

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İMMÜNGLOBÜLİN A VASKÜLİTİNDE *SIGNAL PEPTIDE-CUB (COMPLEMENT C1r/C1s, UEGF, AND Bmp1)-EGF (EPIDERMAL GROWTH FACTOR)-LIKE DOMAIN-CONTAINING PROTEIN (SCUBE)1* ve SCUBE2'NİN ROLÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Gülbahar KURT

Trabzon - 2018

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İMMÜNGLOBÜLİN A VASKÜLİTİNDE *SIGNAL PEPTIDE-CUB (COMPLEMENT C1r/C1s, UEGF, AND Bmp1)-EGF (EPIDERMAL GROWTH FACTOR)-LIKE DOMAIN-CONTAINING PROTEIN (SCUBE)1 ve SCUBE2*'NİN ROLÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Gülbahar KURT

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mukaddes KALYONCU

Trabzon-2018

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanı olarak yetişmemde emeği geçen değerli hocalarıma, bu tezin oluşturulmasında beni başından sonuna kadar yönlendiren, her konuda yardım ve bilgilerini esirgemedi, bilimsel çalışmanın gereklerini öğreten değerli tez danışmanım Prof. Dr. Mukaddes Kalyoncu'ya teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma süresince gösterdikleri uyum için tez hastalarım ve ailelerine, aldığım örneklerin laboratuvar analizlerini yapan Prof. Dr. Süleyman Caner Karahan ve Dr. Mehmet Erdem'e teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim süresince birlikte olmaktan keyif aldığım bütün klinik arkadaşlarıma, hemşire ve personele her zaman en büyük desteği gördüğüm sevgili annem ve babam, Cevriye ve Ünal Kurt'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesine maddi destek sağlayan Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimine teşekkür ederim.

Dr. Gülbahar Kurt

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET.....	V
SUMMARY	VII
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	IX
ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ	XI
TABLolar DİZİNİ	XII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. İmmüoglobulin A Vaskülitii.....	4
2.1.1. Epidemiyoloji	4
2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez	5
2.1.3. Klinik Bulgular	9
2.1.4. Laboratuvar Bulguları ve Histopatoloji.....	15
2.1.5. Tanı	20
2.1.6. Ayırıcı Tanı.....	24
2.1.7. Tedavi ve Prognoz	28
2.2. İnflamasyon	34
2.2.1. Tümör Nekroz Faktörü- α ve İnterlökin-1	36
2.2.2. İnterlökin-6	39
2.3. <i>Signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein (SCUBE)1 ve SCUBE2</i>	41
2.3.1. SCUBE ve Çeşitleri	41
2.3.2. SCUBE ve İnflamasyon	43
2.3.3. Romatolojik Hastalıklar ve Vaskülitlerde SCUBE'nin Yeri.....	45

3. GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.1. Çalışma Grubunun Seçimi	46
3.2. Laboratuvar Çalışmaları	48
3.3. İstatiksel Yöntem	52
4. BULGULAR	53
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	72
7. KAYNAKLAR.....	74
8. EKLER	90
8.1. Ek-1.....	90

ÖZET

İmmünglobülin A vaskülitinde signal peptide-CUB (complement *C1r/C1s*, *UEGF,EGF* (epidermal growth factor)-like domain-containing protein (SCUBE)1 ve SCUBE2'nin rolünün değerlendirilmesi

Giriş: İmmünglobulin A vaskülit (IgAV), küçük damar duvarlarına IgA çökmesi sonucu ortaya çıkan sistemik, inflamatuvar lökositoklastik bir vaskülitir. Kendi kendini sınırlayan özellikte olan, IgAV'nin etiyoloji ve patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olup, tümör nekrozis faktör (TNF)- α , interlökin (IL)-6 gibi sitokinler sorumlu tutulmuştur.

*Signal peptide-CUB (complement *C1r/C1s*, *Uegf*, and *Bmp1*)-EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein (SCUBE)1* yeni tanımlanmış, salgılanabilen bir hücre yüzey proteindir. SCUBE1 ve SCUBE2 vasküler endotel hücreleri, inflamasyon, kanser metastazı ve vasküler hastalıklar gibi çeşitli patofizyolojik süreçlerde rol oynadığı gösterilmiştir.

Amaç: Çalışmamızda IgAV ile SCUBE1 ve SCUBE2 arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Ocak 2016 ve Mayıs 2017 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi çocuk polikliniklerine başvurup, Ankara 2008 tanı ölçütlerine göre IgAV tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Son üç ay içinde steroid ya da steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalığın aktif ve iyileşme döneminde olan hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan kan alınarak, ELISA yöntemiyle IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyi çalışıldı.

Bulgular: Çalışmaya, IgAV tanısı alan, yaşları üç ile 17 yıl arasında değişen, 13 (%50)'ü erkek, 13 (%50)'ü kız olmak üzere, toplam 26 hasta alındı. IgAV tanısı alan hastaların hepsinde cilt tutulumu vardı. Hastaların 23 (%88,4)'ünde eklem tutulumu, yedi (%26,9)'sinde gastrointestinal sistem (GİS), beş (%19,2)'inde böbrek tutulumu ve üç (%11,5)'ünde testis tutulumu izlendi. IL-1 düzeyi, hastalığın aktif döneminde olan hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre iyileşme dönemine göre anlamlı derecede daha yüksekti (p=0,03). Hastaların aktif dönem ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, IL-1 ve IL-6 düzeyleri, hastalığın aktif döneminde anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla p=0,006 ve p=0,01). SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri, hastalığın aktif ve iyileşme

dönemlerine göre karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmedi. SCUBE2 düzeyinin, hastalığın iyileşme döneminde, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu ($p=0,008$).

Sonuç: SCUBE2'nin hastalığın iyileşme döneminde yükselmesi, SCUBE proteinlerinin, çeşitli hücre tipleri ve dokularda inflamasyon dışında farklı işlevlere aracılık edebileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha fazla sayıda hasta üzerinde yapılacak araştırmalarla, bu durumun aydınlatılabileceği kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1, SCUBE2, immünglobülin A vaskülit

SUMMARY

Evaluation of the role of signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein (SCUBE)1 and SCUBE2 in immünoglobulin A vasculitis

Introduction: Immünoglobulin A vasculitis (IgAV) is a systemic, inflammatory, leucocytoclastic vasculitis which is caused by IgA deposit to small blood vessels. It is a self-limiting disease and etiopathogenesis of IgAV is still unclear and cytokines such as TNF- α , IL-6 have been implicated in the active phase of the disease.

Signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein (SCUBE)1 is a new described, can be secreted cell surface protein. It has been proven that SCUBE1 and SCUBE 2 has a role in various pathophysiologic processes like vascular endothelial cells, inflammation, cancer metastasis and vascular diseases.

Objective: In our study, we aimed to research whether there is a relationship between SCUBE1 and SCUBE2 proteins and IgAV.

Methods: Between January 2016 and May 2017, the patient admitting to outpatient clinics in pediatric department of Farabi Hospital in Karadeniz Technical University and diagnosed with IgAV according to Ankara 2008 diagnostic criteria were included. Patients who used steroid or non-steroidal inflammatory drug in last three months were excluded. Blood samples collected from patient who were in active and recovery phases of their diseases and healthy control group. IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 and SCUBE2 levels studied with ELISA method.

Results: A total of 26 patients, 13 (50%) male and 13 (50%) female, aged between 3 and 17 years, who were diagnosed with IgAV, were included in the study. The average age in healthy control group was 7.15 ± 3.34 years. There was skin involvement in all of the patients who were diagnosed with IgAV. Twenty three (88.4%) patients had joint involvement, seven (26.9%) patients GI involvement, five (19.2%) kidney involvement and three (11.5%) patients testicular involvement. IL-1 levels are significantly higher in active phase of disease than in healthy control group and recovery phase of disease ($p=0.03$). IL-1, IL-6 levels were statistically significant higher than in healthy control group ($p=0.006$ and $p=0.01$, respectively). SCUBE1 and SCUBE2 levels were not different in active and

recovery phases of the disease. SCUBE2 levels have found significantly higher in recovery phases of the disease when compared to healthy control group ($p=0,008$).

Conclusions: Increase of SCUBE2 levels in the recovery phase of disease suggests that SCUBE proteins has a different role from inflammation in tissues and various cell types. We think that this situation can be elucidated by studies on more patients in this regard.

Keywords: IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1, SCUBE2, immunoglobulin A vasculitis



KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ACR:	Amerikan Romatoloji Birliği (<i>American Collage of Rheumatology</i>)
AECA:	<i>Anti-endothelial cytoplasmic antibody</i>
AFR:	Akut faz reaktanları
ANA:	Antinükleer antikor
ANCA:	Anti-nötrofil sitoplazmik antikor
Anti-dsDNA:	' <i>Double-stranded</i> ' DNA antikoru
ASO:	Antistreptolizin O
C:	<i>Complement</i>
CRP:	C-reaktif protein
CUB:	<i>Complement C1r/C1s, Uegf and Bmp1</i>
EGF:	Epidermal büyüme faktör (<i>Epidermal growth factor</i>)
ELISA:	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ESH:	Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR:	Avrupa Romatizma ile Savaş Derneği (<i>European League Against Rheumatism</i>)
GABS:	Grup A β hemolitik streptokok
Gİ:	Gastrointestinal
GİS:	Gastrointestinal sistem
HLA:	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
IFN-γ:	İnterferon gamma
Ig:	İmmünglobülin
IgAV:	İmmünglobulin A vasküliti
IL:	İnterlökin
ISKDC:	Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubu (<i>International Study of Kidney Disease in Children</i>)

İViG:	İntravenöz immünglobulin
KKKA:	Kırım Kongo Kanamalı ateşi
SOAİİ:	Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç
TNF:	Tümör nekrosis faktör



ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1.	IgA vaskülitinin patofizyolojisinin şematik diyagramı	9
Şekil 2.	İnflamasyonda sitokinlerin rolü.....	41
Şekil 3.	SCUBE1'in moleküler analizi	42
Şekil 4.	SCUBE1 ölçümünde kullanılan standart grafiği	48
Şekil 5.	SCUBE2 ölçümünde kullanılan standart grafiği	49
Şekil 6.	IL-1 ölçümünde kullanılan standart grafiği	50
Şekil 7.	IL-6 ölçümünde kullanılan standart grafiği	51
Şekil 8.	TNF- α ölçümünde kullanılan standart grafiği	52
Resim 1.	İmmünglobulin A vaskülitindeki cilt tutulumu	10
Resim 2.	Süt çocukluğunun akut infantil hemorajik ödemi.....	27

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1.	İmmünglobulin A vaskülitinde böbrek biyopsi endikasyonları	17
Tablo 2.	İmmünglobulin A vaskülitinde önerilen başlangıç araştırmaları ve olası bulgular	17
Tablo 3.	İmmünglobulin A vaskülitinde tanının net olmadığı durumda ikinci aşama tetkikler ve olası bulgular	18
Tablo 4.	İmmünglobulin A vaskülitinde sık kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemleri, endikasyonlar ve olası bulgular	19
Tablo 5.	İmmünglobulin A vaskülitini için belirlenmiş Ankara tanı ölçütleri.....	20
Tablo 6.	İmmünglobulin A vaskülitinin, EULAR/PRINTO/PRES tanımlaması, tanı ölçütleri, duyarlılık ve özgünlükleri	22
Tablo 7.	İmmünglobulin A vaskülitinde ACR 1990 ile Ankara 2008 tanı ölçütlerinin karşılaştırılması.....	23
Tablo 8.	Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubu'nun IgAV nefriti patolojik sınıflaması	24
Tablo 9.	İmmünglobulin A vaskülitinin ayırıcı tanısı.....	25
Tablo 10.	Küçük damar vaskülitlerinin sınıflaması	26
Tablo 11.	İnflamatuvar yanıtın basamakları ve tanımları	35
Tablo 12.	IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın hücrel kaynakları ve işlevleri	36
Tablo 13.	İmmünglobulin A vaskülitli hastaların ciddiyet puanlaması	47
Tablo 14.	IgAV hastalarının demografik bilgileri, sistem tutulumları, klinik ve laboratuvar bulguları.....	54
Tablo 15.	IgAV hastalarında, Grup 1 ve Grup 2'nin, laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	55
Tablo 16.	IgAV hastalarında IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin, aktif dönem ve iyileşme döneminde karşılaştırılması.....	55
Tablo 17.	Ciddiyet puanı iki ve üzerinde olan, IgAV hastalarının aktif ve iyileşme döneminde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin karşılaştırılması.....	56
Tablo 18.	Grup 1-IgAV hastalarının aktif ve iyileşme döneminde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin karşılaştırılması	56

Tablo 19. Grup 2-IgAV hastalarının aktif ve iyileşme döneminde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin karşılaştırılması	57
Tablo 20. IgAV hastalarının aktif dönemde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin, Grup 1 ve Grup 2 ile ilişkisi	57
Tablo 21. IgAV hastalarının aktif dönemde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin, CRP ile ilişkisi	58
Tablo 22. IgAV hastalarının aktif dönemde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin, ESH ile ilişkisi	58
Tablo 23. IgAV hastalarının aktif dönemde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin, trombosit sayısı ile ilişkisi	59
Tablo 24. IgAV hastalarının aktif dönem ve sağlıklı kontrol grubunda IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin karşılaştırılması	60
Tablo 25. IgAV hastalarının iyileşme dönemi ve sağlıklı kontrol grubunda IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin karşılaştırılması	60

1. GİRİŞ

İmmünglobulin A vaskülit (IgAV), trombositopeni olmaksızın purpurik döküntü, artrit, nefrit ve gastrointestinal semptomlar ile karakterize, sistemik bir damar vaskülitidir. Hastalık en sık 2-15 yaş arası çocuklarda görülür. Görülme sıklığı yılda yaklaşık 13,5/100.000 olarak bildirilmiş olup, erkek çocuklarda kızlara oranla iki kat daha sık görülür. Kendi kendini sınırlayan özellikte olan IgAV'nin etiyoloji ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Hastalık kış ve ilkbahar aylarında daha sık olup, tüm yıl boyunca görülebilir. Bu durumun artan enfeksiyon sıklığıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (1-3). İmmünglobulin A vaskülit başlıca deri, eklem, gastrointestinal sistem (GİS) ve böbrek tutulumu ile karakterize olup, sıklıkla dört-altı haftada kendiliğinden geriler. Nadiren ciddi komplikasyonlar yaşamı tehdit edebilir (4).

İmmünglobulin A vaskülitinin patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, çeşitli antijenik uyarılarla oluşan, dolaşımdaki immün komplekslerin damar duvarına yerleşmesi ve inflamasyonu başlatması ile oluştuğu düşünülmektedir. Dolaşımdaki immün kompleksler kapiller duvarda birikerek, kompleman sistemini aktive eder. Kemotaksis, polimorfonükleer lökosit göçü ve degranülasyonu sonucu, polimorfonükleer lökositler parçalanmakta (lökositoklasis), damar duvarı ve çevresinde destrüksiyon ortaya çıkmaktadır (5). Bilinmeyen antijenlerin anormal immünglobülin (Ig)A üretimine ve vaskülit oluşumuna yol açabilecek çeşitli yolakları uyardığı düşünülmektedir (6). Damarlarda IgA birikimi bulunması, IgA ilişkili bağışıklık sistemi yanıtının, IgAV patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (7).

Vaskülit, doku iskemi ve nekrozu sonucunda damar duvarında inflamasyon oluşmasıyla karakterizedir. Sitokinler vasküler endotelial hücrelerden salınır ve inflamatuvar yanıtta rol oynar. Deneysel modellerde akut inflamasyonun endotelial disfonksiyonla ilişkisi gösterilmiştir. İnflamatuvar mekanizmalar aktive olduğunda, interlökin (IL)-6 akut inflamasyonu artırır (8,9). Tümör nekrozis faktör (TNF)- α ve IL-1, akut faz reaksiyonunu uyaran proinflamatuvar sitokinlerdir. Aktive makrofajlardan salınan TNF- α ve IL-1 akut faz proteinlerinin artışı, ateş oluşumu ve iştah kaybından sorumludur.

TNF- α akut inflamasyonda en önemli sitokin olup, nötrofil ve endotel hücrelerini uyararak adezyon ve kemotaksisi yönetir (10).

İnflamasyonlu dokularda sitokinlerin tanımlanması, sitokinlerin IgAV patolojisinde rol oynadığını düşündürmektedir. Aynı zamanda sitokinler, IgAV'de son yıllarda, patogenezin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamıştır. IgAV gelişiminde, TNF- α , IL1 β , IL-2, IL-6, IL-8 ve dönüştürücü büyüme faktörü (*transforming growth faktör* (TGF))- β gibi proinflamatuvar sitokinlerin önemli rolü olabileceği belirtilmektedir. Hastalığın şiddetini belirleyen faktörler halen iyi anlaşılmasına karşın, proinflamatuvar sitokinler olan, IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın, hastalık sürecindeki önemli rol oynadıkları bildirilmiştir (6, 11).

Signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein (SCUBE)1 yeni tanımlanmış, salgılanabilen, erken embriyogenez süresince eksprese olan hücre yüzey proteindir. SCUBE1 evrimsel olarak korunmuş SCUBE gen ailesinin kurucu üyesidir. Bu protein N-terminal sinyal peptid dizisini takip eden, dokuz adet, birbiri ardına düzenlenmiş epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri tekrarlar, bir ara bölge, üç sisteinden zengin tekrar motifleri ve C terminalinde bir CUB (*C1s-like*) alanından oluşur. Bu genler yaklaşık 1000 aminoasit kodlamaktadır (12, 13). Ancak etkisi ve biyolojik fonksiyonu hakkında bilinenler azdır. Bugüne kadar üç farklı izoformu memelilerde keşif sırasına göre klonlanmış ve SCUBE1, SCUBE2 ve SCUBE3 olarak adlandırılmıştır(14, 15).

Vasküler endotel hücrelerinde SCUBE1 ve SCUBE2, stabil oligomerler olarak hücre yüzeyinde görülen glikoproteinler olarak salgılanırlar. Endotel aktivasyonu (örneğin TNF- α ve IL-1) ile bu iki proteinin ekspresyonu, hızla '*down*' regüle olur. Başlangıçta SCUBE1 insanda sadece endotel hücreleri ve trombositlerde, SCUBE2 endotel hücreleri başta olmak üzere, çok sayıda hücrede tespit edilmiştir. Son zamanlarda tanımlanan SCUBE3 ise, yalnızca kemik dokuda gösterilmiştir (16).

Hücre yüzeyinden salgılanan bir glikoprotein olarak SCUBE, kanlanması fazla olan dokularda, osteoblast ve kemiklerde yüksek oranda eksprese olur. SCUBE, hipoksi ve inflamasyon gibi anjiogenez ilişkili mikroçevrede '*up*' regüle olabilir. Aynı zamanda, inflamasyon ve hipoksi ilişkili hastalık durumlarında da saptanmıştır (17).

İnflamatuvar uyaranlara SCUBE1 ve SCUBE2 dinamik yanıt verir. İn vivo yapılan bir çalışmada, SCUBE1 ve SCUBE2 ekspresyonu, lipopolisakkarit enjeksiyonu ile erken dönemde en düşük seviyeye inerken, iyileşme döneminde normal düzeylere ulaşır. Bu sonuçlar SCUBE1 ve SCUBE2'nin inflamatuvar olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (17).

Bildiğimiz kadarı ile, literatürde patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olan IgAV ile inflamasyonda rolü olduğu düşünülen SCUBE1 ve SCUBE2'nin ilişkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, hastalığın aktif ve iyileşme dönemlerinde SCUBE1 ve SCUBE2 ile IgAV arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı planladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İmmünglobulin A Vaskülit

İmmünglobulin A vaskülit başta küçük damarlar olmak üzere, damar duvarlarında immünglobulin A birikimi ile gelişen immün kompleks aracılı, akut, sistemik bir lökositoklastik vaskülitir. Trombositopenik olmayan ele gelen purpura, abdominal ağrı ve artrit klinik tiradı ile karakterizedir. Kanama ve glomerülonefrit sık görülen komplikasyonları arasında yer alır (18,19).

İlk kez 1801’de William Heberden tarafından cilt döküntüsü, artralji, abdominal ağrı, mikroskobik hematüri, kanlı dışkılama, kusma ve ödemi olan beş yaşında erkek bir vaka tanımlanmıştır. Johan Schönlein 1837’de purpura romatika ya da purpura rubra adını kullanarak purpurik döküntü ile birlikte artrit birlikteliğine dikkat çekmiştir. Bu belirtilere ek olarak idrardaki çökeltileri gerekçe göstererek böbrek tutulumunu, Eduard Henoch ise,1868’de birlikte gastrointestinal tutulumunu tanımlamıştır. Hastalığın anafilaksi sonucu ortaya çıktığını ileri süren William Osler, 1914 yılında “anafilaktoid purpura” terimini kullanmıştır. Anafilaktoid purpura olarak adlandırılmasına karşın patofizyolojisinde anafilaksi yoktur. Gairdner tarafından 1948 yılında bir vaskülit olarak tanımlanmış ve patogenezinde IgA’nın rol oynadığı tespit edilmiştir (20).

Henoch Schönlein Purpurası’nın adı, 2012 yılında, Chapel Hill’de yapılan uzlaş konferansında IgAV olarak değiştirilmiştir. Özellikle IgA1 immün depolanmanın izlendiği, çoğunlukla cilt, eklem ve gastrointestinal tutulumun olduğu, IgA nefropatisi benzeri glomerülonefrit yapabilen, arterioller, venüller ve kapillerler olmak üzere küçük damarları tutan vaskülit olarak tanımlanmıştır (21).

2.1.1. Epidemiyoloji

Kendi kendini sınırlayan özellikte olan IgAV’nin etiyoloji ve patogenezini tam olarak aydınlatılamamıştır (2). Hastalık en sık 2-15 yaş arası çocuklarda görülür. Görülme sıklığı yılda yaklaşık 13,5/100.000 olarak bildirilmiştir. Erkek çocuklarda kızlara oranla iki kat daha sık görülür (1).

Hastalık beyaz Asyalı çocuklarda; siyahi çocuklara göre daha yüksek insidanda görülür (22, 23). Aile öyküsü genellikle yoktur ve ailenin diğer bireyleri nadiren etkilenir. IgAV'li 131 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada yalnızca bir etkilenmiş kardeş saptanmıştır (24). Benzer şekilde, IgAV'ye bağlı nefrit saptanan 88 hastanın olduğu bir seride, sadece bir hastanın kardeşinde daha önce bir nefrit geçirme öyküsü olduğu belirlenmiştir (25). Bu çalışmaların aksine aynı aileden üç kardeşin etkilendiğini gösteren bir yayın da bulunmaktadır (26).

İmmünglobulin A vaskülit etiyojisi günümüze kadar kesin olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, değişik antijenik uyarılarla oluşan immün komplekslerin meydana getirdiği immünopatolojik olaylar sonucu oluştuğu kabul edilmektedir. Ayrıca immünsüpresif tedavi altında iken, IgAV geçiren olguların bulunması asıl tetikleyicinin bağışıklık sistemindeki bozukluk dışında, bir enfeksiyon etkeninin tetiklediği immünolojik yanıtın hastalığa yol açtığını düşündürmektedir (1).

İmmünglobulin A vaskülit çoğunlukla enfeksiyon sıklığının artmış olduğu kış ve ilkbahar aylarında görülür. Sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra ortaya çıkmaktadır. Özellikle beta hemolitik streptokoklar, hastalığın tetikleyicisi olarak bildirilmektedir. En sık suçlanan diğer tetikleyici suşlar *Mycoplasma pneumoniae*, *Bartonella henselae*'dir (7). IgAV'de A grubu beta hemolitik streptokok (AGBS) enfeksiyonu yaygın görülen bir tablo olmakla birlikte %30-50 hastada hastalıktan 1-3 hafta önce geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardır. IgAV'li çocukların yaklaşık yarısında AGBS ürettiği ve antistreptolizin O (ASO) titrelerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik bulunduğu gösterilmiştir (27). IgAV'ye bağlı nefriti olan bazı hastaların glomerüllerinde AGBS antijenine rastlandığı bildirilmiştir (28).

2.1.2. Etiyoloji ve Patogenezi

Hastalığın patogenezi, immün kompleks aracılığı düşünülduğünden, temel doku uygunluk kompleksi (*Major Histocompatibility Complex-MHC*) genleri ve insan lökosit antijenleri (*Human Leukocyte Antigen-HLA*) ile IgAV birlikteliği üzerinde durulmuştur (6). Ülkemizde yapılan bir çalışmada HLA-DRB1 polimorfizimli hastalarda, IgAV gelişimi için artmış risk belirlenmiştir (29). Renal komplikasyonların gelişmesinde HLA-B35 bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir (30).

İmmünglobulin A vaskülitleri daha çok sporadik olarak izlenmektedir. Aynı aileden bir bireyde IgAV izlenirken, diğerinde IgA nefropatisi izlenebileceği belirtilmekle birlikte, nadiren ailesel kümelenmeler yapabilmektedir. IgAV, IgAV nefriti ve IgA nefropatisi birbiri ile ilişkili hastalıklar olarak kabul edilmektedir (6).

Küçük arter ve kapillerlerde dolaşan IgA immün komplekslerinin etkilenen organlarda subendotelyal depolanması ile ortaya çıkan inflamatuvar olay lökositoklastik vaskülitlerdir. İmmün kompleksler damar duvarında kompleman sistemini uyararak inflamasyonu başlatır (31). Bilinmeyen antijenlerin IgA üretimini uyardığı ve vaskülit gelişimi ile sonuçlanacak bazı yolları aktive ettiği düşünülmektedir. Bazı mikroorganizmalar IgAV'nin patofizyolojisinde rol oynar ve insan küçük damar endotel hücreleriyle aynı antijenik determinanti paylaşır. Patojen mikroorganizmanın invazyonunun hemen ardından IgA subtipine ait antijen-spesifik antikolar endotel hücreleri ile çapraz reaksiyon verir ve subendotelyal alanda depolanırlar. Bu depolanmanın klasik antijen-antikor etkileşiminden farklı bir mekanizmayla oluştuğunu düşünülmektedir; çünkü hastalıkla ilişkilendirilebilecek özgün bir antijen gösterilememiştir (6). Yapılan çalışmalarda, IgAV'nin akut döneminde IgA düzeylerinin arttığı ve IgA içeren immün komplekslerin oluştuğu gösterilmiştir (32, 33). Davin ve ark. (33) diğer lökositoklastik vaskülitlerle karşılaştırıldığında IgA üreten hücrelerin IgAV'inde arttığını bildirmiştir. Serum IgA, IgA içeren immün kompleksler ve IgA romatoid faktör (RF) düzeylerinde de artış saptamıştır (34).

Artan IgA'nın polimerik ve mukozal kaynaklı olması, hastalığın besin allerjisi ya da üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında ortaya çıktığını destekler niteliktedir (5). IgAV'inde IgA sınıfından antikoların (IgA RF, IgA antinötrofilik sitoplazmik antikor (*antineutrophilic cytoplasmic antibody-ANCA*), IgA antiendotelial sitoplazmik antikor (*anti-endothelial cytoplasmic antibody-AECA*)) artmış olduğu bulunmuştur (35).

İmmünglobulin A vaskülitleri tanısı almış hastaların serumlarında hafif molekül ağırlıklı IgA1 içeren immün kompleksler ve aynı zamanda IgAV'ye bağlı nefriti olan hastaların serumlarında daha ağır moleküller olan IgA1-IgG içeren immün kompleksler tespit edilmiştir. IgA1 içeren bu komplekslerin, etiopatogenezde önemli rolü olduğu bilinmektedir (36).

İmmünglobulin A'nın kompleman ile birlikte depolanmış olması, IgA'nın inflamatuvar mekanizmaları harekete geçirdiği hipotezini doğrular. Yapılan çalışmalarda kompleman ve fagositik hücrelerin aktivasyonu, inflamatuvar olayları başlatmakta ve serum polimerik IgA'nın özellikle Fab bölümü alternatif yolları aktive ettiği ve kompleman sistemini harekete geçirdiği belirtilmektedir. Ayrıca damar inflamasyonunda TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi mediyatörlerin rol alabileceği bildirilmiştir (11, 37).

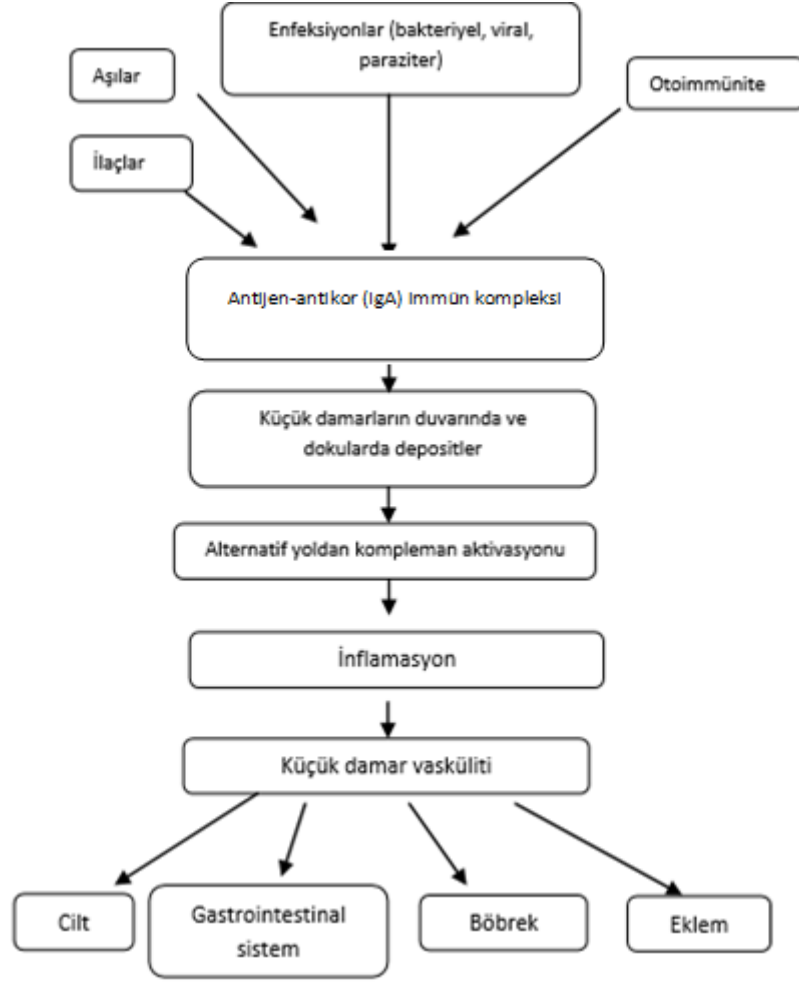
Biriken IgA depozitleri alternatif yoldan kompleman sistemini aktive eder ve endotelyal hasarı artırır (38). İmmünglobulin A vaskülit hastalarının ciltteki endotelyal hücre aralığında ve böbrek mezangiumlarında IgA ve kompleman (*Complement -C*) 3 depozitleri bulunur. İmmünglobulin A depozitleri mezangial hücrelerde çeşitli sitokinlerin (IL-6, IL-8, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, IL-1, TNF α , TGF- β , vazoaktif faktörlerin (prostaglandinler, tromboksan, lökotrienler, endotelin, trombosit agrege edici faktör, nitrik oksit (NO)), kemokinlerin (monosit kemoatraktan protein-1) sentezi ile birlikte kompleman aktivasyonuna neden olarak inflamasyona yol açar ve tüm bunların sonucu olarak endotel hasarı gelişerek vaskülit oluşur (11, 30).

İmmünglobulin A vaskülit patogeneğinde IgA'nın yanısıra, proinflamatuvar sitokinlerin de rol oynadığına ilişkin bir çok çalışma ortaya konmuştur. Makrofajlardan ve T-hücrelerinden immün yanıt sırasında salınan bir sitokin olan TNF- α , IgAV'nin akut döneminde doku ve plazmada artmaktadır. Besbas ve ark. (11)'nin IgAV tanısı alan 20 çocuk üzerinde yaptığı çalışmada, hastalığın akut döneminde TNF- α düzeylerinin remisyon dönemine göre daha yüksek olduğu, cilt biyopsilerinde TNF- α , IL-1 ve IL-6 boyanmasının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu sitokinlerin vasküler endotel hücrelerine etki edip, adezyon moleküllerini indükleyerek vasküler zedelenmeye neden olabileceklerine dikkat çekilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda IgAV'nin patogeneğinde TNF- α , IL-1 ve IL-6'nın rol oynayabileceği fikri gündeme gelmiştir. Çocuklarda hastalığın akut döneminde iyileşmekte olan hastalara ve sağlıklı kontrollere göre TNF- α ve IL-6 düzeyleri; renal tutulumu olanlarda ise, olmayanlara göre TNF- α düzeyi daha yüksek bulunmuştur (11, 38). TNF- α 'nın IgA ile bağlanması sonucu, endotelyal hücrelere yüksek afinite gösterdiği ve vasküler inflamasyonda rol aldığı çeşitli çalışmalarda tespit edilmiştir (38).

Sitokinlerin, endotelial hücrelerden kemokin salınımını uyararak, hücre adezyon molekülü oluşumunu artırıp, inflamatuvar hücrelerin göçü ve adezyonunu sağlayarak inflamasyonu tetiklediği bildirilmiştir. IgAV’de sitokinler, son yıllarda sıkça araştırılması ile patogenezin daha iyi anlaşılması sağlanmıştır. TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 ve TGF- β gibi proinflamatuvar sitokinlerin, IgAV hastalığının gelişiminde rolü olabileceği belirtilmektedir (6).

Tümör nekrozis faktör- α gibi sitokinler NO yollarını aktive ederler. IgAV’nin akut döneminde NO üretiminin artmasıyla serum NO düzeyi ve üriner nitrat atılımı artar. NO düzeyinin artışı hastalığın şiddeti ile ilişkili olmasa da aktivasyonu ile ilişkilidir (39). IgAV’nin remisyona girmesiyle NO düzeyinin de normale döndüğü gösterilmiştir. Yine endotelinin (endotelial hücrelerden üretilen vazokonstrüktör bir hormon), IgAV’nin akut döneminde anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiş; ancak önemi tam olarak açığa çıkarılamamıştır (40).

Aşılar, ilaçlar, otoimmün mekanizmalar, viral, bakteriyel ve paraziter enfeksiyonların etkisi ile, başta IgA olmak üzere, antijen ve antikor kompleksleri oluşur. Bu kompleksler, küçük damar duvarlarında ve dokularda birikip, alternatif kompleman yolağını aktive eden nötrofil birikimine neden olur. Sonuçta inflamasyon ve küçük damarların vaskülitisi gelişir. Cilt, GİS, böbrek ve eklemler de dahil olmak üzere bir ya da birden fazla organı etkileyebilir (41), (Şekil 1).



Şekil 1. IgA vaskülitinin patofizyolojisinin şematik diyagramı (41)

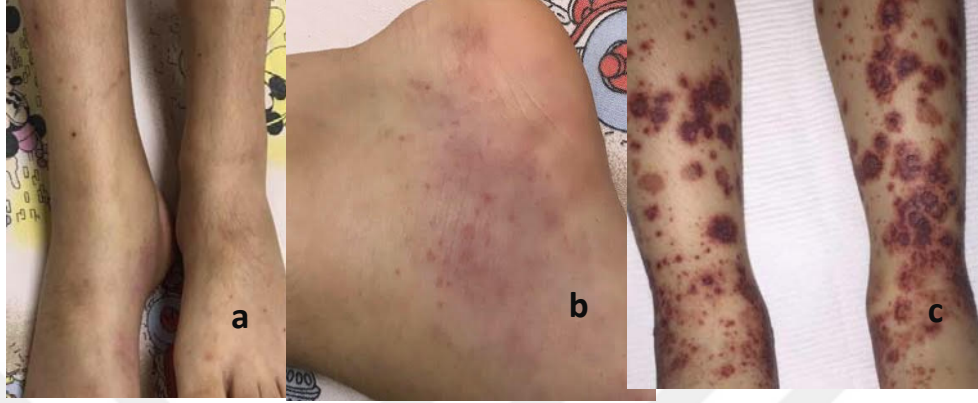
2.1.3. Klinik Bulgular

İmmünglobulin A vaskülit, kendi kendini sınırlayan bir vaskülit olmakla birlikte, akut ya da birbirini izleyen çeşitli belirtilerin haftalar içinde ortaya çıkabildiği, nadiren ağır seyir gösterebilen bir hastalıktır. Etkilenen çocukların yarısından fazlasında hafif ateş ve yorgunluk klinik tabloya eşlik eder (42, 43). En yaygın başvuru yakınması ciltte döküntüdür. Hastaların %30-43'ünde döküntüden iki hafta öncesine kadar başlayabilen eklem bulguları ya da karın ağrısı tanı koymayı zorlaştırabilir (44).

Cilt Tutulumu

Olguların tamamında görülen deri döküntüsü hastalık için karakteristik olup, nadiren kaşıntılıdır. Klasik lezyonlar başlangıçta pembe, basmakla solan makülopapüler döküntü tarzındadır (Resim 1a ve 1b). Daha sonra basmakla kaybolmayan peteşi, purpura

ve ele gelen purpuraya dönüşür. Ele gelen purpura görünümü 2-10 mm çapında olup, kırmızıdan mora doğru renk değiştirir. Döküntüler 3-4 gün içinde solar, yerlerinde gelişen koyu kahverengi lekeler 10-15 gün kadar sürer (45,46).



Resim 1. İmmünglobulin A vaskülitindeki cilt tutulumu; **a)** ayaklarda purpurik döküntü, **b)** topukta purpurik döküntü ve **c)** ayak ve bacaklarda büllöz döküntü

Lezyonlar nadiren peteşial, ürtikeryal ve büllöz (Resim 1c) özellik gösterebilir. Büller birbiri ile birleşerek yüzeysel ülserler oluşturabileceği gibi, ciddi olgularda hemorajik ve nekrotik lezyonlara dönüşebilir. Eritema multiforme ya da eritema nodozum şeklinde lezyonlara rastlanabilmektedir (45). Döküntü tipik olarak kalçalar ve alt ekstremitelerde görülürken, üst ekstremitelerde, gövde ve yüzde de olabilir. Nadiren oral mukoza, skrotum ve pubis tutulumu görülebilir. Özellikle yerçekimi ve kan akımı dağılımının, döküntülerin anatomik yerleşiminde etkisi olduğu üzerinde durulmaktadır. Buna bağlı olarak bebeklerde baş ve yüz, çocuklarda kalça ve alt ekstremiteler en sık tutulan bölgelerdir (46). Döküntünün en önemli özelliklerinden biri bası gören yerlerde birleşme eğiliminde olması ve gruplar halinde ortaya çıkmasıdır. Lezyonlar ortaya çıktıktan sonra, dört aya kadar yineleyebilir (46, 47).

Eklemler Bulguları

İmmünglobulin A vaskülitinde eklem bulguları genellikle ilk bulgu olmayıp, hastaların yaklaşık olarak %50-80'inde artrit/artralji şeklinde görülmektedir. İlk bulgu olarak hastaneye başvuru oranı %15'tir. Tutulan eklemlerde şişlik, hassasiyet, ağrı ve hareket kısıtlılığı görülen bulgulardır. Isı artışı, kızarıklık ve efüzyon genellikle beklenen bulgular değildir. Eklem tutulumu yaş ile korelasyon gösterirken, hastanın yaşı arttıkça eklem tutulumu görülme sıklığı artar (48-50). IgAV'de artrit genellikle simetrik ve

oligoartriküler olup, gezici karakterde değildir ve deformite bırakmaz. Sıklıkla alt ekstremitte (kalça, diz ve ayak bileği), daha az oranda ise üst ekstremitte eklemleri (el bileği ve dirsek) tutulur (23, 50).

Gastrointestinal Sistem Bulguları

Hastaların yaklaşık üçte ikisinde gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu izlenmektedir. Akut dönemde morbidite ve mortaliteyi etkilediği için dikkatli olunmalıdır (51, 52). Belirtiler çoğunlukla karın ağrısı şeklinde başlayıp, kusma, ishal ve kanlı dışkılama görülebileceği gibi, göbek çevresindeki ağrı apandisitisi taklit edebilir. Karın ağrısı ilk haftada genellikle döküntü ile birlikte ortaya çıkar (7, 53). Hastaların yaklaşık %7'sinde hematemez izlenirken, %19 oranında melena tespit edilmektedir. Masif gastrointestinal kanama ve invajinasyon hastaların %5'inden az bir kısmında görülebilmemesine karşın, öncesinde abdominal bir semptom olmaksızın da gelişebilmektedir (54).

Ağrının nedeni vaskülit sonucu oluşan submukozal, serozal kanama ve ödem olarak belirtilmektedir. Hastaların %25-50'sinde dışkıda gizli ya da belirgin kanama görülürken, %5 olguda kan transfüzyonu gerekebilir. Gastrointestinal tutulumda kanama dışında yaşamı tehdit eden en ciddi komplikasyon invajinasyon olup, %3 sıklıkla görülür. İnvajinasyon, barsakta kanamanın başladığı bölgede ortaya çıkmakta ve beş ile yedi yaş arası çocuklarda daha sık görülmektedir. Yaş ilerledikçe görülme olasılığı azalmaktadır. Fizik muayenede çilek jölesi gibi dışkılama ile tanınabilir. Çok uzun süreli ve çok şiddetli karın ağrısı olan her hastada mutlaka akılda tutulmalıdır. İnvajinasyon sonucu obstruksiyon, yaygın barsak nekrozu ve perforasyon gelişebilir (55). Genelde cilt bulgularını, GİS yakınmaları izler. Buna karşın, hastaların %15-40'ında döküntüden önce de başlayabilir. Yapılan 131 olguluk bir çalışmada, %14 oranında karın ağrısının purpuradan önce oluştuğu bildirilmiştir (56).

Kolik tarzda karın ağrısı periumbilikal ve epigastrik bölgede belirgin hissedilir. Ağrı yemekten sonra artar ve barsak anjinası ya da iskemisine benzer (57). Karında gerginlik ile birlikte akut batın benzeri bir tablo ortaya çıkabilir. Özellikle döküntü öncesinde böyle bir tablo ortaya çıkarsa tanı gecikebilir. Hastalara gereksiz laparotomi yapılabilir (50, 58).

Peritoneal sıvı, büyümüş mezenterik lenf bezleri, barsak duvarında kanama ve ödem IgAV'nin GİS tutulumunda görülen ultrasonografi bulgularıdır. Bu bulguların dikkate alınması ile akut karın ağrısı için gereksiz laparotomiler önlenabilir (42).

Genitoüriner Sistem Tutulumu

İmmünglobulin A vaskülitinde renal tutulum insidansı ve şiddeti değişkenlik göstermektedir. Farklı yayınlarda %20-80 olduğu bildirilmiş fakat bu farklılığın renal tutulumun farklı kriterlerle tanımlanması ve mikroskopik hematürinin tespiti için farklı yöntemlerin kullanılmasından kaynaklandığı düşünülmüştür (11, 60). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 137 IgAV'li hasta değerlendirilmiş ve %32'sinde böbrek tutulumu bildirilmiştir (52).

Hastaların IgAV tanısı sonrası sıkı izlem ile böbrek tutulumunun saptanma sıklığı giderek artmıştır. Renal tutulum, döküntü ile birlikte ilk üç ay içerisinde görülürken, hastaların %80'inde ilk dört hafta, geri kalan %20'sinde ikinci ya da üçüncü ayda ortaya çıkar (61).

Hastaların bir çoğunda idrar bulgusu ilk dört haftada ortaya çıkarken, geriye kalanların çoğunda ise, süre sekiz haftaya kadar uzayabilmektedir. Sekizinci haftadan sonra idrar bulgusu gelişme sıklığı oldukça azdır (53). Sistematik bir derlemede 12 çalışma analiz edilmiş olup, ikinci basamak sağlık kuruluşlarında izlenen toplam 1133 IgAV tanısı alan hasta, idrar tetkikleri ile değerlendirilmiştir. Bu hastaların %65,8'inde normal idrar bulguları olup, %34,2'sinde proteinüri ya da hematüri olduğu tespit edilmiştir. Hematüri ya da proteinüri gelişen olguların %85'inde tanıdan dört hafta sonra, %91'inde altı hafta sonra ve %97'sinde ise, ilk altı ay içinde böbrek tutulumunun ortaya çıktığı belirlenmiştir (62).

İmmünglobulin A vaskülitinde böbrek tutulumunun iyi seyirli olduğu yönünde fikir birliği sağlanmış olsa da literatürde bu düşüncüyü desteklemeyen çalışmalar bulunmaktadır. Hastalığın çocuklarda %2-13 oranında böbrek yetmezliğine ilerlediği, %90 oranında ise, hafif geçirildiği ve sekel bırakmadan iyileştiği bildirilmiştir (63). Yine hastalığın %10-25 oranında kötü prognozlu seyrettiği ve %3 oranında diyaliz gerektirdiği bildirilmiştir (64).

Hastalığın başlangıç bulguları arasında, renal tutulumun derecesini belirleyen etmenlerin olup, olmadığı yönünde araştırmalar bulunmaktadır. Dışkıda gizli kan

pozitifliğinin renal tutulum riskini yedi buçuk kat artırdığı bildirilmiştir. IgAV'de renal tutulumun derecesi ve rol oynayan etmenlerin incelendiği bir çalışmada, yedi yaş üzerinde olmak, bir aydan uzun süren inatçı purpura, azalmış FXIII aktivitesi ve şiddetli GİS bulguları anlamlı risk faktörleri arasında bulunmuştur (65). Buna karşın, yapılan birden fazla çalışma ile yaş, cinsiyet, arteriyel hipertansiyon ve tekrarlayan purpuranın prognostik etmen olmadığı sonucuna varılmıştır. Hastalığın başlangıcında hematüri olması ve renal bulguların ilerleyici şekilde devam etmesi renal tutulum derecesinin ağır olacağının habercisi olarak gösterilmiştir. IgAV başlangıcından sonraki süre ile böbrek tutulum riskini inceleyen bir çalışmada, IgAV'de böbrek tutulumunun %16,5 oranında birinci ayda, %26,6 üçüncü ayda, %31,2 altıncı ayda ve birinci yılın sonunda %35,4 olduğu bulunmuştur. Böbrek hasarının en iyi göstergesi, nefrotik sendrom olarak bildirilmiştir (61, 65, 66).

İmmünglobulin A vaskülitinde morbidite ve mortalite renal tutulum tarafından belirlenir. Arteriyel hipertansiyon, nefrotik düzeyde proteinüri, renal biyopside glomerüllerdeki kresent oranı kötü prognostik etmenlerdir (61).

Meadow'un yaptığı sınıflamada böbrek tutulumunu beş evrede değerlendirilmiştir (67).

1. Evre: Mikroskopik hematüri
2. Evre: Hematüri ve proteinüri (<1gr/gün)
3. Evre: Proteinüri (<1gr/gün) ve akut nefritik sendrom)
4. Evre: Makroskopik hematüri ve nefrotik sendrom
5. Evre: Nefrotik ve akut nefritik sendrom

Mir ve ark. (52) IgAV'li 141 hastada böbrek tutulumunu incelemiş, altı aylık kısa ve uzun dönem izlemleri sonucunda 1. ve 2. evre tutulumu olanlarda %94,5 oranında iyileşme tespit etmişlerdir. Çoğunlukla izole hematüri ya da hafif proteinürinin spontan gerilediği ve prognozun oldukça iyi olduğu görülmüştür (52, 68).

Yirmi yıl süreyle 78 hastanın izlendiği bir çalışmada, yalnızca mikroskopik hematürisi olan olguların %5'inde, nefrotik düzeye ulaşılmayan ağır proteinüri ya da

nefritik sendromlu olguların %15'inde, nefrotik sendromluların %40'ında, nefritik ve nefrotik sendromun birlikte görüldüğü olguların %50'sinde son dönem böbrek yetmezliği geliştiği görülmüştür (69, 70). Rieu ve ark. (71)'nin çalışmasında, kronik böbrek yetmezliği gelişme riski çocuklarda %18 iken, bu oran erişkinlerde %28'e kadar çıktığı gösterilmiştir.

İmmünglobulin A vaskülitinin prognozu büyük oranda renal tutulumla bağlıdır (62). IgA böbrek tutulumu olan çocuklarda, kronik böbrek yetmezliğine ilerleme yetişkinlere göre daha düşük oranda görülmektedir (72).

Nefrotik ve nefritik sendromun, hematüri ile karşılaştırılmasında, uzun dönemde böbrek yetmezliği geliştirme relatif riski 11,9 olarak tespit edilmiştir. En ağır klinik nefrit bulguları olan IgAV'li hastalar bile spontan iyileşebilmektedir. Bu nedenle tedavi seçimini belirlemede histolojik bulgular klinisyenlere yol gösterici olmaktadır (62).

Diğer Klinik Bulgular

Merkezi sinir sistemi (MSS), genitoüriner sistem, göz, akciğer ve kardiyovasküler sistemlere ait tutulumlar nadir görülmektedir (73). Hastaların %1-8'inde MSS tutulumu meydana gelmektedir. MSS'nin vaskülit sonucunda baş ağrısı, konvülsiyon, intrakranial kanama, koma, fokal defisitler, davranış bozuklukları ve paraliziler gelişebilir. Guillain-Barre Sendromu ve mononöropatiler, periferik sinir lezyonları olarak ortaya çıkabilir (74). Ma'luf ve ark. (75)'nin çalışmasında bilateral santral arter oklüzyonuna bağlı olarak gelişen kalıcı körlük bildirilmiştir.

İmmünglobulin A vaskülitli olgularda ortaya çıkan nörolojik bulguların fizyopatolojisine bakıldığında baş ağrısı, ensefalopati ve konvülsiyonların temelinde, diffüz serebral iskemi ya da subaraknoid kanama, fokal defisitlerin ve bazı konvülsiyonların temelinde ise, daha lokalize serebral olayların yattığı düşünülmektedir. Serebral ödem, hipertansiyon, renal tutulum, metabolik bozukluklar ve kortikosteroid tedavisine bağlı olarak da gelişebilmektedir. Buna karşın, hipertansiyonun, MSS bulgularının ortaya çıkışındaki rolü tartışmalıdır. Hipertansiyon serebral iskemi ya da intrakraniyal kanama oluşturarak nörolojik bulgulara neden olabilmektedir. Konvülsiyonların temelinde hipertansiyon, elektrolit dengesizlikleri, MSS kanamaları rol alabilmektedir. Konvülsiyonlar, sözü edilen faktörlerin hiçbirisi olmadan da

görülebilmekte ve vaskülide bağlı relatif iskemi sonucu oluşan nöronal disfonksiyon, konvülsiyon kliniğinden sorumlu tutulmaktadır (76-78).

İmmünglobulin A vaskülitinde pulmoner vaskülide bağlı akciğer tutulumu nadirdir. Vaskülide sekonder olarak gelişen, pulmoner hemorajiye bağlı hemoptizi ve interstisyel akciğer hastalığı görülmektedir. Bu olguların %50'sinde streptokokal enzim seviyelerinin yükseldiği saptanmış olup, pulmoner hemoraji yaşça büyük hastalarda görülmektedir. IgAV'li olguların yaş ortalaması 5,8 yıl iken, pulmoner hemoraji gözlenen olguların yaş ortalaması 12,8 yıl bulunmuştur (79). Akciğer tutulumu ile oluşan ağır pulmoner kanama Good-Pasture Sendromu ile karışabilir (55). İnterstisyel akciğer tutulumu sıklıkla asemptomatiktir. Buna karşın, akciğerin difüzyon kapasitesi, alveoler kapiller membranın vasküler tutulumuna bağlı olarak azalmaktadır. Bununla birlikte kan gazı değerleri ve akciğer volümü normaldir. Hastalığın klinik bulguları gerileyince, difüzyon kapasitesi normale dönmektedir (80).

Kardiyak tutulum şiddetli vakalarda olası kabul edilmekle birlikte, çok nadir görülür; sıklığı ve niteliği ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Kardiyak tutulumla bağlı sol ventrikül dilatasyonu, ileti bozuklukları ve miyokard infarktüsü nadir görülen bulgulardır (81-83).

Ürolojik komplikasyonlar arasında, akut skrotal ödem, skrotal kanama, kord hematomu, priapizm, intratestiküler segmental infarktüse bağlı testislerde ağrı ve nekroz görülebilmektedir. Testis tutulumunun %2-38 oranında görüldüğü bildirilmektedir (84).

İmmünglobulin A vaskülitinde, hematolojik malign hastalıklar ve solid tümörlerin görülme sıklığı azdır. Kas tutulumu, myozit ve intramüsküler hematom nadir görülen diğer bulgulardır (55, 85).

2.1.4. Laboratuvar Bulguları ve Histopatoloji

İmmünglobulin A vaskülitine özgü tanı koydurucu laboratuvar bulgusu yoktur; ancak diğer hastalıkların dışlanması için laboratuvar incelemeleri gereklidir. Tam kan sayımında lökosit sayısı normal olduğu gibi orta derecede lökositoz ve sola kayma olabilir. Eozinofili görülebilir. Kanama yok ise, hemoglobin ve hematokrit değerleri genellikle

normaldir. Trombosit sayısı ile ilişkili olarak, trombositopeniden bağımsız ele gelen purpura, IgAV tanısı için gereklidir (86).

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), değişken olmakla birlikte sıklıkla yüksektir. Trombosit sayısı, kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı normaldir. Bu purpuranın trombositopenik değil, vasküler olduğunu göstermektedir. Akut GİS kanamasına bağlı normositer, normokrom ya da kronik kanamaya bağlı demir eksikliği ile uyumlu anemi görülebilir (60). Tam kan sayımı, rutin biyokimya tetkikleri özgül değildir. Sonuçlar genellikle tetikleyici faktörle ilişkilidir. Lökositoz, trombositoz ve C-reaktif protein (CRP) ile ESH yüksekliği, bakteriyel enfeksiyonların tetikleyici olabileceğini düşündürür (23).

Karın ağrısı bulunan hastalarda dışkıda gizli kan bakılmalıdır. Dışkıda gizli kan pozitifliği Gİ tutulumun bir bulgusu olup, hastaların %80'inde tespit edilmektedir. Gİ kanama geliştiğinde normokrom anemi ve serum elektrolit bozuklukları görülebilmektedir. Karın ağrısı ve GİS kanaması olan hastaların %67'sinde trombositoz saptanmıştır. Trombositozun nedeni tam olarak belli olmamakla birlikte akut inflamasyonun bir göstergesi olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. IgAV'de hastalığın alevlendiği dönemlerde, trombositozun arttığı saptanmıştır. Bazı çalışmalarda trombositozun hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu savunulmuştur (87).

İmmünglobulin A vaskülitli hastalarda faktör düzeylerinde düşüklük olduğu görülmüştür. Kaku ve ark. (66) yaptığı bir çalışmada 194 IgAV'li hastanın 51'inde faktör XIII aktivitesinde azalma tespit edilmiştir ve faktör XIII düzeyinin renal tutulum ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.

Böbrek tutulumu sonucu idrar bulgularında hematüri ve proteinüri gibi patolojik idrar bulguları görülebilir. Tam idrar tetkikinde hematüri kolaylıkla saptanabilir. Proteinürisi olan hastalarda, spot idrar protein/kreatinin oranı, 24 saatlik idrar protein atılımı hesaplanmalı, kan albümin düzeyi bakılmalıdır. İlk hastalık bulgularının başlangıcından itibaren üç aylık bir sürede, böbrek tutulumu ortaya çıkabileceğinden bu süre zarfında sık idrar tetkiki yapılmalıdır. Riskli hastalarda bu süre uzatılabilir. Böbrek fonksiyonlarında bozulma renal yetmezlik durumlarında görülebilmektedir. Proteinüri derecesi nefrotik düzeylere yükselebilmektedir. Glomerülonefrit bulguları ya da nefrotik

düzeyde proteinüri varlığında böbrek biyopsisi yapılmalıdır (54, 66, 76). IgAV'de böbrek biyopsi endikasyonları Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. İmmünglobulin A vaskülitinde böbrek biyopsi endikasyonları (64)

1. Başvuruda akut böbrek yetmezliği ya da nefritik sendrom varlığı
2. Böbrek fonksiyonları normal iken, nefrotik sendromun dört hafta devam etmesi
3. Dört-altı hafta süre ile nefrotik düzeyde proteinüri (idrarda protein/kreatinin oranı >2,2mg/mg) (kendiliğinden düzelmiyorsa)
4. Kalıcı proteinüri (üç aydan uzun süre idrar protein/kreatinin oranı 1mg/mg'den fazla ve tanı kesin olarak bilinmiyorsa)

İmmünglobulin A vaskülitinde tanısal test ya da testler yoktur ve önerilen başlangıç araştırmaları Tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo 2. İmmünglobulin A vaskülitinde önerilen başlangıç araştırmaları ve olası bulgular (64).

Tetkikler	Olası bulgular
Tam kan sayımı	Anemi ya da lökositoz
ESH	Normal ya da artmış
Koagülasyon testleri	Normal
Biyokimyasal testler	Kreatinin yüksekliği (renal fonksiyonlar etkilenmiş), hipoalbuminemi (gastrointestinal ya da renal tutulumla ilişkili)
ASO, AntiDNaz B	Geçirilmiş streptokok enfeksiyonu (IgAV ile ilişkili, IgAV'yi dışlamaz ya da tanı koydurmaz)
İdrar tetkiki, idrarda protein/kreatin	Hematüri, proteinüri

IgAV: İmmünglobulin A vaskülit, ASO: Anti-streptolizin O, AntiDNaz B: Anti-doeoksisiribonükleaz B, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

İmmünglobulin A vaskülitli çocukların $\frac{1}{3}$ 'ünde ASO, antideoksiribonükleaz B titreleri yüksek bulunmuştur. Boğaz kültürü ve seroloji, etiyolojii aydınlatmak amacıyla yapılabilir. Boğaz kültüründe %5-30 oranında beta hemolitik streptokok üremesi bildirilmiştir (55).

Serum Ig G, Ig M ve Ig D normal düzeydedir. Özellikle hastalığın başlangıç döneminde, çocukların önemli bir kısmında, serum Ig A artmıştır (60). Akut dönemde Ig A

taşıyan lenfosit sayısı artmış olup, semptomların düzelmesiyle birlikte normale döner. Böbrek tutulumu olanlarda 12 ay kadar yüksek kalabilir (88).

İmmünglobulin A vaskülitinde, Ig A immün kompleksleri böbrek tutulumundan bağımsız olarak yüksek bulunur ve komplemanı alternatif yoldan aktive eder. Ig A RF yaklaşık %50 hastada pozitif iken, Ig D ve Ig M RF'leri negatiftir. Ig A RF hastalığın akut fazında en yüksek düzeyde bulunmasına karşın, hastalık aktivitesi ya da ciddiyeti ile korelasyon göstermez. Serum C3 ve C4 düzeyi normaldir. ANA ve ANCA negatif saptanmaktadır. Antikardiolipin ve antifosfolipid antikorlar pozitif bulunabilir ve bunun intravasküler koagülasyona katkısı olabileceği üzerinde durulmaktadır. Atipik döküntü varlığında, ANCA ayırıcı tanı için bakılabilir (60).

Ağır renal tutulum varsa ve tanı şüpheli olduğunda, tanının netleştirilmesi için daha ileri araştırmalar gerekebilmektedir (Tablo 3).

Tablo 3. İmmünglobulin A vaskülitinde tanının net olmadığı durumda ikinci aşama tetkikler ve olası bulgular (64)

Tetkikler	Olası bulgular
ANA, AntidsDNA, ANCA	SLE ya da ANCA pozitif vaskülit ayırıcı tanısı
Kompleman 3, Kompleman 4	Normaldir, nadiren düşüktür
İmmünglobulinler	IgG ve IgM normal, IgAV'de IgA artmış bulunabilir

ANA: Antinükleer antikor, Anti-dsDNA: 'Double-stranded' DNA antikor, ANCA: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor, SLE: Sistemik lupus eritematozus, Ig: İmmünglobulin

Histopatoloji

İmmünglobulin A vaskülitinde en karakteristik histopatolojik bulgu, dermiste damarların çevresinde polimorfonükleer lökositlerin birikimidir. Eozinofil ve eritrosit birikimi ile birlikte, geç dönemde, özellikle mononükleer hücre hakimiyetine rastlanabilir (70). Magro ve ark. (89) IgAV'de, enfeksiyonların tetiği çeken etken olup, histopatolojik yapının püstüler tipte bir lökositoklastik vaskülit olduğunu tespit etmişlerdir. Lökositoklazisin varlığı temel patognomik bulgudur. IgAV'de tutulan damar ve çevresinde ödem, iltihabi hücre infiltrasyonu ve fibrinoid nekroz ile kapiller ve venüllerin içerisinde trombozlar gözlenir (90).

İmmünglobulin A vaskülitinde primer renal lezyon, endotelial ve mezenkimal hücreleri tutan proliferatif glomerülonefrittir. En sık görülen lezyon ise fokal ve segmental mezengial proliferasyondur. IgAV'deki histolojik bulgular, minimal lezyon hastalığından, ağır kresentrik glomerülonefrite kadar değişebilen geniş bir yelpazededir. Bowman kapsül hücrelerinin proliferasyonu sonucu kresent (yarım ay) oluşumu ağır olgularda görülür. Çocuklarda kresentik glomerülonefritin en sık nedeni IgAV olup, %50'nin üzerinde kresent oluşumu kötü prognoz işareti olarak kabul edilmektedir. Son dönem böbrek yetmezliği, hastaların %1-3'ünde bildirilmektedir. IgAV'de en ağır klinik, nefrotik ve akut nefritik sendromun birlikte görüldüğü tablodur. Böbrek yetmezliği gelişme riski hafif bulgular varlığında %5'in altında iken, ağır formda bu oran %50'nin üzerindedir (91, 92).

İmmünglobulin A vaskülitinde, komplikasyonların belirlenmesi için görüntüleme yapılması gerekmektedir. Kullanılabilecek en yaygın yöntemler Tablo 4'da gösterilmiştir. Karın ağrısı ile başvuran IgAV'li hastaların değerlendirilmesinde ilk başvurulacak radyolojik tetkik ultrasonografidir ve en sık barsak duvarında kalınlaşma görülmektedir (93). İnflamatuvar ve iskemik patolojilerin ayrımı renkli Doppler ultrasonografi ile yapılabilir. Skrotum tutulumu olan IgAV'li hastalarda ultrasonografi ve renkli Doppler değerlendirmeleri, testis torsiyonunu dışlama ve gereksiz cerrahi girişimi engelleme açısından önemlidir (94).

Tablo 4. İmmünglobulin A vaskülitinde sık kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemleri, endikasyonlar ve olası bulgular (64).

Görüntüleme yöntemi	Endikasyon	Olası bulgular
Direkt grafi	Gİ perforasyon şüphesi	Diyafram altı serbest hava
Renal US	Renal tutulum	Renal ekojenite artışı, hidronefroz
Abdominal US	Şiddetli Gİ tutulum, invajinasyon şüphesi	Barsak duvarında kalınlaşma, peristaltizmde azalma, invajinasyon

US: Ultrasonografi, Gİ: Gastrointestinal

İmmünglobulin A vaskülitine bağlı beyin tutulumundan şüphelenildiğinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG), tercih edilmesi gereken ilk yöntemdir. Lezyonlar hipertansif ensefelopatidekine benzer şekilde, kortikal, subkortikal multifokal tutulumlar göstermekte ve öncelikle parietookspital bölgeleri seçmektedir (95).

2.1.5. Tanı

İmmünglobulin A vaskülitinin tanısında anamnez ve klinik bulgular ön plandadır. Ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve laboratuvar sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi ile kesin tanıya ulaşılır. Tanıda özgül laboratuvar bulgusu yoktur. Tam kan sayımı, kanama testleri, tam idrar tetkiki, ESH, dışkıda gizli kan ve romatizmal belirteçler tanıya yardımcı testler olarak kullanılır (96).

Tarihi eskilere dayanan IgAV'nin tanısında, bugüne dek çeşitli tanı ölçütleri ortaya konulmuştur. Amerikan Romatoloji Birliği (*American Collage of Rheumatology -ACR*), 1990 yılında IgAV'yi diğer sistemik vaskülitlerden ayırabilmek için tanı ölçütlerini yayınlamıştır (86). Avrupa Romatizma ile Savaş Derneği (*European League Against Rheumatism - EULAR*), Çocuk Romatolojisi Uluslararası Çalışmalar Organizasyonu (*Pediatric Rheumatology International Trials Organization – PRINTO*) ve Avrupa Çocuk Romatolojisi Derneği (*Pediatric Rheumatology European Society – PRES*) ise 2008 yılında IgAV için belirlenmiş Ankara tanı ölçütlerini yayınlamışlardır. Bu ölçütlerden özellikle alt ekstremitelerde yaygın olarak bulunan, ele gelen purpura zorunlu ölçüt olarak belirlenmiştir. Diğer ölçütler Tablo 5'de belirtilmiştir.

Tablo 5. İmmünglobulin A vaskülit için belirlenmiş Ankara tanı ölçütleri

Zorunlu ölçüt:

Özellikle alt ekstremitelerde yaygın, trombositopeni olmadan, ele gelen purpura

Diğer ölçütler:

1. Karın ağrısı (akut zeminde gelişen, yaygın abdominal ağrı)
2. Histopatoloji (IgA baskın depolanmanın olduğu lökositolastik vaskülit ya da proliferatif glomerülonefrit)
3. Artrit/artralji
4. Böbrek tutulumu (proteinüri;>0,3g/24 sa ya da albumin/kreatinin>30mmol/mg ya da hematüri (eritrositin büyük büyütmede >5))

IgA: İmmünglobülin A

Bu yeni ölçütlere göre IgAV tanısı, ele gelen purpura zorunlu ölçüt olmak üzere, dört ölçütten bir tanesinin olması ile konur. Ele gelen purpura ile birlikte, karın ağrısı, cilt biyopsilerinde IgA baskın depolanma gösteren lökositoklastik vaskülit, artrit ya da artralji

ve böbrek tutulumu ölçütlerinden en az bir tanesinin olması tanı için yeterli bulunmuştur (97).

Alt ekstremitede yaygın ve IgA birikimi olan purpuranın duyarlılık ve özgünlüğü %80'in üzerindedir. Yaygın ani başlangıçlı, anamnez ve fizik muayene ile değerlendirilen karın ağrısının duyarlılık ve özgünlüğü %60'ın üzerinde seyretmektedir. Artrit ya da artralji duyarlılığı %78 olmasına karşın, özgünlüğü daha düşüktür. Renal tutulumun göstergesi olan proteinüri ya da hematürinin özgünlüğü %70 iken, duyarlılığı daha düşük bulunmuştur. Tablo 6'da IgAV lt için tanımlar, duyarlılık, özgünlük ve en son EULAR/PRINTO/PRES tanı ltleri gösterilmiştir (97).



Tablo 6. İmmünglobülin A vaskülitinin, EULAR/PRINTO/PRES tanımlaması, tanı ölçütleri, duyarlılık ve özgünlükleri (97)

Ölçüt	Tanım	Duyarlılık %	Özgünlük %
Purpura (zorunlu ölçüt)	Trombositopeni ile ilişkisiz, alt ekstremitelerde yaygın* ele gelen purpura ya da peteşi	89	86
Ek olarak dört ölçütten en az biri			
1. Karın ağrısı	Anamnez ve fizik muayene ile değerlendirilen, yaygın, ani başlangıçlı, kolik ağrı; invajinasyon ve gastrointestinal kanama eşlik edebilir İmmünglobülin A baskın depolanmanın izlendiği lökositoklastik vaskülit ya da proliferatif glomerülonefrit	61	64
2. Histopatoloji	Artrit; ani başlangıçlı eklemde hareket kısıtlılığı, eklem şişliği ile birlikte ağrı	93	89
3. Artrit ya da artralji	Artralji; eklem şişliği ya da hareket kısıtlılığı olmaksızın eklem ağrısı	78	42
4. Renal tutulum	Proteinüri; > 0,3gr/24sa, spot idrar albümin/kreatinin oranı >30mmol/mg ya da idrar çubuğu ile $\geq 2+$ protein Hematüri; eritrosit silendireleri, idrar sedimentinde her alanda >5 eritrosit	33	70
İmmünglobülin A vaskülit EULAR/PRINTO/PRES Ankara 2008	Alt ekstremitelerde yaygın* purpura ya da peteşi (zorunlu) ve aşağıdaki dört ölçütten en az biri: Karın ağrısı Histopatoloji Artrit ya da artralji Renal tutulum	100	87

EULAR: *European League Against Rheumatism*, PRINTO: *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation*, PRES: *Paediatric Rheumatology European Society*

*Purpura atipik dağılım gösteriyor ise, biyopsi ile immünglobülin A depolanması gösterilmelidir.

Amerikan Romatoloji Birliği ölçütlerine göre purpurik döküntü ya da karın ağrısı olan ve 20 yaşın altındaki tüm hastalar IgAV tanısı alabilmektedir. Ankara ölçütlerinde ise, döküntünün özelliği tanımlanmış ve GIS tutulumu dışındaki diğer sistemik tutulumlar da tanı ölçütleri arasına alınmıştır. Ankara tanı ölçütleri ile Amerikan Romatoloji Birliği'nin tanı ölçütlerinin karşılaştırılması ise Tablo 7'da gösterilmiştir (86, 97).

Tablo 7. İmmünglobülin A vaskülitinde ACR 1990 ile Ankara 2008 tanı ölçütlerinin karşılaştırılması (86, 97)

ACR 1990	Ankara 2008
Aşağıdaki ölçütlerden en az ikisinin olması	Alt ekstremitede yaygın, peteşi ya da purpuraya ek olarak aşağıdaki ölçütlerden en az birinin olması
-Hastalık başlangıç yaşının ≤ 20 olması	-Artrit ya da artralji
-Ele gelen purpura	-Karın ağrısı
-Akut karın ağrısı	-Renal tutulum
-Küçük arteriyol ya da venül duvarlarında granülosit infiltrasyonu gösteren biyopsi	-IgA baskın depolanma gösteren biyopsi

ACR: 'American Collage of Rheumatology' Amerikan Romatoloji Birliği, Ig: İmmünglobülin

Renal tutulumda biyopsi rutin değildir. Hematüri ve proteinürinin ciddiyetine göre önerilmektedir. Biyopside temel bulgu fokal segmental nefrittir (96). Renal tutulumun derecesini belirlemek için Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubu (*International Study of Kidney Disease in Children-ISKDC*)'nun oluşturduğu sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır (Tablo 8). Renal tutulum, bu sınıflandırma sistemi ile altı evreye ayrılmıştır. Evre I'de ışık mikroskopisinde belirgin patolojik bulgu olmamakla birlikte minimal değişiklikler izlenebilmektedir. Evre II'de mezengial proliferasyon vardır. Glomerüllerde kresent ya da fibrozis izlenmez. Kendi içerisinde, iki alt gruba ayrılan Evre III, IV ve V'de A grubundaki hastalarda fokal proliferasyon ya da fibrozis görülürken, B grubundaki hastalarda yaygın proliferasyon ve fibrozis görülmektedir. En ağır form Evre VI olup, membranoproliferasyon izlenmektedir (98).

Tablo 8. Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubu'nun IgAV nefriti patolojik sınıflaması (98)

ISKDC evresi	Patoanatomik görünüm
I	Minimal değişiklik
II	Mezengial proliferasyon
IIIA	< %50 kresent ile birlikte fokal proliferasyon ya da fibrozis
IIIB	< %50 kresent ile birlikte yaygın proliferasyon ya da fibrozis
IVA	%50-75 kresent ile birlikte fokal proliferasyon ya da fibrozis
IVB	%50-75 kresent ile birlikte yaygın proliferasyon ya da fibrozis
VA	> %75 kresent ile birlikte fokal proliferasyon ya da fibrozis
VB	> %75 kresent ile birlikte yaygın proliferasyon ya da fibrozis
VI	Membranoproliferasyon

IgAV: İmmünglobülin A vaskülit, ISKDC: *'International Study of Kidney Disease in Children'* Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubu

Gastrointestinal sistem tutulumu düşünüldüğünde, ultrasonografi ilk yapılması gereken tetkiktir. Çocuklarda güvenilir bir yöntem olması nedeniyle avantajlıdır. US'de barsak duvarında asimetrik kalınlaşma, dilatasyon, periton içi sıvı koleksiyonu ve invajinasyon görülebilir (93, 99). GİS tutulumu olan, buna karşın cilt tutulumu henüz ortaya çıkmamış hastalarda, Doppler ultrasonografi ile barsak duvarında kalınlaşmanın gözlenmesi ve endoskopide özellikle duodenumun ikinci kısmında mukozal lezyon görülmesi IgAV tanısını koydurmaktadır (100, 101). Bilgisayarlı tomografi sık tercih edilmeyen bir yöntem olmakla birlikte, IgAV'ye özgü barsak duvarında multifokal ve segmental duvar kalınlaşmasını göstermekte faydalıdır (102).

Döküntülerin gluteal bölge altında daha fazla olması ve gün içinde aktivitelerle artışı, IgAV'de dikkat çeken diğer önemli özelliklerdendir. Proteinüri ya da hematüri, karın ağrısı ve artralji şikayetleri ile başvuran bir çocukta, ANCA ve kriyoglobulin negatifliği ve kompleman düzeylerinin normal olması IgAV tanısını koydurmaktadır (103).

2.1.6. Ayırıcı Tanı

İmmünglobülin A vaskülitinin klasik bulguları olan, ele gelen purpura ile birlikte abdominal ağrı, artrit/artralji ya da renal tutulum görülen olgularda, tanı genellikle kolaydır

(18). Başlangıçta cilt tutulumu görülmeyen ya da çok sayıda sistem tutulumu olan olgularda tanı koymak zorlaşır.

İmmünglobülin A vaskülitinin ayırıcı tanısında; immün trombositopenik purpura, sistemik lupus eritematozus (SLE), sepsis, yaygın damar içi pıhtılaşması, hemolitik üremik sendrom ve diğer vaskülitler bulunmaktadır. Ayrıca ailesel Akdeniz ateşi, endemik bölgelerde IgAV ile birlikte görülebilir (104). Ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekli hastalıklar Tablo 9’da belirtilmiştir.

Tablo 9. İmmünglobülin A vaskülitinin ayırıcı tanısı

	Hastalık
Trombositopenik purpura	İmmün trombositopenik purpura
Diğer vaskülitler	Hemolitik üremik sendrom
	Hipersensitivite vaskülit
	Ürtikeryal vaskülit
	Karma kriyoglobülinemi
	Kutanöz poliarterit
Romatizmal hastalıklar	ANCA ilişkili küçük damar vaskülit
	Sistemik lupus eritematozus
	Jüvenil idyopatik artrit
	Sjögren sendromu
	Jüvenil dermatomyozit
Diğer	Antifosfolipid antikor sendromu
	Sepsis
	Yaygın damar içi pıhtılaşması

ANCA: ‘Anti-neutrophil cytoplasmic antibody’ Anti nötrofil sitoplazmik antikor

İmmünglobülin A vaskülit, küçük damarları tutan lökositoklastik bir vaskülitir ve diğer küçük damar vaskülitlerinden ayırıcı tanısı yapılmalıdır. EULAR (*European League against Rheumatology*) ve PRES (*Pediatric Rheumatology European Society*) tarafından onaylanan, 2005 uluslararası Chapel Hill Uzlaşma Konferansı’nda, küçük damarları tutan vaskülitler, granümatöz ve granümatöz olmayan olmak üzere, Tablo 10’da gösterildiği gibi gruplandırılmıştır (18).

Tablo 10. Küçük damar vaskülitlerinin sınıflaması (18)

-
1. Granülomatöz
 - Granülomatöz polianjiitis
 - Eozinofilik granülomatöz polianjiitis
 2. Granülomatöz olmayan
 - Mikroskopik polianjiitis
 - İmmünglobülin A vaskülit
 - İzole kutanöz lökositoklastik vaskülit
 - Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit
-

Ayrırcı tanıda düşünülmesi gereken başlıca vaskülitler; hipersensitivite vaskülit, kriyoglobulinemik vaskülit, hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit, granülomatöz polianjiitis ve mikroskopik poliarterittir. Ele gelen purpura, artrit, abdominal semptomlar ve glomerülo nefrit tüm bu sistemik vaskülit tiplerinde görülebilir (18, 105).

İki yaş altında purpurik lezyonlarla başvuran hastalarda, süt çocukluğunun akut infantil hemorajik ödemi ve hipersensitivite vaskülitini ayrırcı tanıda düşünülmalıdır. Süt çocukluğunun akut infantil hemorajik ödeminde klinik bulgular, IgAV'ye çok benzer ve infantil IgAV olarak da adlandırılır. Özellikle yüzde, kulaklarda ve gövdede anüler tarzındaki purpurik lezyonlar, yanaklara yerleşen madalyon tarzında eritem ile birlikte, yüz ve ekstremitelerde ödem görülmektedir (Resim 2a ve 2b) (106). Tedavisiz, kendiliğinden bir ile üç haftada düzelir ve prognozu iyi olup, organ tutulumu nadirdir. Hipersensitivite vaskülitini ise, ilaca ya da enfeksiyona maruziyet sonrası görülen, idyopatik, postkapiller venülleri tutan lökositoklastik vaskülitidir. Klinikte ateş, ürtiker, artralji ve lenfadenopati ile seyreder. Yüksek ESH ve düşük C3, C4 düzeyi görülür. İmmünfloresan mikroskopide, damar duvarında IgA saptanmaması ile IgAV'den ayrılır. İki yaş altı bebeklerde, ateş ve yaygın purpura varlığında Kawasaki hastalığı ve meningokoksemi düşünülmesi gereken diğer tanılar arasındadır (5, 107, 108).



Resim 2. Süt çocukluğunun akut infantil hemorajik ödemi **a)** kulakta ve yanaklarda görülen tipik hemorajik ve ödemli lezyonlar, **b)** kalçada görülen tipik hemorajik ve ödemli lezyonlar (106)

Trombositopeni, kanama diyetleri ve sepsiste purpurik döküntü görülebilir. Hastanın klinik görüntüsü ve döküntünün dağılımı, bu hastaların ayırıcı tanısında yardımcıdır. Kan, idrar kültürü ve gerekirse beyin omurilik sıvısından yapılacak kültür çalışmaları, IgAV ile karışabilecek enfeksiyöz hastalıkları dışlamak açısından yapılabilir. Artrit ile başvuran hastalarda, romatizmal ateş, juvenil idiyopatik artrit, septik artrit ve toksik sinovit açısından değerlendirilmelidir. Septik artrit ve toksik sinovitte tek eklem, IgAV’de sıklıkla birden fazla eklem tutulumu görülür (103).

Ürtikeryal vaskülitte eritematöz ve maküler lezyonlar, gövdede ve tipik olarak ekstremitelerin proksimallerinde yerleşir. Lezyonlar 24 saatten uzun seyir gösterir ve iyileşirken, purpura ve post-inflamatuvar pigmentasyon karakterini alır. Anjiyoödem, episiklerit, artrit ve üveit gibi tutulumlar gözlenebilir. Hipokomplementemik tipinde C1q düşüklüğü izlenmektedir. Kriyoglobülinemik vaskülit ise, purpurik deri döküntüsü ile birlikte artralji, hafif proteinüri ve hematüri ile karakterizedir. Hepatit C pozitif olması, düşük kompleman düzeyleri ve serum kriyoglobulin düzeyindeki artış, IgAV ile ayırıcı tanısının yapılmasını kolaylaştırır (105).

Granülomatöz polianjiitis ve mikroskopik poliarteritte, IgG ANCA pozitif olup, sitoplazmik ANCA (c-ANCA) granülomatöz polianjiitide, perinükleer ANCA (p-ANCA) pozitifliği mikroskopik poliarteritte daha siktir (109).

Sistemik lupus eritematozus ile IgAV ayırıcı tanısında, IgAV’de damar duvarında ve mezengiumda IgA depolanması varken, SLE’de IgG ve C1q depolanması vardır. Bununla birlikte, SLE’de serum C3 düzeyi düşük iken, IgAV’de genellikle normaldir (110).

İmmünglobülin A nefropatisi dışında, kronik alkol alımı, dermatitis herpetiformis, inflamatuvar barsak hastalığı, ankilozan spondilit, bronkojenik maligniteler ve ilaçlara bağlı gelişen vaskülitlerde, deride IgA birikimi görülmektedir (89).

İmmünglobülin A vaskülitinde renal bulgular, akut glomerülonefrit (postenfeksiyöz glomerülonefrit), nefrotoksisite ya da diğer kronik renal hastalıklarla karışabilir. Döküntünün belirsiz olduğu IgA nefropatisinde, IgAV dışlanmalıdır (55).

İmmünglobülin A vaskülitini okul öncesi dönemde, akut skrotal ödem ile ortaya çıkabilir. Testis torsiyonu ve epididimiorşit dışlanması gereken önemli iki durumdur (111).

2.1.7. Tedavi ve Prognoz

İmmünglobülin A vaskülitini, doğal seyri sırasında, sıklıkla kendi kendini sınırlayan ve medikal tedaviye gerek duyulmayan bir hastalıktır. İlk basamak tedavi, destek tedavisi şeklindedir. Hastaneye yatırılan hastalar, sıklıkla semptomların kontrol altına alınması gereken, primer bakım hastalarıdır. Uygun diyet ile birlikte hidrasyonun sağlanması, basit analjezik tedaviler ile ağrı kontrolü ve vital bulguların izlemi gibi destekleyici tedaviler yeterli olabilmektedir (44, 87).

Renal tutulum dışındaki IgAV bulguları için, uygun semptomatik tedavi başlanmalıdır. Analjezikler ateş, eklem ve kas ağrısı varlığında yararlıdır. Şiddetli artrit varlığında, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (SOAİİ) kullanılmaktayken, bu amaçla steroidler nadiren kullanılır. SOAİİ'lerin, GİS ve renal tutulumu olan hastalarda kullanımı sakıncalıdır. IgAV'li hastaların semptomatik tedavisinde, SOAİİ kullanımı ile ilişkili randomize kontrollü çalışmalar olmayıp, siklooksijenaz inhibitörü kullanımına bağlı Gİ kanamada artış belirtilmemiştir. Dolayısıyla IgAV'li hastalarda eklem ağrısı yanında, abdominal ağrıyı kontrol altına almak amacıyla da SOAİİ'ler kullanılabilir. Buna karşın, aktif Gİ kanaması olan ya da glomerulonefritli hastalarda SOAİİ kullanımı trombosit sayısını ve böbrek kanlanması olumsuz etkileyeceğinden kontrendikedir (1, 50).

Alt ekstremitelerde ödem varlığında aşırı hareket kısıtlanır ve elevasyon önerilir. Skrotal ödem var ise, skrotum elevasyonu ve soğuk uygulama ağrıyı azaltır; kısa süreli oral steroid tedavisi yararlıdır (112).

Hipertansiyon varlığında uygun antihipertansifler kullanılarak tansiyon kontrol altına alınır. Enfeksiyon bulgusu var ise, uygun doz ve süre antibiyoterapi verilir (1). Antihistaminik tedavi, şiddetli kaşıntı ve anjionörotik ödem varlığında kullanılabilir (55).

Steroidlerin IgAV'de kullanımı tartışma konusu olup, özellikle ciddi komplikasyonları ve relapsları önlemedeki etkisi net değildir (113). Steroidler sıklıkla subkutan ödem, karın ağrısı ve nefrit durumlarında kullanılır (114). Ciddi karın ağrısı olan olgularda kısa süreli oral steroid, ağrı ile birlikte bulantı ve kusma varsa intravenöz steroid 1-2 mg/kg/gün olacak şekilde başlanabilir (112). Steroid tedavisi, artrit bulgularında ve karın ağrısında gerileme sağlayabilir. Buna karşın, hastalık süresini kısaltmaz ve relapsları önlemez. Cerrahi girişimin gerekli olduğu durumlar dışında, GİS bulguları genellikle kendiliğinden geriler. Erken dönemde tedaviye başlanması, bulguların ortaya çıkmasını önlemez. GİS kanaması olmadan, yalnızca karın ağrısının görüldüğü durumlarda steroid başlanması, daha ağır komplikasyonları gizleyebilir. Bu durumda steroid tedavisi başlanması sakıncalı olabilir. Önceki ataklarda steroid tedavisinin uygulanmış olması, nüks gelişme riskini azaltmaz (1). Ronkainen ve ark. (115)'nin randomize kontrollü çalışmasında, 84'ü prednisolon ve 87'si plasebo alan, toplam 171 hasta incelenmiştir. Renal tutulum dışında tutulumu olan IgAV'li hastalara iki hafta 1mg/kg/gün olacak şekilde, prednizon tedavisi verilmiş, karın ağrısı ve artrit şikayetlerinde gerilemeye yol açtığı gösterilmiştir. Prednizonun renal tutulumu önlemede etkisiz olduğu, bununla birlikte tedavide etkin olduğu belirtilmiştir. Renal tutulumu olup, prednizon alan grupta %64 oranında iyileşme gözlenirken, plasebo alan grupta %31 oranında iyileşme gözlenmiştir.

Renal tutulum sıklıkla geçicidir ve renal tutulum bulguları olan hastaların bir çoğu immünosüpresif tedavi gibi ileri tedavilere gereksinim göstermezler. Ancak böbrek yetmezliği için risk altında bulunmaları nedeniyle yakın izlemleri gereklidir. Mollica ve ark. (116) 221 IgAV'li olgu üzerinde yaptıkları çalışmada, erken dönemde steroid tedavisi başlanmasının, böbrek hasarını önlediğini bildirmişlerdir. Buna karşın, Finlandiya'da Jauhola ve ark. (117)'nin 223 çocukta yaptıkları prospektif iki çalışmada, kortikosteroidlerin IgAV'nin ekstrarenal semptomlarını etkili bir şekilde hafiflettiği, nefrit gelişimini ise, engellemediğini ve ek olarak profilaktik prednizon kullanımının nefritin ortaya çıkış zamanını etkilemediğini ortaya koymuşlardır. Saulsbury ve ark. (118) ise, steroid tedavisi verilen ve verilmeyen IgAV'li olgularda, ataktan üç ay sonra renal tutulum açısından fark olmadığını ve IgAV'de atak sırasında verilen steroid tedavisinin

renal tutulumu önlemediğini belirtmişlerdir. Benzer olarak IgAV ile ilişkili böbrek hastalığının önlenmesi ya da ciddi böbrek hastalığının tedavisini araştıran bir meta-analiz raporunda 13 çalışma incelenmiş; beş çalışmada (856 kayıtlı çocuk) 14 günden 28 güne kadar kullanılan prednizolon tedavisi, plasebo alanlarla karşılaştırıldığında, plasebo alanlarla, destek tedavisi alanlar arasında, persistan böbrek hastalıkları açısından bir fark olmadığı görülmüştür. IgAV'nin başlangıcından altı ile 12 ay sonra kalıcı böbrek hastalığının önlenmesi için özgün bir tedavi olmadığı belirtilmiştir. Rutin steroid uygulamasının, IgAV'li hastalarda renal tutulumu önlemedeki kullanımı tartışmalıdır (119).

Ciddi renal tutulumu olan hastalarda steroid tedavisi önerilmekle birlikte, IgAV nefritinin tedavisinde standart bir rejim yoktur (120). IgAV nefritinin tedavisi akut atak sırasında böbrek fonksiyonları bozulmuş ya da belirgin proteinürisi olan hastalarda gereklidir (121). Şiddetli IgAV nefriti acildir ve tedavi gerektirir. Hipertansiyon, nefrotik sınırdaki proteinüri ve böbrek fonksiyonlarında bozulma var ise, böbrek biyopsisi yapılmalıdır. Tedaviyi böbrek biyopsisindeki kresentik glomerüllerin yüzdesi belirler. Kresentik glomerül oranı % 50'den fazla ise, tedaviye hemen başlanmalıdır (4). Ciddi nefritin tedavisi ve progresyonunun önlenmesi için ilk olarak metilprednizolon, ardışık üç ile beş gün bolus 30 mg/kg/gün; izleminde oral tedavi uygun bir seçimdir (122). Tedavinin süresini hastalığın gidişi belirler ve sekiz haftalık kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen olgularda immünosüpresif ilaçlar tedaviye eklenir (4). Kawasaki ve ark. (120) on yıllık izlem sonucunda, ciddi IgAV nefritinde intravenöz metilprednizolon ve ürokinaz bolus tedavisinin, özellikle nefropatinin hızlı progresyon gösterdiği hastalarda, kresent oluşmadan önce başlanırsa, %100 iyileşme sağladığını göstermişlerdir. Klinik yanıtı göre tedavinin süresi değişir (115).

Tedaviye yeterli yanıt alınmayan IgAV nefritinde siklofosfamid ve azatiyoprin kullanılır (123). Literatürde IgAV tedavisinde, genellikle kombine tedaviler önerilmektedir. Steroid ve siklofosfamidin kombine kullanımının, etkili ve güvenilir bir tedavi şekli olduğu kabul görmüş ve diğer seçeneklere göre üstünlüğü bazı çalışmalar tarafından desteklenmiştir (124). Bununla birlikte, IgAV nefritinde tek başına siklofosfamid ya da steroidlerle birlikte kullanımının, böbrek fonksiyonlarında düzelme ya da proteinüri derecesinde azalma üzerine etkisi gözlenmemiştir (125). Biyopsi ile tanısı konmuş 56 hastanın, uzun süreli izleminde, günlük siklofosfamid alan hastalar ile almayan

hastalar arasında son dönem böbrek yetmezliğine gidiş açısından fark saptanmamıştır (126). Önerilen kombinasyonlardan bir diğeri, azatiyoprin, intravenöz metilprednizolon ve oral prednizolon kombinasyonudur. Siklosporin A ve steroid kombinasyonu ise, IgAV nefritinin tedavisinde bir diğeri tedavi seçeneğidir (127). Öner ve ark. (128) IgAV'ye bağlı hızlı ilerleyen glomerülonefritli hastalarda steroid, siklofosfamid ve dipiridamol tedavisinin etkisini incelemişlerdir. Otuz aylık izlem sonucunda hastalardan birinde nefrotik sendrom, birinde kronik böbrek yetmezliği geliştiğini, on hastada ise, renal tutulum bulgularının gerilediğini bildirmişlerdir.

Steroid dirençli IgAV nefritinde, siklosporin tedavisi altı ay ile iki yıl arasında, başlangıç dozu 4-8 mg/kg/gün ve kan düzeyi 150-200 µg/L aralığında olacak şekilde önerilmektedir. İdame dozu 1-5 mg/kg/gün ve kan düzeyi 80-100 µg/L aralığında tutularak uygulandığında etkili bulunmuştur. Tedaviye başlandıktan sonra nefrotik düzeyde proteinüride düzelme olduğu bildirilmiştir. Ortalama altı yıllık izleminde hastaların remisyonda kaldıkları saptanmıştır (115). Park ve ark. (129) nefrotik düzeyde proteinürisi olan 29 hastayı retrospektif olarak incelemiş ve siklosporin tedavisinin ciddi proteinürisi olan hastalarda faydalı olabileceğini göstermiştir.

İmmünglobülin A vaskülit tedavisinde, plazmaferez ve intravenöz immünglobulin (İVİG) gibi farklı tedavi seçenekleri kullanılmaktadır. Hızlı ilerleyen glomerülonefrit vakalarının, acilen tedavi edilmeleri gerekmekte olup, bu hastalarda ilaç tedavisinin yanında plazma değişimi de etkin bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir. Shenoy ve ark. (130) ileri evre IgAV nefriti tanısı alan 14 olgunun, sadece plazmaferez tedavisi ile iyileştiğini bildirmişlerdir. Ağır proteinüri ve azalmış glomerüler filtrasyon hızı olan IgAV nefriti tanısı alan bir hasta grubunda İVİG denenmiş ve çoğunlukla yararlı olduğu gösterilmiştir (131). Ağır nefritli IgAV hastalarında Faktör XIII konsantresi ve ürokinaz ile yapılan çalışmalar da vardır (1).

İmmünglobülin A vaskülit nefritinde akut böbrek yetmezliği gelişmesi durumunda, periton diyalizi ya da hemodiyaliz uygulamak gerekir. Renal transplantasyon, kronik böbrek yetmezliği geliştikten sonra diğeri bir tedavi seçeneğidir. Olgularda transplante böbrekte IgA depositleri gözlenmiş; ancak subklinik seyrettiği görülmüştür. IgAV nefritinin rekürrensi, transplante edilen böbrekte düşük oranda gözlenmiştir. Transplant yapılan hastalarda rekürrense bağlı greft reddi riski rölatif olarak yüksektir (60, 132).

Prognoz

Genellikle çocukluk çağında görülen IgAV akut, kendini sınırlayan, iyi seyirli ve komplikasyon oranı düşük bir hastalıktır. Kendiliğinden gerileyip, kalıcı sekel bırakmadan iyileşir. Yaş küçüldükçe klinik seyir ve prognoz daha iyidir. Hastalığın süresi ortalama dört ile altı hafta olup, bulgular sıklıkla ilk on gün içinde düzelir. IgAV'nin bir diğer özelliği olguların birkaç yıla kadar, %50'sinde yinelemesidir. Her yinelemede semptomlar sıklıkla, bir öncekine göre daha hafif seyirlidir. Başlangıçta şiddetli hastalık görülen olgularda, hastalığın tekrarlama riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (4). Deri döküntüleri özellikle ilk altı hafta içinde tekrarlayabilir ve bu durum hastalığın seyrini olumsuz etkilemez. Ancak döküntülerin ağır seyrettiği ve ağır Gİ tutulumu olan vakalarda nefritin eşlik etme olasılığı artar (66).

İmmünglobülin A vaskülitinde başlangıçta olan renal tutulumunun derecesi, GİS ve SSS'de oluşan komplikasyonlar prognozu belirleyen asıl etmenlerdir. Renal tutulum morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir. Erişkinlerde glomerülo nefrit sık görülür ve 20 yaş üzerinde kötü seyirlidir (133). Yaş, makroskopik hematüri, nefrotik düzeyde proteinüri ve renal fonksiyonlarda erken dönemde bozulma, gelişebilecek ciddi renal yetmezlik için risk faktörleri olarak belirlenmiştir (48). Böbrek tutulumuna bağlı mortalite %1-3 oranında görülür. Hafif proteinüri ve proteinüri olmadan hematüri saptanan olguların bir çoğu, üç ile altı ay içerisinde düzelir. Böbrek biyopsisi ve tedaviye gereksinim göstermez. Bu hastaların %15'inde ise, başlangıç bulgularından bağımsız olarak ciddi böbrek yetersizliği gelişebilir ve uzun dönem yakın izlenmelidir. Nefritik ve nefrotik sendrom bulguları olan hastalarda, iki yılın sonunda %20 hastada hafif, %40 hastada ise, ciddi böbrek yetmezliği geliştiği gösterilmiştir (87).

İmmünglobülin A vaskülitinde başlangıcında böbrek yetersizliği, hipertansiyon ve nefrotik sendrom var ise, böbrek biyopsisi yapılmalı ve sonuca göre tedavi planlanmalıdır. Renal histolojik incelemede minimal değişiklik ve hafif fokal segmental glomerülo nefrit saptanan olguların önemli bir kısmı iki yıl içinde tamamen normale döner. Geri kalan hastalarda hafif idrar bulguları tespit edilir. Kresent görülen olguların büyük bir kısmında uygun ve yeterli tedavi ile yıllar içinde, normal idrar bulguları ve renal fonksiyonlara sahip olabildiği görülmüştür. Tekrarlanan biyopsilerde %10 hastada ilerlemiş bulgular saptanır (134). Son dönem böbrek yetmezliği gelişmesi yönünde risk faktörleri nefrotik düzeyde

proteinüri, makroskopik hematüri ve kreatinin klirensinin 70 ml/dk/1.73m²'den düşük olmasıdır (109).

Kawasaki ve ark. (119) tarafından IgAV tanısı alan 114 hasta son izlemlerine göre, kliniği hafif ve ağır olanlar olmak üzere iki gruba ayrılmış; normal idrarı olan 69 hasta ve hafif üriner anormallikleri olan 25 hasta kliniği hafif olan grupta ve aktif böbrek yetmezliği olan 15 hasta ve böbrek yetmezliği olan beş hasta ise, ağır olan grupta alınarak, klinik özellikler ve laboratuvar verileri karşılaştırılmıştır. İlk üç ayda ciddi renal etkilenme, nefropati ile tekrarlayan ataklar, başlangıçta hipertansiyon ve böbrek yetmezliği bulunması, azalmış faktör XIII aktivitesi, böbrek biyopsisinde çok miktarda kresent bulunması, makrofaj infiltrasyonu ve tubulointerstisyel hastalık ölçütleri kliniği hafif olan grupta, ağır olanlara göre daha yüksek oranda bulunmuş ve bu ölçütler kötü prognoz ölçütleri olarak belirtilmiştir.

Hastalığın erken döneminde, en ağır komplikasyon Gİ tutulumuna bağlı olup, invajinasyon ve perforasyon gibi akut karın bulgularını taklit edebilir. İnvajinasyon gelişmiş ise, postoperatif mortalite %20 oranında olup, opere edilmeyen olgularda mortalitenin artmış olduğu saptanmıştır. IgAV'de, atak sırasında ve sonrasında klinik bulgular gerilemiş olsa bile, patolojik endoskopi bulgularının devam ettiği gösterilmiştir. Kapiller kıvrımlarda artma ve ödem, kapiller yapıda bozulma, yeni kapiller dalların oluşması, kan akımının geçici olarak durması ve kapiller duvarların granüler yapıya dönüşmesi başlıca görülen patolojik bulgulardır (134-136).

Sonuç olarak; IgAV, klinik bulgular gerilese bile devam eden otoimmün bozukluğun kronik olarak devam ettiği bir vaskülit sendromu olarak değerlendirilmektedir (136).

2.2. İnflamasyon

İnflamasyon, vaskülarize dokuların enfeksiyon gibi inflamatuvar bir uyarana karşı dolaşımdan hasar gören dokuya, hücreleri ve molekülleri götüren, patolojisinde vasküler ve hücresele olayların yer aldığı bir yanıttır. Bu durum zararlı bir reaksiyona işaret etmekle birlikte, aslında hayatta kalmak için gerekli ve koruyucu bir yanıttır. Konak, hem hücre hasarının ilk nedenini (örn. mikroorganizma, toksin) ve bu tür hasarın (örn. nekrotik hücreler ve dokular) sonuçlarını ortadan kaldırmaya yarar. İltihabi uyarı, plazmadan ve hücrelerden, kimyasal mediyatörler olarak adlandırılan bazı maddelerin açığa çıkmasına neden olur ve inflamatuvar yanıt oluşur. Vasküler ve hücresele olaylar, iltihabın lokal belirtilerinin oluşmasından sorumludur (137-139).

- 1- Vasküler Olaylar: Kan damarları kan akışını yavaşlatmak için genişir, arteriollerin çapında birkaç saniyelik kısa süreli genişleme (vasodilatasyon) sonucunda, ısı ve kızarıklık artışı ortaya çıkar. Vasküler permeabilite artarak, seçilen dolaşımdaki proteinlerin enfeksiyon ya da doku hasar bölgesine girmesini sağlar. Dolaşımdan ekstravasküler sıvıya protein kaçıışı nedeniyle eritrosit stazı oluşur (140).
- 2- Hücresele Olaylar: Damar endotelinin geçirgenliği artıp, dolaşan lökositler dokulara göç eder. Mikrosirkülasyondan lökositlerin zedelenme yerine göç etmeleri ve birikimi sonucunda lökositik eksüdasyon oluşur. Tipik inflamasyon reaksiyonu, bir dizi ardışık basamak olan, marjinasyon, adezyon, transmigrasyon, kemotaksis ve fagositoz sonucunda ortaya çıkar (Tablo 11). Dokulardaki inflamatuvar reaksiyonun başlıca katılımcıları kan damarları ve lökositler olup, makrofajlar ve dokudaki diğer hücreler mikropları ve hasar görmüş hücreleri tanır ve iltihaplanmanın vasküler ve hücresele reaksiyonlarını tetikleyen araçları serbest bırakır (140).

Tablo 11. İnflamatuvar yanıtın basamakları ve tanımları

Basamaklar	Tanımlar
Marjinasyon	Lökositlerin hasarlı bölgeye yönelip, damar endoteline dizilimi
Adezyon	Yuvarlanma ve hasarlı bölgeye yapışma
Transmigrasyon	Hasarlı endotelden damar dışına sızma
Kemotaksis ve aktivasyon	Lökositlerin kimyasal uyarılar ile aktive olması ve sitokin salınımı
Fagositoz	Vücuda giren mikroorganizmaların ya da vücutta ölen hücrelerin, fagositik hücreler tarafından yutularak ortadan kaldırılması

İnflamatuvar doku yanıtına aracılık eden kimyasal mediyatörlerin sayıları giderek artmaktadır. Mediyatörler hasarlı dokudan, hücrelerden ya da plazmadan köken alan çeşitli kimyasal maddelerdir (140).

Akut faz reaktanları (AFR) olarak anılan serum proteinlerinde artış, inflamasyon ve doku hasarına eşlik eder. Akut faz yanıtı, akut ve kronik inflamasyon başta olmak üzere, enfeksiyon, travma, infarktüs, artrit, diğer sistemik otoimmün ya da inflamatuvar hastalıklar ve neoplaziler gibi çeşitli bozukluklarla ilişkilendirilir. Akut faz proteinleri, inflamasyon durumunda serum konsantrasyonları en az %25 oranında artan ya da azalan proteinlerdir (141). AFR düzeyinde değişiklikler, hepatositlerin üretimini yansıtmakta olup, iltihaplanma sürecinde makrofajlar, monositler ve diğer hücreler tarafından üretilen sitokinlerden kaynaklanmaktadır (142). Akut faz yanıtı ile ilgili diğer sitokinlerin bazıları IL-6, IL-1, TNF- α ve interferon gama (IFN- γ)'dır. Bu sitokinler aynı zamanda, "negatif AFR" olarak adlandırılan ve inflamasyon ile düzeyi azalan albumin sentezini bastırır (142). Sitokin üretimi, çeşitli inflamatuvar koşullar altında farklılık gösterir. IL-6, AFR'nin en önemli uyarıcısıdır (144, 145).

Sitokinler CD4+ T lenfosit ve aktive makrofajlar gibi birçok hücreden üretilen mediyatörlerdir. İmmatür CD4+ T hücreler (TH0), TH1 ve TH2 hücrelerine farklılaşırlar (146). Sitokin sekresyonu, bakteriyel ürünler, immün kompleksler, toksinler, fiziksel hasar ve çeşitli inflamatuvar olaylarla uyarılabilir. Polipeptid yapıda olup, inflamasyonda rolü olan sitokinler IL'ler ve TNF- α 'dır. IL-1 ve TNF- α proinflamatuvar sitokinler olarak adlandırılır (147, 148). IL-1 ve TNF- α gibi IL-6 da vücut savunmasında çok önemli bir yere sahiptir (149).

İnterlökin-6 immüninflatuvar bir sitokindir (150). Doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemleri üzerine etkileri olup, sistemik etkileri açısından inflamatuvar hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır (151).

Makrofajlar, mast hücreleri ve T lenfositleri tarafından üretilen TNF- α , endotelial adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve diğer sitokinlerin salgılanmasını uyarır. IL-1, TNF- α 'ya benzer sistemik etkiler göstererek, ateş yanıtına neden olur. IL-6 ise akut faz yanıtı ile sistemik etkiler ortaya çıkarır. IL-1, makrofajlar, endotel ve bazı epitel hücreleri; IL-6 ise, makrofajlar ve diğer hücreler tarafından üretilir (Tablo 12), (140).

Tablo 12. IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın hücrel kaynakları ve işlevleri (140)

	Kaynak	İnflamasyondaki etkileri
TNF- α	Makrofajlar, mast hücreleri, T lenfositleri	Endotelial adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve diğer sitokinlerin salgılanmasını uyarır
IL-1	Makrofajlar, endotel hücreleri, bazı epitel hücreleri	TNF- α 'ya benzeri sistemik etki, ateş
IL-6	Makrofajlar, diğer hücreler	Sistemik etkiler (akut faz yanıtı)

TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , IL: İnterlökin

2.2.1. Tümör Nekroz Faktörü- α ve İnterlökin-1

İnterlökin-1 ve TNF inflamatuvar sürecin ana yöneticileridir. Deneysel endotoksinemi modellerinde, TNF- α 'nın, birçok inflamatuvar sitokinin indüksiyonunda yer aldığı gösterilmiştir. Deneysel insan ve hayvan modellerinde lipopolisakkarit enjeksiyonu ile, kanda diğer sitokinlerden önce TNF- α 'nın ölçülebilir düzeylerinin ortaya çıktığı, anti-TNF- α antikolarıyla yapılan çalışmalarda ise, TNF- α blokajının diğer sitokinlerin düzeylerinde ciddi azalmalara neden olduğu gösterilmiştir (152, 153).

TNF- α ve IL-1, endotele etki ederek endotelial aktivasyonu başlatır. Endotelial adezyon moleküllerinin artmış ekspresyonu, lökositlerin endotele yapışması ve damarlardan geçişini sağlar. Aktif makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından üretilir. Ayrıca TNF- α , T lenfositleri ve mast hücreleri ve IL-1, bazı epitelial hücreler tarafından da üretilir. Mikrobiyal ürünler, immün kompleksler, yabancı cisimler, fiziksel yaralanma

ve diğ er çeş itli inflamatuvar tetikleyiciler tarafından uyarılmaktadırlar. Bu sitokinler inflamasyonun lokal ve sistemik reaksiyonlarına katkıda bulunur. IL-1 ve TNF- α (aynı zamanda IL-6), ateş de dahil olmak üzere, enfeksiyon ya da yaralanma ile ilişkili sistemik akut faz yanıtını aktive eder (140).

Tümör Nekroz Faktörü- α

Kaşektin, sitotoksin, makrofaj sitotoksik faktör, nekrozin ve hemorajik faktör gibi adlarla anılan TNF, tümör hücrelerinde hemorajik nekroza neden olan bir lenfotoksindir. α ve β olmak üzere iki formu bulunur. TNF- α , 157 aminoasit, TNF- β ise, 171 aminoasitten oluşur (149).

Tümör nekroz faktör alfa, immün ve inflamatuvar reaksiyonlar arasında önemli bir bağlantıdır. Kontrolsüz aşırı sitokin üretimiyle ciddi katabolik etkilere, doku hasarına ve ölüme neden olabilir. Lipid ve protein mobilizasyonunu sağlar ve iştahı bastırarak enerji dengesini düzenler. Kronik enfeksiyon ve neoplastik hastalık durumunda, anoreksi ile kilo kaybına katkıda bulunur (140). Antiviral, antiparazitik, lipolitik, glikojenolitik ve osteoklastik durumlarda rol alır ve bunların bir kısmını interferon gama ve IL-1 ile birlikte gerçekleştirir (149, 154). Etkisinin doz bağımlı olduğu, çalışmalar ile gösterilmiştir. Düşük dozlarda anoreksi, ateş, taşikardi, akut faz reaktanlarının artışı; yüksek dozlarda ise, sıvı retansiyonu, lenfopeni, bilinç kaybı, hipotansiyon, pulmoner ödem ve oligoüri oluşur (155, 156). Feldmann tarafından 'yangın alarmı' olarak adlandırılan TNF- α , düşük konsantrasyonda enfeksiyonlara karşı konak savunma mekanizmalarında rol alır. Yüksek konsantrasyonlarda ise, inflamasyon ve organ zedelenmesinden sorumlu tutulmaktadır. Örneğin sepsis ve septik şokta, kısa sürede oldukça yüksek miktarda TNF- α salınır. Hastalık durumunda TNF- α , IL-1 ve diğ er sitokinlerle birlikte proinflamatuvar sitokin olarak görev yapmaktadır. Sonuç olarak etkilenmiş doku ve organlarda doğal ve edinilmiş immünitinin yanıtı olarak TNF- α salınır (157).

Düşük konsantrasyonlarda TNF- α 'nın etkileri mikroorganizma ve tümörlere karşı inflamatuvar yanıtta kritik öneme sahiptirler. Yeterli miktarda TNF- α ortamda yok ise, organizma enfeksiyonu baskılamada başarısız olabilir. Düşük düzeyde lokal TNF- α , endotelial hücrelerden adezyon moleküllerinin ekspresyonu (inflamasyonun lokalize olduğu bölgede lökosit birikmesi), mikroorganizma ya da tümör hücrelerine karşı savaşmak için inflamatuvar lökositlerin aktivasyonu (özellikle nötrofiller, eozinofiller ve

mononükleer fagositler), mononükleer fagositler ve diğer hücrelerce sitokin (IL-1, IL-6, TNF'nin kendisi) sentezinin uyarılması ve virüslere karşı interferon benzeri koruyucu etki göstermektedir (149).

Orta düzeylerdeki konsantrasyonlarda TNF- α , bir endokrin faktör gibi davranarak, kan akımına katılır. Bu durumda IL-1 ile birlikte endojen bir pirojen gibi davranır. Mononükleer fagositler ve endotelial hücrelerden dolaşıma IL-1 ve IL-6 salgılanmasının uyarılması, IL-1 ve IL-6 ile karaciğerden akut faz proteinlerinin sentezinde artışa neden olması, koagülasyon sisteminin aktivasyonu ve TNF ile uyarılan iştah baskılanması gibi etkileri ortaya çıkar (149).

Gram negatif bakteriyel sepsiste TNF, yüksek konsantrasyonlarda üretilir ve septik şokta kritik önemi vardır. Çok yüksek konsantrasyonlarda ise, öldürücü etkileri ortaya çıkar. Miyokardiyal kontraktilitenin deprese edilmesi ve vasküler düz kas tonusu relaksasyonu ile, kan basıncı ve doku perfüzyonunda azalma, intravasküler tromboza bağlı olarak yaygın damar içi pıhtılaşma ve hipoglisemi gibi ciddi metabolik bozukluklar görülebilir (149).

İnterlökin-1

Birçok fonksiyonu TNF ile ortak olan IL-1, genel olarak toksik olmaması ile TNF'den ayrılır. IL-1 ailesinin IL-1 α , IL-1 β ve IL-1 reseptör antagonist (IL-1RA ya da IL-1 γ) olmak üzere aynı reseptör üzerinde etkili üç üyesi vardır. Stabil tetrahedral globüler proteinler olan IL-1 α ve IL-1 β agonist etkili olup, hücre membranında ya da ekstraselüler ortamda sentezlenir (149,158).

Doğal immünitede konak inflamatuvar yanıtına aracılık eden IL-1, ağırlıklı olarak makrofajlarda üretilir. Ayırt edilemeyecek kadar benzer biyolojik aktivite gösteren α ve β olmak üzere iki formu bulunur. Sitoplazmada prekürsör formun (proIL-1) proteolitik yıkımı ile IL-1'in olgun formu oluşur. IL-1 sentez ve salınımı normal koşullarda hücresel uyarı sonrasında gerçekleşir. Monositlerin lipopolisakkarit uyarısından sonra 30 dakika içinde intraselüler, 60 dakika içinde ekstraselüler IL-1 aktivitesi tespit edilir ve üç saat içinde ise, yüksek seviyelere ulaşır (149).

Düşük konsantrasyonlarda lokal inflamasyona aracılık ederek, mononükleer fagositler ve endotelial hücrelerden lökosit aktive edici kemokinlerin sentezini sağlar. Yüksek konsantrasyonlarda IL-1 kana difüze olup, TNF benzeri etkiler gösterir. Beyin, karaciğer, adrenal bez ve diğer organlarda endokrin bir hormon gibi davranıp, endojen pirojen etkiler gösterir. Ateş, hepatik akut faz protein sentezi ve kilo kaybına neden olur. T hücreler üzerine olan etkisi net olmasa dahi, hücre siklusunu etkilediği bilinmektedir. İmmünoinflamatuvar olsun olmasın, tüm hücreler IL-1'den etkilenmektedir (149).

2.2.2. İnterlökin-6

İnterlökin 6 ilk olarak 1986 yılında klonlanan ve son yıllarda önemi giderek artan bir sitokindir. Doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemleri üzerine olan etkileri yanında, sistemik etkileri açısından inflamatuvar hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır (151).

Dört α -helikal uzun zincir ailesine ait bir protein olan IL-6, pleotropik bir sitokindir. Lenfoid ve nonlenfoid birçok hücre başta olmak üzere, aktive T hücreler, fibroblastlar, makrofajlar ve B hücreleri tarafından üretilen bir lenfokindir. B hücrelerinden immünglobulin üretimini uyarır (149).

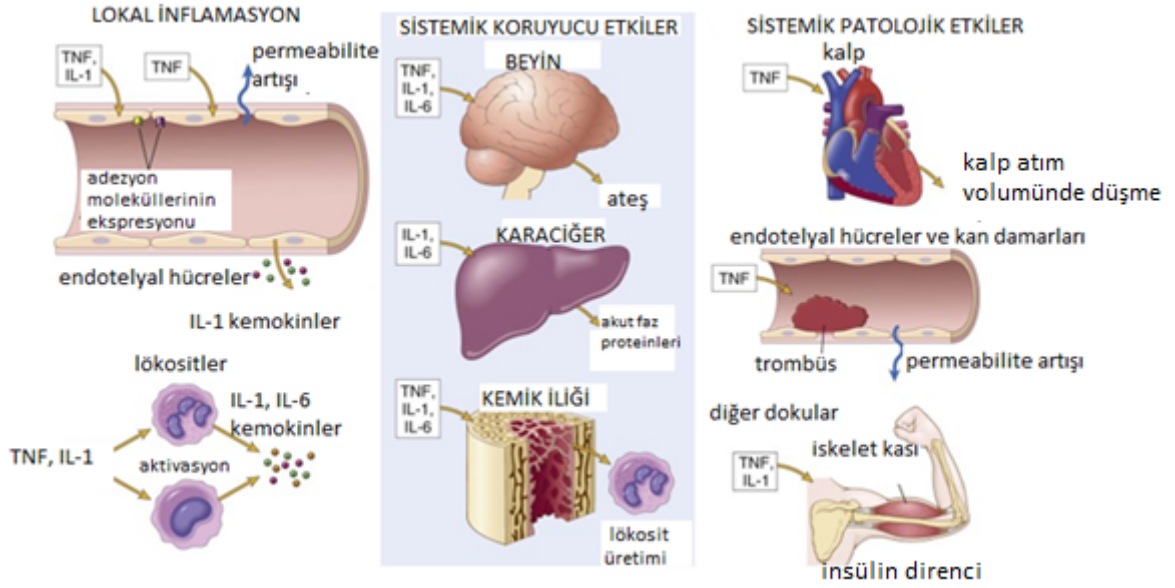
T ve B hücre fonksiyonu, Ig salgılanması, akut faz reaksiyonları ve hematopoez gibi birçok farklı biyolojik alanı etkiler. IL-6, IL-1 ve TNF- α gibi vücut savunmasında önemli bir yeri olan immünoinflamatuvar yanıtı düzenleyen sitokin kaskadının bir molekülüdür (150).

Proinflamatuvar ve aynı zamanda antiinflamatuvar bir sitokin gibi davranan IL-6, hepatositlerden akut faz yanıtında yer alan çeşitli plazma proteinlerinin sentezini indükler. Tunika mediadaki düz kas hücrelerinden üretilen IL-6 proinflamatuvar iken, IL-6'nın antiinflamatuvar rolü ise TNF- α ve IL-1 için inhibitör etkileri aracılığıyla sergilenir. IL-1 ve TNF- α gibi sitokin kaskadında yer alır ve enfeksiyona karşı immünoinflamatuvar yanıtı düzenler (150).

Antijen ya da mitojenle aktive B hücrelerinde farklılaşma ve büyümede etkili olan IL-6, Ig salgılanması, olgunlaşması ve artırılmasında yer alır. Mukozal IgA yanıtının indüklenmesi ve düzenlenmesinde önemli rolü vardır. Akut faz yanıtının ana indükleyicisi

olup, hepatositler CRP gibi akut faz proteinlerinin, kompleman komponentlerinin, haptogloblin, fibrinojen ve proteaz inhibitörlerinin sentezini sağlar. Akut faz yanıtında IL-1 ve TNF ile sinerjistik etki gösterir (150).

İnflamasyonda IL-1, IL-6 ve TNF- α ortak işlev göstermektedir. TNF ve IL-1'in her ikisi de, endotelial aktivasyon olarak adlandırılan bir değişimi indükleyerek endotele etki eder. TNF ve IL-1, endotelial adezyon moleküllerini artırır, lökositlerin endotele yapışmasını ve damarlardan geçişini sağlayarak lökosit aktivasyonunda kritik rol üstlenir. Sitokinler ve kemokinler, büyüme faktörleri ve eikosanoidler de dahil olmak üzere çeşitli mediyatörlerin üretiminde ve endotelin prokoagulan aktivitesinde artış ortaya çıkar. Ateş, lökositoz ve AFR'deki artış sistemik etkilerdir. Vücut sıcaklığındaki artış, beyin hipotalamus bölgesinde vasküler ve perivasküler hücrelerden üretilen prostaglandinlerin neden olduğu bir durumdur. Lipopolisakkarit (dış kaynaklı pirojenler) gibi bakteriyel ürünler, lökositleri uyatarak, IL-1, IL-6 ve TNF (endojen pirojenler) gibi sitokinleri artırır ve bu sitokinler de, araşidonik asiti prostaglandinlere dönüştüren enzimleri (siklooksijenazlar) aktive ederek ateş yanıtını oluşturur. AFR plazma proteini olup, çoğunlukla karaciğerde sentezlenir ve plazma konsantrasyonları iltihabi uyarılara verilecek tepkinin bir parçası olarak birkaç yüz kat artabilir. En tanınmış üç tanesi CRP, fibrinojen ve serum amiloid A (SAA)'dır. Bu moleküllerin hepatositlerde sentezi sitokinler, özellikle IL-6 (CRP ve fibrinojen için) ve IL-1 ya da TNF (SAA için) tarafından uyarılır. Lökositoz iltihaplanma reaksiyonlarının, özellikle de bakteriyel enfeksiyonlar tarafından indüklenen reaksiyonların ortak bir özelliğidir. Lökosit sayısı genelde 15.000-20.000 hücre/mL'ye yükselir; ancak nadiren çok yüksek (40.000-100.000 hücre/mL) düzeylere ulaşabilir. Lökositoz, öncelikle hücrelerin, kemik iliği postmitotik rezerv havuzundan hızla serbest bırakılması (TNF ve IL-1 dahil sitokinlerin neden olduğu) ile oluşur ve kandaki olgunlaşmamış nötrofil sayısındaki artış, sola kayma ile ilişkilidir. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda TNF ve IL-1 olmak üzere çok sayıda sitokin üretimi ortaya çıkar. TNF ve IL-1 gibi sitokinlerin yüksek kan seviyeleri, yaygın damar içi pıhtılaşması (trombüs oluşumu), hipotansif şok (kalp atım volümünde düşme) ve insülin direnci (hiperglisemi) dahil olmak üzere metabolik bozukluklar gibi çeşitli belirtilere neden olur (Şekil 2), (140).



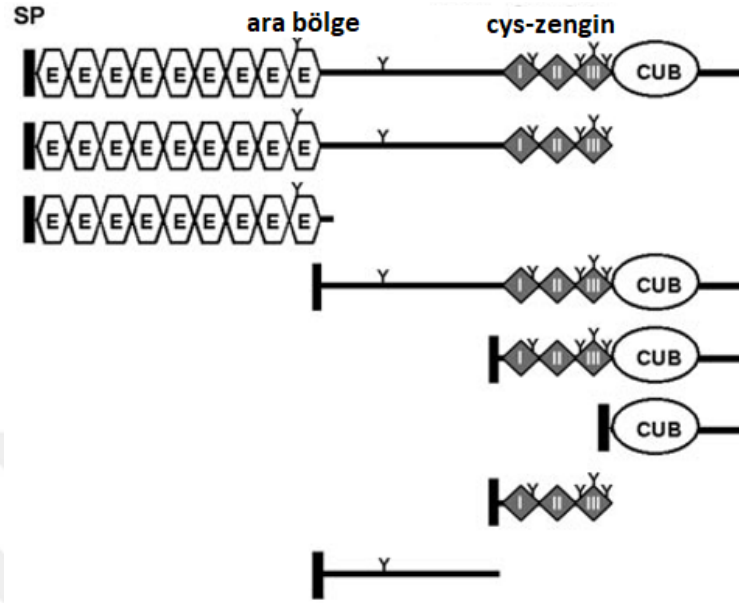
Şekil 2. İnflamasyonda sitokinlerin rolü (140) .

2.3. *Signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein (SCUBE)1 ve SCUBE2*

2.3.1. SCUBE ve Çeşitleri

Signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein (SCUBE)1 yeni tanımlanmış, salgılanabilen, erken embriyogenez süresince eksprese olan bir hücre yüzey proteindir. SCUBE1 evrimsel olarak korunmuş SCUBE gen ailesinin kurucu üyesidir. Bu protein N-terminal sinyal peptid (22 aminoasit) dizisini takip eden, dokuz adet, birbiri ardına düzenlenmiş EGF benzeri tekrarlar, büyük bir N glikolize ara bölge, üç sisteinden zengin tekrar motifleri ve C terminalinde bir CUB alanından oluşur. Bu genler proteinin etkili yapısında en az beş tanımlanabilen motifte, yaklaşık 1000 aminoasitle organize olmuş polipeptid molekülleri için kodlanmıştır (Şekil 3), (12, 13). Ancak etkisi ve biyolojik fonksiyonu hakkında bilinenler azdır. Bugüne kadar üç farklı izoformu memelilerde keşif sırasına göre klonlanmış ve SCUBE1, SCUBE2 ve SCUBE3 olarak adlandırılmıştır (14,15). SCUBE1, insanda sadece endotel hücreleri ve trombositlerde, SCUBE2 ise,

endotel hücreleri başta olmak üzere, çok sayıda hücrede tespit edilmiştir. Son zamanlarda tanımlanan SCUBE3, yalnızca kemik dokuda gösterilmiştir (16).



Şekil 3. SCUBE1'in moleküler analizi (13)

Erken embriyogenezde farelerde, SCUBE genleri bazı doku gruplarında açığa çıktığı gösterilmiştir. SCUBE genlerinin, gonadlar, merkezi sinir sistemi, dijital mezenşim ve fare embriyogenezi sırasında ekstremite tomurcukları dahil, gelişmekte olan çeşitli dokularda ağırlıklı olarak ekspresyonu gösterilmiştir. Bu proteinin, gelişim sürecinde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bunlar; gonadlar, santral sinir sistemi, dermomiyotom, mezenşim dokusu ve ekstremite tomurcuklarıdır. Embriyonik gelişime ek olarak, SCUBE1'in endotelium ve trombositlerde de eksprese olduğu gösterilmiştir (13, 159). SCUBE1'i sentezleyen gen fare genomunda kromozom 15'te haritalanmış iken, insan genomunda 22q13 sentetik bölgesinde izole edilerek gösterilmiştir (14).

Endotel hücrelerinde SCUBE1 ve SCUBE2, stabil oligomerler olarak hücre yüzeyinde görülen glikoproteinler olarak salgılanırlar. Endotel aktivasyonu (örneğin TNF- α ve IL-1 ile) sonucu bu iki proteinin ekspresyonu, hızla 'down' regüle olur. (16). Aktive olmuş trombositlerin güçlü inflamasyon, proliferasyon ve mitojenik etkileri olup, bunu birçok farklı mekanizma ile üstlenirler. Bu etkilere neden olacak substratları mikroçevrelerine salgılayarak, vasküler ve doku onarımında önemli işlev görürler (160). SCUBE1 inaktive trombositlerin alfa granülleri içinde depolanır. Trombin aktivasyonunu

takiben trombosit yüzeyine transloke olur (161). Bu nedenle SCUBE1 ve SCUBE2 vasküler endotelden eksprese olan, inflamasyon ve trombozda önemli rol oynayan, insan gen ailesinden salgılanarak ortaya çıkan proteinler olarak tanımlanmaktadır (162).

Endotel hasarı ile trombotik olaylar arasında bilinen bir ilişki vardır. SCUBE1 ekspresyonu, in situ hibridizasyon kullanılarak incelenen tüm organların arter, ven ve kılcal damar endotelinde gösterilmiştir. Her tür ve boyutta kan damarını tutabilen kronik, inflamatuvar ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu bilinen Behçet hastalarında yapılan bir çalışmada serum SCUBE1 düzeylerinde artış gözlenmiştir. Bu durum, SCUBE1'in esasen trombositlerde ve endotel hücrelerinde bulunan bir hücre yüzey proteini olduğu gerçeği ile açıklanabilir (163, 164).

2.3.2. SCUBE ve İnflamasyon

Hücre yüzeyinden salgılanan bir glikoprotein olan SCUBE'nin, kanlanması fazla olan dokularda, osteoblast ve kemiklerde yüksek oranda eksprese olduğu, hipoksi ve inflamasyon gibi anjiogenez ilişkili mikroçevrede 'up' regüle olabildiği tespit edilmiştir. Aynı zamanda, hipoksi ve inflamasyon ilişkili hastalık durumlarında da saptanmıştır (162).

İnflamatuvar uyaranlara SCUBE1 ve SCUBE2 dinamik yanıt verir. İn vivo yapılan bir çalışmada, lipopolisakkarit enjeksiyonu ile erken dönemde, SCUBE1 ve SCUBE2 ekspresyonu en düşük düzeye inerken, iyileşme döneminde normal düzeylere ulaştığı gösterilmiştir (162).

Ulusoy ve ark. (165) tarafından yapılan, hemodiyaliz hastalarının plazma SCUBE1 düzeylerinin, sağlıklı kişiler ile karşılaştırıldığı çalışmada; hemodiyaliz hastalarında SCUBE1 düzeylerinin daha yüksek olduğu, hemodiyalizden sonra bakılan SCUBE1 düzeylerinin ise, hemodiyaliz öncesine göre arttığı tespit edilmiştir. Mentşe ve ark. (166)'nın yaptığı başka bir çalışmada ise, Kırım Kongo Kanamalı ateşi (KKKA)'nde, kene kaynaklı bir virüs olan Nairovirüs'ün hedef aldığı mononükleer fagositer sistem ve endotel hücrelerinin hasarı sonucu, SCUBE1 düzeylerinin KKKA olan hastalarda, daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ve sonuç olarak yüksek SCUBE1 seviyelerinin KKKA için bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür.

İskemik olaylarda SCUBE'nin rolünü araştıran çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Akut iskemik inmede SCUBE1'in tanısal değerini araştıran bir çalışmada, 30 olguda plazma SCUBE1 düzeylerinin değişmediği görülmüştür; bu nedenle iskemik inme hastalarının erken tanısı için bir biyobelirteç olamayacağı sonucuna varılmıştır (167). Dai ve ark. (161) SCUBE1 düzeyinin akut koroner sendrom ve akut iskemik inmede, iskemik semptomların başlamasından itibaren altı saat içinde pozitifleştiğini, duyarlılığının düşük olduğunu, bununla birlikte tromboz hastalıklarında iyi bir belirteç olduğunu bildirmiştir. Türkmen ve ark. (168) SCUBE1 düzeyinin akut mezenter iskemide iki saat içinde artmaya başladığını ve akut mezenter hastalıklarının erken tanısında bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ifade etmiştir. Deneysel olarak testis torsiyonunda SCUBE1 proteininin potansiyel tanı değerini araştırmak için yapılan randomize, kontrollü bir çalışmada, histopatolojik skorlar ile SCUBE1 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiştir. Testiküler iskemiye bağlı doku hasarında, trombosit aktivasyonu önemli bir rol oynayabileceği gibi, testis torsiyonunda, plazma SCUBE1 lmnn tanı, tedavi ya da prognozu belirlemede değerli olabileceği bildirilmiştir (169). Dirican ve ark. (170) nın, pulmoner emboli tanısı alan hastalarda yaptıkları bir çalışmada ise, serum SCUBE1 düzeylerinin arttığını, çalışılan hasta popülasyonu için duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olduğunu ve tanısal biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur.

Gastrik kanser tanısındaki SCUBE1 düzeylerinin öneminin araştırıldığı bir retrospektif çalışmada, gastrik kanserli hastalarda SCUBE1 düzeyleri yüksek bulunmuş ve bu sonuçlara göre, SCUBE1'in ilerleyen dönemlerde gastrik kanser için umut verici bir biyomarker olabileceği üzerinde durulmuştur (171). SCUBE2'nin ise çeşitli kanser türleri ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Cheng ve ark. (172) SCUBE2'nin meme kanseri hücreleri üzerindeki tümör süpresör etkisini kanıtlamıştır. Lin ve ark. (173) SCUBE2'nin meme kanserinde hücre gn engelleyerek bir tümör baskılayıcı olarak görev yaptığı konusunda benzer bir sonuç bildirtmiştir. Kolorektal kanserde, SCUBE2'nin kolorektal kanser hücrelerinde proliferasyon, g ve invazyon üzerinde inhibe edici etkileri olması nedeniyle önemli bir protein olduğu öne sürülmüştür (174). SCUBE2'nin glioma üzerinde etkisini ve ilgili mekanizmaları araştıran başka bir çalışmada, SCUBE2'nin glioma dokusunda ve hücrelerinde düşük düzeyde eksprese olduğunu ve aşırı ekspresyonunun, glioma hücre proliferasyonu, g ve invazyonunu engellediği gösterilmiştir (175).

2.3.3. Romatolojik Hastalıklar ve Vaskülitlerde SCUBE'nin Yeri

Vaskülit, kan damarı duvarının iltihabıdır. Klinik semptomları çok çeşitli olup, birincil ya da altta yatan bir hastalığa ikincil görülebilir. Herhangi bir organ ya da dokuda bulunan her türden kan damarı etkilenebilir. Vaskülit tanısı konan hastalarda inflamasyonun bir sonucu olarak ateş, cilt lezyonları, laboratuvar bulguları ve sistemik semptomları ile karşımıza çıkmaktadır (5).

Vasküler endotel hücreleri, anjiogenezis, inflamasyon, kanser metastazı ve vasküler hastalıklar gibi çeşitli patofizyolojik süreçlerde SCUBE1 ve SCUBE2 anahtar rol oynar. SCUBE1 mRNA karaciğer, böbrek, akciğer, dalak ve beyin gibi çok sayıda vaskülarize dokularda bulunur ve in situ hibridizasyon ile vasküler endotel hücrelerinde eksprese edilir. SCUBE1, oligomerler oluşturabilen ve hücre yüzeyinden salgılanabilen bir glikoproteindir. SCUBE2 vasküler endotel hücrelerinde ve diğer hücre tiplerinde eksprese edilen, bir hücre yüzeyi proteindir. SCUBE1 ve SCUBE2, in vitro olarak IL-1 β ve TNF- α verilmesi ve in vivo lipopolisakarid enjeksiyonundan sonra vasküler endotel hücrelerinde erken dönemde en düşük seviyeye inerken, iyileşme döneminde normal düzeylere ulaşır. Akut koroner sendromlar ve akut iskemik inme gibi endotel üzerinde etkili olan hastalıklarda artmış SCUBE1 seviyeleri bildirilmiştir. Bu sonuçlar SCUBE1 ve SCUBE2 vasküler endotelde eksprese olup, inflamasyon ve trombozda önemli rol oynayabileceğini göstermiştir (161, 162).

Orem ve ark. (163)'nin yaptıkları bir çalışmada, Behçet hastalarında, hastalığın aktif ve pasif dönemlerinde SCUBE1, CRP ve ESR düzeyleri, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve bu sonucun gelişen inflamatuvar süreç, endotel hasarı ve hastalığın patogenezinde rol oynayan trombotik aktivasyon ile ilişkili olduğu; SCUBE1'in de CRP ve ESR'ye benzer şekilde, Behçet hastalığı için spesifik olmayan biyokimyasal bir biyolojik belirteç ve hastalık aktivitesinin iyi bir göstergesi olabileceği ifade edilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Ocak 2016 ve Mayıs 2017 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvurup, Ankara 2008 tanı ölçütlerine göre IgAV tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi (97). Son üç ay içinde steroid ya da SOAİİ kullanımı olan hastalar ise çalışma dışı bırakıldı. Hastaların başvuru anındaki yaş (desimal yaş olarak), cinsiyet, klinik bulguları ve laboratuvar bulgularından, ESH, CRP, beyaz küre ve trombosit sayısı kaydedildi. Etik kurul onayı alındıktan sonra, hastanemiz Çocuk Romatolojisi Polikliniği'ne atak anında başvuran, 1-17 yaş arası, başvuru öncesinde SOAİİ ya da steroid tedavisi kullanmamış olan, 25 hastadan (akut dönemde ve hastalığın akut evresi sonlandıktan yaklaşık üç ay sonra) ve kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyeti uyumlu, aile öyküsünde romatolojik hastalık bulunmayan, Sağlam Çocuk Polikliniği'ne başvuran, sağlıklı, 25 çocuktan birer adet sarı kapaklı jelli tüpe kan alındı. Atak anında başvuran hastalardan SOAİİ ya da steroid tedavisi alanlar çalışma dışı bırakıldı. Hasta ve kontrol grubundan, çalışmaya katılanlardan onam alındı (Ek 1). Çalışmaya katılma için rıza göstermeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci grupta yalnız cilt ve eklem tutulumu olanlar yer alırken, ikinci grupta yalnız cilt ve diğer sistem tutulumu olanlar ya da cilt ve eklem tutulumuna eşlik eden diğer sistem tutulumu olanlar yer aldı.

İnterlökin-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 ölçümleri için jelli 'vacutainer' biyokimya tüplerine 5-6 mL kan örneği alındıktan sonra, oda sıcaklığında 20 dakika bekletilerek pıhtılaşmaları sağlandı. Kan örnekleri Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda 1800xg'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası serum kısımları dikkatlice kapaklı küçük tüplere aktarıldı ve çalışılincaya kadar -80°C'de saklandı. Analizlerde *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)* yöntemine göre ölçüm yapan kitler kullanıldı.

Hastalık ciddiyet puanlaması, hastaların klinik ve laboratuvar bulgularına göre yapıldı (176). Eklem tutulumunun puanlamasında; artriti olmayan, artralji kliniği ile başvuran hastalara bir puan, şiddetli ağrısı olmayıp, artriti olan hastalara iki puan, artrit ile

birlikte şiddetli ağrısı olan hastalara ise üç puan verildi. GİS puanlamasında; hafif karın ağrısı ve dışkıda gizli kan pozitifliğine bir puan, şiddetli karın ağrısına iki puan, melena ya da hematemezi olan hastalara ise üç puan verildi. Böbrek bulgularının puanlanmasında ise, mikroskopik hematüri ya da hafif proteinüriye bir puan, nefrotik sınırdan olmayan ciddi proteinüriye iki puan, nefritik ya da nefrotik sendrom kliniğine ise üç puan verildi. Hastalık şiddetini değerlendirmek için kullanılan puanlama sistemi Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13. İmmünglobülin A vaskülitli hastaların ciddiyet puanlaması

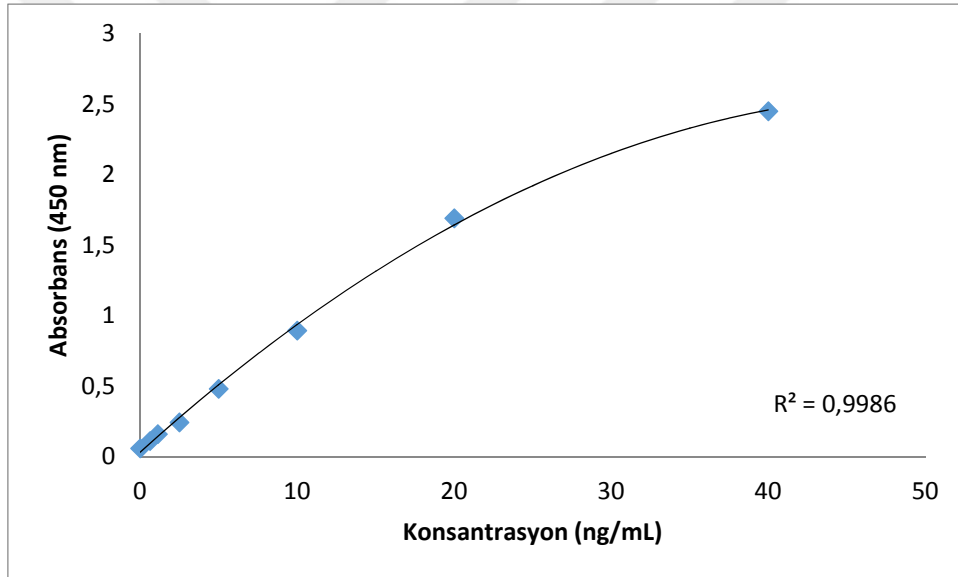
Organ tutulumu	Tutulmuş derecesi
Eklem	0- yakınma yok
	1- hafif şiddette ağrı ya da hafif derecede şişlik
	2- orta şiddette ağrı ya da orta derecede şişlik
	3- şiddetli ağrı ya da ciddi şişlik
Gastrointestinal sistem	0- yakınma yok
	1- hafif şiddette ağrı ya da (1+) dışkıda gizli kan
	2- orta şiddette ağrı ya da (2+)/(3+) dışkıda gizli kan
	3- şiddetli ağrı ve melena
Böbrek	0- proteinüri ya da hematüri yok
	1- proteinüri (1+) ya da hematüri (1+)
	2- proteinüri (2+/3+) ya da hematüri (2+/3+)
	3- proteinüri (>3+) ya da hematüri (>3+)

Hastalar başvuru dönemindeki laboratuvar bulgularında beyaz küre sayısının yaşa göre normal değerlerin üzerinde olması lökositoz olarak kabul edildi (177). ESH için 30 mm/sa'nin ve CRP düzeyi için 0,5 mg/dL'in üzerindeki değerler, yüksek olarak kabul edilirken, trombosit sayısının 400.000/ μ L üzerindeki değerleri, trombositoz olarak kabul edildi.

3.2. Laboratuvar Çalışmaları

SCUBE1 Düzeylerinin Belirlenmesi

Serum örneklerindeki SCUBE1 düzeyleri, üretici firmanın önerileri doğrultusunda ELISA kiti (Elabscience, Cat No: E-EL-H5405, Wuhan, China) kullanılarak belirlendi. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi: Örnek ve standart absorbansları mikroplyet okuyucu spektrofotometrede (*Versamax, Molecular Devices, California, USA*) 450nm dalga boyunda okundu. Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (Şekil 4). Örneklerdeki SCUBE1 düzeyleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/mL cinsinden verildi. Bu yöntemin tayin içi tekrarlanabilirliği %6,4 (%CV) olarak bulundu.

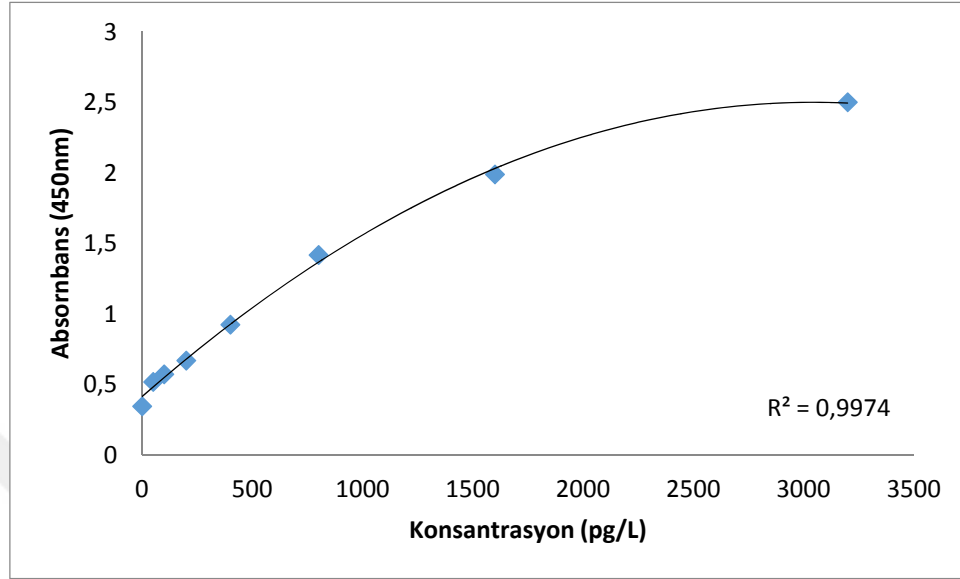


Şekil 4. SCUBE1 ölçümünde kullanılan standart grafiği

SCUBE2 Düzeylerinin Belirlenmesi

Serum örneklerinde SCUBE2 düzeyi, üretici firmanın önerileri doğrultusunda ELISA kiti (YLBiont, Cat:YLA3733HU, Shanghai, China) kullanılarak belirlendi. Örnek ve standart absorbansları mikroplyet okuyucu spektrofotometrede (*Versamax, Molecular Devices, California, USA*) 450nm dalga boyunda okundu. Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (Şekil 5). Örneklerdeki SCUBE2 düzeyleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar pg/L

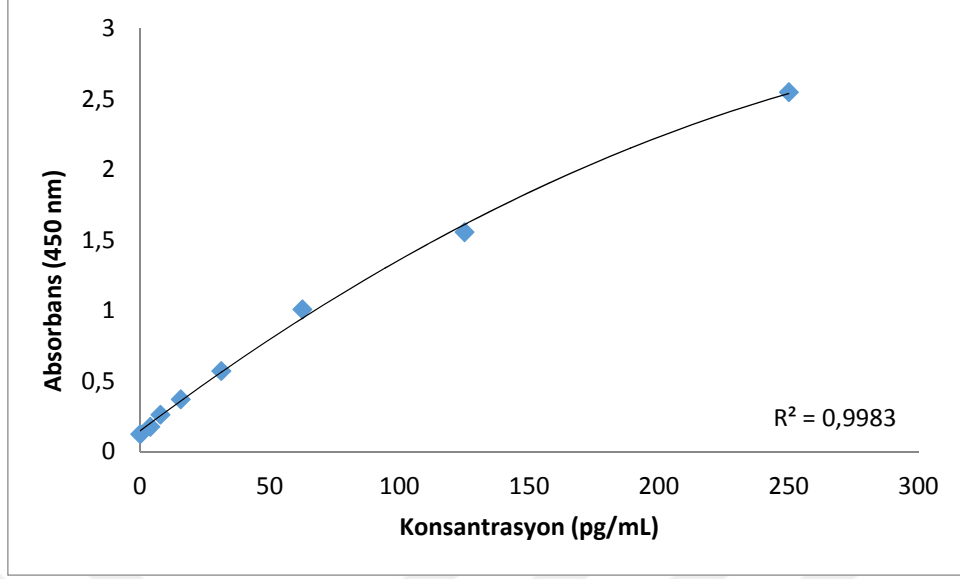
cinsinden verildi. Bu yönteminin intra-assay dağılımının güvenilirliği <%8 ve inter-assay dağılımının güvenilirliği <%10 olarak bulundu.



Şekil 5. SCUBE2 ölçümünde kullanılan standart grafiği

IL-1 Düzeylerinin Belirlenmesi

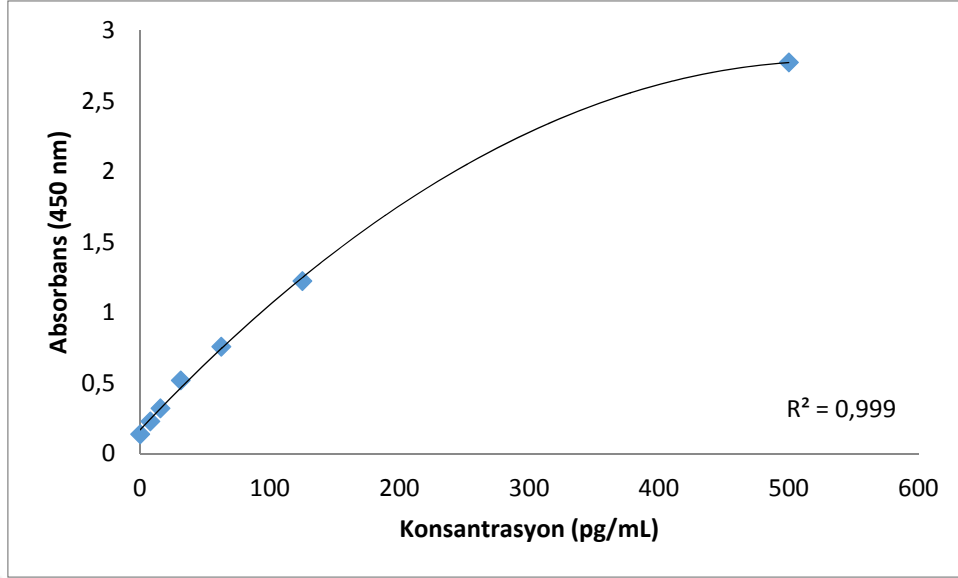
Serum örneklerindeki IL-1 seviyeleri, üretici firmanın önerileri doğrultusunda ELISA kiti (Elabscience, Cat No: E-EL-H0088, Wuhan, China) kullanılarak belirlendi. Örnek ve standart absorbansları mikroyok okuyucu spektrofotometrede (*Versamax, Molecular Devices, California, USA*) 450nm dalga boyunda okundu. Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (Şekil 6). Örneklerdeki IL-1 düzeyleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/mL cinsinden verildi. Bu yöntemin tayin içi tekrarlanabilirliği %6,0 (%CV) olarak bulundu.



Şekil 6. IL-1 ölçümünde kullanılan standart grafiği

IL-6 Düzeylerinin Belirlenmesi

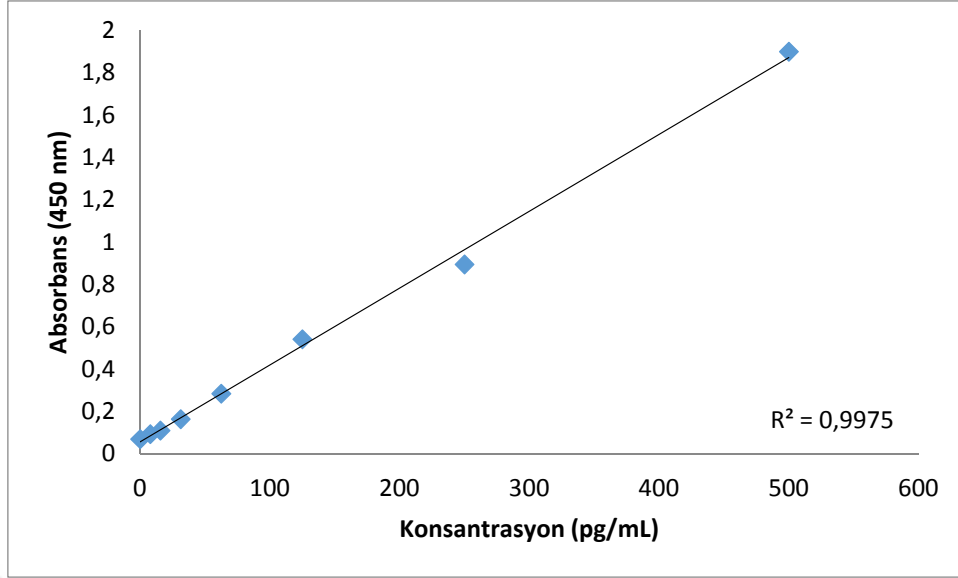
Serum örneklerindeki IL-6 düzeyleri, üretici firmanın önerileri doğrultusunda ELISA kiti (Elabscience, Cat No: E-EL-H0102, Wuhan, China) kullanılarak belirlendi. Örnek ve standart absorbansları mikroyokuyucu spektrofotometrede (*Versamax, Molecular Devices, California, USA*) 450nm dalga boyunda okundu. Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (Şekil 7). Örneklerdeki IL-6 düzeyleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/mL cinsinden verildi. Bu yöntemin tayin içi tekrarlanabilirliği %5,5 (%CV) olarak bulundu.



Şekil 7. IL-6 ölçümünde kullanılan standart grafiği

TNF- α Düzeylerinin Belirlenmesi

Serum örneklerindeki TNF- α düzeyleri, üretici firmanın önerileri doğrultusunda ELISA kiti (Elabscience, Cat No: E-EL-H0109, Wuhan, China) kullanılarak belirlendi. Örnek ve standart absorbansları mikroyokuyucu spektrofotometrede (*Versamax, Molecular Devices, California, USA*) 450nm dalga boyunda okundu. Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (Şekil 8). Örneklerdeki TNF- α düzeyleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/mL cinsinden verildi.



Şekil 8. TNF- α ölçümünde kullanılan standart grafiği

3.3. İstatiksel Yöntem

İstatistiksel analizler, sosyal bilimler için istatistik paket programı (*SPSS Statistical Package for the Social Sciences, IBM, 23. sürüm, Şikago, ABD*) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ‘ortalama \pm standart sapma’ olarak ifade edildi. Veri setindeki sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu ölçmek için küçük örneklemelerde daha iyi sonuçlar veren ‘*Shapiro-Wilk*’ testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren bağımlı sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ‘bağımlı gruplar için t testi’, bağımsız sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ‘bağımsız gruplar için t testi’ kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen bağımlı sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ‘*Wilcoxon*’ işaretli sıra testi, bağımsız sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ‘*Mann Whitney U*’ testi kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenler arasındaki ilişki ‘*Spearman*’ sıra korelasyon testi ile incelendi. Elde edilen p değerinin 0,05’in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmamız, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (Onay no: 2015/191) alındıktan sonra, Helsinki Deklarasyonu kurallarına uygun olarak, üniversitemiz Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP No: TTU2016-5643) desteği ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya, IgAV tanısı alan, yaşları üç ile 17 yıl arasında değişen, 13 (%50)'ü erkek, 13 (%50)'ü kız olmak üzere, toplam 26 hasta alındı. Yaş ortalaması $7,20 \pm 3,33$ yıl idi. Sistem tutulumları değerlendirildiğinde, hastaların hepsinde cilt tutulumu vardı. Hastaların 23 (%88,4)'ünde eklem tutulumu, yedi (%26,9)'sinde GİS, beş (%19,2)'inde böbrek tutulumu ve üç (%11,5)'ünde ise testis tutulumu izlendi. Yedi hastada (%26,9) GİS tutulumu ile birlikte eklem tutulumu, üç (%11,5) hastada böbrek tutulumu ile eklem tutulumu birlikte izlenirken, bir (%3,8) hastada GİS ve böbrek tutulumu ve başka bir hastada (%3,8) ise, testis ve GİS tutulumu birlikteliği izlendi. Yaş ve cinsiyeti hasta grubu ile uyumlu olan, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması $7,15 \pm 3,34$ yıl idi.

Hastaların klinik bulguları incelendiğinde, eklem tutulumu olan hastaların hepsinde artralji ve yedi (%26,9) hastada ise, artrit olduğu gözlemlendi. GİS tutulumu olan yedi hastanın hepsinde dışkıda gizli kan pozitifliği izlenirken, dokuz (%34,6) hastada karın ağrısı ve beş (%19,2) hastada ise, bulantı ve kusma yakınması vardı. Böbrek tutulumu beş (%19,2) hastada var idi. Testis tutulumu olan üç (%11,5) hastada , testiste şişlik ve ağrı yakınması vardı. Çalışmaya dahil edilen hastalar içerisinde ciddi GİS tutulumu, makroskobik hematüri, nefrotik ya da nefritik sendrom kliniği ile başvuran hasta yoktu.

Laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde, böbrek tutulumu olan hastaların beşinde (%19,2) mikroskobik hematüri, üçünde (%11,5) ise, proteinüri izlendi. Böbrek fonksiyon testleri tüm hastalarda normaldi. Bir (%3,8) hastada lökositoz, dört (%15,3) hastada trombositoz olduğu tespit edildi. Hastaların 15 (%57,6)'inde CRP pozitifliği ve üç (%11,5)'ünde ise ESH yüksekliği vardı.

Hastaların demografik bilgileri, sistem tutulumları, klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 14'de özetlendi.

Tablo 14. IgAV hastalarının demografik bilgileri, sistem tutulumları, klinik ve laboratuvar bulguları

Demografik özellikler	Hasta sayısı n (%)
Yaş (yıl, Ort.±SD)	7,2±3,3
Erkek	13 (50)
Kız	13 (50)
Sistem tutulumları	
Eklemler	23 (88,4)
GİS	7 (26,9)
Böbrek	5 (19,2)
Testis	3 (11,5)
Klinik bulguları	
Artralji	24 (92,3)
Artrit	7 (26,9)
Karın ağrısı	7 (26,9)
Bulantı ve kusma	5 (19,2)
Testiste şişlik ve ağrı	3 (11,5)
Laboratuvar bulguları	
Mikroskopik hematüri	5 (19,2)
Proteinüri	3 (11,5)
Beyaz küre ($\times 10^3/\mu\text{L}$, Ort.±SD)	9,8±3,3
Trombosit sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$, Ort.±SD)	342±100
CRP (mg/dL, Ort.±SD)	1,36±1,99
ESH (mm/sa, Ort.±SD)	16,69±13,19

IgAV: İmmünglobülin A vaskülit, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon, n=Hasta sayısı, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

Yalnız cilt ve eklem tutulumu olanlar (Grup 1) ile yalnız cilt ve diğer sistem tutulumu olanlar ya da cilt ve eklem tutulumuna eşlik eden diğer sistem tutulumu olanlar (Grup 2), CRP düzeyi, ESH, beyaz küre ve trombosit sayısına göre Tablo 15'de karşılaştırıldı. Bu değerler yönünden, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,50$; $p=0,69$; $p=0,41$; $p=0,83$).

Tablo 15. IgAV hastalarında, Grup 1 ve Grup 2'nin, laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Grup 1 (n=14) Ort.±SD (Sınırlar)	Grup 2 (n=12) Ort.±SD (Sınırlar)	p değeri
Beyaz küre ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	9,33±2,94 (5,50-14,79)	10,44±3,82 (5,10-15,80)	0,41
CRP (mg/dL)	1,05±1,59 (0,13-6,33)	1,71±2,40 (0,02-8,52)	0,50
ESH (mm/sa)	18,64±16,02 (2,00-53,00)	14,41±9,01 (2,00-30,00)	0,69
Trombosit sayısı ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	327,7±622,6 (239,0-455,0)	359,0±133,7 (238,0-639,0)	0,83

IgAV: İmmünglobülin A vaskülit, n=Hasta sayısı, Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

İnterlökin-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin, hastalığın aktif ve iyileşme dönemi arasındaki ilişki Tablo 16'da gösterildi. IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin, hastalığın aktif ve iyileşme dönemleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (sırasıyla p=0,014; p=0,21; p=0,65; p=0,2). IL-1 düzeyi, hastalığın aktif döneminde, iyileşme dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p=0,03).

Tablo 16. IgAV hastalarında IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin, aktif dönem ve iyileşme döneminde karşılaştırılması

	Aktif dönem (n=26) Ort.±SD (Sınırlar)	İyileşme dönemi (n=26) Ort.±SD (Sınırlar)	p değeri
IL-1	40,80±32,97 (9,64-139,17)	30,03±48,12 (0,01-224,47)	0,03
IL-6	60,87±74,48 (9,93-329,83)	50,60±92,30 (0,02-354,39)	0,14
TNF- α	22,04±25,09 (0,14-111,18)	17,64±24,23 (0,06-98,41)	0,21
SCUBE1	7,90±4,31 (3,04-18,05)	8,15±5,28 (0,00-24,50)	0,65
SCUBE2	678,49±593,39 (107,27-2575,4)	601,19±628,31 (92,22-2397,31)	0,20

IgAV: İmmünglobülin A vaskülit, IL: İnterlökin, TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , SCUBE: Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein, n=hasta sayısı, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon

Daha ciddi hastalık kliniğine sahip; ciddiyet puanı iki ve üzerinde olan hastaların, aktif ve iyileşme dönemindeki IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri arasındaki ilişki karşılaştırıldı (Tablo 17). IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin, ciddiyet puanı iki ve üzerinde olan hastalarda, hastalığın aktif ve iyileşme

dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla p=0,36; p=0,63; p=0,24; p=0,39; p=0,47).

Tablo 17. Ciddiyet puanı iki ve üzerinde olan, IgAV hastalarının aktif ve iyileşme döneminde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin karşılaştırılması

	Aktif dönem (n=14) Ort. \pm SD (Sınırlar)	İyileşme dönemi (n=14) Ort. \pm SD (Sınırlar)	p değeri
IL-1	34,81 \pm 27,00 (9,64-101,34)	37,08 \pm 58,25 (2,71-224,47)	0,36
IL-6	42,34 \pm 34,46 (9,93-119,27)	53,44 \pm 89,07 (2,15-344,44)	0,63
TNF- α	21,27 \pm 22,60 (0,14-67,58)	13,77 \pm 18,46 (0,17-51,02)	0,24
SCUBE1	8,03 \pm 4,91 (3,04-18,05)	7,35 \pm 4,75(0,00-18,33)	0,39
SCUBE2	808,64 \pm 739,30 (107,27-2575,40)	714,11 \pm 764,41(96,22-2397,21)	0,47

IgAV: İmmünglobülin A vaskülit, IL: İnterlökin, TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , SCUBE: Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein, n=hasta sayısı, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon

Grup 1-IgAV'li hastaların aktif ve iyileşme döneminde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 18'de gösterildi. Grup 1 hastalarda, bu değerler yönünden aktif ve iyileşme dönemleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla p=0,19; p=0,43; p=0,68; p=0,36; p=0,97).

Tablo 18. Grup 1-IgAV hastalarının aktif ve iyileşme döneminde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin karşılaştırılması

	Aktif dönem (n=14) Ort. \pm SD (Sınırlar)	İyileşme dönemi (n=14) Ort. \pm SD (Sınırlar)	p değeri
IL-1	47,87 \pm 36,22 (17,62-139,17)	39,15 \pm 62,97 (0,38-224,47)	0,19
IL-6	78,82 \pm 94,13 (18,08-329,83)	71,15 \pm 121,40 (0,48-354,39)	0,43
TNF- α	25,54 \pm 30,33 (0,14-111,18)	22,81 \pm 29,02 (0,60-98,41)	0,68
SCUBE1	7,35 \pm 4,07 (3,34-15,92)	6,90 \pm 5,81 (0,00-24,50)	0,36
SCUBE2	624,71 \pm 423,82 (107,27-1491,62)	679,84 \pm 632,14 (96,22-2383,60)	0,97

IgAV: İmmünglobülin A vaskülit, IL: İnterlökin, TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , SCUBE: Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein, n=hasta sayısı, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon

Grup 2-IgAV'li hastaların, aktif ve iyileşme döneminde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri Tablo 19'da gösterildi. Grup 2 hastalarda bu değerler

yönünden aktif ve iyileşme dönemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla p=0,09; p= 0,2; p=0,13; p=0,06; p=0,11).

Tablo 19. Grup 2-IgAV hastalarının aktif ve iyileşme döneminde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin karşılaştırılması

	Aktif dönem (n=12) Ort. \pm SD (Sınırlar)	İyileşme dönemi (n=12) Ort. \pm SD (Sınırlar)	p değeri
IL-1	32,56 \pm 27,98 (9,64-101,34)	19,38 \pm 18,63 (0,01-59,97)	0,09
IL-6	39,93 \pm 35,31 (9,93-119,27)	26,61 \pm 27,95 (0,20-90,90)	0,20
TNF- α	18,73 \pm 17,80 (0,25-56,43)	11,61 \pm 16,27 (0,17-51,02)	0,13
SCUBE1	8,55 \pm 4,67 (3,04-18,05)	9,60 \pm 4,39 (3,84-18,33)	0,06
SCUBE2	741,23 \pm 761,57 (185,50-2575,40)	509,29 \pm 638,64 (92,22-2397,21)	0,11

IgAV: İmmünglobülin A vaskülit, IL: İnterlökin, TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , SCUBE: Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein, n=hasta sayısı, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon

İmmünglobülin A vaskülit hastalarının, aktif dönemde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin, Grup 1 ve Grup 2 ile ilişkisi Tablo 20’de gösterildi. IgAV’li hastaların aktif dönemde, Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla p=0,13; p=0,32; p=0,58; p=0,57; p=0,57).

Tablo 20. IgAV hastalarının aktif dönemde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin, Grup 1 ve Grup 2 ile ilişkisi

	Grup 1 (n=14) Ort. \pm SD (Sınırlar)	Grup 2 (n=12) Ort. \pm SD (Sınırlar)	p değeri
IL-1	47,87 \pm 36,22 (17,62-139,17)	32,56 \pm 27,98 (9,64-101,34)	0,13
IL-6	78,82 \pm 94,13 (18,08-329,83)	39,93 \pm 35,31 (9,93-119,27)	0,32
TNF- α	25,54 \pm 30,33 (0,14-111,18)	18,73 \pm 17,80 (0,25-56,43)	0,58
SCUBE1	7,35 \pm 4,07 (3,34-15,92)	8,55 \pm 4,67 (3,04-18,05)	0,57
SCUBE2	624,71 \pm 423,82 (107,27-1491,62)	741,23 \pm 761,57 (185,50-2575,40)	0,57

IgAV: İmmünglobülin A vaskülit, IL: İnterlökin, TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , SCUBE: Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein, n=hasta sayısı, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon

Hastaların, aktif dönemindeki IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri, CRP düzeyine göre karşılaştırıldı (Tablo 21). Bu değerler yönünden CRP yüksekliği olan

hastaların, CRP'si normal olan hastalarla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (sırasıyla p=0,22; p=0,22; p=0,43; p=0,58; p=0,33).

Tablo 21. IgAV hastalarının aktif dönemde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin, CRP ile ilişkisi

	CRP'si yüksek olan (n=15) Ort. \pm SD (Sınırlar)	CRP'si normal olan (n=11) Ort. \pm SD (Sınırlar)	p değeri
IL-1	44,42 \pm 30,81 (10,70-101,34)	35,87 \pm 36,65 (9,64-139,17)	0,22
IL-6	62,83 \pm 62,24 (9,93-245,33)	58,20 \pm 91,82 (11,87-329,83)	0,22
TNF- α	18,23 \pm 18,10 (0,14-67,58)	28,08 \pm 32,46 (0,25-111,18)	0,43
SCUBE1	8,19 \pm 4,40 (3,46-18,05)	7,51 \pm 4,36 (3,04-15,92)	0,58
SCUBE2	632,79 \pm 533,28 (216,85-1770,46)	740,80 \pm 689,00 (107,27-2575,40)	0,33

IgAV: İmmünglobülin A vaskülit, IL: İnterlökin, TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , SCUBE: Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein, CRP: C-reaktif protein, n=hasta sayısı, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon

Hastaların aktif dönemdeki IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri, ESH yüksekliğine göre Tablo 22'de karşılaştırıldı. Bu değerler yönünden ESH'si yüksek olan ve normal olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (sırasıyla p=0,11; p=0,11; p=0,65; p=0,49; p=0,21).

Tablo 22. IgAV hastalarının aktif dönemde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin, ESH ile ilişkisi

	ESH'si yüksek olan (n=3) Ort. \pm SD (Sınırlar)	ESH'si normal olan (n=23) Ort. \pm SD (Sınırlar)	p değeri
IL-1	55,27 \pm 37,32 (32,94-98,37)	38,91 \pm 32,81 (9,64-139,17)	0,11
IL-6	106,45 \pm 120,27 (36,09-245,33)	54,92 \pm 68,33 (9,93-329,83)	0,11
TNF- α	20,08 \pm 9,03 (10,14-27,79)	22,70 \pm 26,60 (0,14-111,18)	0,65
SCUBE1	5,69 \pm 1,11 (4,50-6,70)	8,19 \pm 4,50 (3,04-18,05)	0,49
SCUBE2	317,72 \pm 87,64 (216,82-375,22)	725,54 \pm 615,92 (107,27-2575,40)	0,21

IgAV: İmmünglobülin A vaskülit, IL: İnterlökin, TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , SCUBE: Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, n=hasta sayısı, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon

Hastaların aktif döneminde, trombositozu olan ve olmayan hastalar arasında IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 23). Bu değerler yönünden, trombositozu olan hastalarda, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi (sırasıyla p=0,67; p=0,77; p=0,08; p=0,61; p=0,57).

Tablo 23. IgAV hastalarının aktif dönemde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin, trombosit sayısı ile ilişkisi

	Trombositozu olan (n=4) Ort. \pm SD (Sınırlar)	Trombositozu olmayan (n=22) Ort. \pm SD (Sınırlar)	p değeri
IL-1	31,90 \pm 20,55 (13,85-59,81)	42,42 \pm 34,87 (9,64-139,17)	0,67
IL-6	40,63 \pm 27,54 (20,19-80,74)	64,55 \pm 80,02 (9,93-329,83)	0,77
TNF- α	32,37 \pm 17,40 (14,92-56,43)	20,58 \pm 26,15 (0,14-111,18)	0,08
SCUBE1	8,59 \pm 5,07 (4,50-15,92)	7,78 \pm 4,28 (3,04-18,05)	0,61
SCUBE2	404,68 \pm 168,14 (185,50-549,17)	728,27 \pm 631,08 (107,27-2575,40)	0,57

IgAV: İmmünglobülin A vaskülit, IL: İnterlökin, TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , SCUBE: Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein, n=hasta sayısı, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon

İmmünglobülin A vaskülit hastalarının, aktif dönem ve sağlıklı kontrol grubunda IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 24'de gösterildi. Hastaların aktif dönem ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, IL-1, IL-6 düzeyinin, hastalığın aktif döneminde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu izlendi (sırasıyla p=0,006 ve p=0,01). TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin ise, hastalığın aktif dönemi ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi (sırasıyla p=0,93; p=0,07; p=0,12).

Tablo 24. IgAV hastalarının aktif dönem ve sağlıklı kontrol grubunda IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin karşılaştırılması

	Aktif dönem (n=26) Ort. \pm SD (Sınırlar)	Sağlıklı kontrol (n=26) Ort. \pm SD (Sınırlar)	p değeri
IL-1	42,21 \pm 78,04 (0,35-356,34)	40,80 \pm 32,97 (9,64-139,17)	0,006
IL-6	82,83 \pm 160,40 (0,37-576,07)	60,87 \pm 74,48 (9,93-329,83)	0,010
TNF- α	22,40 \pm 25,09 (0,14-111,18)	51,57 \pm 90,02 (0,28-413,00)	0,93
SCUBE1	7,90 \pm 4,31 (3,04-18,05)	5,90 \pm 3,47 (1,07-15,46)	0,07
SCUBE2	678,49 \pm 593,39 (107,27-2575,40)	919,42 \pm 617,36 (272,34-2517,34)	0,12

IgAV: İmmünglobülin A vaskülit, IL: İnterlökin, TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , SCUBE: Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein, n=hasta sayısı, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon

İmmünglobülin A vaskülit hastalarının, iyileşme dönemi ve sağlıklı kontrol grubunda, IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 25). SCUBE2 düzeyinin, hastalığın iyileşme döneminde, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu izlendi (p=0,008). IL-1, IL-6, TNF- α ve SCUBE1 düzeylerinin ise, hastalığın iyileşme dönemi ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (sırasıyla p=0,985; p=0,805; p=0,12; p=0,085).

Tablo 25. IgAV hastalarının iyileşme dönemi ve sağlıklı kontrol grubunda IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin karşılaştırılması

	İyileşme dönemi (n=26) Ort. \pm SD (Sınırlar)	Sağlıklı kontrol (n=26) Ort. \pm SD (Sınırlar)	p değeri
IL-1	30,03 \pm 48,12 (0,01-224,47)	42,21 \pm 78,04 (0,35-356,34)	0,985
IL-6	50,60 \pm 92,30 (0,20-354,39)	82,83 \pm 160,40 (0,37-576,47)	0,805
TNF- α	17,64 \pm 24,23 (0,06-98,41)	51,57 \pm 90,02 (0,28-413,00)	0,120
SCUBE1	8,15 \pm 5,28 (0,00-24,50)	5,90 \pm 3,47 (1,07-15,46)	0,085
SCUBE2	919,42 \pm 617,36 (272,34-2517,34)	601,12 \pm 628,31 (92,22-2397,21)	0,008

IgAV: İmmünglobülin A vaskülit, IL: İnterlökin, TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , SCUBE: Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein, n=hasta sayısı, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon

5. TARTIŞMA

İmmünglobülin A vaskülit, kendi kendini sınırlayan, sistemik bir vaskülitir (2). Hastalığın klinik görünümü iyi bilinmesine karşın, etiyoloji ve patogenezinin iyi bilinmemesi, tedavide ve hastalığın prognozunun belirlenmesinde güçlükler neden olmaktadır. Araştırmacılar, etiyoloji ve patogenezi aydınlatmaya çalışırken, tedavideki başarıyı sağlamayı ve prognozunu iyileştirilmesini amaçlamaktadır.

İmmünglobülin A vaskülit, küçük damarları tutan, IgA ilişkili lökositoklastik bir vaskülit olup, en sık 2-15 yaş arası çocuklarda görülür. Cilt, eklem, gastrointestinal sistem, böbrekler ve nadiren diğer organları tutabilmektedir. Bölgemizde IgAV tanısı alan hastalar üzerinde çalışmada, ortalama yaş 8,9 yıl olarak tespit edilmiştir (1, 178). Çalışmamızda ise, hastaların ortalama yaşı 7,2 yıl olarak izlenmiş olup, bölgemizde yapılan çalışmalar ve literatür bilgileri ile uyumlu bulundu.

Erkek çocuklarda kızlara oranla daha sık görülür (1). Yang ve ark. Tayvan'da 2759 IgAV'li çocuğu içeren çalışmalarında, erkek/kız oranını 1,11 olarak bildirmişlerdir (179). Bölgemizde yapılan bir başka çalışmada ise, erkek/kız oranı 1,7 olarak izlenmiştir (178). Çalışmamızda ise, kız ve erkeklerde eşit oranda görüldü.

İmmünglobulin A vaskülitinde eklem bulguları, artrit/artralji şeklinde, yaklaşık olarak %50-80 hastada görülmektedir (48). Kumar ve ark. (180)'nın yaptıkları bir çalışmada 45 IgAV'li hastanın 26 (%60)'sında eklem tutulumu saptamıştır. Doğu Karadeniz Bölgesi'nde, Çakır ve ark. (178)'nin yaptıkları bir çalışmada, IgAV tanısı ile yatırılarak izlenen hastaların %63'ünde eklem tutulumu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda literatüre göre yüksek oranda eklem tutulumu gözlenmiştir (%88,4). Bu farklılık, çalışmanın, polikliniğe başvuran hasta grubu üzerinde yapılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

İmmünglobulin A vaskülitinde hastaların %25-50'sinde dışkıda gizli kan ya da belirgin kanama görülür (55). Mir ve ark. (52)'nin yaptıkları bir çalışmada, hastaların %34'ünde Gİ bulgular tespit edilmiştir. Doğu Karadeniz Bölgesi'nde yapılan bir başka çalışmada ise, yatırılarak izlenen hastaların %55'inde GİS tutulumu izlenmiştir. Bu

hastaların %31,8'inde GİS kanaması mevcut iken, %53,4'ünde karın ağrısı yakınması izlenmiştir (178). Chen ve ark. (181)'nin yaptıkları bir başka çalışmada, IgAV tanısı alan 208 hastanın, 162 (%77,8)'sinde GİS tutulumu olup, 159 (% 98,1) olguda karın ağrısı, 64 (%39,5) olguda kusma olduğu gözlenmiştir. Beş hastada ise, masif GIS kanaması olduğu görülmüştür. Çalışmamızda, yedi (%26,9) hastanın karın ağrısı ve beş (%19,2) hastanın bulantı ve kusma şikayeti mevcut olup, GİS tutulumu yedi (%26,9) hastada saptanmıştır. GİS tutulumu olan hastalarda dışkıda gizli kan pozitifliği vardı. Masif GİS kanaması olan hasta yok idi. GİS tutulum yüzdeleri literatür bilgileri ile benzerlik göstermekte olup, çalışmanın, poliklinğe başvuran hastalar üzerinde yapılmış olması, göreceli olarak GİS yakınması ile başvuran hastaların yüzdesinin çalışmamızda düşük izlenmesine yol açmıştır.

İmmünglobulin A vaskülitinde böbrek tutulumu, %20-80 aralığında bildirilmektedir. Verilerdeki bu değişkenliğin, böbrek tutulumunun farklı kriterlerle tanımlanması ve mikroskopik hematürinin tespiti için farklı yöntemlerin kullanılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (53). Besbas ve ark. (11), IgAV'li 20 hastada yaptıkları bir çalışmada dokuz (%45) hastada renal tutulum (hematüri ya da proteinüri), üç hasta nefritik ve nefrotik sendrom kliniği ve bir hastada ise, akut böbrek yetmezliği geliştiğini bildirmişlerdir. Calvino ve ark. (23), yaptıkları bir çalışmada IgAV'nde böbrek tutulum oranını %53,8 olarak bildirmiş olup, böbrek tutulumunun IgAV'nin en ciddi bulgusu olduğunu ve sıklıkla izole ya da proteinüri ile ilişkili hematüri olarak izlendiğini vurgulamıştır. Doğu Karadeniz Bölgesi'nde yapılan bir başka çalışmada, IgAV'li hastaların böbrek tutulumu %31 olarak bildirilmiş ve bu hastalarda, %2,5 oranında nefrotik sendrom, %6 oranında nefritik sendrom tespit edilmiştir (178). Çalışmamızda ise, beş (%19,2) hastada böbrek tutulumu izlenmiştir. Böbrek tutulumu olan hastaların hepsinde mikroskobik hematüri izlenirken, üç (%11,5)'ünde mikroskobik hematüri ile birlikte düşük düzeyde proteinüri de gözlenmiştir. Başvuru öncesinde steroid ve SOAİİ kullanan hastaların çalışma dışı bırakılması, ciddi böbrek tutulumu ya da şiddetli hastalık tablosu olan hastaların çalışma dışında kalmasına neden olmuştur. Bu durum ise, çalışmada böbrek tutulumu olan IgAV'li hastaların sayısının az olmasına yol açmıştır.

Akut testis tutulumu, IgAV'li erkeklerin %2-38'inde bildirilmiştir (111). Ben-Sira ve ark. (182)'nin yaptıkları bir çalışmada, IgAV'li erkeklerin %15'inde skrotal ağrı ile birlikte testis tutulumu gözlenmiştir. Çalışmamızda üç (%11,5) hastada testis tutulumu izlenmiş olup, literatür ile uyumlu bulunmuştur.

İmmünglobulin A vaskülitinin, nedeni bilinmeyen immün aracılı sistemik bir inflamatuvar hastalık olduğu görüşü ön planda olup, önceki çalışmalarda, hastalığın başlangıcında görülebilen beyaz küre ve trombosit sayısı, ESH ve CRP düzeylerindeki yüksekliğin, akut inflamatuvar sürecin doğasını yansıttığı düşünülmektedir (179). Buna karşın, IgAV'ye özgü tanı koydurucu laboratuvar bulgusu yoktur. Tam kan sayımında, lökosit sayısı normal olabileceği gibi, orta derecede lökositoz da görülebilir (86). Trombositoz ve akut faz reaktanlarında hafif bir artış vardır (183). Trapani ve ark. (50)'nin yaptığı bir çalışmada, %21 lökositoz ve %57 oranında ESH yüksekliği tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada ise, hastaların %58'inde lökositoz, %19'unda trombositoz, %68'inde ESH yüksekliği ve %51'inde ise, CRP pozitifliği izlenmiştir (184). Candemir ve ark. (185)'nin IgAV'li hastaların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulgularını inceledikleri bir çalışmada %13,3 oranında lökositoz, %35,5 oranında trombositoz görülmüş olup, ESH %64 hastada yüksek bulunmuş ve CRP, hastaların %97'sinde pozitif olduğu gösterilmiştir. Çakır ve ark. (178)'nin yaptığı çalışmada, IgAV'li hastaların %57,7'sinde lökositoz, %5,1'inde trombositoz, %44,6'sında CRP pozitifliği ve %58,2'sinde ise, ESH yüksekliği izlenmiştir. Çalışmamızda CRP pozitifliği %57,6 ve ESH yüksekliği %7,6 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ESH yüksekliğindeki farklılık, ESH için 30mm/sa üstündeki değerlerin yüksek olarak kabul edilmesinden kaynaklanıyor olabilir. Çakır ve ark. (178)'nin çalışmasında 20mm/sa üzerindeki değerler yüksek olarak kabul edilmiştir. Lökositoz %3,8 olup, literatüre göre ciddi farklılık izlenmiştir. Bu farklılığın nedeni, çalışmamızda lökositozun yaşa göre, beyaz küre sayısının normal değerleri ile değerlendirilmesinden kaynaklanmış olabilir. Çakır ve ark. (178)'nin çalışmasında, tüm yaş grupları için beyaz küre değerlerinin $12 \times 10^3/\mu\text{l}$ üzerini lökositoz kabul etmiştir. Çalışmamızda %15,3 hastada trombositoz olduğu tespit edildi. Çakır ve ark. (178)'nin çalışmasında trombositoz oranı düşük bulunmuş olup, trombositoz için $600 \times 10^3/\mu\text{l}$ gibi yüksek bir sınır düzeyinin kullanılmasından kaynaklanmış olabilir.

İmmünglobulin A vaskülitli hastaların, laboratuvar ve klinik bulguları arasındaki ilişki incelendiğinde, literatürde farklı sonuçlar bulunmakta olup, net bir görüş birliğine varılamamıştır. IgAV tanısı alan 72 hastanın, klinik özellikleri ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, lökositoz ($>15,000/\text{mm}^3$), serum CRP düzeyi ($>1\text{mg/dL}$) ve trombositozun ($>400 \times 10^3/\text{mm}^3$), GI kanama ile ilişkili olduğu, buna karşın, artrit ve nefrit ile ilişkisiz olduğu izlenmiştir. Aynı çalışmada, yüksek serum CRP

düzeylerinin, hastanede kalış süresi ile ilişkili olduğu, pozitif korelasyon gösterdiği ve hastalık şiddetinin bir göstergesi olabileceği bildirilmiştir (186). Beşbaş ve ark. (11)'nin yaptıkları bir çalışmada ise, ESH ve CRP değerlerinin, IgAV'li hastalarda akut dönemde yükseldiği ve remisyon sırasında tümünde normale döndüğü gösterilmiştir. Makay ve ark. (187)'nin GIS kanaması olan ve olmayan IgAV'li hastaların laboratuvar bulgularını karşılaştırdıkları bir çalışmada, GI kanaması olan IgAV'li hastaların trombosit ve beyaz küre sayılarının ve CRP düzeylerinin belirgin olarak arttığı tespit edilmiştir.

İmmünglobulin A vaskülitinde, inflamatuvar süreç boyunca artan bazı sitokinlerin, trombosit sayısını etkileyebileceği düşünülmüş ve IL-6'nın, trombositozu indükleyebilen önemli bir proinflamatuvar sitokin olduğu gösterilmiştir. IL-6 verilmesinin, kanser hastalarında trombosit sayısında bir artışa neden olduğu gösterilmiş olup, IgAV'ndeki trombositozun, IL-6 ve inflamasyon ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (187, 188). Bir başka çalışmada, IgAV'de prokalsitonin ve CRP düzeyleri, steroid tedavisi öncesinde ölçülmüş olup, klinik özellikler, hastalık şiddeti ve organ hasarı ile ilişkisi incelenmiştir. Serum CRP düzeylerinin, IgAV'li hastalarda, hastalık şiddeti ya da GIS kanaması ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (189). Hung ve ark. (72)'nin yaptığı bir başka çalışmada ise, IgAV'nin beyaz küre sayısı, ESH, CRP, fibrin yıkım ürünleri ve D-dimer düzeylerinin, akut dönemde, iyileşme dönemi ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunduğu ve hastalık ciddiyetini belirlemek için kullanılan klinik puanlama ile korelasyon gösterdiği izlenmiştir. Çalışmamızda trombosit ve beyaz küre sayısının, ESH ve CRP düzeylerinin, hastalığın sistem tutulumları ile ilişkili olmadığı ve bu parametrelerin IgAV'li hastalarda inflamasyonun özellikli laboratuvar bulgusu olmadığı sonucu ortaya çıkmıştır. Aynı zamanda, çalışmamızda, trombosit ve beyaz küre sayısının, ESH ve CRP düzeylerinin, hastalık ciddiyetini gösteren klinik puanlama ile korelasyon göstermediği, bu durumun ise, çalışmaya dahil edilen hastaların hafif hastalık kliniğine sahip olmalarının sonucu olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda hastalık ciddiyet puanlaması yapılmış olup, 14 (%53,8) hasta ikinin üzerinde puan almıştır. Teng ve ark. (189)'nin bir çalışmasında aynı ciddiyet puanlaması kullanılmış olup, dört ve üzerinde puan alan hastalar (%32,5), ciddi hastalık sınıfında değerlendirilmiş ve IgAV'li hastalarda inflamatuvar belirteçlerin, hastalığın ciddiyeti ve klinik şiddetine bağlı olarak değişkenlik gösterdiği belirtilmiştir. Çalışmamızda ciddiyet puanı iki ve üzerinde olan hastaların, aktif ve iyileşme dönemindeki IL-1, IL-6, TNF- α ,

SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri karşılaştırılmış ve ciddiyet puanı yüksek olan hastalarda, hastalığın aktif ve iyileşme dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,36$; $p=0,63$; $p=0,24$; $p=0,39$; $p=0,47$). Beş (%19.2) hasta, dört ve üzerinde puan almıştır. Bu hastaların tümü ağır eklem yakınmaları ve bulgularına eşlik eden ek sistem tutulumu olmaları nedeniyle yüksek puan almış olup, çalışmamızda öncesinde steroid ya da SOAİİ kullanan hastaların çalışma dışı bırakılmasına bağlı olarak, ağır hastalık kliniği ile başvuran hastaya rastlanmamıştır.

İmmünglobulin A vaskülitinde, böbrek tutulumu ile çeşitli faktörler arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada, başvuru anında yedi yaşından büyük olmanın, böbrek tutulumu geliştirme riskini artırdığını gösterilmiştir (66). Buna karşın, IgAV'de başlangıç yaşının, ciddi gastrointestinal bulgular ve nefrit gelişen hastalarda, hastalık şiddeti ile ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada ise, hastalar yaş grubuna göre üç farklı gruba ayrılmış ve bu gruplar arasında benzer sonuçlar elde edilmiş olup, epidemiyolojik ya da klinik farklılık gözlenmediği bildirilmiştir (23). Çalışmamızda ciddiyet puanı dört ve üzerinde olan, 7 yaşından büyük iki hastanın olması, bu hastaların ciddi böbrek ya da GİS tutulumunun olmaması, yaş ile klinik farklılığın gözlenmediğini destekler niteliktedir. Çalışmamızda çoğunlukla hafif klinik bulguları olan hastalar bulunmakta olup, ciddiyet puanı ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($r=-0,07$ ve $p=0,70$).

İmmünglobulin A vaskülitinde patogenez tam olarak aydınlatılamamış olup, hastalığın aktif döneminde TNF- α , IL-6 gibi sitokinlerin patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. Damar çevresinde biriken immün kompleksler, kompleman sistemini aktive etmekte ve inflamatuvar hücrelerin o bölgede toplanmasını sağlayarak, kemotaktik fragmanların salınmasına neden olmaktadır. İmmün kompleksler, endotel hücrelerine bağlanarak, hücre yüzeyinde adezyon moleküllerinin sentezini arttırmakta ve lökositlerin adezyon moleküllerine bağlanmaktadır. Kompleman aktivasyonunu takiben, vazodilatasyon ve kemotaksiste artma meydana gelmektedir. Bazal membrana ulaşan nötrofiller, serbest oksijen radikallerini ve çeşitli proteinazları dış ortama salarak, damar duvarında ve dokularda hasara yol açmaktadır. Tüm bunların sonucu olarak, IgAV'nin çeşitli antijenik uyarılarla oluşan, immün komplekslerin meydana getirdiği immünopatolojik bir hastalık olduğu düşünülmektedir (1, 103). Yapılan önceki çalışmalarda IgAV'li hastalarda, spesifik olmayan proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6,

IL-8 ve TNF- α gibi sitokinler), iyileşme dönemi ya da sağlıklı kontrollere karşılaştırıldığında yükseldiği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise, aktif IgAV'li çocukların serumlarında, bazı faktörlerin endotel hücreleri ile etkileşime girebildiği ve aktif endotel hücrelerinin IL-8 gibi bazı güçlü sitokinleri üretebildiği ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (189, 190).

İnflamasyonlu dokularda sitokinlerin saptanması, sitokinlerin IgAV patolojisinde rol oynadığını düşündürmektedir. Hastalığın şiddetini belirleyen faktörler halen iyi anlaşılmasına karşın, proinflamatuvar sitokinler olan, IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın, hastalık sürecinde önemli rol oynadıkları anlaşılmıştır. Serum TNF- α düzeyi, akut fazda, remisyon dönemine kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Cilt biyopsilerinde TNF- α , IL-1 ve IL-6 boyanmasının daha fazla olduğu izlenmiştir. IgAV tanısı alan 20 çocuk üzerinde yapılan bu çalışmada, IgAV'nin patogenezinde TNF- α , IL-1 ve IL-6'nın önemli rolü olduğu gösterilmiştir (11).

Çalışmamızda IgAV'li hastalarda, aktif ve iyileşme dönemlerinde bakılan IL-1 düzeyinin, hastalığın aktif döneminde, iyileşme dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,03$). IL-1'in inflamasyon belirteci olarak kullanılan, CRP ve ESH ile istatistiksel olarak anlamlı, orta derecede korelasyon göstermesi (sırasıyla $r=0,33$ ve $r=0,31$; $p=0,17$ ve $p=0,25$) mevcut literatür bilgisini destekler niteliktedir. Çalışmaya dahil edilen hastalar içerisinde, ağır klinik tablosu olan hasta bulunmadığı halde, IL-1 düzeyinin aktif dönemde, iyileşme dönemine göre daha yüksek izlenmesi, IL-1'in hastalığın patogenezinde, özellikle alevlenme döneminde, önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

Son zamanlarda, Lin ve ark. (191), serum IL-6 düzeylerinin, IgAV'li hastalarda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, belirgin şekilde yükseldiğini göstermiştir. Bununla birlikte, Gİ kanama ya da glomerülonefrit ile komplike olan IgAV'li hastaların, IL-6 düzeyleri, sistemik tutulumu olmayan hastalardan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu durum, IL-6'nın inflamasyonun sonraki evrelerinde tüketilebileceğini ve dahili organ tutulumu ile komplike olan hastalık durumuna karşı koruyucu etkilere sahip olabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır.

İnterlökin-6, çeşitli uyarılara, konakçının bağışıklık ya da inflamatuvar yanıtında, çeşitli biyolojik işlevlere sahip bir sitokin olduğu, trombositozu indükleyebildiği ve

romatoid artrit, SLE gibi çeşitli otoimmün hastalıklarda, Kawasaki Hastalığı ve dev hücreli arterit gibi çeşitli vaskülit sendromlarında anormal olarak artmış sitokinlerden biri olduğu gösterilmiştir (192, 193). Lin ve ark. (191)'nin yaptıkları bir çalışmada, IgAV'li hastalarda, IL-6 düzeyleri açısından, trombosit sayısı yüksek ve normal olan grup arasında fark bulunmamış olmasına karşın, serum IL-6 düzeyleri IgAV'li hastalarda, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir.

Purevdorj ve ark. (194)'nin, IgAV tanısı alan çocuklarda, serum biyobelirteç indeksi saptanmasının klinik önemini vurguladıkları bir çalışmada, IgAV'li hastalarda serum SAA, IL-6, beyaz küre, CRP, IgA ve IgM düzeylerinin, sağlıklı gönüllülerden daha yüksek bulunmuştur. Özellikle, IgAV'li hastalarda serum CRP ve IL-6 düzeylerinde, belirgin bir artış olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, IL-6 düzeylerinde, hastalığın aktif ve iyileşme dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,14$). Bu durum çalışmaya dahil edilen hastaların, hafif hastalık kliniğine sahip olmalarından kaynaklanmış olabileceği kanaatindeyiz.

Hastalığın şiddetini, patogenezini ve böbrek tutulumunu belirleyerek, bunlara aracılık eden faktörler arasında, proinflamatuvar bir sitokin olan, TNF- α yer almaktadır. Serum TNF- α düzeyleri, aktif dönemde proteinürisi olan IgAV'li hastalarda, böbrek tutulumu olmayan ve hematürisi olan IgAV'li hastalara oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup, iyileşme döneminde normale döndüğü bildirilmiştir. Serumdaki artmış TNF- α düzeylerinin de, IgAV'nin hastalık aktivitesini izlemek için bir belirleyici olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (195). Çalışmamızda TNF- α , daha ciddi hastalık kliniğine sahip, ciddiyet puanı iki ve üzerinde olan hastalarda aktif ve iyileşme dönemlerinde bakılmış, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,24$). Hastalığın aktif dönemi ve sağlıklı kontrol grubunda TNF- α düzeyleri karşılaştırılmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p=0,93$). Çalışmamızdaki bu farklılık, başvuru öncesinde steroid ve SOAİİ kullanan hastaların, çalışma dışı bırakılması sonucunda, ciddi böbrek tutulumu ya da şiddetli hastalık tablosu olan hastaların çalışma dışında bırakılmasından kaynaklanmış olabilir.

Epidermal büyüme faktör süper ailesi, bir grup büyüme faktörü, sitokin benzeri mediyatörler ve hücre dışı matris proteinlerinden oluşmaktadır. EGF'ye bağlı bir proteinin, yeni bir geni, önceki yıllarda, farelerden izole edildiği bildirilmiştir (14). Amino asit

terminalinde bir sinyal peptidi, ardından birkaç EGF benzeri tekrar ve karboksil terminalinde bir CUB-alanı olan, bu yeni memeli gen ailesi, sinyal-peptit-CUB-EGF-benzeri alan içeren proteinler için SCUBE olarak adlandırılmıştır (12). SCUBE1 geninin bulunmasından kısa bir süre sonra, yakından ilişkili bir gen olan SCUBE2 tarif edilmiştir (15).

Endotel hücre yüzeyinde, kararlı oligomer olarak bulunan glikoproteinler salgılayan SCUBE1 ve SCUBE2, 2000'li yılların başında keşfedilmiştir (13). SCUBE1'in özellikle endotelde eksprese edildiği gösterilmiştir. İn situ hibridizasyon kullanılarak, incelenen tüm organların arter, ven ve kılcal damar endotelinde ekspresyonu kanıtlanmıştır (162). Buna karşın, Tu ve ark. (159) SCUBE1'in trombositlerde de yüksek oranda eksprese edildiğini bildirmiştir. SCUBE1, trombosit açısından zengin trombüslerde ve aterosklerotik lezyonlarda da tespit edilmesine karşın, işlevi net olarak bilinmemektedir. Aktif trombositler tarafından serbest bırakılan SCUBE1'in, aktive edilmiş endotelde 'downregüle' olduğu bildirilmiştir. SCUBE1'in ateroskleroz gibi vasküler ve patofizyolojik koşullarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (12). Bu bulgu ile uyumlu olarak, SCUBE1 ekspresyonunun en yüksek seviyeleri vaskülarize dokularda olduğu, buna karşın, SCUBE2'nin endotel hücreleri yanı sıra, fibroblastlar ve böbrek mezangial hücreleri gibi ek hücre tiplerinde ve çeşitli dokularda izlenmiştir. Tüm bu sonuçlara dayanarak, SCUBE proteinlerinin, çeşitli hücre tipleri ve dokularda farklı işlevlere aracılık edebileceği düşünülmüştür (162).

Endotel hücreleri; anjiogenezis, inflamasyon, kanser metastazı ve vasküler hastalıklar gibi çeşitli patofizyolojik süreçlerde anahtar rol oynar. Sitokinler, büyüme faktörleri ve bakteri ürünleri gibi çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik uyaranlara da dinamik bir yanıt verir (196). Yang ve ark. (162) endotel hücrelerinde, in vitro IL-1 ve TNF- α tedavisi ve in vivo lipopolisakkarid enjeksiyonundan sonra SCUBE1 ve SCUBE2'nin, hızla en düşük düzeye ulaştıklarını; hipoksi ve inflamasyon gibi anjiogenez ile ilişkili durumlarda yükseldiğini göstermişlerdir. Bu sonuçlara dayanarak, SCUBE1 ve SCUBE2 genlerinin in vivo olarak inflamatuvar uyaranlara dinamik yanıt verdiği fikrini ortaya koymuşlardır.

Akut koroner sendrom ve akut iskemik inme gibi endoteli etkileyen hastalıklarda, serum SCUBE1 düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (161). KKKA'da, SCUBE1 düzeyinin

tanı ve prognostik önemini belirlemek için yapılan bir çalışmada, hastaların SCUBE1 düzeyleri, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. SCUBE1 düzeylerindeki artışın, mortalite ile ilişkisi üzerinde durulmuş olup, SCUBE1 düzeyleri, KKKA hastalarında hastaneye başvururken, hastalığın ciddiyetinin öngörülmesi için yeni bir biyolojik belirteç olabileceği düşünülmüştür (166). Patogenezinde; inflamasyon, endotel hasarı ve trombosit aktivasyonu ile ilişkili olan, Behçet Hastalığı'nda, SCUBE1 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bu artış, SCUBE1'in trombositlerde ve endotel hücrelerinde bulunan ve büyük oranda etkilenen bir hücre yüzey proteini olduğu fikrini desteklemektedir. SCUBE1, CRP ve ESH'a benzer şekilde, Behçet Hastalığı için spesifik olmayan bir biyokimyasal biyolojik belirteç olabileceği ve CRP ve ESH gibi, hastalık aktivitesini göstermek için kullanılabilirliği öngörülmüştür (163). SCUBE1, endotelde keşfedilmesine karşın, insan trombositlerinde yüksek oranda eksprese edildiği, SCUBE1'in yeni bir trombosit endotelial adezyon molekülü olarak işlev görebileceği gösterilmiştir (159).

Literatürde bildiğimiz kadarıyla SCUBE1 ve SCUBE2 ile IgAV arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, IgAV tanısı alan hastaların aktif ve iyileşme dönemlerinde, SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. SCUBE düzeylerinin aktif dönemde daha yüksek olmaması, IgAV'nin inflamasyon, endotel hasarı ile ilişkili patogeneze sahip olduğu bilinmesine karşın, trombotik olmayan bir hastalık olmasından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca, başvuru öncesinde steroid ya da SOAİİ kullanan hastaların, çalışma dışı bırakılmasına bağlı olarak, SCUBE düzeylerini yükseltecek kadar ağır inflamasyonu olan hastaların çalışma dışında kalmasından kaynaklanmış olabileceği kanısındayız.

Daha ciddi hastalık kliniğine sahip; ciddiyet puanı iki ve üzerinde olan hastalarda SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri ile IgAV tanısı alan hastaların aktif ve iyileşme dönemleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu durum, çalışmaya dahil edilen hastalar arasında, ağır klinik bulgusu olan hasta olmamasına bağlanabilir. Çalışmamızda IgAV tanısı alan hastalarda ve ciddiyet puanı yüksek olan hastalarda IgAV'nin, aktif ve iyileşme dönemleri arasında, SCUBE düzeylerinde farklılık olmaması, SCUBE1 ve SCUBE2 ile IgAV arasında ilişki olmadığını gösterebilir. Bu durumun daha iyi değerlendirilebilmesi için, daha çok sayıda hastanın dahil edildiği çalışmalara gereksinim vardır.

Dai. ve ark. (161)'nin bir çalışmasında, akut iskemik inme ve akut koroner sendromda artan SCUBE'nin, iskemik olaylarda bir belirteç olarak kullanılabileceğini belirtmiştir. Endotel ve trombosit fonksiyonlarında bozulma olduğu bilinen hemodiyaliz hastalarında, SCUBE1 düzeylerini belirleyen ve hemodiyaliz tedavisinin SCUBE1 üzerindeki etkisini gösteren bir çalışmada, hemodiyaliz hastalarında SCUBE1 düzeyleri, sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. İskemik olay yokluğunda dahi, trombotik komplikasyonlara yatkın olduğu bilinen hemodiyaliz hasta grubunda, SCUBE1 düzeyinin hemodiyaliz öncesi ve sonrası yüksek olduğunu gösterilmiştir. Bu durum, hemodiyaliz hasta grubunda kronik inflamasyonun olmasına bağlanmış olup, bu inflamasyonun SCUBE1 düzeyini arttırmış olabileceği vurgulanmıştır (165). Çalışmamızda, yalnız cilt ve eklem tutulumu olanlar (Grup 1), yalnız cilt ve diğer sistem tutulumu olanlar ya da cilt ve eklem tutulumuna eşlik eden diğer sistem tutulumu olanlar (Grup 2) arasında SCUBE düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Yalnız aktif dönem göz önüne alınarak değerlendirildiğinde de, 1. grup ile 2. Grup arasında, anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu durum, çalışmamızda aktif ve iyileşme dönemleri arasındaki üç aylık sürenin, kronik inflamasyon için yetersiz kalması ve IgAV'nin damar duvarında inflamasyonla karakterize olsa dahi, trombotik komplikasyonların patogenezi de rol oynamamasından kaynaklanmış olabilir. Her ne kadar, çalışmamızda SCUBE'nin IgAV'nin sistem tutulumu ile ilişkisi bulunmamış olsa dahi, daha çok sayıda hasta ile yapılacak daha kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğu kanaatindeyiz.

Menteşe ve ark. (171)'nin, SCUBE1 düzeyinin, mide kanserinde tanısal önemini belirlemek amacıyla yaptıkları bir çalışmada, mide kanseri hastalarında SCUBE 1 düzeyinin, sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Behçet hastalarında yapılan bir çalışmada, SCUBE1'in, hastalık aktivitesini gösteren ve laboratuvar biyobelirteçi olarak sıklıkla kullanılan, CRP ya da ESH gibi Behçet hastalığında bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği, ancak CRP ve ESR'den daha üstün olmadığı belirtilmiştir (163). Ulusoy ve ark. (165)'nin hemodiyaliz hastaları üzerinde yaptıkları bir çalışmada, CRP ve SCUBE düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon bulunduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, CRP ya da ESH yüksekliği olan hastalar ile SCUBE1 ve SCUBE2 arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Trombositozu olan hastalar ile, SCUBE1 ve SCUBE2 arasında da anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu durum, çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilir. Bununla

birlikte, SCUBE1'in yeni bir tanısal biyobelirteç olması yönündeki yeni düşünceler açısından, çalışmamız bu alanda öncü çalışma olarak görülebileceği ve daha kapsamlı çalışmalar için bir temel oluşturabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda, sağlıklı kontrol grubu ile IgAV'nin aktif dönemi karşılaştırılmış olup, IL-1 ve IL-6 düzeylerinin, hastalığın aktif döneminde, sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,01$). SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri açısından, sağlıklı kontrol grubu ile IgAV'nin aktif dönemi arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Hastaların iyileşme dönemi ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, iyileşme döneminde SCUBE2 düzeyinin, sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,008$). SCUBE2'nin geç dönemde yükselmesi, SCUBE proteinlerinin, çeşitli hücre tipleri ve dokularda, inflamasyon dışında farklı işlevlere aracılık edebileceği, geç yükselen bir biyobelirteç olabileceği ve daha ileri araştırmalarla, bu durumun aydınlatılabileceği kanısındayız.

Sonuç olarak, patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olan IgAV'de, yeni tanımlanmış ve inflamasyonda rolü olduğu düşünülen SCUBE1 ve SCUBE2 proteinleri ile IgAV'nin aktif ve iyileşme dönemleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum IgAV'nin, her ne kadar damar duvarındaki inflamasyon ile ilişkili olsa dahi, trombotik olmayan bir hastalık olmasından kaynaklanmış olabilir. Buna karşın SCUBE2'nin iyileşme döneminde, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunması, IgAV hastalarında, geç dönemde inflamasyon dışındaki patolojik olaylara aracılık edebileceği konusunda yol gösterici olabilir. Bu ilişkinin daha iyi değerlendirilmesi için, daha çok sayıda ve ağır klinik bulguları olan hastalarda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

İmmünglobülin A vaskülitli olan çocuk hastalarda, hastalığın aktif ve iyileşme dönemlerinde SCUBE1 ve SCUBE2 ile IgAV arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmamızda;

1. Yaşları 3 ile 17 yıl arasında değişen, yaş ortalaması $7,20 \pm 3,33$ olan, 13 (%50)'ü erkek, 13 (%50)'ü kız olmak üzere, toplam 26 hasta incelendi. Tüm hastalarda cilt tutulumu izlenirken, hastaların 23 (%88,4)'ünde eklem tutulumu, yedi (%26,9)'sinde GİS, beş (%19,2)'inde böbrek tutulumu ve üç (%11,5)'ünde ise testis tutulumu izlendi.
2. Hastalar ciddiyet puanlamasına göre değerlendirildiğinde, 12 (%46,2) hastanın bir puan, 14 (%53,8) hastanın ise, iki puan ve üzerinde puan aldığı gözlemlendi.
3. Yaş ile ciddiyet puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmedi ($r=-0,07$; $p=0,7$).
4. Akut faz reaktanlarından ESH, CRP, beyaz küre ve trombosit sayısı ile hastalığın yalnız cilt ve eklem tutulumu olanlar ile yalnız cilt ve diğer sistem tutulumu olanlar ya da cilt ve eklem tutulumuna eşlik eden diğer sistem tutulumu olanlar arasında ilişki bulunmadı.
5. İnterlökin-1 düzeyi, hastalığın aktif döneminde, iyileşme dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0,03$).
6. Ciddiyet puanı iki ve üzerinde olan, IgAV'li hastaların aktif ve iyileşme dönemleri ile IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.
7. Yalnız cilt ve eklem tutulumu olan IgAV'li hastaların SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri ile hastalığın, aktif ve iyileşme dönemleri arasında ilişki bulunmadı.

8. Yalnız cilt ve diğer sistem tutulumu olanlar ya da cilt ve eklem tutulumuna eşlik eden diğer sistem tutulumu olan IgAV'li hastaların SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri ile hastalığın, aktif ve iyileşme dönemleri arasında ilişki bulunmadı.
9. İmmünglobülin A vaskülitli hastaların aktif dönemindeki IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri ile hastalığın sistem tutulumları arasında bir ilişki bulunmadı.
10. İmmünglobülin A vaskülitli hastaların aktif dönemlerinde, AFR (CRP, ESH, trombosit sayısı ve lökositöz) ve sitokinler (IL-1, IL-6, TNF- α) ile SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.
11. İnterlökin-1, IL-6 düzeyinin, hastalığın aktif döneminde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu izlendi (sırasıyla p=0,006 ve p=0,01).
12. Hastalığın aktif dönemi ile sağlıklı kontrol grubu arasında, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri açısından anlamlı bir ilişki bulunmadı.
13. Hastalığın iyileşme döneminde sağlıklı kontrol grubuna göre SCUBE2 düzeyinin, anlamlı derecede daha yüksek olduğu izlendi (p=0,008).
14. Çalışmaya dahil olan IgAV tanısı alan hastalarda, SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri ile hastalığın aktif ve iyileşme dönemleri arasında bir ilişki saptanmadı.
15. SCUBE2'nin geç dönemde yükselmiş olması, SCUBE proteinlerinin, çeşitli hücre tipleri ve dokularda inflamasyon dışında farklı işlevlere aracılık edebileceğini düşündürmektedir.
16. SCUBE1 ve SCUBE2'nin IgAV ile ilişkisini ve hastalığın patogenezinin katkılarını daha iyi değerlendirebilmek için, ağır klinik bulguları olan hastalarda, çok sayıdaki hasta grubu ile çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Henoch Schönlein purpurası. Türk Pediatri Arşivi. 2002; 37(3): 122-129.
2. Acar BÇ, Arıkan Y, Arıkan Fİ, Dallar Y. Çocukluk çağında Henoch Schönlein purpurası tanısı ile izlenen 168 olgunun sistem tutulumlarının değerlendirilmesi. Ege Tıp Derg. 2010; 49(1): 7-12.
3. Egan CA, Taylor TB, Meyer LJ, Petersen MJ, Zone JJ. IgA1 is the major IgA subclass in cutaneous blood vessels in Henoch-Schönlein purpura. Br J Dermatol. 1999; 141(5) :859-62.
4. Ece A, Yolbaş İ, Balık H, Kocamaz H, Yel S, Uluca Ü, Tan İ. Çocuklarda Henoch-Schönlein purpurası: 214 olgunun değerlendirilmesi. J Clin Exp Invest. 2012; 3(1): 91-95.
5. Dedeoglu F, Sundel RP. Vasculitis in children. Rheum Dis Clin North Am. 2007; 33(3):555-83.
6. Park SJ, Suh JS, Lee JH, Lee JW, Kim SH, Han KH, Shin JI. Advances in our understanding of the pathogenesis of Henoch-Schonlein purpura and the implications for improving its diagnosis. Expert Rev Clin Immunol. 2013; 9(12): 1223-38.
7. Ozcağar O., S. Fitoz and F. Yalcinkaya. Henoch Schonlein purpura. Klinik Gelisim dergisi. 2006; 19(11): 52-55.
8. Ozen S, Yildiz C. Childhood vasculitis. Acta Medica 2013; 2: 16-22.
9. Kimura S, Takeuchi S, Soma Y, Kawakami T. Raised serum levels of interleukins 6 and 8 and antiphospholipid antibodies in an adult patient with Henoch-Schönlein purpura. Clin Exp Dermatol. 2013; 38(7): 730-6.
10. Kuralay F, Çavdar Z. İnflamatuar medyatörlere toplu bir bakış. Genel Tıp Derg. 2006; 16(3): 143-152.
11. Besbas N, Saatci U, Ruacan S, Ozen S, Sungur A, Bakkaloglu A, Elnahas AM. The role of cytokines in Henoch Schonlein purpura. Scand J Rheumatol. 1997; 26(6): 456-460.
12. Lindemann S, Gawaz M. SCUBE1-a new scoop in vascular biology? Cardiovasc Res. 2006; 71(3): 414-5.
13. Tu CF, Yan YT, Wu SY, Djoko B, Tsai MT, Cheng CJ, Yang RB. Domain and functional analysis of a novel platelet-endothelial cell surface protein, SCUBE1. J Biol Chem. 2008; 283(18):12478-88.

14. Grimmond S, Larder R, Van Hateren N, Siggers P, Hulsebos TJ, Arkell R, Greenfield A. Cloning, mapping, and expression analysis of a gene encoding a novel mammalian EGF-related protein (SCUBE1). *Genomics*. 2000; 70(1):74-81.
15. Grimmond S, Larder R, Van Hateren N, Siggers P, Morse S, Hacker T, Arkell R, Greenfield A. Expression of a novel mammalian epidermal growth factor-related gene during mouse neural development. *Mech Dev*. 2001; 102(1-2): 209-11.
16. Yang M, Guo M, Hu Y, Jiang Y. Scube regulates synovial angiogenesis-related signaling. *Med Hypotheses*. 2013; 81(5): 948-53.
17. Yang RB, Ng CK, Wasserman SM, Colman SD, Shenoy S, Mehraban F, Komuves LG, Tomlinson JE, Topper JN. Identification of a novel family of cell-surface proteins expressed in human vascular endothelium. *J Biol Chem*. 2002; 277(48): 46364-73.
18. Ruperto N, Ozen S, Pistorio A, Dolezalova P, Brogan P, Cabral DA, et al. 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 I: Overall methodology clinical characterisation. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(5):790-7.
19. Reamy BV, Williams PM, Lindsay TJ. Henoch-Schönlein purpura. *Am Fam Physician*. 2009;80(7): 697-704.
20. González LM, Janniger CK, Schwartz RA. Pediatric Henoch-Schönlein purpura. *Int J Dermatol*. 2009; 48(11):1157-65.
21. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol*. 2013; 17(5): 603-606.
22. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet*. 2002; 360(9341): 1197-202.
23. Calviño MC, Llorca J, García-Porrúa C, Fernández-Iglesias JL, Rodríguez-Ledo P, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine (Baltimore)*. 2001; 80(5): 279-90.
24. Allen Dm, Diamond LK, Howell DA. Anaphylactoid purpura in children (Schonlein-Henoch syndrome): review with a follow-up of the renal complications. *Ama J Dis Child*. 1960(99): 833-54.
25. White RH. Henoch-Schönlein nephritis. A disease with significant late sequelae. *Nephron*. 1994; 68(1):1-9.

26. Maggiore G, Martini A, Grifeo S, De Giacomo C, Scotta MS. Hepatitis B virüs infection and Schönlein-Henoch purpura. *Am J Dis Child.* 1984; 138(7): 681-2.
27. Al-Sheyyab M, el-Shanti H, Ajlouni S, Batieha A, Daoud AS. Henoch-Schonlein purpura: clinical experience and contemplations on a streptococcal association. *J Trop Pediatr.* 1996; 42(4): 200-3.
28. Masuda M, Nakanishi K, Yoshizawa N, Iijima K, Yoshikawa N. Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schönlein nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41(2): 366-70.
29. Soylemezoglu O, Peru H, Gonen S, Cetinyurek A, Ozkaya O, Bakkaloğlu S, Buyan N, Hasanoglu E. CTLA-4 +49 A/G genotype and HLA-DRB1 polymorphisms in Turkish patients with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23(8): 1239-44.
30. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, Calviño MC, Garcia-Porrúa C, Ollier WE, Gonzalez-Gay MA. HLA-B35 association with nephritis in Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol.* 2002; 29(5): 948-9.
31. Trujillo H, Gunasekaran TS, Eisenberg GM, Pojman D, Kallen R. Henoch-Schönlein purpura: a diagnosis not to be forgotten. *J Fam Pract.* 1996; 43(5): 495-8.
32. Kondo N, Kasahara K, Shinoda S, Orii T. Accelerated expression of secreted alpha-chain gene in anaphylactoid purpura. *J Clin Immunol.* 1992; 12(3): 193-6.
33. Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis? *Kidney Int.* 2001; 59(3): 823-34.
34. Knight JF. The rheumatic poison: a survey of some published investigations of the immunopathogenesis of Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol.* 1990; 4(5): 533-41.
35. Lin JJ, Stewart CL, Kaskel FJ, Fine RN. IgG and IgA classes of anti-neutrophilcytoplasmic autoantibodies in a 13-year-old girl with recurrent Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Nephrol.* 1993; 7(2): 143-6.
36. Levinsky RJ, Barratt TM. IgA immune complexes in Henoch-Schönlein purpura. *Lancet.* 1979; 24(8152): 1100-3.
37. Ateş E, Bakkaloğlu A, Saatçi U, Söylemezoğlu O. von Willebrand factor antigen compared with other factors in vasculitic syndromes. *Arch Dis Child.* 1994; 70(1): 40-3.

38. Yang YH, Wang SJ, Chuang YH, Lin YT, Chiang BL. The level of IgA antibodies to human umbilical vein endothelial cells can be enhanced by TNF-alpha treatment in children with Henoch-Schönlein purpura. *Clin Exp Immunol.* 2002; 130(2): 352-7.
39. Söylemezoğlu O, Ozkaya O, Erbaş D, Akkök N, Buyan N, Hasanoğlu E. Nitric oxide in Henoch-Schönlein purpura. *Scand J Rheumatol.* 2002; 31(5): 271-4.
40. Muslu A, Islek I, Gok F, Aliyazicioglu Y, Dagdemir A, Dundaroz R, Kucukoduk S, Sakarcan A. Endothelin levels in Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Nephrol.* 2002; 17(11): 920-5.
41. Sohagia AB, Gunturu SG, Tong TR, Hertan HI. Henoch-Schonlein purpura-a case report and review of the literature. *Gastroenterol Res Pract.* 2010; 2(10): 597-648.
42. Behrmann RE, Nelson Textbook of Pediatrics. Robert M. In: Kliegman RM, editör. *Vasculitis Syndromes, Henoch Schönlein purpura.* 19th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 2004. p. 828-830.
43. Ozen S. The spectrum of vasculitis in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002; 16(3): 411-25.
44. Aalberse J, Dolman K, Ramnath G, Pereira RR, Davin JC. Henoch Schonlein purpura in children: an epidemiological study among Dutch paediatricians on incidence and diagnostic criteria. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(12): 1648-50.
45. Kraft DM, Mckee D, Scott C. Henoch-Schönlein purpura: a review. *Am Fam Physician.* 1998; 58(2): 405-411.
46. Nussinovitch M, Prais D, Finkelstein Y, Varsano I. Cutaneous manifestations of Henoch-Schönlein purpura in young children. *Pediatr Dermatol.* 1998; 15 (6): 426-8.
47. Ardoin SP, Fels E. Nelson Textbook of Pediatrics. In: Kliegman RM, editor. *Henoch Schonlein Purpura.* 20th ed. Philedelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 121-618.
48. Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schönlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13(5): 1271-8.
49. Johnson EF, Lehman JS, Wetter DA, Lohse CM, Tollefson MM. Henoch-Schönlein purpura and systemic disease in children: retrospective study of clinical findings, histopathology and direct immunofluorescence in 34 paediatric patients. *Br J Dermatol.* 2015; 172(5): 1358-63.

50. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F, De Martino M. Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 35(3): 143-53.
51. Rosenblum ND, Winter HS. Steroid effects on the course of abdominal pain in children with Henoch-Schonlein purpura. *Pediatrics.* 1987; 79(6):1018-21.
52. Mir S, Yavascan O, Mutlubas F, Yeniay B, Sonmez F. Clinical outcome in children with Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22(1): 64-70.
53. Kawasaki Y, Ono A, Ohara S, Suzuki Y, Suyama K, Suzuki J, Hosoya M. Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment. *Fukushima J Med Sci.* 2013; 59(1): 15-26.
54. Brogan P, Bagga A. Textbook of Pediatric Rheumatology. In: Petty RE, editor. *Leukocytoclastic Vasculitis.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 452-59.
55. Arslan Ş, Saatci U. Henoch-Schonlein Purpurası. *Katkı Pediatri Dergisi.* 1995; 2: 165- 174.
56. Glasier CM, Siegel MJ, McAlister WH, Shackelford GD. Henoch-Schonlein syndrome in children: gastrointestinal manifestations. *AJR Am J Roentgenol.* 1981; 136(6): 1081-5.
57. Chang WL, Yang YH, Lin YT, Chiang BL. Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a review of 261 patients. *Acta Paediatr.* 2004; 93-(11): 1427-31.
58. Cull DL, Rosario V, Lally KP, Ratner I, Mahour GH. Surgical implications of Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr Surg.* 1990; 25(7): 741-3.
59. O Dnmez, NS Yıldırım, O Durmaz. Henoch Schnlein Purpuralı 137 Olgunun 10 Yıllık Retrospektif Değerlendirilmesi. *Journal of Current Pediatrics. Guncel Pediatri.* 2011; 9: 63-7.
60. Bernstein J. Is unilateral multicystic renal dysplasia sometimes heritable, and what is the risk of recurrence? *Pediatr Nephrol.* 1990; 4(6): 662.
61. Lucas García J, Alvarez Blanco O, Sanahuja Ibáñez MJ, Ortega López PJ, Zamora Martín I. Outcome of Henoch-Schönlein nephropathy in pediatric patients. Prognostic factors. *Nefrologia.* 2008; 28(6): 627-32.
62. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schonlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2005; 90(9): 916-20.
63. Koskimies O, Mir S, Rapola J, Vilska J. Henoch-Schönlein nephritis: long-term prognosis of unselected patients. *Arch Dis Child.* 1981; 56(6): 482-4.

64. McCarthy HJ, Tizard EJ. Clinical practice: Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr*. 2010; 169(6): 643-50.
65. Sano H, Izumida M, Shimizu H, Ogawa Y. Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr*. 2002; 161 (4): 196-201.
66. Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney Int*. 1998; 53(6): 1755-9.
67. Meadow SR, Glasgow EF, White RH, Moncrieff MW, Cameron JS, Ogg CS. Schönlein-Henoch nephritis. *Q J Med*. 1972; 41(163): 241-58.
68. Habib R. Schönlein-Henoch purpura nephritis and IgA nephropathy. Renal pathology with clinical and functional correlations. Lippincott. 1994; 427-523.
69. Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet*. 1992; 339 (8788): 280-2.
70. Davin JC, Weening JJ. Diagnosis of Henoch-Schönlein purpura: renal or skin biopsy? *Pediatr Nephrol*. 2003; 18(12): 1201-3.
71. Rieu P, Noël LH. Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. Morphological features and clinicopathological correlations. *Ann Med Interne Paris*. 1999; 150(2): 151-9.
72. Hung SP, Yang YH, Lin YT, Wang LC, Lee JH, Chiang BL. Clinical manifestations and outcomes of Henoch-Schönlein purpura: comparison between adults and children. *Pediatr Neonatol*. 2009; 50(4): 162-8.
73. Yalcindag A, Sundel R. Vasculitis in childhood. *Curr Opin Rheumatol*. 2001; 13(5): 422-7.
74. Cassidy JT. Textbook of pediatric rheumatology. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Linsley CB, editors. Chronic arthritis, poly arthritis, oligoarthritis, systemic arthritis. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 206–303.
75. Ma'luf RN, Zein WM, El Dairi MA, Bashshur ZF. Bilateral subperiosteal orbital hematomas and Henoch-Schönlein purpura. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(10): 1398-9.
76. Lanzkowsky S, Lanzkowsky L, Lanzkowsky P. Henoch-Schoenlein purpura. *Pediatr Rev*. 1992; 13(4):130-7.
77. Belman AL, Leicher CR, Moshé SL, Mezey AP. Neurologic manifestations of Schoenlein-Henoch purpura: report of three cases and review of the literature. *Pediatrics*. 1985; 75(4): 687-92.
78. Ostergaard JR, Storm K. Neurologic manifestations of Schönlein-Henoch purpura. *Acta Paediatr Scand*. 1991; 80(3): 339-42.

79. Olson JC, Kelly KJ, Pan CG, Wortmann DW. Pulmonary disease with hemorrhage in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatrics*. 1992; 1177-81.
80. Chaussain M, de Boissieu D, Kalifa G, Epelbaum S, Niaudet P, Badoual J, Gendrel D. Impairment of lung diffusion capacity in Schönlein-Henoch purpura. *J Pediatr*. 1992; 121(1): 12-6.
81. Agraharkar M, Gokhale S, Le L, Rajaraman S, Campbell GA. Cardiopulmonary manifestations of Henoch-Schönlein purpura. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35(2): 319-22.
82. Osman A, McCreery CJ. Cardiac vasculitis in Henoch-Schönlein purpura. *Circulation*. 2000; 101(5): 69-70.
83. Zaidi M, Singh N, Kamran M, Ansari N, Nasr SH, Acharya A. Acute onset of hematuria and proteinuria associated with multiorgan involvement of the heart, liver, pancreas, kidneys, and skin in a patient with Henoch-Schönlein purpura. *Kidney Int*. 2008; 73(4): 503-8.
84. Kher KK, Sheth KJ, Makker SP. Stenosing ureteritis in Henoch-Schönlein purpura. *J Urol*. 1983; 129(5): 1040-2.
85. Blanco R, Gonzalez-Gay MA, Ibañez D, Lopez-Viana A, Ferran C, Regueira A, Gonzalez-Vela C. Henoch-Schönlein purpura as clinical presentation of a myelodysplastic syndrome. *Clin Rheumatol*. 1997; 16(6): 626-8.
86. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum*. 1990; 33(8): 1114-21.
87. Tizard EJ. Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child*. 1999; 80(4): 380-3.
88. Kuno-Sakai H, Sakai H, Nomoto Y, Takakura I, Kimura M. Increase of IgA-bearing peripheral blood lymphocytes in children with Henoch-Schoenlein purpura. *Pediatrics*. 1979; 64(6): 918-22.
89. Magro CM, Crowson AN. A clinical and histologic study of 37 cases of immunoglobulin A-associated vasculitis. *Am J Dermatopathol*. 1999; 21(3): 234-40.
90. Athreya BH. Vasculitis in children. *Pediatr Clin North Am*. 1995; 42(5): 1239-61.
91. Onat T. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları cilt II. In: Onat T editör. Henoch-Schönlein vaskülit. 191. baskı. İstanbul: Eksen Yayınları; 1996. p. 987-9.
92. Smith GC, Davidson JE, Hughes DA, Holme E, Beattie TJ. Complement activation in Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Nephrol*. 1997; 11(4): 477-80.

93. Connolly B, O'Halpin D. Sonographic evaluation of the abdomen in Henoch-Schonlein purpura. *Clin Radiol.* 1994; 49(5): 320-3.
94. Huang LH, Yeung CY, Shyur SD, Lee HC, Huang FY, Wang NL. Diagnosis of Henoch-Schönlein purpura by sonography and radionuclear scanning in a child presenting with bilateral acute scrotum. *J Microbiol Immunol Infect.* 2004; 37(3): 192-5.
95. Eun SH, Kim SJ, Cho DS, Chung GH, Lee DY, Hwang PH. Cerebral vasculitis in Henoch-Schönlein purpura: MRI and MRA findings, treated with plasmapheresis alone. *Pediatr Int.* 2003; 45(4): 484-7.
96. Courtney PA, Patterson RN, Lee RJ. Henoch-Schönlein purpura following meningitis C vaccination. *Rheumatology Oxford.* 2001; 40(3): 345-6.
97. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R et al. 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(5):798-806.
98. Kawasaki Y. The pathogenesis and treatment of pediatric Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Clin Exp Nephrol.* 2011; 15(5): 648-57.
99. Ozdemir H, Işık S, Buyan N, Hasanoglu E. Sonographic demonstration of intestinal involvement in Henoch-Schönlein syndrome. *Eur J Radiol.* 1995; 20(1): 32-4.
100. Esaki M, Matsumoto T, Nakamura S, Kawasaki M, Iwai K, Hirakawa K, Tarumi K, Yao T, Iida M. GI involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Gastrointest Endosc.* 2002; 56(6): 920-3.
101. Mrusek S, Krüger M, Greiner P, Kleinschmidt M, Brandis M, Ehl S. Henoch-Schönlein purpura. *Lancet.* 2004; 363(9415): 111-6.
102. Jeong YK, Ha HK, Yoon CH, Gong G, Kim PN, Lee MG, Min YI, Auh YH. Gastrointestinal involvement in Henoch-Schönlein syndrome: CT findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1997; 168(4): 965-8.
103. Soylu A. Olgu sunumları ile Çocuk Hastalıkları Kitabı. In: Kavukçu S, editör. 1. baskı. *Nefroloji ve Romatoloji.* İzmir: Güven Kitabevi; 2005. p. 684-688.
104. Trnka P. Henoch-Schonlein purpura in children. *J Paediatr Child Health.* 2013; 49(12): 995-1003.
105. Xu LY, Esparza EM, Anadkat MJ, Crone KG, Brasington RD. Cutaneous manifestations of vasculitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2009; 38(5): 348-60.
106. S Epçaçan, M Okur, O Tuncer, M Doğan, H Çaksen. Purpura ayırıcı tanısında akut infantil hemorajik ödem. *Van Tıp Dergisi.* 2007; 14(1): 31-34.

107. Külçü NU, Değirmenci S, Arman D, Güven F, Say A. Bir olgu nedeniyle akut infantil hemorajik ödem. *Çocuk Enf Derg.* 2007; 1(19): 33-35.
108. Ince E, Mumcu Y, Suskan E, Yalcinkaya F, Tümer N, Cin S. Infantile acute hemorrhagic edema: a variant of leukocytoclastic vasculitis. *Pediatr Dermatol.* 1995; 12(3): 224-7.
109. Tizard EJ, Hamilton-Ayres MJ. Henoch Schonlein purpura. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2008; 93(1): 1-8.
110. Yang YH, Chuang YH, Wang LC, Huang HY, Gershwin ME, Chiang BL. The immunobiology of Henoch-Schönlein purpura. *Autoimmun Rev.* 2008; 7(3): 179-84.
111. Ha TS, Lee JS. Scrotal involvement in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Acta Paediatr.* 2007; 96(4): 552-5.
112. Gedalia A. Henoch-Schönlein purpura. *Curr Rheumatol Rep.* 2004; 6(3): 195-202.
113. Gonzalez-Gay MA, Llorca J. Controversies on the use of corticosteroid therapy in children with Henoch-Schönlein purpura. *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 35(3): 135-7.
114. Huber AM, King J, McLaine P, Klassen T, Pothos M. A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch Schönlein purpura *BMC Med.* 2004; 2(7): 1-7
115. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Antikainen M, Merenmies J, Rajantie J, Ormälä T, Turtinen J, Nuutinen M. Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2006; 149(2): 241-7.
116. Mollica F, Li Volti S, Garozzo R, Russo G. Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura. *Eur J Pediatr.* 1992 Feb;151(2):140-4.
117. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Hölttä T, Jahnukainen T, Rajantie J, Ormälä T, Turtinen J, Nuutinen M. Renal manifestations of Henoch-Schonlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children. *Arch Dis Child.* 2010; 95(11): 877-82.
118. Saulsbury FT. Corticosteroid therapy does not prevent nephritis in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol.* 1993; 7(1): 69-71.
119. Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein purpura (HSP). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 8(7): 11-17.

120. Kawasaki Y, Suzuki J, Suzuki H. Efficacy of methylprednisolone and urokinase pulse therapy combined with or without cyclophosphamide in severe Henoch-Schoenlein nephritis: a clinical and histopathological study. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19(4): 858-64.
121. Davin JC, Coppo R. Pitfalls in recommending evidence-based guidelines for a protean disease like Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28(10): 1897-903.
122. Niaudet P, Habib R. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schönlein-Henoch purpura nephritis. *Pediatr Nephrol*. 1998; 12(3): 238-43.
123. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1999; 78(6): 395-409.
124. Flynn JT, Smoyer WE, Bunchman TE, Kershaw DB, Sedman AB. Treatment of Henoch-Schönlein purpura glomerulonephritis in children with high-dose corticosteroids plus oral cyclophosphamide. *Am J Nephrol*. 2001; 21(2): 128-33.
125. Tarshish P, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Henoch-Schönlein purpura nephritis: course of disease and efficacy of cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol*. 2004; 19(1): 51-6.
126. Pillebout E, Alberti C, Guillevin L, Ouslimani A, Thervet E, Cesar study group. Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch Schönlein purpura. *Kidney Int*. 2010; 78(5): 495-502.
127. Foster BJ, Bernard C, Drummond KN, Sharma AK. Effective therapy for severe Henoch-Schönlein purpura nephritis with prednisone and azathioprine: a clinical and histopathologic study. *J Pediatr*. 2000; 136(3): 370-5.
128. Oner A, Tinaztepe K, Erdogan O. The effect of triple therapy on rapidly progressive type of Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol*. 1995; 9(1): 6-10.
129. Park JM, Won SC, Shin JI, Yim H, Pai KS. Cyclosporin A therapy for Henoch-Schönlein nephritis with nephrotic-range proteinuria. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26(3): 411-7.
130. Shenoy M, Ognjanovic MV, Coulthard MG. Treating severe Henoch-Schönlein and IgA nephritis with plasmapheresis alone. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22(8): 1167-71.
131. Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatte Y, Petit-Phar M, Philippon C, Deforges L, Terzidis H, Intrator L, André C, Adnot S, Bonin P, Bierling P, Remy P, Lagrue G, Lang P, Weil B. High-dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Ann Intern Med*. 1994; 120(6): 476-84.

132. Kanaan N, Mourad G, Thervet E, Peeters P, Hourmant M, Vanrenterghem Y, De Meyer M, Mourad M, Maréchal C, Goffin E, Pirson Y. Recurrence and graft loss after kidney transplantation for Henöch-Schönlein purpura nephritis: a multicenter analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(7): 1768-72.
133. Diehl MP, Harrington T, Oleginski T. Elderly-onset Henoch-Schönlein purpura: a case series and review of the literature. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56(11): 2157-9.
134. Meadow SR. The prognosis of Henoch Schoenlein nephritis. *Clin Nephrol.* 1978; 9(3): 87-90.
135. Toledo-Pereyra LH, Von Reuden T, Cich JA, Yonehiro EG. Management of intra-abdominal Henoch-Schönlein purpura. The role of surgery. *Minn Med.* 1976; 59(6): 376-9.
136. Martino F, Agolini D, Tsalikova E, Bederti O, Principessa L, Martino E, Carnevali E, Giardini O. Nailfold capillaroscopy in Henoch-Schönlein purpura: a follow-up study of 31 cases. *J Pediatr* 2002; 141(1): 145.
137. Kuralay F, Çavdar Z. İnflamatuar medyatörlere toplu bir bakış. *Genel Tıp Derg.* 2006;16(3): 143-152.
138. Sessle BJ. New insights into peripheral chemical mediators of temporomandibular pain and inflammation. *J Orofac Pain.* 2001; 15(1): 1-5.
139. Sies H. Strategies of antioxidant defense. *Eur J Biochem.* 1993; 215(2): 213-9.
140. Kumar V. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease (electronic resource). Acute and Chronic Inflammation. 9th. Edited by Vinay Kumar. Philadelphia, Pannsylvania: Elsevier Health Sciences, 2014.
141. Kushner I. The acute phase response: an overview. *Methods Enzymol.* 1988; 163(1): 373-83.
142. Gauldie J, Richards C, Harnish D, Lansdorp P, Baumann H. Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987; 84(20): 7251-5.
143. Moshage HJ, Janssen JA, Franssen JH, Hafkenscheid JC, Yap SH. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest.* 1987; 79(6): 1635-41.
144. Gabay C, Smith MF, Eidlen D, Arend WP. Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) is an acute-phase protein. *J Clin Invest.* 1997; 99(12): 2930-40.

145. Mackiewicz A, Schooltink H, Heinrich PC, Rose-John S. Complex of soluble human IL-6-receptor/IL-6 up-regulates expression of acute-phase proteins. *J Immunol.* 1992; 149(6): 2021-7.
146. Park JE, Barbul A. Understanding the role of immune regulation in wound healing. *Am J Surg.* 2004; 187(5): 11-16.
147. Bienvenu J. Exploration of cytokines in inflammation in biological fluids. *CR Seances Soc Biol Fil.* 1995; 189(4): 545-55.
148. Armstrong L, Jordan N, Millar A. Interleukin 10 (IL-10) regulation of tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) from human alveolar macrophages and peripheral blood monocytes. *Thorax.* 1996; 51(2): 143-9.
149. Carl A. Burtis and David E. Bruns: Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics. *Ind J Clin Biochem.* 2015; 30(2): 243-7.
150. Seymour, Gregory J, Neil W. Savage and L. J. Walsh. *Immünology. Introduction fort he healt sciences.* McGraw-Hill. 1995(1); 6-7.
151. Dalkılıç E, Gül CB, Alkış N. Interlökin-6: inflamasyonda başrol oyuncularından. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2012; 38(2): 157-160.
152. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev.* 2006; 86(2): 515-81.
153. Yang X, Coriolan D, Murthy V, Schultz K, Golenbock DT, Beasley D. Proinflammatory phenotype of vascular smooth muscle cells: role of efficient Toll-like receptor 4 signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005(1); 289-3: 1069-76.
154. Luo D, Luo Y, He Y, Zhang H, Zhang R, Li X, Dobrucki WL, Sinusas AJ, Sessa WC, Min W. Differential functions of tumor necrosis factor receptor 1 and 2 signaling in ischemia-mediated arteriogenesis and angiogenesis. *Am J Pathol.* 2006; 169(5): 1886-98.
155. Köksoy C, Kuzu MA, Kuzu I, Ergün H, Gürhan I. Role of tumour necrosis factor in lung injury caused by intestinal ischaemia-reperfusion. *Br J Surg.* 2001; 88(3): 464-8.
156. Beutler B. TNF, immunity and inflammatory disease: lessons of the past decade. *J Investig Med.* 1995; 43(3): 227-35.
157. Feldmann M, Steinman L. Design of effective immunotherapy for human autoimmunity. *Nature.* 2005; 435(7042): 612-9.
158. Feldmann M, Saklatvala J. Proinflammatory cytokines. *Cytokine reference.* 2001; 1: 291-305

159. Tu CF, Su YH, Huang YN, Tsai MT, Li LT, Chen YL, Cheng CJ, Dai DF, Yang RB. Localization and characterization of a novel secreted protein SCUBE1 in human platelets. *Cardiovasc Res.* 2006; 71(3): 486-95.
160. Gawaz M, H. Langer and A. E. May. Platelets in inflammation and atherogenesis. *Journal of Clinical Investig.* 2005; 115-12.
161. Dai DF, Thajeb P, Tu CF, Chiang FT, Chen CH, Yang RB, Chen JJ. Plasma concentration of SCUBE1, a novel platelet protein, is elevated in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(22): 2173-80.
162. Yang RB, Ng CK, Wasserman SM, Colman SD, Shenoy S, Mehraban F, Komuves LG, Tomlinson JE, Topper JN. Identification of a novel family of cell-surface proteins expressed in human vascular endothelium. *J Biol Chem.* 2002; 277(48): 463-73.
163. Orem A, Arıca DA, Mentese A, Yaman SO, Ural ZK, Bahadır S. Platelet-endothelial molecule SCUBE1 levels in patients with Behcet's disease: A preliminary study. *Clin Chim Acta* 2017; 473: 157-159.
164. Orem A, Yandi YE, Vanızor B, Cimşit G, Uydu HA, Malkoç M. The evaluation of autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoprotein (LDL), susceptibility of LDL to oxidation, serum lipids and lipid hydroperoxide levels, total antioxidant status, antioxidant enzyme activities, and endothelial dysfunction in patients with Behçet's disease. *Clin Biochem.* 2002; 35(3): 217-24.
165. Ulusoy S, Ozkan G, Mentese A, Yavuz A, Karahan SC, Sümer AU. Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 (SCUBE1) level in hemodialysis patients and parameters affecting that level. *Clin Biochem.* 2012; 45(17): 1444-9.
166. Mentese A, Yilmaz G, Sümer A, Arslan M, Karahan SC, Köksal I. The diagnostic and prognostic significance of SCUBE1 levels in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Infect Dis.* 2013; 17(11): 1042-5.
167. Turkmen S, Eryigit U, Karaca Y, Mentese A, Sumer UA, Yulug E, Aksut N, Gazioglu S, Gunduz A. Diagnostic value of plasma signal peptide-Cub-Egf domain-containing protein-1 (SCUBE-1) in an experimental model of acute ischemic stroke. *Am J Emerg Med.* 2015; 33(2): 262-5.
168. Turkmen S, Mentese S, Mentese A, Sumer AU, Saglam K, Yulug E, Turedi S, Gunduz A. The value of signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 and oxidative stress parameters in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Acad Emerg Med.* 2013; 20(3): 257-64.
169. Turedi S, Tatli O, Alver A, Karaguzel E, Karaca Y, Turkmen S, Yulug E, Sumer A, Altay DU, Mentese A. The Diagnostic Value of Plasma SCUBE1, a Novel Biomarker of Platelet Activation, in Testicular Torsion: A Randomized, Controlled, Experimental Study. *Urology.* 2015; 86(3): 516-20.

170. Dirican N, Duman A, Sağlam G, Arslan A, Ozturk O, Atalay S, Bircan A, Akkaya A, Cakir M. The diagnostic significance of signal peptide-complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1-epidermal growth factor domain-containing protein-1 levels in pulmonary embolism. *Ann Thorac Med.* 2016; 11(4): 277-282.
171. Mentese A, Fidan E, Sumer AU, Karahan SC, Sonmez M, Altay DU, Kavgaci H, Alver A. Is SCUBE 1 a new biomarker for gastric cancer? *Cancer Biomark.* 2012; 11(5): 191-5.
172. Cheng CJ, Lin YC, Tsai MT, Chen CS, Hsieh MC, Chen CL, Yang RB. SCUBE2 suppresses breast tumor cell proliferation and confers a favorable prognosis in invasive breast cancer. *Cancer Res.* 2009; 69(8): 3634-41.
173. Lin YC, Lee YC, Li LH, Cheng CJ, Yang RB. Tumor suppressor SCUBE2 inhibits breast-cancer cell migration and invasion through the reversal of epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Sci.* 2014; 127(1): 85-100.
174. Song Q, Li C, Feng X, Yu A, Tang H, Peng Z, Wang X. Decreased expression of SCUBE2 is associated with progression and prognosis in colorectal cancer. *Oncol Rep.* 2015; 33(4): 1956-64.
175. Guo E, Liu H, Liu X. Overexpression of SCUBE2 inhibits proliferation, migration and invasion in glioma cells. *Oncol Res.* 2017; 25(3): 437-444.
176. De Mattia D, Penza R, Giordano P, Del Vecchio GC, Aceto G, et al. von Willebrand factor and factor XIII in children with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol.* 1995; 9(5): 603-5.
177. Lanzkowsky P. Hematological Reference Values. In: Lanzkowsk P, editor. *Manuel of Pediatric Hematology and Oncology.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2011. p. 969-92.
178. Cakir M, Orhan F, Mungan I, Sonmez FM, Aslan Y, Kalyoncu M, Erduran E, Gedik Y, Okten A. Henoch-Schönlein purpura in north-eastern Turkey. *Ann Trop Paediatr.* 2006; 26(1): 59-65.
179. Yang YH, Hung CF, Hsu CR, Wang LC, Chuang YH, Lin YT, Chiang BL. A nationwide survey on epidemiological characteristics of childhood Henoch-Schönlein purpura in Taiwan. *Rheumatology Oxford.* 2005; 44(5): 618-22.
180. Kumar L, Singh S, Goraya JS, Uppal B, Kakkar S, Walker R, Sehgal S. Henoch-Schönlein purpura: the Chandigarh experience. *Indian Pediatr.* 1998; 35(1): 19-25.
181. Chen SY, Kong MS. Gastrointestinal manifestations and complications of Henoch-Schönlein purpura. *Chang Gung Med J.* 2004; 27(3): 175-81.
182. Ben-Sira L, Laor T. Severe scrotal pain in boys with Henoch-Schönlein purpura: incidence and sonography. *Pediatr Radiol.* 2000; 30(2): 125-8.

183. Aytekin S, Aydin F, Akpolat T, Senturk N, Turanli AY. Evaluation of nailfold capillaries in familial Mediterranean fever patients. *Clin Rheumatol*. 2011; 30(2): 255-7.
184. Kendirli T, Yalçinkaya F, İleri M, Özçakar ZB. Henoch-Schönlein purpurain Turkish Children. *Journal of Ankara Med School*. 2004; 26(1): 7-11.
185. Candemir M, Halis H, Polat A, Ergin H, Kılıç I, Semiz S, Cinbiş M. Henoch-Schönlein purpuralı hastaların analizi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2006; 7(3): 39-43.
186. Lin SJ, Huang JL, Hsieh KH. Clinical and laboratory correlation of acute Henoch-Schönlein purpura in children. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1998; 39(2): 94-8.
187. Makay B, Türkyilmaz Z, Duman M, Unsal E. Mean platelet volume in Henoch-Schönlein purpura: relationship to gastrointestinal bleeding. *Clin Rheumatol*. 2009; 28(10): 1225-8.
188. Kaser A, Brandacher G, Steurer W, Kaser S, Offner FA, Zoller H, Theurl I, Widder W, Molnar C, Ludwiczek O, Atkins MB, Mier JW, Tilg H. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood*. 2001; 98(9): 2720-5.
189. Teng X, Wang Y, Lin N, Sun M, Wu J. Evaluation of serum procalcitonin and C-reactive protein levels as biomarkers of Henoch-Schönlein purpura in pediatric patients. *Clin Rheumatol*. 2016; 35(3): 667-71.
190. Yang YH, Lai HJ, Huang CM, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Sera from children with active Henoch-Schönlein purpura can enhance the production of interleukin 8 by human umbilical venous endothelial cells. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63(11): 1511-3.
191. Lin CY, Yang YH, Lee CC, Huang CL, Wang LC, Chiang BL. Thrombopoietin and interleukin-6 levels in Henoch-Schönlein purpura. *J Microbiol Immunol Infect*. 2006; 39(6): 476-82.
192. Kim, Dong S. Serum interleukin-6 in Kawasaki disease. *Yonsei Med J*. 1992; 33(2): 183-188.
193. Hernández-Rodríguez J, Segarra M, Vilardell C, Sánchez M, García-Martínez A, Esteban MJ, Grau JM, Urbano-Márquez A, Colomer D, Kleinman HK, Cid MC. Elevated production of interleukin-6 is associated with a lower incidence of disease-related ischemic events in patients with giant-cell arteritis: angiogenic activity of interleukin-6 as a potential protective mechanism. *Circulation*. 2003; 107(19): 2428-34.
194. Purevdorj N, Mu Y, Gu Y, Zheng F, Wang R, Yu J, Sun X. Clinical significance of the serum biomarker index detection in children with Henoch-Schonlein purpura. *Clin Biochem*. 2017; 17 :30879-2.

195. Ha TS. The role of tumor necrosis factor-alpha in Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20(2): 149-53.
196. Topper JN, Gimbrone MA Jr. Blood flow and vascular gene expression: fluid shear stress as a modulator of endothelial phenotype. *Mol Med Today.* 1999; 5(1): 40-6.



8. EKLER

8.1. Ek-1

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

(hasta için)

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı immünglobülin A vaskülitli hastalarda inflamatuvar durumlarda SCUBE1 ve SCUBE2'nin patogenezdaki rolünün belirlenmesi'dir.

Bu araştırmanın amacı immünglobülin A vaskülitli olan (sizin çocuğunuzun hastalığı) hastaların kanında, SCUBE1 ve SCUBE2 adı verilen maddelerin hastalıkla ilişkili olup olmadığını araştırmaktır. Hastalığın alevli dönemi ve düzeldiği dönemde kan alınacaktır. Bu araştırmada size yeni bir tedavi yöntemi ya da ilaç uygulanmayacak olup, sadece alınan kan örneğinde çalışma yapılacaktır. Bu araştırmada yer almanız öngörülen süre yaklaşık 3 ay olup, araştırmaya 25'er hasta ve gönüllü alınacaktır.

Bu araştırma ile ilgili olarak kontrol randevularınıza düzenli gelmek sizin sorumluluğunuzdur.

Bu araştırmada hasta için araştırma kaynaklı herhangi bir risk ya da rahatsızlık söz konusu değildir. Ancak hasta için beklenen olası bir yarar da bulunmamaktadır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0506 319 68 71 no.lu telefondan Dr Gülbahar Kurt'a başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret

istenmeyecektir. Bu araştırma Karadeniz Teknik Üniversitesi tarafından desteklenmektedir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararınıza engel bir duruma yol ağmayacaktır. Araştırıcı, bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi Őemasının gereklerini yerine getirmemeniz, ęalıřma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak gibi nedenlerle sizi araştırmadan ęıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır. ęalıřmadan ęekilmeniz ya da araştırıcı tarafından ęıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

ęalıřmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. ęalıřmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Çocuğumdan alınan kanın, başka bilimsel amağlı ęalıřmalar için kullanılmasını onaylıyorum.

Hastanın veli veya vasisinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tamkılık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza: