
75. Gyselbrecht L, De Keyser F, Ongenaes K, et al. Etiological factors and underlying conditions in patients with leucocytoclastic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:665-8.
76. Ekenstam Eaf, Callen JP. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Clinical and laboratory features of 82 patients seen in private practice. *Arch Dermatol* 1984;120:484-9.
77. Russell JP, Gibson LE. Primary cutaneous small vessel vasculitis: approach to diagnosis and treatment. *Int J Dermatol* 2006;45:3-13.
78. Iglesias-Gamarra A, Restrepo JF, Matteson EL. Smallvessel vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9:304-11.
79. Surmali Onay O, Baskin E, Ozçay F, et al. Successful treatment of hepatitis B-associated leukocytoclastic vasculitis with lamivudine treatment in a child patient. *Rheumatol Int* 2007;27:869-72

80. Meissner M, Beier C, Gille J, et al. Annular leukocytoclastic vasculitis in association with chronic hepatitis B. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:135-6.
81. Paoletti V, Mammarella A, Basili S, et al. Prevalence and clinical features of skin diseases in chronic HCV infection. A prospective study in 96 patients. *Panminerva Med* 2002;44:349-52.
82. Lidar M, Lipschitz N, Langevitz P, et al. The infectious etiology of vasculitis. *Autoimmunity* 2009;42:432-8.
83. Chalkias S, Samson SN, Tiniakou E, et al. Poststreptococcal cutaneous leukocytoclastic vasculitis: a case report. *Conn Med* 2010;74:399-402.
84. Yano S. Henoch-Schönlein purpura associated with pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare complex. *Intern Med* 2004;43:843-5.
85. Kim HM, Park YB, Maeng HY, et al. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis with cervical tuberculous lymphadenitis: a case report and literature review. *Rheumatol Int* 2006;26:1154-7
86. Cascina A, Marone Bianco A, Mangiarotti P, et al. Cutaneous vasculitis and reactive arthritis following respiratory infection due to Chlamydia pneumoniae: report of a case. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:845-7.
87. Wasserman AM, Sarantopoulos GP, Khanna D. Fungal leukocytoclastic vasculitis as a presentation of systemic vasculitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2009;15:383-6.
88. Solans-Laque R, Bosch-Gil JA, Perez-Bocanegra C, Selva-O'Callaghan A, Simeon-Aznar CP, Vilardell-Tarres M. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases. *J Rheumatol* 2008;35:294-304.
89. Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA. Cutaneous vasculitis as a paraneoplastic syndrome in adults. *Arthritis Rheum* 1998;41:1133-5.
90. Fain O, Hamidou M, Cacoub P, Godeau B, Wechsler B, Paries J, et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum* 2007;57:1473-80.
91. Michel BA, Hunder GG, Bloch DA, Calabrese LH. Hypersensitivity vasculitis and Henoch-Schönlein purpura: a comparison between the 2 disorders. *J Rheumatol*. 1992;19: 721-8.
92. Fortin PR. Vasculitides associated with malignancy. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8:30-3.
93. Greer JM, Longley S, Edwards NL, Elfenbein GJ, Panush RS. Vasculitis associated with malignancy: experience with 13 patients and literature review. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:220-30.

94. Carsons S. The association of malignancy with rheumatic and connective tissue diseases. *Semin Oncol* 1997;24:360-72.
95. Sanchez-Guerrero J, Gutierrez-Urena S, Vidaller A, Reyes E, Iglesias A, Alarcon-Segovia D. Vasculitis as a paraneoplastic syndrome: report of 11 cases and review of the literature. *J Rheumatol* 1990;17:1458-62.
96. Wooten MD, Jasin HE. Vasculitis and lymphoproliferative diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26:564-74
97. Tatsis E, Reinhold-Keller E, Steindorf K, Feller AC, Gross WL. Wegener's granulomatosis associated with renal cell carcinoma. *Arthritis Rheum* 1999;42:751-6.
98. Ruiz Villaverde R, Blasco Melguizo J, Martin Sanchez MC. Annular leukocytoclastic vasculitis: response to dapsone. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:544-6.
99. Fredenberg MF, Malkinson FD. Sulfone therapy in the treatment of leukocytoclastic vasculitis. Report of three cases. *Dermatology* 1987;16:772-8.
100. Fortson JS, Zone JJ, Hammond ME. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome responsive to dapsone. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:1137-42.
101. Callen JP, Spencer LV, Burruss JB, et al. Azathioprine. An effective, corticosteroid sparing therapy for patients with recalcitrant cutaneous lupus erythematosus or with recalcitrant cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Arch Dermatol* 1991;127:515-22.
102. Sais G, Vidaller A, Servitje O, et al. Leukocytoclastic vasculitis and common variable immunodeficiency: successful treatment with intravenous immune globulin. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:232-3.
103. Turner AN, Whittaker S, Banks I, et al. Plasma exchange in refractory cutaneous vasculitis. *Br J Dermatol* 1990;122:411-5.
104. Koutkia P, Mylonakis E, Rounds S, et al. Leukocytoclastic vasculitis: an update for the clinician. *Scand J Rheumatol* 2001;30:315-22.
105. Kverneland A, Feldt-Rasmussen B, Videal P. et al. Evidence of changes in renal selectivity in patients with type I (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1983;16:673-689.
106. Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 1983;21:673-689. 1986;29:634-639.
107. Heintz B, Stacker G, Mrowka C, et al. Decreased glomerular basement membrane heparan sulfate proteoglycan in essential hypertension. *Hypertension* 1995;25:399-407
108. Fiorentino DF. Cutaneous vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:311-40.

109. Nong BR, Haung YF, Chuang CM, Liu CC, Hsieh KS. Fifteen-year experience of children with Henoch-Schönlein purpura in southern Taiwan, 1991-2005. *J Microbiol Immunol Infect* 2007;40:371-6
110. Cassidy JT, Petty RE. Leukocytoclastic vasculitis. In : *Textbook for pediatric Rheumatology*. Ed. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM. Philadelphia , Elsevier ,Saunders company, 2005:496-511
111. Saulsbury FT. Henoch Schönlein purpura in children: report of 100 patients and review of the literature. *Medicine* 1999; 78:395-409.
112. Abdel-Al YK, Hejazi Z, Majeed HA. Henoch Schönlein purpura in Arab children. Analysis of 52 cases. *Trop Geogr Med* 1990; 42:52-57.
113. Miller ML, Pachman ML, Vasculitis Syndroms .Ed. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of pediatrics*, WB Saunders Co, Philadelphia 2007;1042-49
114. Calvino MC, Llorca J, Garcia-Porrúa C, Fernandez- Iglesias JL, Rodriguez-Ledo P, Gonzalez-Gay MA. Henoch Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80:279-290.
115. Garcia-Porrúa C, Calvino MC, Llorca J, Couselo JM, Gonzalez Gay MA. Henoch Schönlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32:149-156.
116. Dolezalova P, Telekesova P, Nemcova D, Hoza J. Incidence of vasculitis in children in the Czech republic: 2-year prospective epidemiology survey. *J Rheumatol* 2004; 31:2295-2299.
117. Akgün Cihangir, Sinan Akbayram, Kaya Avni ve ark. Çocukluk çağı Henoch-Schönlein Purpuralı hastaların klinik analizleri *Turkderm* 2012;46:73-7
118. Farahnak A: Childhood Henoch-Schönlein Nephritis A Multivariate Analysis of Clinical Features and Renal Morphology at Disease Onset. *Iranian Journal of Kidney Disease* 2009;3:17-21
119. Fretzayas A, Sionti I, Moustaki M, Papadimitriou A, Nicolaidou P: Henoch-Schönlein purpura : a long term prospective study in Greek children. *J Clin Rheumatol* 2008;14:324-31
120. Peru H, Soylemezoğlu Ö, Bakkaloğlu SA, et al: Henoch-Schönlein purpura in childhood: clinical analysis of 254 cases over a 3 year period. *Clin Rheumatol* 2008;27:1087-92
121. Balmelli C, Laux-End R, Di Rocco et al. Schönlein-Henoch purpura : course in 139 children. *Schweiz Med Wochenschr* 1996;126:293-8
122. Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors . *Kidney Int* 1998;53:1755-9