

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

**İMMÜNGLOBÜLİN A VASKÜLİTİ OLAN ÇOCUK
HASTALARDA, İNTERLÖKİN 17 DÜZEYİ VE OKSİDATİF
STRES ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Hakan Kısaoğlu

Trabzon-2016

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

**İMMÜNGLOBÜLİN A VASKÜLİTİ OLAN ÇOCUK
HASTALARDA, İNTERLÖKİN 17 DÜZEYİ VE OKSİDATİF
STRES ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Hakan Kısaoğlu

Tez danışmanı: Prof. Dr. Mukaddes KALYONCU

Trabzon-2016

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 esirgmeden, bilimsel çalışmanın gereklerini öğreten değerli tez hocam Prof. Dr. Mukaddes Kalyoncu'ya teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma süresince gösterdikleri uyum için tez hastalarım ve ailelerine, aldığım örneklerin laboratuvar analizlerini yapan Sema Mısır ve Dr. Selim Demir'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte olmaktan keyif aldığım bütün klinik arkadaşlarıma, hemşire ve personele ve her zaman en büyük desteği gördüğüm sevgili eşim Burcu Kısaoğlu'na en içten teşekkürlerimi sunarım.

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

Dr. Hakan Kısaoğlu

ÖZET

İmmünglobülin A Vaskülitli Olan Çocuk Hastalarda İnterlökin 17 Düzeyi ve Oksidatif Stres Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Giriş: İmmünglobülin A vaskülitli (IgAV); IgA aracılı bir küçük damar vaskülitli olup, deri, gastrointestinal sistem, eklem ve böbrek tutulumu ile karakterizedir. Patogenezi ise tam olarak aydınlatılamamıştır. Sitokinler, endotelial hücrelerden kemokin salınımını uyarmakta, endotelial hücreler üzerindeki hücre adezyon moleküllerini arttırmakta, inflamatuvar hücreleri çekerek, inflamatuvar hücrelerin damar duvarına adezyonunu kolaylaştırmaktadır. Bunun yanında, bağışıklık sisteminde yer alan hücrelerin, aktive olduklarında reaktif oksijen türevi üreterek, doku zedelenmesine neden olabileceği bildirilmektedir.

Amaç: Çalışmamızda IgAV olan çocuk hastalarda, interlökin 17 (IL-17) ve oksidatif stresin, hastalığın patogenezindeki rolünü ve oksidatif stres ile IL-17 arasında ilişki olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

Yöntem: Temmuz 2014 ile Ağustos 2015 tarihleri arasında Ankara 2008 tanı ölçütlerine göre IgAV tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi ve son bir ay içinde steroid ya da steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalığın aktif ve iyileşme döneminde, kan alınarak ELİSA yöntemiyle IL-17, malondialdehit, 8-hidroksi deoksiguanozin, 3-nitrotirozin, toplam antioksidan durum (TAD) ve toplam oksidan durum düzeyi bakıldı.

Bulgular: Çalışmaya, IgAV tanısı alan, yaşları 1,91 ile 15,41 yıl arasında değişen, 25 (%56,8)'i erkek, 19 (%43,2)'u kız olmak üzere, toplam 44 hasta alındı. Hastaların hepsinde cilt tutulumu izlenirken, 39 (%88,6)'unda eklem, 14 (%31,8)'ünde gastrointestinal sistem ve beş (%11,4)'inde böbrek tutulumu izlendi. IL-17 ve TAD düzeyi, hastalığın aktif döneminde, iyileşme dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu (sırasıyla p: 0,007 ve p: 0,01). Hem aktif dönemdeki, hem de iyileşme dönemindeki IL-17 ve TAD düzeyleri arasında, orta derecede pozitif korelasyon izlendi (sırasıyla r: 0,33; p: 0,03 ve r: 0,34; p: 0,02).

Sonuç: Bulgular, IL-17'nin IgAV patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bunun yanında, TAD düzeylerinin hastalığın aktif döneminde daha yüksek olması, inflamatuvar olay sonucu ortaya çıkan oksidan duruma, vücudun kompensatuvar yanıtı olarak açıklanabilir. TAD ve IL-17 düzeylerinin hem aktif dönemde, hem de iyileşme döneminde korele izlenmesi de bu kompensasyon mekanizmasını destekler niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: IL-17, Oksidatif stress, İmmünglobülin A vaskülitli

SUMMARY

Assesment of Relationship Between IL-17 Levels and Oxidative Stress in Children with Immunoglobulin A Vasculitis

Introduction: Immunoglobulin A vasculitis (IgAV) is an IgA mediated small vessel vasculitis characterized by skin, gastrointestinal tract, kidney and the joint involvement. Pathogenesis of IgAV is not clearly understood. Cytokines stimulate the production of chemokines by endothelial cells, attract inflammatory cells, induce the expression of cell adhesion molecules on endothelial cells and facilitate inflammatory cell adhesion to the vascular wall. In addition, activated cells of the immune system, could be responsible for tissue damage by producing reactive oxygen species.

Aim: In this study, we aim to investigate the role of interleukin 17 (IL-17) and oxidative stress in the pathogenesis of IgAV and determine if there is a relationship between IL-17 and oxidative stress.

Method: The patients, diagnosed with IgAV according to Ankara 2008 criteria were enrolled between July 2014 and August 2015. Patients who used steroid or nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the last one month were excluded. Blood samples were obtained at active and remission phase of the disease and IL-17, malondialdehyde, 8-hydroxy deoxyguanine, 3-nitrotyrosine, total oxidant status and total antioxidant status (TAS) levels were measured via ELISA method.

Results: Forty-four patients, including 25 (56.8%) males and 19 (43.2%) females, aged 1.91-15.41 years (mean: 7.71 years) were enrolled in this study. All patients had skin involvement, 39 (88.6%) had joint, 14 (31.8%) had gastrointestinal system and five (11.4%) had renal involvement. Levels of IL-17 and TAS were significantly higher in active phase of the disease compared to in remission phase (p: 0.007 and p: 0.01, respectively). A moderate positive correlation was observed between IL-17 and TAS levels in both active and remission phase of the disease (r: 0.33; p: 0.03 and r: 0.34; p: 0.02, respectively).

Conclusion: These findings suggest that IL-17 might have a role in the pathogenesis of IgAV. Beside, higher TAS levels seen in active phase of the disease might be a compensatory response to oxidative stress, which is induced by inflammation. The positive correlation between IL-17 and TAS levels in both active and remission phase of the disease also supports this compensatory response.

Key Words: IL-17, Oxidative stress, Immunoglobulin A vasculitis

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İmmünglobülin A Vaskülit.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez.....	3
2.1.3. Klinik Bulgular.....	7
2.1.4. Laboratuvar Bulguları ve Histopatoloji.....	10
2.1.5. Tanı.....	12
2.1.6. Ayırıcı Tanı.....	14
2.1.7. Tedavi ve Prognoz.....	15
2.2. İnterlökin 17.....	18
2.2.1. İnterlökin 17'nin Bağışıklık Sistemindeki Rolü.....	18
2.2.2. İnterlökin 17'nin Otoimmün Hastalıklardaki Rolü.....	20
2.2.3. İnterlökin 17'nin Vaskülitlerdeki Rolü.....	21
2.3. Oksidatif Stres.....	23
2.3.1. Reaktif Oksijen Türevleri.....	24
2.3.2. Oksidatif Durum ve Antioksidan Durum.....	24
2.3.3. Oksidatif Stres Belirteçleri.....	26
2.3.4. Oksidatif Stres ve Vaskülitler.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Çalışma Grubunun Seçimi.....	29
3.2. Laboratuvar Çalışmaları.....	30
3.3. İstatistiksel Yöntem.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	57
7. KAYNAKLAR.....	59

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

C: Kompleman - *Complement*

CD: Farklılaşma topluluğu – *Cluster of differentiation*

CRP: C-reaktif protein

DNA: Deoksiribonükleik asit

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

GalNAc: N-asetilgalaktozamin

HLA: İnsan lökosit antijeni – *Human leukocyte antigen*

IgA: İmmünglobulin A

IgAV: İmmünglobülin A vasküliti

IL: İnterlökin

ISKDC: Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubu - *International Study of Kidney Disease in Children*

RNT: Reaktif nitrojen türevleri

ROT: Reaktif oksijen türevleri

TGF- β : Dönüştürücü büyüme faktörü - *Transforming growth factor- β*

Th: Yardımcı T hücre – *T helper cell*

TNF: Tümör nekrozis faktör

Treg: Düzenleyici T hücre – *Regulatory T cell*

G-CSF: Granülosit koloni stimüle edici faktör – *Granulocyte colony stimulating factor*

8-OHdG: 8-hidroksi deoksiguanozin

MDA: Malondialdehit

TOD: Toplam oksidan durum

TAD: Toplam antioksidan durum

OSI: Oksidatif stres indeksi

3-NT: 3-Nitrotirozin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: İmmüoglobülin A ₁ glikolizasyonu.....	6
Resim 1: İmmüoglobülin A vaskülitinde cilt tutulumu.....	8



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. İmmünglobülin A vaskülitinin olası komplikasyonları.....	10
Tablo 2. Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubu'nun IgAV nefriti patolojik sınıflaması.....	12
Tablo 3. İmmünglobülin A vaskülitini tanı ölçütleri.....	13
Tablo 4. İmmünglobülin A vaskülitinde ACR 1990 ile Ankara 2008 tanı ölçütlerinin karşılaştırılması.....	14
Tablo 5. İmmünglobülin A vaskülitinin ayırıcı tanısı.....	14
Tablo 6. İnterlökin 17 için hedef hücre ve etkileri.....	22
Tablo 7. İnsan hastalıkları ile ilişkili oksidatif stres belirteçleri.....	25
Tablo 8. İmmünglobülin A vaskülitini hastalarında klinik puanlama.....	30
Tablo 9. IgAV hastalarının demografik bilgileri, sistem tutulumları, klinik ve laboratuvar bulguları.....	34
Tablo 10. IgAV hastalarının, eklem tutulumuna göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	34
Tablo 11. IgAV hastalarının, gastrointestinal sistem tutulumuna göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	35
Tablo 12. IgAV hastalarının, böbrek tutulumuna göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	35
Tablo 13. IgAV hastalarının aktif dönem ve iyileşme döneminde, IL-17 ve oksidatif stres belirteç düzeylerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 14. Ciddiyet puanı 2 ve 3 olan IgAV hastalarının aktif ve iyileşme döneminde, IL-17 ve oksidatif stres belirteç düzeylerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 15. Eklem tutulumu olan IgAV hastalarının aktif ve iyileşme döneminde, IL-17 ve oksidatif stres belirteç düzeylerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 16. GİS tutulumu olan IgAV hastalarının aktif ve iyileşme döneminde, IL-17 ve oksidatif stres belirteç düzeylerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 17. IgAV hastalarının aktif dönem IL-17 ve oksidatif stres belirteçlerinin, hastalığın ciddiyet puanı ile ilişkisi.....	40
Tablo 18. IgAV hastalarının, aktif dönem IL-17 ve oksidatif stres belirteçlerinin, eklem tutulumu ile ilişkisi.....	41
Tablo 19. IgAV hastalarının, aktif dönem IL-17 ve oksidatif stres belirteçlerinin, GİS tutulumu ile ilişkisi.....	42
Tablo 20. IgAV hastalarının, aktif dönemde IL-17 ve oksidatif stres belirteçlerinin, böbrek tutulumu ile ilişkisi.....	43
Tablo 21. IgAV hastalarının, aktif dönemde IL-17 ve oksidatif stres belirteçlerinin, CRP ile ilişkisi.....	44
Tablo 22. IgAV hastalarının, aktif dönemde IL-17 ve oksidatif stres belirteçlerinin, ESH ile ilişkisi.....	45
Tablo 23. IgAV hastalarının, aktif dönemde IL-17 ve oksidatif stres belirteçlerinin, trombosit sayısı ile ilişkisi.....	46

I. GİRİŞ VE AMAÇ

İmmünglobülin A vaskülit (IgAV), IgA baskın immün depolanmanın izlendiği, çoğunlukla deri ve gastrointestinal sistemi tutan ve sıklıkla artrite neden olan, IgA nefropatisi benzeri glomerülonefrit yapabilen ve küçük damarları etkileyen (arterioller, venüller ve kapillerler) vaskülit olarak tanımlanmaktadır (1). Hastalık 3-10 yaşları arasında daha sık izlenmekte ve çocuklarda insidansının 14-20/100.000 olduğu belirtilmektedir (2).

Etiyolojisi ve patogenezi tam olarak aydınlatılamasa da, geçirilmiş enfeksiyonların hastalık için potansiyel tetikleyici olduğu bildirilmektedir (3). Bilinmeyen antiijenlerin anormal IgA üretimini ve vaskülit oluşumuna yol açabilecek çeşitli yolakları uyardığı düşünülmektedir (4).

Sitokinler, IgAV'de son yıllarda sıkça araştırılmış olup patogenezin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamıştır. Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), İnterlökin (IL)-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 ve TGF- β gibi proinflatuvar sitokinlerin, IgAV gelişiminde rolü olabileceği belirtilmektedir. Sitokinlerin, inflamasyonu tetiklediği, endotelial hücrelerden kemokin salınımını uyardığı, hücre adezyon molekülü oluşumunu ve bu yolla inflamatuvar hücrelerin göçü ve adezyonunu arttırdığı bildirilmiştir (4).

İnterlökin 17 ailesi, sitokinler içinde yeni tanımlanan türlerden biri olup immünite, enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklar ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (5). Yapılan çalışmalarda IgAV hastalarında, IL-17 düzeyinin yüksek bulunması, hastalığın patogenezinde IL-17'nin rolü olabileceğini düşündürmektedir (6, 7).

Serbest radikallerin zararlı etkisi sonucu oluşan potansiyel biyolojik zedelenme, oksidatif/nitrozatif stres olarak adlandırılmakta ve oksijen kullanılan metabolik reaksiyonlar sonucu, oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulmasıyla ortaya çıkmaktadır. Serbest radikaller ve onların türevleri hücre içinde düşük ve sabit bir düzeyde işlev görürler. Hücre içindeki bu düzey, serbest radikallerin belirli bir seviyede üretimi ve antioksidanlar tarafından temizlenmesi yolu ile sağlanır.

Oluşan denge durumuna ise 'redoks durumu' adı verilir (8). Hücre içinde birçok fizyolojik fonksiyon, redoks aracılı sinyal yolları ile sağlanmaktadır (9). Reaktif oksijen türevleri (ROT)'nin proinflatuvar sitokinlerin transkripsiyon faktörleri için uyarıcı rol almaları da, redoks aracılı sinyal yolları ile kontrol edilen fizyolojik olaylardandır (10).

İmmünglobülin A vaskülit hastalarında polimorf çekirdekli lökositler, monositler ve makrofajlar gibi bağışıklık sisteminde yer alan hücrelerin, aktive olduklarında ROT üreterek, doku zedelenmesine neden olabileceği belirtilmektedir (11). Bu çalışmada, IL-17 ve oksidatif stresin, IgAV'nin patogenezindeki rolünü ve oksidatif stres ile IL-17 arasında ilişki olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1 İmmünglobülin A Vaskülit

İmmünglobülin A vaskülit, çocukluk çağında en sık izlenen vaskülit olup özellikle cilt, eklem, gastrointestinal sistem ve böbreklerdeki küçük çaplı damarları tutmaktadır. Hastalığın oldukça eski bir geçmişi olup Schönlein, 1837'de purpurik döküntü, artrit ve idrar sediment anormalliklerinin tanısal olarak kullanılmasını önermiştir. Henoch ise 1874 yılında purpurik döküntü, kanlı ishale birlikte karın ağrısı ve proteinüri arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır (3).

Hastalık uzun bir süre boyunca Henoch Schönlein Purpurası olarak adlandırılrsa da, vaskülitlerin isimlendirilmesi amacı ile 2012 yılında, Chapel Hill'de düzenlenen uzlaşma konferansında Henoch Schönlein Purpurası; IgAV olarak adlandırılmış ve IgA baskın immün depolanmanın izlendiği, çoğunlukla deri ve gastrointestinal sistemi tutan ve sıklıkla artrite neden olan, IgA nefropatisi benzeri glomerülonefrit yapabilen ve küçük damarları etkileyen (arterioller, venüller ve kapillerler) vaskülit olarak tanımlanmıştır (1).

2.1.1 Epidemiyoloji

İmmünglobülin A vaskülit, dünya genelinde tüm etnik gruplarda görülebilen, %90 oranında çocuklarda izlenen ve 3-10 yaş arası çocuklarda daha sık görülen bir hastalıktır. İnsidansı çocuklarda 14-20/100.000 olup erkeklerde daha fazla görülmektedir (erkek/kız oranı: 1,2-1,8/1). Öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu sıklıkla tespit edilen hastalık, çoğunlukla bahar ve kış aylarında izlenmektedir (2).

2.1.2 Etiyoloji ve Patogenez

Birçok çalışmada geçirilmiş enfeksiyonların, özellikle β -hemolitik streptokok enfeksiyonlarının, hastalık için potansiyel tetikleyici olduğu sonucuna varılmıştır. Aşılama, viral enfeksiyonlar (suçiçeği, kızamıkçık, hepatit A, hepatit B), *Mycoplasma pneumoniae* ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonları sonrası hastalık bulgularının ortaya çıktığı bildirilmiştir (3).

Etiyolojisi ve patogenezi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, daha çok sporadik olarak izlenen IgAV'nin ailesel kümelenmeler yaptığı da bilinmektedir. Ayrıca IgA nefropatisi, IgAV ve IgAV nefriti birbiri ile ilişkili hastalıklar olarak kabul edilmekte ve aynı aileden bir hastada IgAV izlenirken, diğerinde IgA nefropatisi izlenebileceği belirtilmektedir (4).

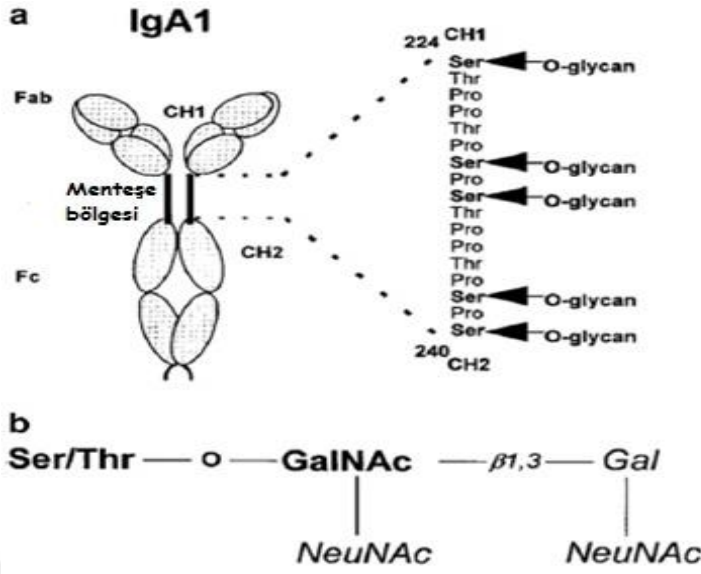
İmmün kompleks aracılı bir hastalık olması nedeni ile temel doku uygunluk kompleksi (*Major Histocompatibility Complex*) genlerinin, hastalığın patogenezi ile ilişkili olabileceği düşünülmüş ve IgAV ile insan lökosit antijenleri (*Human Leukocyte Antigen*-HLA) ilişkisi üzerinde durulmuştur (4). Yapılan çalışmalarda IgAV ile HLA-DRB1 polimorfizmi ilişkisi üzerinde sıkça durulmuş; ülkemizde yapılan bir çalışmada HLA-DRB1 polimorfizmi olan hastalarda, IgAV gelişimi açısından artmış risk tespit edilmiştir (12). Bunun yanında HLA-DQA1 ve HLA-B35 polimorfizmlerinin de IgAV hastalarında nefropati gelişimi açısından risk faktörü olduğu bildirilmiştir (4).

Sitokinler ve adezyon molekülleri gibi, inflamasyon ilişkili proteinleri kodlayan genler ile IgAV ilişkisi bir çok çalışmada araştırılmış; İspanya'da yapılan bir çalışmada, IL-18 düzenleyici gen polimorfizminin, IgAV ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (13). Başka bir çalışmada ise, '*Transforming Growth Faktör-β*' (TGF-β) promotor gen polimorfizminin IgAV ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (14). Ayrıca ailevi Akdeniz Ateşi gen mutasyonu ile IgAV arasında ilişki olabileceği de bildirilmektedir (4).

İmmünglobülin A vaskülitinin patogenezi kesinleşmemiş olmakla birlikte, anormal IgA oluşumu ile ilişkilendirilmektedir. Bilinmeyen antijenlerin IgA üretimini uyardığı ve vaskülit gelişimi ile sonuçlanacak bazı yolları aktive ettiği düşünülmektedir (4). Yapılan çalışmalarda, IgAV hastalarında hastalığın akut döneminde IgA düzeylerinin arttığı ve IgA içeren immünkompleksler olduğu gösterilmiştir (15, 16). Bunun yanında Davin ve ark. (16), IgA üreten hücrelerin, diğer lökositoklastik vaskülitlerde artmazken, IgAV hastalarında arttığını bildirmişlerdir.

İmmünglobülin A, yapısal farklılıklar içeren 2 alt sınıfa ayrılmaktadır. IgA₁, serum IgA düzeyinin yaklaşık %80-90'ını oluşturan ana alt sınıf olup IgA₂'den ağır zincirinin, menteşe bölgesinden glikolize olması ile ayrılır (4). Menteşe bölgesinde N-asetilgalaktozamin (GalNAc), O-glikolizasyon ile serin rezidülerine bağlanır ve glikan zinciri GalNAc molekülüne, galaktoz ve N-asetilnöraminik asit bağlanması ile uzar (glikolizasyon/siyalizasyon) (Şekil 1). IgA₁ moleküllerinin glikolizasyonu, IgA₁'in temizlenmesinde önemli rol oynar. Normal glikolize IgA₁ molekülleri, hepatositlerdeki asialoglikoprotein reseptörü ile etkileşime girerek hücre içine alınır ve yıkılır. IgAV hastalarında, IgA₁ molekülünün galaktoz eksik glikolizasyonu olup galaktoz eksikliğinde GalNAc terminal glikan olarak davranır ve hastalarda GalNAc molekülüne karşı antikor gelişir (17). Bu antikor gelişimine sebep olan yollar tam olarak anlaşılamamıştır. IgA₁'in antikor ile oluşturduğu immün kompleks, karaciğerde disse aralığına giremeyecek kadar büyük olduğundan, hepatositler tarafından alınmaz; fakat glomerüllerdeki endotelial boşluklardan geçer ve mezengiumda birikir. Biriken immün kompleksler, kompleman (C) 3 ile birlikte, alternatif kompleman yolunu aktive ederek inflamatuvar hücreleri çeker ve glomerülonefrit oluşur. IgA₁ içeren immün komplekslerin vücudun diğer bölgelerinde depolanması sonucu da organa özgü belirtiler ortaya çıkar (17).

Komplemanların, doku zedelenmesi gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. Deri ve böbrek biyopsilerinde, kompleman bileşenlerinin görülmesi ve kompleman yıkım ürünlerinin, IgAV hastalarının serum örneklerinde tespit edilmesi bu düşüneyi desteklemektedir. Bunun yanında, C3 ve alternatif kompleman yolağının bir üyesi olan properdinin, IgAV nefriti hastalarının glomerüllerinde %75-100 oranında izlenmesi, kompleman sisteminin, hastalığın patogenezinde önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir (4). Kawana ve ark. (18) yaptıkları bir çalışmada, IgAV hastalarının papiller dermis ve subpapiller dermal pleksus damar duvarlarında C5, C6, C7, C8 ve C9 ile birlikte sitolitik olarak aktif membran atak kompleksi izlemişler ve membran atak kompleksinin, kompleman aktivasyonu yolu ile vasküler endotel zedelenmesine



Şekil 1. İmmünglobülin A₁ glikolizasyonu

(a) IgA₁ molekülünün menteşe bölgesi serin rezidülerine N-asetil-galaktozamin (GalNAc) bağlanması ile glikolize edilir. (b) Glikan zincirleri GalNAc'ye galaktoz eklenmesi ile uzatılabilir ve N-asetil-nöroaminik asit (NeuNAc) ile değişik derecelerde siyalizasyona uğrar (17).

yol açabileceğini belirtmişlerdir. Bir başka çalışmada ise, alternatif kompleman yolu aktivite parametrelerinden, sadece properdin ve properdin konvertaz hastalığın akut döneminde düşük bulunmuş ve properdin konvertaz tarafından aktive edilen properdinin, C3b'ye bağlanarak dokularda biriktiği tespit edilmiştir (19). Biriken IgA tarafından alternatif kompleman yolunun aktive edilmesinin, IgAV hastalığının patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir (20). C3a ve C5a plazma düzeylerinin, kompleman aktivasyonunun hassas bir göstergesi olmasından yola çıkılarak, hastalığın ilerleyişini göstermede kullanılabileceği belirtilmiş olsa da, hastalığın akut evresindeki kompleman düşüklüğünün, hastalığın ciddiyeti ya da böbrek tutulumu ile ilişkili olmadığı tespit edilmiş, sadece aktive C3 düzeyi ile böbrek fonksiyonlarındaki kötüleşme arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (4).

Sitokinler, IgAV hastalığında son yıllarda sıkça araştırılmış olup patogenezin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamıştır. TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 ve TGF- β gibi proinflamatuvar sitokinlerin, IgAV hastalığının gelişiminde rolü olabileceği belirtilmektedir. Sitokinlerin, inflamasyonu tetiklediği, endotelial hücrelerden

kemokin salınımını uyardığı, hücre adezyon molekülü oluşumunu arttırdığı ve bu yolla inflamatuvar hücrelerin göçü ve adezyonunu arttırdığı bildirilmiştir (4).

Yardımcı T hücrelerinin (Th) bir alt grubu olan Th17 hücreler, IL-6 ve IL-17 gibi sitokinleri salgılayarak otoimmün hastalıkların oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Bunun yanında düzenleyici T hücrelerin (Treg), anti inflamatuvar sitokinler olan IL-10 ve TGF- β 1 salgılayarak, otoimmün ve inflamatuvar hastalıkları önlemede kritik öneme sahip olduğu belirtilmektedir. İnflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin bozulmasının da IgAV patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir (4).

2.1.3 Klinik Bulgular

İmmünglobülin A vaskülit, çoklu organ tutulumu olan sistemik bir vaskülit olup klasik belirti ve bulguları; ele gelen purpura, artrit ya da artralji, karın ağrısı ve böbrek hastalığıdır (17).

Cilt Tutulumu

Tüm IgAV'li çocuk hastalarda, cilt tutulumu izlenmektedir. Sıklıkla peteşi ve purpura şeklinde izlense de, eritematöz, maküler, ürtikeryal ve hatta büllöz lezyonlar izlenebilir. Purpura, karakteristik olarak simetrik yerleşimli, alt ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde ve kalçada izlenir. Küçük çocuklarda, yüz ve gövde tutulumu da izlenebilir (17). Döküntünün bir diğer özelliği ise basınç gören yerlerde birleşme eğiliminde olmasıdır (Resim 1). Deri bulguları gruplar halinde ortaya çıkar ve genellikle 3-10 gün içinde düzelir; ancak ortaya çıktıktan sonra dört aya kadar tekrarlayabilmektedir (2). Bir diğer deri bulgusu ise el ve ayak sırtlarında, periorbital alanda, skrotumda ya da saçlı deride izlenebilen subkutan ödeme bağlı şişliklerdir ve çoğunlukla küçük çocuklarda izlenir (3).



Resim 1. İmmüoglobülin A vaskülitinde cilt tutulumu

Her iki ayak sırtı ve bacaklarda, bası gören yerlerde birleşme eğiliminde olan purpurik döküntüler

Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu, hastaların yaklaşık üçte ikisinde izlenmekte ve çoğunlukla döküntüyü takiben bir hafta içinde gelişmektedir. Gastrointestinal sistem tutulum bulguları ise, tutulum olan vakaların hemen hepsinde döküntüyü takiben otuz gün içinde ortaya çıkmaktadır (3). Karın ağrısı, yemeklerden sonra artma eğiliminde ve bazen bulantı ve kusma ile birlikte dir. Barsak duvarında gelişen submukozal kanama ve ödem, yakınmalara neden olmakta ve daha çok ince barsaklar tutulmaktadır (17). Hastaların %14-36'sında karın ağrısı, diğer sistemik bulgulardan önce izlenebilir. Nadiren invajinasyon, perforasyon ya da gangren gelişebilmekte ve daha nadir olarak akut pankreatit ya da hepatobiliyer tutulum gözlenebilmektedir. Hematemez, hastaların yaklaşık %7'sinde izlenirken, melena %19 oranında tespit edilmektedir. Masif gastrointestinal kanama ve invajinasyon hastaların %5'inden azında izlenirken, aniden ve öncesinde abdominal belirti olmaksızın gelişebilmektedir (3).

Eklemler Tutulumu

Birkaç eklemi etkileyen artrit ya da artralji, IgAV hastalarının %50-80'inde izlenmektedir. Etkilenen eklemler sıklıkla diz ve ayak bileği eklemleri gibi büyük eklemler olmakla birlikte, el ve parmak eklemleri gibi küçük eklemler de etkilenebilir. Karakteristik bulgusu; eritem, ısı artışı ve efüzyon olmaksızın gelişen periartiküler şişkinlik ve hassasiyet olup ağrı ve hareket kısıtlılığı eşlik eder. Eklem hastalığı gezici olmayıp, geçicidir ve genellikle bir hafta içinde kalıcı zedelenme oluşturmadan düzelir (3).

Genitoüriner Sistem Tutulumu

İmmünglobülin A vaskülit hastalarının yaklaşık yarısında, böbrek tutulumu izlenebilmekte ve asemptomatik izole hematuriden, proteinüri, nefrit, nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliğine kadar gidebilen geniş bir yelpazede gözlenebilmektedir (2). Hastaların çoğunda, ilk idrar bulgusu, hastalığın ilk dört haftasında ortaya çıkarken, geriye kalanların çoğunda ise sekiz haftaya kadar izlenebilmektedir. Sekiz haftadan sonra idrar bulgusu gelişme sıklığı oldukça azdır (21). Başvuru anında yedi yaşından büyük olmak, purpurik lezyonların devamlı olması, ciddi abdominal bulguların varlığı ve azalmış faktör XIII aktivitesi, böbrek tutulumu ile ilişkili bulunmuştur (3). IgAV'li 1133 hastanın değerlendirildiği sistematik bir derlemede, böbrek bulguları, hastaların %34'ünde izlenmiş, hastaların %85'inde ilk dört haftada, %91'inde ilk altı haftada ve %97'sinde ise ilk altı ay içinde böbrek tutulumunun ortaya çıktığı belirlenmiştir (22). Böbrek biyopsisi, akut nefrit ya da nefrotik sendrom kliniği ile başvuran, oligüri ya da hipertansiyonu olan, dördüncü hafta sonunda sabah ilk idrarda albümin/kreatinin oranı 100 mg/mmol üstünde olan, bu süre sonunda dirençli proteinüri (düşme eğilimi göstermeyen) ve renal fonksiyon bozukluğu olan (kreatinin klirensi $<80\text{ml/dk}/1,73\text{m}^2$) vakalara önerilmektedir (3).

Renal tutulumun yanında, hastalar nadiren de olsa stenotik üretrit tablosu ile başvurabilmekte, IgAV tanısı alan erkek çocukların ise yaklaşık %13'ünde skrotal ağrı

ve şişlik ile seyreden epididimo-orşit izlenebilmektedir (3). Hastalarda mesane duvarında hematoma, priyapizm, spermatik venlerde tromboz ve hemorajik spermatik kord da tespit edilebilmektedir (23).

Diğer tutulumlar

İmmünglobülin A vaskülit, daha nadir olarak diğer sistemleri de tutabilmektedir. Nadir görülen tutulumlardan biri nörolojik sistemdir. İzole santral sinir sistemi vaskülit şeklinde izlenebileceği gibi nöbet, kanama, ataksi ve santral ya da periferik nöropati kliniği ile de karşımıza çıkabilir. Bunun yanında hastalarda, oküler tutulum, subkonjunktival ve kas içi kanama, tekrarlayan epistaksis, kardit, parotit, pankreatit, interstisyel pnömoni ya da pulmoner kanama izlenebilmektedir (3). IgAV hastalığında görülebilecek olası komplikasyonlar Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. İmmünglobülin A vaskülitinin olası komplikasyonları

Renal Glomerülo nefrit Nefrotik sendrom Böbrek yetmezliği Üreter obstrüksiyonu	Gastrointestinal Sistem Gastrointestinal kanama İnvajinasyon Barsak anjini Barsak perforasyonu
Santral Sinir Sistemi Serebral kanama Nöbet Parezi Periferik nöropati	Diğer Miyozit Miyokardit Skrotal kanama Pulmoner kanama

2.1.4 Laboratuvar Bulguları ve Histopatoloji

Hastalığa özgü bir laboratuvar bulgusu yoktur. Hastalarda trombosit sayısı normal ya da artmış olabilir ve hastalığın trombositopeni ilişkili purpuradan ayırt edilmesini sağlar. Hastaların bir kısmında, beyaz küre sayısının 20.000/mm³’e kadar çıkabildiği, orta derecede lökositoz görülebilmektedir. Gastrointestinal kanamaya bağlı normokrom anemi gelişebilmektedir. Dışkıda gizli kan pozitifliği ise gastrointestinal tutulumu olan hastaların %80’inde tespit edilmektedir. C1q, C3 ve C4

düzeyleri çoğunlukla normal olarak izlenmekte ve hastaların yarısında, hastalığın aktif döneminde, alternatif kompleman aktivasyonunu gösteren C3d pozitifliği, total hemolitik kompleman, serum properdin ve faktör B düzeylerinde düşüklük saptanmaktadır. Böbrek tutulumuna bağlı hematüri ve proteinüri izlenebilmekte ve tutulumun derecesine göre böbrek fonksiyon testlerinde bozulma ya da hipoalbuminemi izlenebilmektedir (3).

Işık mikroskopisinde, glomerüler tutulumun temel görünümü, IgA nefropatisinde olduğu gibi, değişik derecelerde hücre artışı gösteren mezengioproliferatif glomerülonefrit ya da mezengial zedelenmedir. Nekroz ve kresent oluşumu ile ilişkili olduğu düşünülen, segmental kapiller trombozlar sıklıkla izlenir. Renal tutulumun derecesini belirlemek, klinik bulgular ve prognoz ile ilişkisini tanımlamak için Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubu (*International Study of Kidney Disease in Children-ISKDC*)'nun oluşturduğu sınıflandırma sistemi kullanılır (Tablo 2). Bu sınıflama sistemi, böbrek tutulumunu altı evreye ayırmıştır. Evre I'de ışık mikroskopisinde belirgin patoloji yoktur. Minimal değişiklikler izlenebilmektedir. Evre II'de mezengial proliferasyon vardır ve glomerüllerde kresent ya da fibrozis izlenmez. Evre III, IV ve V kendi içinde 2 alt gruba ayrılır. A grubundaki hastalarda fokal proliferasyon ya da fibrozis izlenirken, B grubundaki hastalarda ise yaygın proliferasyon ve fibrozis izlenir. Evre VI ise en ağır form olup membranoproliferasyon izlenmektedir (24).

İmmünfloresan incelemede, ışık mikroskopisinden farklı olarak, glomerüllerin tamamının tutulduğu gözlenir. Bu anormal görünüm, IgA'nın granüler depolanmasına bağlı olup nadiren IgM ve IgG depolanması da eşlik edebilir. Kompleman ürünlerinden C3 ve properdin sıklıkla izlenirken, C1q ve C4 de görülebilir. Depolanma mezengial alanda dağılırken, nadiren segmental parakapiller depolanma da izlenebilir (24).

Tablo 2. Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubu'nun IgAV nefriti patolojik sınıflaması

ISKDC evresi	Patoanatomik görünüm
I	Minimal değişiklik
II	Mezengial proliferasyon
III A	< %50 kresent ile birlikte fokal proliferasyon ya da fibrozis
III B	< %50 kresent ile birlikte yaygın proliferasyon ya da fibrozis
IV A	%50-75 kresent ile birlikte fokal proliferasyon ya da fibrozis
IV B	%50-75 kresent ile birlikte yaygın proliferasyon ya da fibrozis
V A	> %75 kresent ile birlikte fokal proliferasyon ya da fibrozis
V B	> %75 kresent ile birlikte yaygın proliferasyon ya da fibrozis
VI	Membranoproliferasyon

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

2.1.5 Tanı

Hastalığın eski bir geçmişi olup bugüne kadar çeşitli tanı ölçütleri öne sürülmüştür. Amerikan Romatoloji Birliği (*American Collage of Rheumatology - ACR*), 1990 yılında IgAV'yi diğer sistemik vaskülitlerden ayırabilmek için tanı ölçütlerini yayınlamıştır (25). 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 ölçütlere göre, ele gelen purpura zorunlu ölçüt olarak belirlenmiş; purpura ile birlikte, yaygın karın ağrısı, cilt biyopsilerinde IgA baskın depolanma gösteren lökositoklastik vaskülit, artrit ya da artralji ve böbrek tutulumundan en az birinin olması tanı için yeterli sayılmıştır (Tablo 3) (26).

Tablo 3. İmmünglobülin A vaskülitini tanı ölçütleri (26)

Ölçüt	Tanım	Duyarlılık %	Özgünlük %
Purpura(zorunlu)	Trombositopeni ile ilişkili olmayan, alt ekstremitelerde yaygın* ele gelen purpura ya da peteşi	89	86
Ek olarak dört ölçülden en az biri			
1. Karın ağrısı	Yaygın, ani başlangıçlı, kolik ağrı, invajinasyon ve gastrointestinal kanama da eşlik edebilir	61	64
2. Histopatoloji	İmmünglobülin A baskın depolanmanın izlendiği lökositoklastik vaskülit ya da proliferatif glomerülonefrit	93	89
3. Artrit ya da artralji	Artrit; ani başlangıçlı eklemlerde hareket kısıtlılığı, eklem şişliği ile birlikte ağrı Artralji; eklem şişliği ya da hareket kısıtlılığı olmaksızın eklem ağrısı	78	42
4. Renal tutulum	Proteinüri; > 3gr/24saat, spot idrar albümin/kreatinin oranı >30mmol/mg ya da idrar çubuğu ile ≥2+ protein Hematüri; eritrosit silendirleri, idrar sedimentinde her alanda > 5 eritrosit	33	70

*Purpura atipik dağılım gösteriyor ise biyopsi ile immünglobülin A depolanması gösterilmelidir. Ölçütlerin duyarlılığı %100, özgünlüğü %87 olarak saptanmıştır.

Amerikan Romatoloji Birliği ve Ankara tanı ölçütlerinin karşılaştırılması ise Tablo 4’de gösterilmektedir. Amerikan Romatoloji Birliği ölçütlerine göre 20 yaşının altında purpurik döküntü ya da karın ağrısı olan tüm hastalar IgAV tanısı alabilmekteyken, Ankara ölçütlerinde hem döküntünün özelliği tariflenmiş, hem de GİS tutulumu dışında diğer sistemik tutulumlar da tanı ölçütleri arasına alınmıştır (25,26).

Tablo 4. İmmünglobülin A vaskülitinde ACR 1990 ile Ankara 2008, tanı ölçütlerinin karşılaştırılması (25, 26)

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	- Böbrek tutulumu
- Küçük arteriyol/venül duvarlarında granülosit infiltrasyonu gösteren biyopsi	- IgA baskın depolanma gösteren biyopsi

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

2.1.6 Ayırıcı Tanı

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 ailevi Akdeniz Ateşi, endemik bölgelerde IgAV'yi taklit edebilmekte ya da birlikte görülebilmektedir (3). Ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekli hastalıklar Tablo 5'te belirtilmiştir.

Tablo 5. İmmünglobülin A vaskülitinin ayırıcı tanısı

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

ANCA (*Anti-neutrophil cytoplasmic antibody*): Anti nötrofil sitoplazmik antikor

Kriyoglobülinemik vaskülit, purpurik deri döküntüsü, artralji, hafif proteinüri ve hematüri ile karakterizedir. Hepatit C pozitifliği ve düşük kompleman düzeyleri ile IgAV'den ayrılır. Ürtikeryal vaskülit ise tipik olarak ekstremitelerin proksimallerinde ve gövdede yerleşim gösteren eritematöz, maküler lezyonlarla karakterize olup iyileşme döneminde pigmentasyon ve purpura gelişimi izlenir. Hipokomplementemik tipinde C1q düşüklüğünün yanı sıra anjiyoödem, episiklerit, artrit ve üveit gibi sistemik tutulum gözlenebilir (27).

Hipersensivite vaskülit, ilaç ya da enfeksiyona maruziyet sonrası gelişen ve kapillerlerden sonraki küçük venülleri tutan lökositoklastik bir vaskülitir. Klinik olarak ateş, artralji, döküntü, lenfadenopati, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ve düşük kompleman düzeyleri ile karakterizedir. Deri damarlarında IgA depolanmasının olmaması ve düşük C3, C4 düzeyleri ile IgAV'den ayrılır (28).

İmmünglobülin A vaskülit dışında, deride IgA depolanması ile giden başlıca hastalıklar; IgA nefropatisi, kronik alkol alımı, dermatitis herpetiformis, ankilozan spondilit, bronkojenik tümörler, ilaca bağlı vaskülit ve inflamatuvar barsak hastalıklarıdır (29). IgAV, çocukluk çağı inflamatuvar barsak hastalıklarının içinde yer almaktadır. Apandisit, pankreatit gibi akut batın tablosuna yol açabilecek durumlardan, bakteriyel enterokolitlerden ve diğer inflamatuvar barsak hastalıklarından da ayırıcı tanısı yapılmalıdır (3).

2.1.7 Tedavi ve Prognoz

İmmünglobülin A vaskülit, kendini sınırlayan bir hastalık olup uygun hidrasyonun sağlanması ve basit analjezik tedaviler ile ağrı kontrolü gibi destek tedaviler yeterli olabilmektedir (3).

Glukokortikoidler, cilt ve eklem tutulumunu dramatik olarak iyileştirebilse de, bu durumların tedavisinde gerekli değildir. Ciddi orşiti olan vakalarda ise, kısa dönem steroid tedavisinin ağrıyı azaltmada faydalı olduğu gösterilmiştir (3).

Ciddi gastrointestinal hastalık ya da kanaması olan vakalarda prednizon kullanılabilceği belirtilse de, yapılan çalışmalarda destek tedavisine (parenteral

beslenme, antibiyotik, nazogastrik drenaj) kıyasla açık bir avantaj tespit edilememiştir (3).

Nefrit gelişiminin önlenmesi amacı ile yapılan çalışmalarda, hastalığın erken döneminde verilen steroid tedavisinin, hastalığın seyri boyunca nefrit gelişimini engellemediği belirtilmektedir (3). Ronkainen ve ark. (30) ise yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada, ciddi ekstrarenal tutulumu olan IgAV hastalarında, 1 mg/kg dozundan iki haftalık prednizon tedavisinin, abdominal hassasiyet ve eklem ağrısı şikayetlerinde hafiflemeye yol açtığını göstermişlerdir. Renal tutulumu önlemede, prednizonun etkisiz olduğu gözlenmekle birlikte, tedavide etkin olduğu tespit edilmiş; renal tutulumu olup prednizon alan grubun %64 oranında iyileştiği gözlenirken, plasebo alan grupta düzelmelerin %31 oranında kaldığı gözlenmiştir.

Böbrek biyopsisinde %50'den az kresent izlenen, nefrotik sınırdan olmayan ciddi proteinürisi olan vakalarda tek başına steroid tedavisi önerilirken, biyopsisinde diffüz proliferasyon ya da skleroz izlenen vakalarda, steroid tedavisine siklofosamid eklenmesi önerilmektedir. Tipik tedavi rejimi, 2 mg/kg/gün dozunda oral siklofosamid ile birlikte günlük prednizolonun 8-12 haftalık bir süre boyunca kullanılması, sonrasında 12 aya kadar gün aşırı prednizolon ve azotiopurin ile idame tedavisi şeklindedir (3).

Biyopside %50'den fazla kresent varlığı ve nefrotik düzeyde proteinürinin kötü prognoz gösterdiğine ilişkin çalışmalar vardır. Bu nedenle hızlı ilerleyen glomerülo nefrit vakalarının, daha etkin bir şekilde tedavi edilmeleri gerekmektedir. Yapılan kontrolsüz çalışmalarda, diğer ciddi küçük damar vakülitlerine benzer şekilde, intravenöz metilprednizolon ve siklofosamid içeren tedavi rejimleri önerilmektedir (3). Bu hastalarda plazma değişiminin de etkin bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir; Shenoy ve ark. (31)'nin yaptığı bir çalışmada, ciddi IgAV nefriti olan 14 hastanın, sadece plazmaferez tedavisi ile iyileştiği bildirilmiştir.

Son dönem böbrek yetmezliği gelişen vakalarda renal replasman tedavisi olarak böbrek nakli yapılabilmektedir. Beş yıl içinde hastalığın yinelenme oranı %35

iken, transplant kaybının %11 oranında olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (3).

Pulmoner kanama nadir, fakat ölümcül olabilecek ciddi bir komplikasyon olup intravenöz metilprednizolon ile birlikte siklofosfamid ya da siklosporin gibi ajanlar ile agresif immünsüpresyon gerektirmektedir (3).

İmmünglobülin A vaskülitinin prognozu, çoğu çocuk hasta için mükemmeldir. Hastaların üçte ikisinde, hastalık dört hafta içinde doğal seyrini tamamlar. Kalan üçte biri ise, döküntü ve karın ağrısı ile karakterize alevlenmeler geçirebilir; fakat her alevlenme genellikle bir öncekinden daha hafif olur. Küçük çocuklarda daha az alevlenme ve daha kısa hastalık süresi izlenirken, yaş arttıkça alevlenme sayısı ve hastalık süresi uzayabilir. Alevlenmeler daha çok ilk altı hafta içinde izlenirken, iki yıla kadar görülebileceği belirtilmektedir (3).

Morbidite ve mortalite, IgAV'de kısa dönemde daha çok gastrointestinal sistem tutulumuna bağlı iken, uzun dönemde nefrit gelişimine bağlıdır. Hastalarının %5'inden azı son dönem böbrek yetmezliğine ilerlerken, IgAV nefriti çocukluk çağı böbrek yetmezliklerinin %1'inden azını oluşturmaktadır. Son dönem böbrek hastalığı gelişimi ile ilişkili en güçlü belirteç, böbrek yetmezliği tablosu ile başvuru olarak bildirilmektedir. Böbrek fonksiyonları için diğer kötü prognostik faktörlerin ise; azalmış faktör XIII aktivitesi, hipertansiyon ve böbrek biyopsisi yapılmış ise kresent oluşumu gözlenen glomerül sayısında artış, tübülointerstisiyel hastalık ve makrofaj infiltrasyonu olduğu belirlenmiştir (3).

Böbrek hastalığı olan çocukların prognozu ile ilgili sonuçlar oldukça değişkendir. Goldstein ve ark. (32)'nin yaptığı ve 78 IgAV nefriti hastasının, uzun dönem böbrek fonksiyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada, ortalama 23 yıl takip sonrasında, akut nefrit ya da nefrotik sendrom kliniği ile başvuran hastaların, %44'ünde kalıcı hipertansiyon ya da glomerüler filtrasyon hızında ilerleyici azalma tespit edilirken, izole hematüri ile başvuran hastaların ise, %82'sinin düzeldiği gözlenmiştir.

Böbrek biyopsisinde %80'in üzerinde glomerüler kresent izlenen çocukların üçte ikisinin, ilk bir yıl içinde son dönem böbrek hastalığına ilerlediği bildirilmekte ve en kötü sonuçların başlangıçta nefrotik ya da nefritik sendrom kliniği ile başvuran hastalarda gözleendiği belirtilmektedir (3).

2.2 İnterlökin 17

İnterlökin 17 ailesi, sitokinler içinde yeni tanımlanan türlerden biri olup 2000'li yıllardan bu yana immünite, enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklar ile ilişkisinin değerlendirilmesi için çalışmalar yapılmaktadır. Günümüze kadar IL-17 ailesine ait 6 sitokin (IL-17A, IL-17 B, IL-17 C, IL-17 D, IL-17 E (IL-25), IL-17 F) ve 5 reseptör tanımlanmıştır. Başlangıçta, IL-17'nin sadece T lenfositlerden salındığı düşünülse de, yapılan çalışmalarda makrofajlar, dentritik hücreler ve doğal öldürücü hücrelerden de salınabildiği gösterilmiştir (5).

Bu alandaki gelişmeler, klasik Th1 ve Th2 hücrelerden farklı bir CD4 (*Cluster of Differentiation 4* – Yüzey farklılaşma antijeni 4) T hücre grubunun fark edilmesi ile oluşmuştur. Th1 hücreler, IL-12 ile uyarılma sonucu farklılaşırken, Th2 hücreler IL-4 ile farklılaşır. IL-17 üreten T hücreler ise IL-1, IL-6 ve TGF- β 'nin farklı bileşimleri ile farklılaşır. IL-17 üreten T hücreler ise IL-1, IL-6 ve TGF- β 'nin farklı bileşimleri ile farklılaşır. IL-17 üreten T hücreler ise IL-1, IL-6 ve TGF- β 'nin farklı bileşimleri ile farklılaşır. IL-17 üreten T hücreler ise IL-1, IL-6 ve TGF- β 'nin farklı bileşimleri ile farklılaşır. IL-17 üreten T hücreler ise IL-1, IL-6 ve TGF- β 'nin farklı bileşimleri ile farklılaşır. IL-17 üreten T hücreler ise IL-1, IL-6 ve TGF- β 'nin farklı bileşimleri ile farklılaşır. IL-17 üreten T hücreler ise IL-1, IL-6 ve TGF- β 'nin farklı bileşimleri ile farklılaşır. Bu hücreler IL-17 yanında IL-21, IL-22 ve TNF- α salgılayarak fonksiyon gösterirler (5).

2.2.1 İnterlökin-17'nin Bağışıklık Sistemindeki Rolü

İnterlökin-17, proinflamatuvar bir sitokin olup asıl işlevi mikrobiyal enfeksiyonlara karşı konak savunması olup otoimmün hastalıklar, kanser, metabolik bozukluklar gibi inflamatuvar olaylarda da rol alır. Çeşitli sitokin, kemokin, akut faz proteini ve matriks metalloproteinazlarının salınımını uyararak, nötrofil göçü, inflamasyon ve konak savunmasında rol almaktadır. Fazla üretimi ise, aşırı inflamasyon ve doku zedelenmesi ile sonuçlanabilmektedir (33).

İnterlökin-17'nin konak savunmasındaki rolü barsaklar, oral kavite ve akciğer gibi mukozal alanlarda ön plana çıkar. Mukozalarda, IL-17 üreten hücreler daha zengin olarak izlenirken, Th17 hücreler, kendilerini mukozal alanlara yönlendiren

reseptörlere sahiptir. IL-1 β , IL-6, ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler, IL-17 tarafından uyarılmaktadır. Özellikle IL-17 aracılığı ile IL-6 oluşumu, akut faz reaktan yanıtı ve kompleman oluşumu ile ilişkilidir ve sitokinler aracılığı ile nötrofillerin çoğalması, mukozal alanlara kemotaksisi ve yaşam sürelerinin uzaması üzerine etki göstermektedir (5).

Hayvan deneylerinde, IL-17'nin akciğer mukozasında, patojenlere karşı savunmada önemli rolü olduğu gösterilmiştir. IL-17 -/- fareler, *Klebsiella pneumonia* ile enfekte edildiğinde, farelerde IL-17 +/+ gruba kıyasla artmış bakteri yükü, azalmış nötrofil göçü ve azalmış granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF; *Granulocyte Colony Stimulating Factor*) düzeyleri saptanmıştır (34).

Porphyromonas gingivalis, oral mukozada bulunan, Gram pozitif, anaerobik bir patojen olup periodontal hastalık etkenidir. Kronik enfeksiyon, gingival doku yıkımı ve çenenin alveolar kısmında kemik doku kaybı ile giden hastalıklara sebep olabilmektedir. IL-17, oral kavite mukozasının korunmasında da önemli role sahip olup yapılan çalışmalarda IL-17 -/- farelerde, *Porphyromonas gingivalis*'e bağlı daha ağır enfeksiyon ve artmış bakteri yükü tespit edilmiştir (35).

Mantar enfeksiyonlarından korunmada ve iyileşmede, IL-17'nin rolünü gösteren çalışmalar yapılmış, hayvan çalışmalarında, *Candida albicans*'ın sorumlu olduğu sistemik enfeksiyon ve mukokütanöz kandidiyazis tablolarında, IL-17'nin önemli rolü olduğu saptanmıştır. IL-17 -/- farelerde, sistemik ve mükokütanöz kandidiyazis enfeksiyonlarının daha ağır seyrettiği gözlenmiştir (36, 37).

Bunun dışında, insanlardaki *Escherichia coli* enfeksiyonunun hayvan modeli olan *Citrobacter rodentium* enfeksiyonunda ve hücre içi patojen olan *Francisella tularensis* ve *Chlamydia trachomatis* enfeksiyonlarında, IL-17'nin rolü olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (5).

Enfeksiyonlar dışında, kronik hava yolu hastalığı olan astım hastalarının bronşiyal sekresyonlarında, IL-17 düzeyinin arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (38). Kudo ve ark. (39)'nın yaptığı bir çalışmada da, IL-17'nin astım

hastalarında nötrofilik infiltrasyonu arttırdığı ve hava yolu düz kas kontraksiyonlarını uyararak, hava yolu hiperreaktivitesinde rolü olduğu bildirilmiştir. İnterlökin-17'nin tümöröenez ile de ilişkili olduğu belirtilmektedir. IL-17 reseptör düzeylerinin değişik tümör tipleri ile ilişkisinin birbirinden farklı olduğu gösterilmiştir (40-42). Kolorektal ve hepatosellüler kanser hastalarında, IL-17 ekspresyonu kötü prognozla ilişkilendirilirken (40, 41), over kanseri hastalarında ise, IL17 ve IL-17 reseptör düzeyinin düşüklüğü kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (42). Çeşitli hayvan çalışmalarında ise, IL-17'nin değişik tümörler için protümörejenik olarak belirlenmiş, IL-17 -/- farelerde mesane kanseri ve kolorektal kanser dokularının daha yavaş büyüdüğü izlenmiştir (43).

2.2.2 İnterlökin-17'nin Otoimmün Hastalıklardaki Rolü

Birçok otoimmün hastalığın, IL-17 ve Th-17 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Otoimmün hastalıklar içinde en çok araştırılanlardan biri romatoid artrit olup romatoid artrit hastalarının sinoviyal sıvısında, kontrol grubuna ve osteoartritli gruba göre daha yüksek IL-17 düzeyleri tespit edilmiştir (44). Deneysel çalışmalarda ise, kollajen ile oluşturulan artrit modellerinde, IL-17'yi ya da IL-17 reseptörünü bloke edici ajanlar verildiğinde klinik bulguların gerilediği ve IL-17 eksik farelerin artritlen korunduğu saptanmıştır (5).

Sistemik lupus eritematozus, çoklu sistem tutulumunun olduğu, antikor üretimi ile karakterize, otoimmün bir hastalıktır. Geleneksel olarak B hücre hastalığı olarak bilinse de, IL-17'nin SLE patogenezinde rolü olduğu gözlenmiştir (45). SLE hastalarında, kontrollerine göre IL-17 ve IL-23 düzeylerinin daha yüksek olduğu ve IL-17 üreten T hücrelerinin, SLE hastalarının periferik kanında, daha yüksek oranda bulunduğu tespit edilmiştir (46). Bunun yanında, SLE hastalarından alınan lenfositlerin, in vitro ortamda uyarıldıklarında, daha fazla IL-17 salgıladıkları ve IL-17 düzeyi ile SLE hastalık aktivitesinin korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (47).

Psöriazis, dermal hiperplazi ile karakterize, derinin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Psöriatik derinin ana histopatolojik görünümü, epidermal keratinosit

hiperproliferasyonu ve vasküler proliferasyon ile birlikte, nötrofil ve T hücre infiltrasyonudur. Yapılan çeşitli çalışmalar IL-17 ve IL-23'ün psöriazis patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir (5). Cargill ve ark. (48)'nin yaptığı bir çalışmada, 1.446 psöriazisli hasta ve 1.432 sağlıklı kontrol grubu, psöriazise yatkınlık yaratabilecek tek nükleotid polimorfizmleri açısından incelenmiş; IL-23 ve IL12 transkripsiyonundan sorumlu IL-12B polimorfizminin, psöriazise yatkınlık yarattığı tespit edilmiştir. Bu bulgudan yola çıkılarak, subkutan IL-23 enjeksiyonu ile psöriazis hastalık modeli geliştirilmiş; modellenen hastalıkta ise, anti-IL-17 tedavisi ile G-CSF ve matriks metalloproteinaz-13 seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir (49).

Deneysel otoimmün ensefalomyelit, multipl skleroz modeli bir hastalık olup santral sinir sisteminin T hücre ilişkili otoimmün hastalığıdır. Birçok otoimmün olayda olduğu gibi, patogenezinde Th1 hücrelerinin rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında, Th17 aracılı yolakların, hastalığın patogenezinde önemli rolü olabileceği sonucuna varılmıştır (5). Bunun yanında IL-17 ve IL-22'nin kan beyin bariyerini oluşturan sıkı bağlantıları bozduğu ve Th17 hücrelerinin, beyin dokusuna göçebilmesine olanak sağlayarak nöronal zedelenmeye yol açtığı düşünülmektedir (50). IL-17'nin hedef hücre ve etkileri Tablo 6'de özetlenmiştir.

2.2.3 İnterlökin 17'nin Vaskülitlerdeki Rolü

İnterlökin 17'nin vaskülitlerin patogenezindeki rolünü araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Deng ve ark. (51)'nin yaptığı bir çalışmada, büyük damar vaskülitli olan dev hücreli arterit hastalarında, IL-17 ve IL-17 salgılayan Th17 hücrelerinin, kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde olduğu ve glukokortikoid tedavisi ile IL-17 düzeylerinin gerilediği tespit edilmiştir. Bunun yanında, bir diğer büyük damar vaskülitli olan Takayasu arteriti hastalarında, Th17 hücrelerinin, aortun etkilenen kısımlarında biriktiği bildirilmiştir (52).

Tablo 6. İnterlökin 17 için hedef hücre ve etkileri (5)

Hedef Hücre	Etki Yolu	Yararlı etkileri	İstenmeyen etkileri
Sinovisit Kondrosit	MMP, IL-6, IL-8, TNF- α sekresyonu		Artrit
Keratinosit	IL-19, IL-20 ile proliferasyon IL-23,IL-22 ile deri kalınlığında artış	Deri enfeksiyonları	Psöriazis
Akciğer/barsak epitel hücresi	Antimikrobial peptit, G-CSF üretimi	<i>K. pneumonia</i> <i>C. Rodentium</i>	
Nötrofiller	Azalmış fungusidal etkinlik Nötrofil göçü ile akciğer zedelenmesi		GİS fungal enfeksiyonları <i>İnfluenza</i>
T hücresi	Th1 farklılaşmasını baskılama Kan beyin bariyerinde bozulma, nöron zedelenmesi		T hücre aracılı kolit DOE
B hücresi	bfl-1 ile anti-apoptoz	Ig üretimi	SLE
Dentritik hücre	Bcl-2 uyarılması ile apoptozun önlenmesi, IFN- γ yanıtı	<i>M.tuberculosis</i> aşısı	
Makrofaj	IL-12 ve IFN- γ üretimi	<i>F.tularensis</i>	

MMP: Matriks metalloproteinazı, IL: İnterlökin, GİS: Gastrointestinal sistem, TNF: Tümör nekrosis faktör, G-CSF: Granülosit koloni stimüle edici faktör, DOE: Deneysel otoimmün ensefalomyelit, Th1: Yardımcı T hücre, SLE: Sistemik lupus eritematozus, Ig: İmmünglobülin, Bcl-2: (*B-cell Lymphoma*) B hücre lenfoma geni, bfl-1: Bcl ilişkili protein A1, IFN: İnterferon

Orta çaplı damar vaskülitleri olan Kawasaki hastalığının patogeneğinde IL-17'nin rolünü inceleyen bir çalışmada, IL-17 düzeylerinin, hastalığın akut döneminde, sağlıklı kontrollerine göre belirgin derecede yüksek olduğu saptanmıştır (53). Küçük çaplı damar vaskülitlerinin patogeneğinde de IL-17'nin rolü olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (52). Nogueira ve ark. (54)'nın, Wegener granülomatozu hastalarında yaptığı bir çalışmada, IL-17 üreten hücrelerin, sağlıklı kontrollerine göre

daha yüksek oranda bulunduğu ve IL-17 düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. IL-17 düzeyinin korunmasında rol alan IL-23 ile de, hastalık aktivitesi arasında korelasyon bulunduğu tespit edilmiştir. Her çaptan damarları tutabilen bir vaskülit olan Behçet hastalığında da, IL-17'nin rolü olabileceği bildirilmiştir; Na ve ark. (55)'nin yaptığı bir çalışmada, Th17 hücreleri ve ilişkili sitokinlerin, Behçet hastalığında arttığı ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

İmmünglobülin A Vaskülit ve İnterlökin 17 İlişkisi

Küçük çaplı damarları tutan bir vaskülit olan IgAV ile IL-17 ilişkisini araştıran çalışmalar bulunmaktadır (6, 7, 56). Chen ve ark. (7)'nin yaptığı bir çalışmada, IgAV hastalarında, IL-17 düzeyi ve Th17 hücrelerinin, kontrollerine göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir; inflamasyonu engelleyici özellikleri bulunan Treg hücrelerinin ve IL-10 düzeyinin ise kontrol grubuna göre düşük olduğu gözlenmiştir. Bu bulgudan yola çıkarak, Th17/Treg hücre dengesizliğinin ve IL-17'nin hastalığın patogenezinde rolü olabileceği bildirilmiştir. Bunun yanında IgAV nefriti ve IL-17 ilişkisini araştıran bir çalışmada, hastaların renal biyopsi örnekleri, IL-17 boyanması açısından kontrolleri ile karşılaştırılmış; IgAV hastalarının renal dokularında, IL-17 ve INF- α 'nın daha yüksek oranda boyandığı gözlenmiş ve IL-17'nin, hastalığın patogenezinde rolü olabileceği belirtilmiştir (56).

2.3 Oksidatif Stres

Serbest oksijen radikalleri, daha yaygın bilinen adı ile reaktif oksijen türevleri (ROT) ve reaktif nitrojen türevleri (RNT), normal hücrel metabolizmanın ürünleridir ve organizma için yararlı ya da zararlı etkileri olabilmektedir. Düşük yoğunluktaki ROT'un yararlı etkilerine; mitojenik yanıtı uyarması, enfeksiyöz ajanlara karşı savunmadaki rolü ve hücrel sinyal yollarında rol alması örnek olarak gösterilmektedir (8).

Serbest radikallerin zararlı etkisi sonucu oluşan potansiyel biyolojik zedelenme, oksidatif stres/nitrozatif stres olarak adlandırılır. Biyolojik sistemlerde oksidatif stres, bir tarafta ROT ve RNT üretiminde artış ile olurken, diğer tarafta ise antioksidanların azalması sonucu gelişebilir. Diğer bir deyişle oksidatif stres, canlı organizmalarda, oksijen kullanılan metabolik reaksiyonlar sonucu, oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulmasıyla ortaya çıkmaktadır (8).

2.3.1 Reaktif Oksijen Türevleri

Serbest radikaller, atomik ya da moleküler yörüngelerinde, bir ya da birden fazla serbest elektron bulunan moleküller olarak tanımlanmaktadır. Bu eşleşmemiş elektronlar, moleküle belirgin derecede reaktivite kazandırır. Oksijenden oluşan serbest radikaller, canlı organizmalarda ortaya çıkan en önemli serbest radikalleri oluşturur. Moleküler oksijen (dioksijen), eşsiz bir elektronik yapıya sahiptir ve kendi başına bir radikaldir. Dioksijene bir elektron eklenmesi ile süperoksit anyon radikali oluşur. Süperoksit oluşumu çoğunlukla mitokondri içinde gerçekleşmektedir. Mitokondriyal elektron taşıma zinciri, hücre içinde enerji üretimi için en önemli yol olup enerji taşınması sırasında az miktarda elektron, oksijene erken taşınır ve süperoksit serbest radikali oluşur. Metabolik süreçler ya da oksijenin aktivasyonu sonrası gelişen süperoksit anyonu, birincil ROT olarak adlandırılır ve enzimler ya da metallerce katalizlenen reaksiyonlar sonucu ikincil ROT oluşumu sağlanır (8).

2.3.2 Oksidatif Durum ve Antioksidan Durum

Serbest radikaller ve onların türevleri, hücre içinde düşük ama sabit bir düzeyde işlev görürler. Hücre içindeki bu düzey, serbest radikallerin belirli bir seviyede üretimleri ve antioksidanlar tarafından temizlenmeleri yolu ile sağlanır. Hücre içindeki elektronların oluşturduğu bu dengeye 'redoks durumu' adı verilir. Normal koşullarda redoks durumu oldukça dar bir aralıkta dengededir. Patolojik durumlarda ise, redoks durumu daha yüksek ya da düşük seviyelere gelebilir. Bu düşüş ve yükselişler hücrelerde tampon görevi gören antioksidanlar ve oksidanlar arasındaki dengeye göre değişmektedir (8).

Birçok fizyolojik fonksiyon, redoks aracılı sinyal yolları ile gerçekleşmektedir. Oksidan ve antioksidan durum arasındaki dengenin oluşturduğu redoks durumu ile kontrol edilen fizyolojik olaylara; nitrik oksit oluşumu, fagositik hücrelerde nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz ile ROT oluşumu, vasküler tonusun kontrolü, oksijen yoğunluğunun belirlenmesi, hücre adezyonunun kontrolü ve ROT aracılı apoptoz, örnek olarak gösterilmektedir (9).

Oksidatif stres, normal fizyolojik olaylar dışında, kanser, diyabet, iskemi, yaşlanma süreci, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar gibi birçok patolojik durum ile ilişkilendirilmektedir. Oksidatif stresin akut ve kronik hastalıklarla ilişkisini değerlendirmek için oksidatif stres belirteçleri kullanılmaktadır. İnsanlarda hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilen belirteçlerden bazıları Tablo 7’de gösterilmiştir (8).

Tablo 7. İnsan hastalıkları ile ilişkili oksidatif stres belirteçleri

Kanser	Parkinson Hastalığı
MDA	HNE
GSH/GSSG oranı	GSH/GSSG oranı
NO ₂ -Tyr	Karbonile proteinler
8-OHdG	Demir
Romatoid artrit	İskemi/Reperfüzyon
GSH/GSSG oranı	GSH/GSSG oranı
F2-izoprostanlar	F2-izoprostanlar
Kardiyovasküler hastalık	Ateroskleroz
HNE	MDA
GSH/GSSG oranı	HNE
NO ₂ -Tyr	NO ₂ -Tyr
Akrolein	F2-izoprostanlar
F2-izoprostanlar	Akrolein
Alzheimer Hastalığı	Diyabet
MDA	MDA
HNE	GSH/GSSG oranı
GSH/GSSG oranı	NO ₂ -Tyr
NO ₂ -Tyr	F2-izoprostanlar
F2-izoprostanlar	AGE
AGE	S-glutathiyonile proteinler

Kısaltmalar: MDA: malondialdehit, HNE: 4-hidroksi-2 nonenal, AGE: ileri glikasyon ürünleri, 8-OHdG: 8-hidroksi deoksiguanozin, GSH: indirgenmiş glutathiyon, GSSH: okside glutathiyon, NO₂-Tyr: 3-nitrotirozin

Serbest radikallerin, birçok fizyolojik sürecin, sinyal yollarında rol aldığı ve aşırı üretimlerinin biyolojik materyali zedeleyerek, çeşitli hastalıkların etiyoloji ve patogenezinde rolü olduğu bilinmesine karşın, ROT'un kontrol dışı üretiminin birincil neden mi olduğu, yoksa patolojik sürecin ilerlemesi ile mi geliştiği halen tartışma konusudur (57).

2.3.3. Oksidatif Stres Belirteçleri

Oksidatif stresin lokalizasyonu, etkileri ve doğası ile ilgili bilgiler, ilişkili biyolojik belirteçlerin doku ya da vücut sıvılarında çalışılması sonucu elde edilmektedir. Reaktif oksijen ve nitrojen ürünlerinin aşırı reaktif olmaları ve yarılanma ömürlerinin saniyelerle ifade edilebilecek kadar kısa olması nedeni ile, doku ve vücut sıvısı örneklerinde direkt ölçümü yapılamamaktadır. ROT ile tepkimeye giren moleküllerin daha uzun ömürlü ve daha kararlı olmaları nedeni ile ROT izleminde, oksidasyonun son ürünü ya da ROT'un kararlı metabolitleri kullanılmaktadır. Belirteç olarak kullanılacak ürünün, kararlı olması, oksidasyon yolağına özgü olması ve ölçülebilir düzeylerde bulunması gerekmektedir (58). Protein oksidasyonu için 3-nitrotirozin (3-NT), lipid peroksidasyonu için malondialdehit (MDA) ve oksidatif deoksiribonükleik asit (DNA) zedelenmesi için ise 8-hidroksi deoksiguanozin (8-OHdG) belirteç olarak kullanılan moleküllerdendir.

3-Nitrotirozin

Peroksinitrit, uzun ömürlü bir RNT olup önemli bir sitotoksik ajandır. Kardiyovasküler hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok patolojik durumda doku zedelenmesi gelişiminde rol oynamaktadır. Peroksinitrit, DNA, lipid ve proteinlerle etkileşime girerek oksidatif zedelenmeye yol açmakta ve endojen peroksinitrit aktivitesinin belirlenmesinde, 3-NT kullanılmaktadır. RNT'nin tirozini nitrate etmesi ile oluşan 3-NT'nin kronik inflamasyon, ateroskleroz ve akut akciğer zedelenmesi gibi durumlarda arttığı gösterilmiştir (59, 60). Bunun yanında otoimmün bir hastalık olan SLE ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir

çalışmada, SLE hastalarında 3-NT düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek izlendiği tespit edilmiştir (61).

8-Hidroksi deoksiguanozin

Reaktif oksijen türevleri fazla miktarda üretildiklerinde, oksijen merkezli reaktif bir radikal olan, hidroksil radikaline çevrilir. Hidroksil radikali, nükleik asitler içinde en düşük iyonizasyon potansiyeline sahip baz olan, guaninin oksidasyonu yoluyla DNA'da oksidatif zedelenme yapar ve 8-OHdG oluşur. Bir hücrenin günlük aktivitesinde, DNA'dan 100.000'e yakın 8-OHdG oluştuğu düşünülmektedir. Hücreler, DNA'da 8-OHdG birikiminin mutajenik etkilerine karşı, 8-OHdG DNA glikosilaz gibi tamir proteinleri bulundururlar. Bu tamir proteinleri aracılığı ile 8-OHdG DNA'dan ayırılarak uzaklaştırılır (62, 63). Ba ve ark. (63)'ün yaptığı bir çalışmada, 8-OHdG'nin DNA için oksidatif zedelenme belirteci olarak kullanılabilmesinin yanında, 8-OHdG DNA glikosilaz ve 8-OHdG bileşiğinin hücrelerde guanozin trifosfatazlar için guanin kaynağı oluşturduğu ve onları aktive ederek, proinflamatuvar sitokin salgılanmasına neden olan hücre içi sinyal yollarını aktive ettiği ve bu yolla inflamasyona katkı sağladığı gösterilmiştir.

Malondialdehit

Lipidler, serbest radikallerin etkilerine karşı hassas olan biyolojik moleküllerdendir. Hücre membranlarındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek lipid peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Serbest radikallerin neden olduğu lipid peroksidasyonuna "enzimatik olmayan lipid peroksidasyonu" denmekte ve sonuç olarak lipid peroksitleri oluşmaktadır. Lipid peroksitlerinin yıkımı ile, çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşur. Bu bileşikler ya hücre düzeyinde metabolize edilir ya da hücrenin diğer bölgelerine geçerek oksidatif etki gösterir. Üç ve daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda, malondialdehit meydana gelmekte ve peroksidasyonunun derecesiyle pozitif korelasyon göstermektedir. Oluşan malondialdehit, hücre membranlarından iyon alışverişine etki ederek, membran

bileşenlerinin çapraz bağlanmasına yol açmakta; iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olmaktadır (64).

2.3.4. Oksidatif Stres ve Vaskülitler

Oksidatif stresin çeşitli vaskülitlerin patogenezinde rolü olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (65-67). Kawasaki hastalarında yapılan bir çalışmada, oksidatif ve nitrozatif stresin kardiyovasküler komplikasyonların gelişiminde rolü olabileceği sonucuna varılmıştır (65). Kaneko ve ark. (66)'nın yaptığı bir başka çalışmada ise, Kawasaki hastalarında akut dönemde, reaktif oksijen moleküllerinin, antioksidan duruma oranının yüksek olduğu, intravenöz immünglobülin tedavisi ile bu oranın azaldığı gözlenmiştir. Büyük çaplı damarları tutan bir vaskülit olan Takayasu arteriti hastalarında yapılan bir çalışmada ise, oksidatif stres belirteçleri hastalığın alevli döneminde, remisyon dönemine göre daha yüksek bulunmuş ve hastalığın patogenezi ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (67).

Oksidatif Stres ve İmmünglobülin A Vaskülit

İmmünglobülin A vaskülitinin patogenezi tam olarak bilinmemektedir; ancak IgA ilişkili immünkompleks oluşumu ile giden inflamatuvar bir süreç olduğu düşünülmektedir. Polimorf çekirdekli lökositler, monositler, makrofajlar gibi bağışıklık sisteminde yer alan hücrelerin, aktive olduklarında reaktif oksijen türevi üreterek, doku zedelenmesine neden olabileceği belirtilmektedir (11).

Ece ve ark. (68)'nin yaptığı, IgAV'li çocuklarda hastalığın aktif ve iyileşme dönemindeki antioksidan enzim seviyelerinin, toplam antioksidan durum (TAD) düzeylerinin ve lipid peroksidasyon ürünü olan MDA düzeylerinin, sağlıklı kontrolleri ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; hastalığın aktif döneminde antioksidan enzim ve MDA düzeyleri, sağlıklı kontrollerine göre yüksek bulunmuş ve hastalığın hem aktif hem de iyileşme dönemindeki TAD düzeyleri ise benzer saptanmıştır. Bu bulgularla hastalığın aktif döneminde oksidatif stresin arttığı, iyileşme döneminde ise etkilerinin halen devam ettiği sonucuna varılmış ve IgAV patogenezinde oksidatif stresin rolü olabileceği belirtilmiştir.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Grubunun Seçimi

Temmuz 2014 ve Ağustos 2015 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvurup, Ankara 2008 (26) tanı ölçütlerine göre IgAV tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Son bir ay içinde steroid ya da steroid olmayan antiinflatuvar ilaç kullanımı olan hastalar ise çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların başvuru anındaki yaş (desimal yaş olarak), cinsiyet, klinik bulguları ve laboratuvar bulgularından, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein düzeyi (CRP), beyaz küre ve trombosit sayısı kaydedildi. Hastalardan, hastalığın aktif olduğu dönemde ve bundan üç ay sonraki iyileşme döneminde, IL-17 ve oksidatif stres belirteçlerinin çalışılması için 6-8'er ml kan alındı. Alınan kanlar, 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek, ayrılan serum örnekleri laboratuvar çalışmaları yapılmaya kadar -80 °C'de saklandı.

Hastaların klinik ve laboratuvar bulgularına göre hastalık ciddiyet puanlaması yapıldı (69). Eklem tutulumunun puanlamasında; artralji kliniği ile başvurup, artrit olmayan hastalara bir puan, ağrısı şiddetli olmayıp, artrit olan hastalara iki puan, şiddetli ağrı ile birlikte artrit olan hastalara ise üç puan verildi. Gastrointestinal sistem puanlamasında; hafif ağrı ile birlikte dışkıda gizli kan pozitifliğine bir puan, şiddetli karın ağrısına iki puan, melena ya da hematemezi olan hastalara ise üç puan verildi. Böbrek bulguları puanlanırken; 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 8'da gösterilmiştir.

Tablo 8. İmmünglobülin A vaskülitli hastalarında klinik puanlama

Organ tutulumu	Tutulum 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 bulgularına göre sınıflandırıldı. Beyaz küre sayısının yaşa göre normal değerin üzerinde olması lökositoz olarak kabul edildi (70). ESH için 30 mm/sa'nin ve CRP düzeyi için 0,5 mg/dl'in üzerindeki değerler, yüksek olarak kabul edildi. Trombosit sayısının ise 400.000/ μ L üzerinde olması trombositoz olarak değerlendirildi.

3.2 Laboratuvar Çalışmaları

İnterlökin-17A Düzeyinin Belirlenmesi

Serum örneklerinde IL-17A düzeyleri, üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda, iki antikorlu sandviç '*Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*' (ELİSA) kit (*eBioscience*, Viyana, Avusturya) kullanılarak çalışıldı. Spektrofotometre (*Versamax Molecular Devices*, Kaliforniya, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)) ile değerlendirilen örneklerin absorbanları, 450 nm dalga boyunda okundu ve sonuçlar pg/ml cinsinden verildi.

8-Hidroksi deoksiguanozin Düzeyinin Belirlenmesi

Serum örneklerindeki 8-OHdG düzeyleri, üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda, iki antikorlu sandviç ELİSA kit (*Cusabio*, Vuhan, Çin) kullanılarak çalışıldı. Spektrofotometre (*Versamax Molecular Devices*, Kaliforniya, ABD) ile

değerlendirilen örneklerin absorbanları, 450 nm dalga boyunda okundu ve sonuçlar ng/ml cinsinden verildi.

3-Nitrotirozin Düzeyinin Belirlenmesi

Serum örneklerindeki 3-NT düzeyleri, üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda, iki antikorlu sandviç ELİSA kit (*Cusabio*, Vuhan, Çin) kullanılarak çalışıldı. Spektrofotometre (*Versamax Molecular Devices*, Kaliforniya, ABD) ile değerlendirilen örneklerin absorbanları, 450 nm dalga boyunda okundu ve sonuçlar ng/ml cinsinden verildi.

Malondialdehit Düzeyinin Belirlenmesi

Serum örneklerinde MDA düzeyi, Yagi tarafından geliştirilen tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS – *Tiobarbituric Acid Reactive Substance*) yöntemi kullanılarak ölçüldü (71). Deney protokolü uygulandıktan sonra spektrofotometrede (*Versamax, Molecular Devices*, Kaliforniya, ABD) 532 nm dalga boyunda absorbanlar okundu. Elde edilen standart absorban sonuçları ile MDA standart grafiği çizildi. Bu grafikten yararlanılarak serum MDA miktarı nmol/mL olarak hesaplandı.

Toplam Oksidan Durum Düzeyinin Belirlenmesi

Toplam oksidan durum (TOD) düzeyleri, üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda, kolorimetrik kit (*Rel Assay Diagnostics*, Gaziantep, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. TOD düzeyinin belirlenmesi; farklı oksidan türlerin, artı iki değerlikli demiri, artı üçe yükseltgenmesine, oluşan artı üç değerlikli demirin kromojen ile renkli bir kompleks oluşturmasına ve oluşan bu kompleksin spektrofotometrik olarak 530 nm'de ölçümüne dayanılarak çalışıldı. Elde edilen veriler, standart ile oranlanarak numunedeki TOD $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/L biriminden hesaplandı.

Toplam Antioksidan Durum Düzeyinin Belirlenmesi

Toplam antioksidan durum düzeyleri, üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda, kolorimetrik kit (*Rel Assay Diagnostics*, Gaziantep, Türkiye)

kullanılarak ölçüldü. TAD, antioksidanların koyu yeşil mavi renkli 2,2'-azino-bis 3- etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit reaktifini renksiz hale indirgemesi esasına dayanarak çalışıldı. Absorbanstaki değişim, 660 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüldü ve elde edilen veriler standart ile oranlandı. TAD düzeyi mmol trolox Eq/L cinsinden hesaplandı.

Oksidatif Stres İndeksinin Hesaplanması

Oksidan durum ve antioksidan durum arasındaki denge, oksidatif stres indeksi (OSI) hesaplanarak incelendi. OSI, $(TOS, \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L}) / (TAS, \mu\text{mol trolox Eq/L}) \times 100$ formülü kullanılarak hesaplandı (72).

3.3 İstatiksel Yöntem

İstatistiksel analizler, sosyal bilimler için istatistik paket programı (SPSS *Statistical Package for the Social Sciences, IBM, 22. 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: 2014/70) alındıktan sonra, Helsinki Deklarasyonu kurallarına uygun olarak, üniversitemiz Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP No: TTU-2015-5216) desteği ile yapılmıştır.

IV. BULGULAR

Çalışmaya, IgAV tanısı alan, yaşları 1,91 ile 15,41 yıl arasında değişen, 25 (%56,8)'i erkek, 19 (%43,2)'u kız olmak üzere toplam 44 hasta dahil edildi. Sistem tutulumlarına göre hastalar değerlendirildiğinde, hastaların hepsinde cilt tutulumu vardı. Eklem tutulumu 39 (%88,6) hastada izlenirken, gastrointestinal sistem tutulumu 14 (%31,8) hastada, böbrek tutulumu ise beş (%11,4) hastada izlendi. Dokuz hastada (%20,5) gastrointestinal sistem tutulumu ile birlikte eklem tutulumu izlenirken, bir (%2,3) hastada gastrointestinal sistem ve böbrek tutulumu birlikteliği, dört (%9,1) hastada ise böbrek ve eklem tutulumu birlikteliği izlendi. Hastalığın ciddiyeti puanlamaya göre değerlendirildiğinde, 22 (%50) hastanın bir puan aldığı, 17 (%39) hastanın iki puan ve beş (%11) hastanın ise üç puan aldığı gözlemlendi.

Hastaların klinik bulguları incelendiğinde, eklem tutulumu olan hastaların 33 (%85)'ünde artralji, 19 (%49)'unda ise artrit olduğu gözlemlendi. GİS tutulumu olan 14 hastanın hepsinde dışkıda gizli kan pozitifliği izlenirken, 12 (%85) hastada karın ağrısı, yedi (%50) hastada ise bulantı ve kusma yakınması olduğu gözlemlendi. Ciddi gastrointestinal sistem tutulumu bir hastada gözlemlendi ve hastanın melenası vardı. Böbrek tutulumu olan tüm hastalarda mikroskopik hematüri izlenirken, proteinüri sadece üç (%60) hastada tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar içinde makroskopik hematüri, böbrek fonksiyon testlerinde bozulma, nefrotik ya da nefritik sendrom kliniği ile başvuran hasta yoktu.

Hastaların laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde, 31 (%71) hastada ESH ve CRP düzeylerinin yüksek olduğu, beş (%11) hastada lökositoz, 16 (%36) hastada ise trombositoz olduğu tespit edildi. Hastaların demografik bilgilerinden yaş ve cinsiyetleri, sistem tutulumları, klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 9'da özetlendi.

Tablo 9. IgAV hastalarının demografik bilgileri, sistem tutulumları, klinik ve laboratuvar bulguları

Demografik özellikler	Değerler
Yaş (Ort.±SD)	7,71±3,54
Erkek (n)	25 (%57)
Kız (n)	19 (%43)
Sistem tutulumları (n)	
Eklem	39 (%89)
GİS	14 (%32)
Böbrek	5 (%11)
Klinik bulguları (n)	
Artralji	33 (%75)
Artrit	19 (%43)
Karın ağrısı	12 (%27)
Bulantı ve kusma	7 (%16)
Mikroskopik hematüri	5 (%11)
Proteinüri	3 (%7)
Laboratuvar bulguları (Ort.±SD)	
Beyaz küre (x10 ³ /µL)	10,7±3,1
Trombosit sayısı (x10 ³ /µL)	350±95
CRP (mg/dl)	1,6±2,3
ESH (mm/sa)	34,9±20,9

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

Hastaların eklem tutulumuna göre laboratuvar bulguları Tablo 10’da karşılaştırıldı. Eklem tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında CRP düzeyi, ESH, beyaz küre ve trombosit sayısının istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği izlendi (p>0,05).

Tablo 10. IgAV hastalarının, eklem tutulumuna göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Eklem tutulumu olan (n:39) Ort.±SD (Sınırlar)	Eklem tutulumu olmayan (n:5) Ort.±SD (Sınırlar)	p değeri
Beyaz küre (x10 ³ /µl)	10,5±3,1 (5,3-20)	10,8±3,4 (7,4-15,4)	0,83
CRP (mg/dl)	1,20±1,40 (0,12-6,13)	2,06±1,08 (0,75-3,69)	0,12
ESH (mm/sa)	33,4±20,4 (5-95)	47,0±23,2 (26-85)	0,25
Trombosit Sayısı (x10 ³ /µl)	359±97 (100-561)	282±32 (250-318)	0,09

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

İmmüoglobülin A vaskülit hastalarının, GİS tutulumuna göre laboratuvar bulguları Tablo 11’de verildi.

Tablo 11. IgAV hastalarının, gastrointestinal sistem tutulumuna göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	GİS tutulumu olan (n:14) Ort.±SD (Sınırlar)	GİS tutulumu olmayan (n:30) Ort.±SD (Sınırlar)	p değeri
Beyaz küre ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	9,7±2,8 (6,4-15,4)	10,8±3,3 (5,3-20)	0,28
CRP (mg/dl)	1,44±1,17 (0,19-3,69)	1,64±2,71 (0,12-13,70)	0,37
ESH (mm/sa)	37,3±21,4 (5-85)	33,8±21,0 (6-95)	0,57
Trombosit sayısı ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	340±70 (250-451)	355±106 (100-561)	0,63

GİS: Gastrointestinal sistem, IgAV: İmmüoglobülin A vaskülit, n: Hasta sayısı, Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

Gastrointestinal sistem tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında ESH, CRP düzeyi, beyaz küre ve trombosit sayılarının, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi ($p>0,05$).

Hastaların böbrek tutulumuna göre laboratuvar bulguları Tablo 12’de karşılaştırıldı. Böbrek tutulumu olan ve olmayan hastaların ESH, CRP düzeyi, trombosit ve beyaz küre sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 12. IgAV hastalarının, böbrek tutulumuna göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Böbrek tutulumu olan (n:5) Ort.±SD (Sınırlar)	Böbrek tutulumu olmayan (n:39) Ort.±SD (Sınırlar)	p değeri
Beyaz küre ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	10,2±3,6 (5,3-15,6)	10,5±3,0 (6,4-20)	0,97
CRP (mg/dl)	3,21±5,86 (0,44-13,70)	1,37±1,44 (0,12-6,13)	0,99
ESH (mm/sa)	42,2±33,8 (14-95)	34,0±19,2 (5-85)	0,80
Trombosit sayısı ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	307±106 (216-480)	356±94 (100.000-561.000)	0,28

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

Hastalığın aktif ve iyileşme dönemindeki IL-17 ve oksidatif stres belirteç düzeyleri Tablo 13’de gösterildi. IL-17 ve TAD düzeyleri, hastalığın aktif döneminde, iyileşme dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu (sırasıyla p: 0,007 ve p: 0,01). Oksidatif stres belirteçlerinden 8-OHdG düzeyi ise, hastalığın iyileşme döneminde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek izlendi (p:0,03). Protein oksidasyon belirteci olan 3-NT, lipid peroksidasyon belirteci olan MDA, TOD ve OSI düzeylerinin hastalığın aktif ve iyileşme dönemi arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği izlendi (p>0,05).

Tablo 13. IgAV hastalarının aktif dönem ve iyileşme döneminde, IL-17 ve oksidatif stres belirteç düzeylerinin karşılaştırılması

	Aktif dönem (n:44) Ort.±SD (Sınırlar)	İyileşme dönemi (n:44) Ort.±SD (Sınırlar)	p değeri
IL-17 (pg/mL)	4,63±1,49 (3,01-10,06)	4,13±1,16 (1,92-9,34)	0,007
8-OHdG (ng/mL)	61,28±16,01 (34,90-97,10)	72,09±25,30 (43,60-140,70)	0,03
3-NT (ng/mL)	0,68±0,40 (0,35-2,34)	0,52±0,16 (0,33-0,91)	0,08
MDA (nmol/mL)	1,79±0,17 (1,56-2,50)	1,75±0,17 (1,56-2,40)	0,11
TOD (µmol H ₂ O ₂ Eq/L)	3,99±2,51 (0,05-13,10)	4,77±2,96 (0,03-11,35)	0,25
TAD (mmol trolox Eq/L)	0,93±0,06 (0,66-1,10)	0,90±0,05 (0,80-1,03)	0,01
OSİ	0,42±0,27 (0,01-1,46)	0,56±0,37 (0,01-1,83)	0,07

IgAV: İmmünglobülin A vaskülit, IL: İnterlökin, n: hasta sayısı, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon, 8-OHdG: 8-hidroksi deoksiguanozin, 3-NT: 3-nitrotirozin, MDA: Malondialdehit, TOD: Toplam oksidan durum, TAD: Toplam antioksidan durum, OSİ: Oksidatif stres indeksi

Daha ciddi hastalık kliniğine sahip; ciddiyet puanı iki ve üç olan hastaların, aktif ve iyileşme dönemindeki IL-17 ve oksidatif stres belirteç düzeyleri Tablo 14'te karşılaştırıldı. IL-17 ve TAD düzeyinin, hastalığın aktif döneminde, iyileşme dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu izlendi (sırasıyla p: 0,0001 ve p: 0,02). MDA, 3-NT, 8-OHdG, TOD ve OSI düzeylerinin, ciddiyet puanı iki ve üç olan hastalarda, hastalığın aktif ve iyileşme dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05).

Tablo 14. Ciddiyet puanı 2 ve 3 olan IgAV hastalarının aktif ve iyileşme döneminde IL-17 ve oksidatif stres belirteç düzeylerinin karşılaştırılması,

	Aktif dönem (n:22) Ort.±SD (Sınırlar)	İyileşme dönemi (n:22) Ort.±SD (Sınırlar)	p değeri
IL-17 (pg/mL)	5,13±1,90 (3,61-10,06)	3,99±1,00 (2,43-6,48)	0,0001
8-OHdG (ng/mL)	64,91±15,75 (39,10-97,10)	72,82±24,31 (44,30-132,20)	0,28
3-NT (ng/mL)	0,69±0,36 (0,35-1,52)	0,55±0,15 (0,35-0,84)	0,40
MDA (nmol/mL)	1,77±0,13 (1,61-2,10)	1,75±0,20 (1,56-2,40)	0,16
TOD (µmol H ₂ O ₂ Eq/L)	4,34±2,97 (0,05-13,10)	4,83±2,97 (0,14-10,50)	0,41
TAD (mmol trolox Eq/L)	0,94±0,04 (0,85-1,02)	0,89±0,05 (0,80-1,03)	0,02
OSİ	0,46±0,31 (0,01-1,46)	0,56±0,32 (0,01-1,14)	0,15

IgAV: İmmünglobülin A vaskülit, IL: İnterlökin, n: hasta sayısı, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon, 8-OHdG: 8-hidroksi deoksiguanozin, 3-NT: 3-nitrotirozin, MDA: Malondialdehit, TOD: Toplam oksidan durum, TAD: Toplam antioksidan durum, OSİ: Oksidatif stres indeksi

Eklem tutulumu olan hastaların aktif ve iyileşme döneminde IL-17 ve oksidatif stres belirteç düzeyleri Tablo 15’te gösterildi. Eklem tutulumu olan hastaların IL-17, TAD ve protein oksidasyon belirteci olan 3-NT düzeyinin, hastalığın aktif döneminde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlemlendi (sırasıyla p: 0,002; p: 0,04 ve p: 0,03). Oksidatif DNA hasar belirteci olan 8-OHdG düzeyinin ise, hastalığın iyileşme döneminde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi (p: 0,02). Lipid peroksidasyon belirteci olan MDA, TOD ve OSI düzeylerinin ise, eklem tutulumu olan hastalarda, hastalığın aktif ve iyileşme dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği gözlemlendi (p>0,05).

Tablo 15. Eklem tutulumu olan IgAV hastalarının aktif ve iyileşme döneminde, IL-17 ve oksidatif stres belirteç düzeylerinin karşılaştırılması

	Aktif dönem (n:39) Ort.±SD (Sınırlar)	İyileşme dönemi (n:39) Ort.±SD (Sınırlar)	p değeri
IL-17 (pg/mL)	4,68±1,55 (3,01-10,06)	4,17±1,22 (1,92-9,34)	0,002
8-OHdG (ng/mL)	60,34±16,50 (34,90-97,10)	72,90±26,49 (43,60-140,70)	0,02
3-NT (ng/mL)	0,71±0,42 (0,35-2,34)	0,51±0,15 (0,33-0,91)	0,03
MDA (nmol/mL)	1,80±0,18 (1,56-2,50)	1,76±0,18 (1,56-2,40)	0,21
TOD (µmol H ₂ O ₂ Eq/L)	3,97±2,65 (0,05-13,10)	4,65±2,80 (0,03-10,50)	0,26
TAD (mmol trolox Eq/L)	0,93±0,07 (0,66-1,10)	0,90±0,05 (0,80-1,03)	0,04
OSİ	0,42±0,28 (0,01-1,46)	0,55±0,36 (0,01-1,83)	0,07

IgAV: İmmünglobülin A vaskülit, IL: İnterlökin, n: hasta sayısı, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon, 8-OHdG: 8-hidroksi deoksiguanozin, 3-NT: 3-nitrotirozin, MDA: Malondialdehit, TOD: Toplam oksidan durum, TAD: Toplam antioksidan durum, OSİ: Oksidatif stres indeksi

Gastrointestinal sistem tutulumu olan hastalarda, hastalığın aktif ve iyileşme dönemindeki IL-17 ve oksidatif stres belirteçleri Tablo 16’da karşılaştırıldı. GİS tutulumu olan hastaların IL-17 düzeyinin, hastalığın aktif döneminde, iyileşme dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlemlendi (p:0,007). GİS tutulumu olan hastaların aktif ve iyileşme dönemindeki MDA, 3-NT, 8-OHdG, TOD, TAD ve OSI düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi (p>0,05).

Tablo 16. GİS tutulumu olan IgAV hastalarının aktif ve iyileşme döneminde, IL-17 ve oksidatif stres belirteç düzeylerinin karşılaştırılması

	Aktif dönem (n:14) Ort.±SD (Sınırlar)	İyileşme dönemi (n:14) Ort.±SD (Sınırlar)	p değeri
IL-17 (pg/mL)	4,69±1,78 (3,46-10,06)	3,81±0,52 (3,31-5,40)	0,007
8-OHdG (ng/mL)	71,55±11,71 (52,50-88,40)	68,65±21,49 (44,60-130,50)	0,71
3-NT (ng/mL)	0,55±0,22 (0,35-1,20)	0,57±0,15 (0,35-0,84)	0,66
MDA (nmol/mL)	1,76±0,13 (1,59-2,01)	1,72±0,16 (1,59-2,19)	0,07
TOD (µmol H ₂ O ₂ Eq/L)	4,64±2,59 (1,91-13,10)	5,01±2,80 (1,71-11,35)	0,63
TAD (mmol trolox Eq/L)	0,91±0,09 (0,66-1,00)	0,88±0,05 (0,80-0,96)	0,19
OSİ	0,51±0,30 (0,23-1,46)	0,57±0,32 (0,19-1,18)	0,59

GİS: Gastrointestinal sistem, IgAV: İmmünglobülin A vaskülit, n: hasta sayısı, IL: İnterlökin, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon, 8-OHdG: 8-hidroksi deoksiguanozin, 3-NT: 3-nitrotirozin, MDA: Malondialdehit, TOD: Toplam oksidan durum, TAD: Toplam antioksidan durum, OSI: Oksidatif stres indeksi

Böbrek tutulumu olan beş hastanın aktif ve iyileşme dönemindeki IL-17, 8-OHdG, MDA, 3-NT, TOD, TAD ve OSI düzeyleri karşılaştırıldığında, IL-17 ve oksidatif stres belirteç düzeylerinin, hastalığın aktif ve iyileşme dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği izlendi ($p>0,05$).

IL-17 ve oksidatif stres belirteçlerinin, hastalığın ciddiyet puanı ile ilişkisi Tablo 17’de gösterildi. Hastaların aktif dönemdeki IL-17 ve oksidatif stres belirteçleri, hastalığın ciddiyet puanına göre karşılaştırıldığında, hastalığın aktif dönemindeki IL-17, 8-OHdG, MDA, 3-NT, TOD, TAD ve OSI düzeylerinin, ciddiyet puanı bir olan hastalar ile iki ve üç olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği gözlemlendi ($p>0,05$).

Tablo 17. IgAV hastalarının aktif dönem IL-17 ve oksidatif stres belirteçlerinin, hastalığın ciddiyet puanı ile ilişkisi

	Ciddiyet puanı 1 olan hastalar (n:22) Ort.±SD (Sınırlar)	Ciddiyet puanı 2 ve 3 olan hastalar (n:22) Ort.±SD (Sınırlar)	p değeri
IL-17 (pg/mL)	4,13±0,63 (3,01-5,34)	5,13±1,90 (3,61-10,06)	0,08
8-OHdG (ng/mL)	57,65±15,80 (34,90-81,90)	64,91±15,74 (39,10-97,10)	0,13
3-NT (ng/mL)	0,67±0,44 (0,37-2,34)	0,69±0,36 (0,35-1,52)	0,90
MDA (nmol/mL)	1,82±0,21 (1,56-2,50)	1,77±0,13 (1,61-2,10)	0,34
TOD (μ mol H ₂ O ₂ Eq/L)	3,64±1,92 (0,07-7,63)	4,34±2,97 (0,05-13,10)	0,91
TAD (mmol trolox Eq/L)	0,93±0,08 (0,66-1,10)	0,94±0,04 (0,85-1,02)	0,62
OSİ	0,39±0,21 (0,01-0,85)	0,46±0,31 (0,01-1,46)	0,94

IgAV: İmmünglobülin A vaskülit, IL: İnterlökin, n: hasta sayısı, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon, 8-OHdG: 8-hidroksi deoksiguanozin, 3-NT: 3-nitrotirozin, MDA: Malondialdehit, TOD: Toplam oksidan durum, TAD: Toplam antioksidan durum, OSİ: Oksidatif stres indeksi

Hastalığın aktif dönemindeki IL-17 ve oksidatif stres belirteç düzeylerinin, eklem tutulumu ile ilişkisi Tablo 18’de gösterildi. Eklem tutulumu olan ve olmayan hastaların, hastalığın aktif dönemindeki IL-17, 8-OHdG, MDA, 3-NT, TOD, TAD ve OSI düzeyleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 18. IgAV hastalarının, aktif dönem IL-17 ve oksidatif stres belirteçlerinin, eklem tutulumu ile ilişkisi

	Eklem tutulumu olan (n:39) Ort.±SD (Sınırlar)	Eklem tutulumu olmayan (n:5) Ort.±SD (Sınırlar)	p değeri
IL-17 (pg/mL)	4,68±1,55 (3,01-10,06)	4,24±1,74 (3,61-5,34)	0,69
8-OHdG (ng/mL)	60,34±16,50 (34,90-97,10)	68,64±9,73 (53,10-78,50)	0,28
3-NT (ng/mL)	0,71±0,22 (0,35-2,34)	0,50±0,07 (0,39-0,56)	0,51
MDA (nmol/mL)	1,80±0,18 (1,56-2,50)	1,76±0,12 (1,61-1,89)	0,83
TOD (μ mol H ₂ O ₂ Eq/L)	3,97±2,65 (0,05-13,10)	4,18±0,55 (3,56-5,02)	0,34
TAD (mmol trolox Eq/L)	0,93±0,07 (0,66-1,10)	0,97±0,03 (0,92-1,00)	0,20
OSİ	0,42±0,28 (0,01-1,46)	0,43±0,05 (0,36-0,50)	0,99

IgAV: İmmünglobülin A vaskülit, IL: İnterlökin, n: hasta sayısı, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon, 8-OHdG: 8-hidroksi deoksiguanozin, 3-NT: 3-nitrotirozin, MDA: Malondialdehit, TOD: Toplam oksidan durum, TAD: Toplam antioksidan durum, OSİ: Oksidatif stres indeksi

Hastaların aktif dönemdeki, IL-17 ve oksidatif stres belirteçleri, GİS tutulumuna göre Tablo 19’da karşılaştırıldı. Oksidatif DNA zedelenmesinin belirteci olarak kullanılan 8-OHdG düzeyinin, GİS tutulumu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek izlendiği tespit edildi ($p: 0,003$). Hastaların aktif dönemdeki IL-17, MDA, 3-NT, TAD, TOS ve OSI düzeyinin ise, GİS tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği belirlendi ($p>0,05$).

Tablo 19. IgAV hastalarının, aktif dönem IL-17 ve oksidatif stres belirteçlerinin, GİS tutulumu ile ilişkisi

	GİS tutulumu olan (n:14) Ort.±SD (Sınırlar)	GİS tutulumu olmayan (n:30) Ort.±SD (Sınırlar)	p değeri
IL-17 (pg/mL)	4,69±1,78 (3,46-10,06)	4,60±1,36 (3,01-9,24)	0,72
8-OHdG (ng/mL)	71,55±11,71 (52,50-88,40)	56,49±15,62 (34,90-97,10)	0,003
3-NT (ng/mL)	0,55±0,22 (0,35-1,20)	0,75±0,45 (0,37-2,34)	0,24
MDA (nmol/mL)	1,76±0,13 (1,59-2,01)	1,81±0,19 (1,56-2,50)	0,46
TOD (µmol H ₂ O ₂ Eq/L)	4,64±2,59 (1,91-13,10)	3,69±2,44 (0,05-12,40)	0,10
TAD (mmol trolox Eq/L)	0,92±0,09 (0,66-1,00)	0,95±0,05 (0,85-1,10)	0,47
OSİ	0,51±0,30 (0,23-1,46)	0,38±0,24 (0,01-1,25)	0,99

IgAV: İmmünglobülin A vaskülit, IL: İnterlökin, GİS: Gastrointestinal sistem, n: hasta sayısı, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon, 8-OHdG: 8-hidroksi deoksiguanozin, 3-NT: 3-nitrotirozin, MDA: Malondialdehit, TOD: Toplam oksidan durum, TAD: Toplam antioksidan durum, OSİ: Oksidatif stres indeksi

İmmünglobülin A vaskülit hastalarının, aktif dönemdeki IL-17 ve oksidatif stres belirteçlerinin, böbrek tutulumuna ile ilişkisi Tablo 20'de gösterildi. Böbrek tutulumu olan hastaların IL-17, MDA, 8-OHdG, 3-NT, TAD, TOD ve OSI düzeyleri ile olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0,05).

Tablo 20. IgAV hastalarının, aktif dönemde IL-17 ve oksidatif stres belirteçlerinin, böbrek tutulumu ile ilişkisi

	Böbrek tutulumu olan (n:5) Ort.±SD (Sınırlar)	Böbrek tutulumu olmayan (n:39) Ort.±SD (Sınırlar)	p değeri
IL-17 (pg/mL)	4,80±1,50 (3,65-7,32)	4,61±1,50 (3,01-10,06)	0,61
8-OHdG (ng/mL)	59,36±14,54 (39,10-74,70)	61,53±16,35 (34,90-97,10)	0,77
3-NT (ng/mL)	0,65±0,33 (0,40-1,23)	0,69±0,41 (0,35-2,34)	0,85
MDA (nmol/mL)	1,80±0,16 (1,69-2,10)	1,79±0,18 (1,56-2,50)	0,91
TOD (µmol H ₂ O ₂ Eq/L)	4,31±1,19 (2,82-6,14)	3,95±2,62 (0,05-13,10)	0,49
TAD (mmol trolox Eq/L)	0,92±0,05 (0,88-1,00)	0,94±0,07 (0,66-1,10)	0,29
OSİ	0,44±0,16 (0,30-0,70)	0,42±0,28 (0,01-1,46)	0,88

IgAV: İmmünglobülin A vaskülit, IL-17: İnterlökin, n: hasta sayısı, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon, 8-OHdG: 8-hidroksi deoksiguanozin, 3-NT: 3-nitrotirozin, MDA: Malondialdehit, TOD: Toplam oksidan durum, TAD: Toplam antioksidan durum, OSİ: Oksidatif stres indeksi

Lökositozu olan ve olmayan hastalar, hastalığın aktif dönemindeki IL-17, 8-OHdG, MDA, 3-NT, TOD, TAD ve OSI düzeylerine göre karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p>0,05).

Hastaların, aktif dönemindeki IL-17 ve oksidatif stres belirteçleri, CRP düzeyine göre Tablo 21’de karşılaştırıldı. CRP yüksekliği olan hastaların IL-17, 8-OHdG, MDA, 3-NT, TOD, TAD ve OSI düzeyi ile CRP yüksekliği olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0,05).

Tablo 21. IgAV hastalarının, aktif dönemde IL-17 ve oksidatif stres belirteçlerinin, CRP ile ilişkisi

	CRP'si yüksek olan (n:31) Ort.±SD (Sınırlar)	CRP'si normal olan (n:13) Ort.±SD (Sınırlar)	p değeri
IL-17 (pg/mL)	4,72±1,47 (3,37-10,06)	4,41±1,57 (3,01-9,24)	0,34
8-OHdG (ng/mL)	61,44±14,98 (35,30-97,10)	60,90±18,91 (34,90-89,40)	0,92
3-NT (ng/mL)	0,67±0,42 (0,37-2,34)	0,72±0,35 (0,35-1,49)	0,67
MDA (nmol/mL)	1,77±0,14 (1,59-2,28)	1,84±0,24 (1,56-2,50)	0,61
TOD (µmol H ₂ O ₂ Eq/L)	3,89±2,22 (0,05-12,40)	4,24±3,15 (0,09-13,10)	0,87
TAD (mmol trolox Eq/L)	0,94±0,05 (0,82-1,10)	0,92±0,08 (0,84-1,02)	0,90
OSİ	0,41±0,22 (0,01-1,25)	0,45±0,36 (0,01-1,46)	0,69

IgAV: İmmünglobülin A vaskülit, IL: İnterlökin, CRP: C-reaktif protein, n: hasta sayısı, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon, 8-OHdG: 8-hidroksi deoksiguanozin, 3-NT: 3-nitrotirozin, MDA: Malondialdehit, TOD: Toplam oksidan durum, TAD: Toplam antioksidan durum, OSİ: Oksidatif stres indeksi

Hastaların aktif dönemindeki IL-17 ve oksidatif stres belirteç düzeyleri, ESH yüksekliğine göre Tablo 22'de karşılaştırıldı. IL-17 düzeyinin ESH'si yüksek olan hastalarda, ESH'si normal olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi (p: 0,02). MDA, 3-NT, 8-OGdG, TOD, TAD ve OSI düzeylerinin, ESH'si yüksek olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi (p>0,05).

Tablo 22. IgAV hastalarının, aktif dönemde IL-17 ve oksidatif stres belirteçlerinin, ESH ile ilişkisi

	ESH'si yüksek olan (n:31) Ort.±SD (Sınırlar)	ESH'si normal olan (n:13) Ort.±SD (Sınırlar)	p değeri
IL-17 (pg/mL)	4,80±1,44 (3,46-10,06)	4,24±1,58 (3,01-9,24)	0,02
8-OHdG (ng/mL)	62,38±15,03 (37,60-97,10)	58,65±18,54 (34,90-89,40)	0,48
3-NT (ng/mL)	0,63±0,29 (0,35-1,52)	0,82±0,57 (0,37-2,34)	0,40
MDA (nmol/mL)	1,81±0,19 (1,56-2,50)	1,75±0,13 (1,59-2,00)	0,26
TOD (µmol H ₂ O ₂ Eq/L)	3,59±2,23 (0,05-12,40)	4,94±2,93 (1,37-13,10)	0,12
TAD (mmol trolox Eq/L)	0,95±0,05 (0,85-1,10)	0,90±0,09 (0,66-1,02)	0,07
OSİ	0,37±0,22 (0,01-1,25)	0,55±0,33 (0,14-1,46)	0,08

IgAV: İmmünglobülin A vaskülit, IL: İnterlökin, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, n: hasta sayısı, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon, 8-OHdG: 8-hidroksi deoksiguanozin, 3-NT: 3-Nitrotirozin, MDA: Malondialdehit, TOD: Toplam oksidan durum, TAD: Toplam antioksidan durum, OSİ: Oksidatif stres indeksi

Hastaların aktif dönemdeki IL-17 ve oksidatif stres belirteçleri, trombositozu olan ve olmayan hastalar arasında Tablo 23'te karşılaştırıldı. 8-OHdG düzeyinin, trombositozu olan hastalarda, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu izlendi (p: 0,049). IL-17, MDA, 3-NT, TOD, TAD ve OSI düzeylerinin, trombositozu olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği gözlemlendi (p>0,05).

Tablo 23. IgAV hastalarının, aktif dönemde IL-17 ve oksidatif stres belirteçlerinin, trombosit sayısı ile ilişkisi

	Trombositozu olan (n:16) Ort.±SD (Sınırlar)	Trombositozu olmayan (n:28) Ort.±SD (Sınırlar)	p değeri
IL-17 (pg/mL)	5,14±1,75 (3,46-10,06)	4,35±1,26 (3,01-9,24)	0,05
8-OHdG (ng/mL)	67,51±17,16 (34,90-97,10)	57,72±14,45 (35,30-89,40)	0,049
3-NT (ng/mL)	0,76±0,53 (0,35-2,34)	0,64±0,30 (0,37-1,49)	0,95
MDA (nmol/mL)	1,82±0,23 (1,61-2,50)	1,78±0,15 (1,56-2,28)	0,97
TOD (µmol H ₂ O ₂ Eq/L)	4,30±2,61 (0,05-12,40)	3,82±2,47 (0,07-13,10)	0,64
TAD (mmol trolox Eq/L)	0,93±0,09 (0,66-1,02)	0,94±0,06 (0,82-1,10)	0,75
OSİ	0,46±0,28 (0,01-1,25)	0,41±0,37 (0,01-1,46)	0,71

IgAV: İmmünglobülin A vaskülit, IL: İnterlökin, n: hasta sayısı, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon, 8-OHdG: 8-hidroksi deoksiguanozin, 3-NT: 3-nitrotirozin, MDA: Malondialdehit, TOD: Toplam oksidan durum, TAD: Toplam antioksidan durum, OSİ: Oksidatif stres indeksi

Yaş, ciddiye puanı, laboratuvar bulguları, IL-17 ve oksidatif stres belirteç düzeyleri arasındaki korelasyonlar incelendiğinde; yaş ile ciddiye puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede pozitif korelasyon bulundu (Korelasyon katsayısı (r): 0,36; p: 0,01). Aktif dönemdeki IL-17 düzeyleri ile CRP ve ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede pozitif korelasyon tespit edildi (sırasıyla r: 0,42 ve r: 0,42; p: 0,02 ve p: 0,004). Trombosit sayısı ile de hastalığın aktif dönemindeki 8-OHdG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede pozitif korelasyon gözlemlendi (r: 0,33; p: 0,03). Aktif dönemdeki IL-17 düzeyi ile TAD arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede pozitif korelasyon izlenirken (r: 0,33; p: 0,03), iyileşme dönemindeki IL-17 ve TAD arasında da istatistiksel olarak anlamlı orta derecede pozitif korelasyon bulundu (r: 0,34; p: 0,02). IL-17 ile diğer oksidatif stres belirteçleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmedi (p>0,05).

V. TARTIŞMA

İmmünglobülin A vaskülit, patogenezi tam olarak bilinmeyen, çocukluk çağının en sık izlenen sistemik vaskülitidir. Küçük damarları tutan, IgA ilişkili lökositoklastik bir vaskülit olup cilt, eklem, gastrointestinal sistem, böbrekler ve nadiren diğer organları tutabilmektedir (73). Sıklıkla 3-10 yaşları arasında izlenen hastalık için çocuklarda bildirilen ortanca ve ortalama yaşlar 5,9-8,6 yıl arasında değişmektedir (2,74). Bölgemizde yapılan bir çalışmada ise IgAV hastalarının ortalama yaşı 8,9 yıl olarak tespit edilmiştir (74). Bizim çalışmamızda da hastaların ortalama yaşı 7,7 yıl olarak izlenmiş olup mevcut literatür bilgileri ve bölgemizde yapılan çalışmalar ile uyumludur.

Erkeklerde daha fazla görüldüğü bilinen hastalık için erkek/kız oranı 1,2-1,8 arasında bildirilmektedir (2). Bölgemizde yapılan bir başka çalışmada ise erkek/kız hasta oranı 1,7 olarak gözlenmiştir (74). Bizim çalışmamızda da, hastalık erkeklerde daha fazla tespit edilmiş ve bu oran 1,3 olarak bulunmuştur. Bu yönüyle çalışmamız literatür bilgilerini destekler niteliktedir.

İmmünglobülin A vaskülit hastalarının %50-80'inde eklem tutulumu izlenebileceği belirtilirken, üçte birinde ise GİS tutulumu izlenebilmektedir (3). Çakır ve ark. (74)'nın yaptıkları bir çalışmada, Doğu Karadeniz Bölgesi'nde IgAV tanısı ile yatırılarak izlenen hastaların %63'ünde eklem, %55'inde ise GİS tutulumu tespit etmişlerdir. Daha ağır bir tablo olan GİS tutulumunun fazla izlenmesi, çalışmanın IgAV tanısı ile hastaneye yatırılan hastalarda yapılmasına bağlanabilir. Çalışma grubumuzda ise %87 oranında eklem ve %32 oranında GİS tutulumu izlenmiştir. Eklem ve GİS tutulumu yüzdeleri literatür bilgileri ile benzerlik gösterse de öncesinde steroid ya da steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç kullanımı olan hastaların çalışma dışı bırakılması göreceli olarak sadece eklem yakınması ile başvuran hastaların yüzdesinin çalışmamızda yüksek izlenmesine yol açmıştır.

Literatürde IgAV hastalarında böbrek tutulumu ile ilişkili veriler değişkendir ve % 20-80 aralığında bildirilmektedir. Bu değişkenliğin bir kısmı böbrek tutulumunu tanımlamak için kullanılan ölçütlerin farklı olmasına bağlanırken, bir kısmı ise mikroskopik hematüriyi tespit etmek için farklı yöntemler kullanılmasına bağlanmıştır (21). Doğu Karadeniz Bölgesi'nde yapılan bir çalışmada, IgAV hastalarında böbrek tutulumu %31 oranında tespit edilmiş; nefrotik sendrom %2,5 hastada izlenmiş, nefritik sendrom ise %6 hastada tespit edilmiştir (74). Bizim hasta grubumuzda ise literatürden farklı olarak, böbrek tutulumu beş (%11) hastada izlenmiş olup bu hastalar içinde nefritik ya da nefrotik sendrom kliniği olan yoktu. Başvuru öncesinde steroid ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç kullanan hastaların çalışma dışında bırakılması, böbrek tutulumu gibi daha şiddetli hastalık tablosu olan hastaların çalışma dışında kalmasına neden olmuş ve çalışmada böbrek tutulumu olan hasta sayısının az olmasına yol açmıştır.

Hastalığa özgü bir laboratuvar bulgusu bulunmamakla birlikte, trombositoz, orta derecede lökositoz ve ESH yüksekliği ile birlikte CRP pozitifliği görülebilmektedir (3). Çakır ve ark. (74)'nin yaptığı çalışmada, IgAV hastalarının %57,7'sinde lökositoz, % 58,2'sinde ESH yüksekliği ve %44,6'sında ise CRP pozitifliği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada trombositoz ise % 5,1 hastada izlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise hem CRP hem de ESH yüksekliği hastaların %70,5'inde izlenirken, lökositoz %11,4'ünde, trombositoz ise %36,4'ünde izlendi. Lökositoz oranındaki ciddi farklılık, Çakır ve ark.'nin çalışmasında, tüm yaş grupları için $12 \times 10^3/\mu\text{L}$ üzerinde beyaz küre değerlerinin lökositoz olarak kabul edilmesinden kaynaklanıyor olabilir. Bizim çalışmamızda ise lökositoz yaşa göre beyaz küre sayısının normal değerleri ile değerlendirilmiş ve $12 \times 10^3/\mu\text{L}$ üzerinde de normal kabul edilen değerler oluşmuştur. Çakır ve ark.'nin tespit ettiği trombositoz oranındaki düşüklük ise trombositoz için $600 \times 10^3/\mu\text{L}$ gibi yüksek bir sınır kullanmalarından kaynaklanmış olabilir.

Literatürde IgAV hastalarının laboratuvar ve klinik bulguları arasındaki ilişki ile ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır. Lin ve ark. (75)'nin, IgAV'li çocuk hastalarda laboratuvar parametrelerinin klinik bulgularla korelasyonunu değerlendirmek için yaptıkları bir çalışmada, $15 \times 10^3/\mu\text{L}$ üzerinde lökosit sayısının, $400 \times 10^3/\mu\text{L}$ üzerinde trombosit sayısının ve 1 mg/dl üzerinde CRP değerlerinin böbrek ve eklem tutulumu ile ilişkili olmadığı; fakat GİS kanaması ile ilişkili olduğu bildirilmiş ve CRP düzeyinin hastanede kalış süresi ile pozitif korele olduğu belirtilmiştir. Benzer şekilde, GİS kanaması olan ve olmayan IgAV'li hastaların, laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada; GİS kanaması olan grupta CRP düzeyinin, trombosit ve beyaz küre sayısının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (76). Farklı olarak, IgAV'li çocuk hastalarda CRP ve prokalsitonin düzeylerini inceleyen bir başka çalışmada ise, serum CRP düzeylerinin hastalığın ciddiyeti ya da GİS kanaması ile ilişkili olmadığı rapor edilmiştir (77). IgAV'li çocuk hastalarda, GİS tutulumunun belirteci olabilecek laboratuvar bulgularını araştıran bir başka çalışmada, beyaz küre, ESH ve CRP düzeylerinin, hastalığın ciddiyetini belirlemek için kullanılan klinik puanlama ile korelasyon gösterdiği, fibrin yıkım ürünleri ve d-Dimer düzeylerinin ise GİS tutulumu ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (78). Bizim çalışmamızda CRP düzeyi, ESH, trombosit ve beyaz küre sayısının, hastalığın sistem tutulumları ile ilişkili olmadığı görülmüş ve bu parametrelerin IgAV hastalarında, inflamasyonun özellikli belirteçleri olmadıkları düşünülmüştür. Ayrıca çalışmamızda ESH, CRP düzeyi, beyaz küre ve trombosit sayısı ile hastalığın ciddiyetini gösteren klinik puanlama arasında korelasyon izlenmemiş olup çalışmaya dahil edilen hastaların daha hafif hastalık kliniğine sahip olmaları bu sonuca yol açmış olabilir.

Çalışmamızda hastalığın ciddiyet puanına bakıldığında, hastaların 17 (%39)'sinin iki puan aldığı, beş (%11) hastanın ise üç puan aldığı gözlemlendi. Aynı ciddiyet puanlamasını kullanan bir başka çalışmada, dört ve üstünde puan alan hastalar ciddi hastalık sınıfında değerlendirilmiş ve hastaların %34'ünün dört ve üzerinde puan aldığı belirtilmiştir (77). Bu bulgudan yola çıkarak çalışmamızda ağır klinik bulgusu

olan hastanın olmadığı sonucuna varılabilir. Çalışmamızda ortaya çıkan bu farklılık, çalışmayı yürütürken ciddi hastalık kliniği ile başvuran hastaların, sıklıkla öncesinde steroid ya da steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç kullanmış olmasına bağlı olarak, çalışma dışı bırakılmasından kaynaklanmıştır.

Çalışmamızda genel olarak hafif klinik bulguları olan hastalar bulunmakla birlikte, ciddiyet puanı ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede pozitif korelasyon izlenmiştir (r: 0,36 p: 0,01). Kaku ve ark. (79)'nın, IgAV hastalarında böbrek tutulumunun prognostik belirteçlerini araştırdığı bir çalışmada; başvuru anında yedi yaşından büyük olmanın böbrek tutulumu ile ilişkili olduğunun belirtilmesi ve çalışmamızda, ciddi proteinürisi olan iki hastanın da 15 yaşında olması, yaş arttıkça hastalığın klinik bulgularının şiddetlendiğini desteklemektedir.

Patogenezi tam olarak anlaşılamasa da, IgAV'nin, bilinmeyen antijenlerin çeşitli yolları aktive ederek oluşturduğu, immün kompleks aracılı bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Sitokinler ve IgAV ilişkisini araştıran çalışmalar, hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamış; IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TGF- β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin IgAV patogenezinde rolü olabileceği bildirilmiştir (4).

İnterlökin 17, genel olarak Th hücrelerin bir alt sınıfı olan Th17 hücrelerinden salgılansa da, dentritik hücreler, makrofaj ve doğal öldürücü hücrelerce de salgılanabilmekte ve IL-1, IL-6 ve TGF- β gibi sitokinlerin kombinasyonları ile Th17 hücrelerin farklılaşması sağlamaktadır (5).

İnterlökin 17 ve IL-6 gibi sitokinlerin salınımı yolu ile Th17 hücreler, birçok otoimmün hastalığın gelişiminde rol oynamaktadır. IL-17 etkili bir proinflamatuvar sitokin olup kemokinleri, IL-1 gibi inflamatuvar sitokinleri ve hücre adezyon moleküllerini arttırmakta ve inflamasyona katkı sağlamaktadır (5). Çalışmamızda, IL-17'nin inflamasyon belirteci olarak kullanılan CRP ve ESH ile istatistiksel olarak anlamlı orta derecede pozitif korelasyon göstermesi (sırasıyla r: 0,42 ve r: 0,42; p: 0,02 ve p: 0,004) mevcut literatür bilgisini destekler niteliktedir.

İmmünglobülin A vaskülitli olan hastalarda IL-1 β , IL-2, IL-6, TGF- β gibi proinflamatuvar sitokinlerin arttığı görülmüş ve bu sitokinlerin Th17 farklılaşmasında rol almaları, Th17 hücrelerinin ve IL17'nin hastalığın patogeneğinde rolü olabileceğini düşündürmektedir (4). Chen ve ark. (7)'nin 23 IgAV hastasında yaptığı bir çalışmada; IL-17 ve IL-10 düzeyi ile Th17 ve antiinflamatuvar sitokinlerin salınımında rol alan Treg hücrelerin oranları, sağlıklı kontrolleri ile karşılaştırmış. IL-17 düzeyinin, IgAV hastalarında, sağlıklı kontrollerine göre daha yüksek olduğu, antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 düzeyinin ise IgAV hastalarında daha düşük olduğu izlenmiş, Th17/Treg oranının ise IgAV hastalarında daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu bulgulardan yola çıkarak IgAV hastalarında Th17/Treg hücre dengesizliğinin ve IL-17'nin hastalığın patogeneğinde rolü olabileceği belirtilmiştir. Th17 ile Treg hücre dengesizliğini inceleyen başka bir çalışmada ise, IgAV hastalarında Th17 hücrelerin sağlıklı kontrollerine göre arttığı; fakat Treg hücrelerin hasta ve sağlıklı grupta değişiklik göstermediği gözlenmiştir (80).

İntelökin 17'nin yanında, IL-17 yolağında rol alan diğer sitokinlerin de hastalığın patogeneğinde rolü olabileceği düşünülmüştür. Yapılan bir çalışmada, 30 IgAV hastasının IL-6, IL-17, IL-23 ve TGF- β düzeyleri sağlıklı kontrolleri ile karşılaştırmış; IL-6, TGF- β ve IL-17 düzeylerinin, sağlıklı kontrollerine göre daha yüksek, IL-17 düzeyinin korunmasında rol alan IL-23 düzeyinin ise hasta ve sağlıklı grupta benzer olduğu gözlenmiştir. Bu bulgudan yola çıkarak IL-17'nin hastalığın patogeneğinde rolü olduğu ancak IL-23 yüksekliği olmaması nedeni ile IL-17 düzeylerin korunamadığı ve bu nedenle hastalığın kendini sınırlayan, hafif bir klinik tablo ile seyrediyor olabileceği belirtilmiştir (6). Bizim çalışmamızda ise literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak, hastalığın aktif ve iyileşme döneminde IL-17 düzeyleri karşılaştırılmış ve IL-17 düzeyinin hastalığın aktif olduğu dönemde, iyileşme dönemine göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (p: 0,007). Çalışmamıza dahil edilen hastalar içinde ağır klinik tablosu olan hasta bulunmadığı halde, IL-17 düzeyinin iyileşme dönemine göre daha yüksek izlenmesi, IL-17'nin hastalığın patogeneğinde,

özellikle alevlenme döneminde, önemi rolü olduğunu düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda IL-17 düzeyi ile hastalığın kliniği arasında ilişki saptanmamış olsa da (6, 7, 78), Gülhan ve ark. (56)'nın yaptığı bir çalışmada, böbrek tutumu olan IgAV hastalarının renal biyopsi örnekleri incelenmiş. IgAV hastalarında, IL-17'nin glomerüler ve tübüler boyanma derecesi, kontrollerine göre daha yüksek izlenirken, boyanmanın derecesinin idrar protein kreatinin oranı ve biyopsideki kresent oranı ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiş ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda IL-17 ile hastalığın ciddiyet puanı arasında ilişki tespit edilemese de, çalışma grubumuzun hafif-orta derecede klinik bulguları olan hastalardan oluşması bu sonuca yol açmış olabilir. IL-17 ile hastalığın ciddiyeti arasındaki ilişkiyi değerlendirebilmek için ciddi hastalık tablosu ile başvuran hastalarda, daha geniş çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Oksidatif stres, vücutta ROT'un veya RNT'nin fazla üretildiği ya da antioksidan mekanizmaların azaldığı durumlarda ortaya çıkabilmektedir. Birçok hastalığın patogenezinde rolü olabileceği belirtilmekle birlikte, patolojik sürecin bir sonucu mu, yoksa birincil nedeni mi olduğu halen tartışmalıdır (57).

Reaktif oksijen türevlerinin, sitokinlerin NADPH'yi uyarması sonucu oluşumunun artması ya da mitokondriyal elektron taşıma zinciri ve ksantin oksidaz tarafından aşırı üretilmeleri oksidatif stres ile sonuçlanmaktadır. Oksidatif stres ise hücre yapılarının hasar görmesinde önemli bir aracı olup birçok hastalığın patogenezinde rol almaktadır (8).

Reaktif oksijen türevlerinin hücre içi sinyal iletiminde de önemli rol aldığı ve proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyon faktörleri için uyarıcı olduğu bildirilmiştir. ROT tarafından aktive edilen aktivatör protein-1 molekülünün TNF- α , IL-3, IL-8, IL-9 ve IFN- γ için hücre çekirdeğinde transkripsiyonu uyardığı, nükleer faktör kappa-B molekülünün ise IL-1, IL6, IL-8 ve TNF- α için transkripsiyonu uyardığı ve hücre adezyon molekülleri, HLA antijenleri, IL-2 reseptörleri ve çeşitli akut faz reaktanlarının transkripsiyonunda aracı olduğu belirtilmektedir (10).

Birçok çalışmada oksidatif stresin çeşitli vaskülitlerin patogeneğinde rolü olabileceği bildirilmiştir (11, 66-68). Türkiye’de yapılan, IgAV hastalarında lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA düzeyinin incelendiği iki benzer çalışmada, hastalığın aktif döneminde, iyileşme dönemine ve sağlıklı kontrollerine göre daha yüksek MDA düzeyleri tespit edilmiş; oksidatif stres ve lipit peroksidasyonunun hastalığın patogeneğinde rolü olabileceği belirtilmiştir (68, 81). Demircin ve ark. (11)’nin yaptığı bir çalışmada ise farklı olarak, IgAV hastalarının aktif ve iyileşme döneminde MDA düzeyleri arasında fark bulunmamış; ancak böbrek tutulumu olan hastaların MDA düzeylerinin aktif dönemde, iyileşme dönemi ve sağlıklı kontrollerine göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgudan yola çıkarak lipid peroksidasyonunun, IgAV’nin böbrek tutulumu ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda, hastalığın aktif ve iyileşme döneminde MDA düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir; ancak bu sonuç, çalışmaya alınan hastalar içinde ağır klinik bulgusu olan hastaların olmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Protein oksidasyonunun IgAV patogeneğindeki rolü ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir (82, 83). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, hastalığın aktif dönemindeki ileri protein oksidasyon ürünlerinin, iyileşme dönemi ve sağlıklı kontrollerine göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (82). IgAV’de protein oksidasyonunun değerlendirildiği bir başka çalışmada ise, protein oksidasyon göstergesi olarak serbest tiyol grupları kullanılmış; hastalığın aktif olduğu dönemde, iyileşme dönemi ve sağlıklı kontrollerine göre ilginç bir şekilde daha düşük düzeyler saptanmıştır (83).

Reaktif nitrojen türevlerinin tirozini nitrate etmesi ile oluşan 3-NT’nin kronik inflamasyon, ateroskleroz ve akut akciğer zedelenmesi gibi durumlarda arttığı bilinmektedir (59, 60). Literatürde, IgAV hastalarında protein oksidasyon belirteci olarak 3-NT’nin kullanıldığı bir çalışmaya ise rastlanmamıştır. Çalışmamızda 3-NT, eklem tutulumu olan hastalarda, hastalığın aktif döneminde iyileşme dönemine göre

daha yüksek tespit edilmiştir. Bu bulgu, protein oksidasyonunun, IgAV patogenezinin katkısı olabileceğini düşündürmektedir. Literatürdeki sonuçların birbirinden farklı olması, protein oksidasyon belirteci olarak farklı moleküller kullanılmasından kaynaklanıyor olabilir. Protein oksidasyonu ile IgAV arasındaki ilişkinin açıklanabilmesi için daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Reaktif oksijen türevleri, DNA'ya olumsuz etkisini guanin bazının oksidasyonu yoluyla gösterir ve sonuçta 8-OHdG oluşur. Bu molekül oksidatif DNA zedelenmesini belirlemek için en sık kullanılan belirteçtir (62). Sezer ve ark. (84) bir vaskülit olan Behçet hastalığında, 8-OHdG düzeylerini hastalığın aktif döneminde iyileşme dönemine göre daha yüksek olduğunu belirlemiştir. Literatürde IgAV hastalarında oksidatif DNA zedelenmesini değerlendiren herhangi bir çalışmaya ise rastlanmamıştır. Çalışmamızda, hastalığın iyileşme döneminde 8-OHdG düzeyleri daha yüksek izlense de, 8-OHdG düzeyinin enzim bağımlı olması nedeni ile zirve serum düzeyine hemen ulaşmadığı düşünülebilir. Bunun yanında, GİS tutulumu olan hastalarda 8-OHdG düzeylerinin, olmayanlara göre daha yüksek çıkmış olması, GİS hücrelerinin oksidatif strese ve oksidatif DNA hasarına karşı daha hassas olduklarını ya da tamir proteinlerinin daha etkin çalıştığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda TAD düzeylerinin hastalığın iyileşme döneminde, aktif döneme göre daha yüksek olduğu ($p:0,01$), TOD düzeylerinin ise hastalığın aktif ve iyileşme dönemi arasında farklılık göstermediği gözlenmiştir. Ece ve ark. (68)'nın, 29 IgAV hastasında TAD düzeylerini incelediği bir çalışmada; TAD düzeyleri hastalığın aktif döneminde, iyileşme dönemine göre daha düşük bulunmuş ve bu düşüklüğün oksidatif strese katkı sağlayarak hastalığın patogenezinde rol alabileceği belirtilmiştir. IgAV hastalarında TOD düzeylerini değerlendiren bir çalışmada ise, 29 IgAV hastasında, aktif dönemdeki TOD düzeyleri, iyileşme dönemine göre daha yüksek bulunmuş ve oksidatif stresin hastalığın patogenezinde rolü olabileceği sonucuna varılmıştır (83). Çalışmamızda TOD düzeylerinin hastalığın aktif döneminde daha yüksek olmaması,

çalışmaya dahil edilen hastalar içinde ağır klinik bulgusu olan hasta olmamasına bağlanabilir. Bunun yanında, hastaların aktif dönemdeki TAD düzeylerinin iyileşme dönemine göre daha yüksek tespit edilmesi, vücudun oluşan oksidatif strese verdiği yanıt olarak da yorumlanabilir. Aynı zamanda bu yanıt, TOD düzeylerinin daha yüksek çıkmamasına da yol açmış olabilir. Oksidan ve antioksidan durum arasındaki dengenin daha iyi değerlendirilebilmesi için, daha çok sayıda ve ağır klinik bulguları olan hastalar üzerinde çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Literatürde, bildiğimiz kadarıyla, IgAV hastalarında oksidatif stres ve IL-17 ilişkisini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Proinflamatuvar bir sitokin olması nedeni ile IL-17'nin inflamasyonu arttıracığını ve inflamasyon yolu ile oksidatif stres oluşturacağını düşünmek mümkündür. Bunun yanında ROT'un inflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunda rol alması, IL-17 ile oksidatif stresin ilişkili olabileceğini düşündürmektedir(10). Vasküler düz kas hücrelerinde, IL-17'nin proinflamatuvar etkisine, oksidatif stresin katkısını değerlendiren bir çalışmada; IL-17'nin NADPH oksidaz bağımlı süperoksit ve hidrojen peroksit oluşumunu uyardığı ve IL-17 aracılı ROT oluşumunun damar düz kas hücrelerinde proinflamatuvar sitokinlerin salınımında rolü olduğu bildirilmiştir (85). Çalışmamızda hem aktif dönemdeki, hem de iyileşme dönemindeki IL-17 ve TAD düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon izlenmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların, hafif klinik bulgularının olması nedeniyle, IL-17 ile TAD arasındaki korelasyonun, inflamasyonun oksidatif etkilerine, vücudun kompensatuvar yanıtı sonucu ortaya çıktığı düşünülebilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda hastalığın aktif döneminde IL-17 düzeyinin, iyileşme dönemine göre daha yüksek izlenmesi, IL-17'nin hastalığın patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bunun yanında, TAD düzeylerinin hastalığın aktif döneminde daha yüksek olması, inflamatuvar olay sonucu ortaya çıkan oksidan duruma, vücudun kompensatuvar yanıtı olarak açıklanabilir. TAD ve IL-17 düzeylerinin hem aktif dönemde hem de iyileşme döneminde korele izlenmesi de bu kompensasyon mekanizmasını destekler niteliktedir. IL-17 ve oksidatif stres

arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için ise, daha çok sayıda ve ağır klinik bulguları olan hastalarda çalışmalar yapılması gerekmektedir.



VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

İmmünglobülin A vaskülitli olan çocuk hastalarda, IL-17 ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmamızda;

1. Yaşları 1,91 ile 15,41 yıl arasında değişen, 25 (%56,8)'i erkek, 19 (%43,2)'u kız olmak üzere toplam 44 hasta incelendi. Tüm hastalarda cilt tutulumu izlenirken, hastaların 39 (%88,6)'unda eklem tutulumu, 14 (%31,8) hastada gastrointestinal sistem tutulumu ve beş (%11,4) hastada ise böbrek tutulumu gözlemlendi.
2. Hastalar ciddiyet puanlamasına göre değerlendirildiğinde, 22 (%50) hastanın bir puan, 17 (%38,6) hastanın iki puan ve beş (%11,3) hastanın ise üç puan aldığı gözlemlendi.
3. Yaş ile ciddiyet puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede pozitif korelasyon izlendi (r: 0,36; p: 0,01).
4. Akut faz reaktanlarından ESH, CRP, beyaz küre ve trombosit sayısı ile hastalığın sistem tutulumları arasında ilişki bulunmadı.
5. Hastalığın ciddiyet puanı ile IL-17 ve oksidatif stres belirteçleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.
6. İnterlökin 17 düzeyi, hastalığın aktif döneminde, iyileşme dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p:0,007).
7. Oksidatif DNA zedelenmesinin belirteci olarak kullanılan 8-OHdG düzeyi, hastalığın iyileşme döneminde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek izlendi (p:0,03).
8. Hastalığın aktif döneminde 8-OHdG düzeyi, GİS tutulumu olan hastalarda, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p: 0,003).
9. Toplam antioksidan durum düzeylerinin, hastalığın aktif döneminde, iyileşme döneminde göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlemlendi (p:0,01).
10. Protein oksidasyon belirteci olan 3-NT, lipid peroksidasyon belirteci olan MDA, TOD ve OSI düzeylerinin hastalığın aktif ve iyileşme dönemi arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05).

11. Hastalığın aktif döneminde 3-NT'nin, eklem tutulumu olan hastalarda, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlemlendi (p:0,03).
12. Hem aktif, hem de iyileşme dönemindeki IL-17 ve TAD düzeyleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı orta derecede pozitif korelasyon izlendi (sırasıyla r: 0,33; p: 0,03 ve r: 0,34; p: 0,02).
13. Çalışmaya dahil olan hastalar içinde ağır klinik tablosu olan hasta olmamasına rağmen sonuçlar, IL-17'nin hastalığın patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. IL-17 ve oksidatif stresin ilişkisini ve hastalığın patogenezinin katkılarını daha iyi değerlendirebilmek için, ağır klinik bulguları olan hastalarda, geniş katılımlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

VII. KAYNAKLAR

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(1): 1-11.
2. Ardoin SP, Fels E. Henoch Schonlein Purpura. In. Kliegman RM, editor. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 1216-18.
3. Brogan P, Bagga A. Leukocytoclastic Vasculitis. In. Petty RE, editor. *Textbook of Pediatric Rheumatology.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 452-59.
4. Park SJ, Suh JS, Lee JH, Lee JW, Kim SH, et al. 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.
5. Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology.* 2010; 129(3): 311-21.
6. Jen HY, Chuang YH, Lin SC, Chiang BL, Yang YH. Increased serum interleukin-17 and peripheral Th17 cells in children with acute Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011; 22(8): 862-8.
7. Chen O, Zhu XB, Ren H, Wang YB, Sun R. The imbalance of Th17/Treg in Chinese children with Henoch-Schonlein purpura. *Int Immunopharmacol.* 2013; 16(1): 67-71.
8. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39(1): 44-84.
9. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 2012; 82(1): 47-95.
10. Sukkar SG, Rossi E. Oxidative stress and nutritional prevention in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2004; 3(3): 199-206.

11. Demircin G, Oner A, Unver Y, Bulbul M, Erdogan O. Erythrocyte superoxide dismutase activity and plasma malondialdehyde levels in children with Henoch Schonlein purpura. *Acta Paediatr.* 1998; 87(8): 848-52.
12. Soylemezoglu O, Peru H, Gonen S, Cetinyurek A, Ozkaya O, et al. CTLA-4 +49 A/G genotype and HLA-DRB1 polymorphisms in Turkish patients with Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23(8): 1239-44.
13. Torres O, Palomino-Morales R, Miranda-Fillooy JA, Vazquez-Rodriguez TR, Martin J, Gonzalez-Gay MA. IL-18 gene polymorphisms in Henoch-Schonlein purpura. *Clin Exp Rheumatol.* 2010; 28: 114.
14. Yang YH, Lai HJ, Kao CK, Lin YT, Chiang BL. The association between transforming growth factor-beta gene promoter C-509T polymorphism and Chinese children with Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19(9): 972-5.
15. 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.
16. Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura nephritis? *Kidney Int.* 2001; 59(3): 823-34.
17. Trnka P. Henoch-Schonlein purpura in children. *J Paediatr Child Health.* 2013; 49(12): 995-1003.
18. Kawana S, Shen GH, Kobayashi Y, Nishiyama S. Membrane attack complex of complement in Henoch-Schonlein purpura skin and nephritis. *Arch Dermatol Res.* 1990; 282(3): 183-7.
19. Garcia-Fuentes M, Martin A, Chantler C, Williams DG. Serum complement components in Henoch-Schonlein purpura. *Arch Dis Child.* 1978; 53(5): 417-9.
20. Smith GC, Davidson JE, Hughes DA, Holme E, Beattie TJ. Complement activation in Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Nephrol.* 1997; 11(4): 477-80.

21. Kawasaki Y, Ono A, Ohara S, Suzuki Y, Suyama K, et al. Henoch-Schonlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment. *Fukushima J Med Sci.* 2013; 59(1): 15-26.
22. 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.
23. Ferrara P, Marrone G, Nicoletti A, Mastrangelo A, Tiberi E, et al. Penile involvement in Henoch Schonlein Purpura with good prognosis. *Scand J Urol Nephrol.* 2007; 41(6): 567-9.
24. Kawasaki Y. The pathogenesis and treatment of pediatric Henoch-Schonlein purpura nephritis. *Clin Exp Nephrol.* 2011; 15(5): 648-57.
25. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schonlein purpura. *Arthritis Rheum.* 1990; 33(8): 1114-21.
26. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(5): 798-806.
27. Xu LY, Esparza EM, Anadkat MJ, Crone KG, Brasington RD. Cutaneous manifestations of vasculitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2009; 38(5): 348-60.
28. Dedeoglu F, Sundel RP. Vasculitis in children. *Pediatr Clin North Am.* 2005; 52(2): 547-75.
29. Reif S, Jain A, Santiago J, Rossi T. Protein losing enteropathy as a manifestation of Henoch-Schonlein purpura. *Acta Paediatr Scand.* 1991; 80(4): 482-5.
30. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Antikainen M, Merenmies J, et al. Early prednisone therapy in Henoch-Schonlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2006; 149(2): 241-7.

31. Shenoy M, Ognjanovic MV, Coulthard MG. Treating severe Henoch-Schonlein and IgA nephritis with plasmapheresis alone. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22(8): 1167-71.
32. Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schonlein nephritis. *Lancet*. 1992; 339(8788): 280-2.
33. Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling. *Cytokine*. 2013; 64(2): 477-85.
34. Ye P, Rodriguez FH, Kanaly S, Stocking KL, Schurr J, et al. Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense. *J Exp Med*. 2001; 194(4): 519-27.
35. Yu JJ, Ruddy MJ, Conti HR, Boonnanantanasarn K, Gaffen SL. The interleukin-17 receptor plays a gender-dependent role in host protection against *Porphyromonas gingivalis*-induced periodontal bone loss. *Infect Immun*. 2008; 76(9): 4206-13.
36. Huang W, Na L, Fidel PL, Schwarzenberger P. Requirement of interleukin-17A for systemic anti-*Candida albicans* host defense in mice. *J Infect Dis*. 2004; 190(3): 624-31.
37. Conti HR, Shen F, Nayyar N, Stocum E, Sun JN, et al. Th17 cells and IL-17 receptor signaling are essential for mucosal host defense against oral candidiasis. *J Exp Med*. 2009; 16; 206(2): 299-311.
38. Doe C, Bafadhel M, Siddiqui S, Desai D, Mistry V, et al. Expression of the T helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD. *Chest*. 2010; 138(5): 1140-7.
39. Kudo M, Melton AC, Chen C, Engler MB, Huang KE, et al. IL-17A produced by $\alpha\beta$ T cells drives airway hyper-responsiveness in mice and enhances mouse and human airway smooth muscle contraction. *Nat Med*. 2012; 18(4): 547-54.
40. Tosolini M, Kirilovsky A, Mlecnik B, Fredriksen T, Mauger S, et al. Clinical impact of different classes of infiltrating T cytotoxic and helper cells (Th1, th2, treg, th17) in patients with colorectal cancer. *Cancer Res*. 2011; 71(4): 1263-71.

41. Zhang JP, Yan J, Xu J, Pang XH, Chen MS, et al. Increased intratumoral IL-17-producing cells correlate with poor survival in hepatocellular carcinoma patients. *J Hepatol.* 2009; 50(5): 980-9.
42. Kryczek I, Banerjee M, Cheng P, Vatan L, Szeliga W, et al. Phenotype, distribution, generation, and functional and clinical relevance of Th17 cells in the human tumor environments. *Blood.* 2009; 114(6): 1141-9.
43. Song X, Qian Y. IL-17 family cytokines mediated signaling in the pathogenesis of inflammatory diseases. *Cell Signal.* 2013; 25(12): 2335-47.
44. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest.* 1999; 103(9): 1345-52.
45. Garrett-Sinha LA, John S, Gaffen SL. IL-17 and the Th17 lineage in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2008; 20(5): 519-25.
46. Wong CK, Lit LC, Tam LS, Li EK, Wong PT, Lam CW. Hyperproduction of IL-23 and IL-17 in patients with systemic lupus erythematosus: implications for Th17-mediated inflammation in auto-immunity. *Clin Immunol.* 2008; 127(3): 385-93.
47. Nalbandian A, Crispin JC, Tsokos GC. Interleukin-17 and systemic lupus erythematosus: current concepts. *Clin Exp Immunol.* 2009; 157(2): 209-15.
48. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, Callis KP, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet.* 2007; 80(2): 273-90.
49. Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, Diveu C, Wiekowski M, et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med.* 2006; 203(12): 2577-87.
50. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, Dodelet-Devillers A, Cayrol R, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med.* 2007; 13(10): 1173-5.
51. Deng J, Younge BR, Olshen RA, Goronzy JJ, Weyand CM. Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. *Circulation.* 2010; 121(7): 906-15.

52. Von Vietinghoff S, Ley K. Interleukin 17 in vascular inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010; 21(6): 463-9.
53. Sohn MH, Noh SY, Chang W, Shin KM, Kim DS. Circulating interleukin 17 is increased in the acute stage of Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol.* 2003; 32(6): 364-6.
54. Nogueira E, Hamour S, Sawant D, Henderson S, Mansfield N, et al. Serum IL-17 and IL-23 levels and autoantigen-specific Th17 cells are elevated in patients with NCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25(7): 2209-17.
55. Na SY, Park MJ, Park S, Lee ES. Up-regulation of Th17 and related cytokines in Behçet's disease corresponding to disease activity. *Clin Exp Rheumatol.* 2013; 31(3 Suppl 77): 32-40.
56. Gulhan B, Orhan D, Kale G, Besbas N, Özen S. Studying cytokines of T helper cells in the kidney disease of IgA vasculitis (Henoch-Schonlein purpura). *Pediatr Nephrol.* 2015; 30(8): 1269-77.
57. Juranek I, Bezek S. Controversy of free radical hypothesis: reactive oxygen species; cause or consequence of tissue injury? *Gen Physiol Biophys.* 2005; 24(3): 263-78.
58. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem.* 2006; 52(4): 601-23.
59. Szabo C. Multiple pathways of peroxynitrite cytotoxicity. *Toxicol Lett.* 2003; 140-141: 105-12.
60. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev.* 2007; 87(1): 315-424.
61. Ahmad R, Ahsan H. Role of peroxynitrite-modified biomolecules in the etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Med.* 2014; 14(1): 1-11.
62. Brunner SD, Norman DP, Verdine GL. Structural basis for recognition and repair of the endogenous mutagen 8-oxoguanine in DNA. *Nature.* 2000; 403(6772): 859-66.
63. Ba X, Aguilera-Aguirre L, Rashid QT, Bacsı A, Radak Z, et al. The role of 8-oxoguanine DNA glycosylase-1 in inflammation. *Int J Mol Sci.* 2014; 15(9): 16975-97.

64. Ayala A, Munoz MF, Arguelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014; 2014: 360-438.
65. Straface E, Marchesi A, Gambardella L, Metere A, Tarissi de Jacobis I, et al. Does oxidative stress play a critical role in cardiovascular complications of Kawasaki disease? *Antioxid Redox Signal*. 2012; 17(10): 1441-6.
66. Kaneko K, Takahashi M, Yoshimura K, Kitao T, Yamanouchi S, et al. Intravenous immunoglobulin counteracts oxidative stress in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2012; 33(7): 1086-8.
67. Mahajan N, Dhawan V, Malik S, Jain S. Implication of oxidative stress and its correlation with activity of matrix metalloproteinases in patients with Takayasu's arteritis disease. *Int J Cardiol*. 2010; 145(2): 286-8.
68. Ece A, Kelekci S, Kocamaz H, Hekimoglu A, Balik H, et al. Antioxidant enzyme activities, lipid peroxidation, and total antioxidant status in children with Henoch-Schonlein purpura. *Clin Rheumatol*. 2008; 27(2): 163-9.
69. De Mattia D, Penza R, Giordano P, Del Vecchio GC, Aceto G, et al. von Willebrand factor and factor XIII in children with Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Nephrol*. 1995; 9(5): 603-5.
70. Lanzkowsky P. Hematological Reference Values. In. Lanzkowsk P, editor. *Manuel of Pediatric Hematology and Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 969-92.
71. Yagi K. Lipid peroxides and related radicals in clinical medicine. *Adv Exp Med Biol*. 1994; 366: 1-15.
72. Erel O. A new automated method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005; 38(12): 1103-11.
73. Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schonlein): current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol*. 2013; 25(2): 171-8.
74. Cakir M, Orhan F, Mungan I, Sonmez FM, Aslan Y, et al. Henoch-Schonlein purpura in north-eastern Turkey. *Ann Trop Paediatr*. 2006; 26(1): 59-65.

75. Lin SJ, Huang JL, Hsieh KH. Clinical and laboratory correlation of acute Henoch-Schonlein purpura in children. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1998; 39(2): 94-8.
76. Makay B, Turkyilmaz Z, Duman M, Unsal E. Mean platelet volume in Henoch-Schonlein purpura: relationship to gastrointestinal bleeding. *Clin Rheumatol*. 2009; 28(10): 1225-8.
77. Teng X, Wang Y, Lin N, Sun M, Wu J. Evaluation of serum procalcitonin and C-reactive protein levels as biomarkers of Henoch-Schonlein purpura in pediatric patients. *Clin Rheumatol*. 2014; 3: 1-5.
78. Hong J, Yang HR. Laboratory markers indicating gastrointestinal involvement of henoch-schonlein purpura in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2015; 18(1): 39-47.
79. Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schonlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney Int*. 1998; 53(6): 1755-9.
80. Li YY, Li CR, Wang GB, Yang J, Zu Y. Investigation of the change in CD4⁺ T cell subset in children with Henoch-Schonlein purpura. *Rheumatol Int*. 2012; 32(12): 3785-92.
81. Erdogan O, Oner A, Aydin A, Isimer A, Demircin G, Bulbul M. Effect of vitamin E treatment on the oxidative damage occurring in Henoch-Schonlein purpura. *Acta Paediatr*. 2003; 92(5): 546-50.
82. Keskin N, Civilibal M, Elevli M, Koldas M, Duru NS, Ozturk H. Elevated plasma advanced oxidation protein products in children with Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26(11): 1989-93.
83. Ece A, Kelekci S, Hekimoglu A, Kocamaz H, Balik H, et al. Neutrophil activation, protein oxidation and ceruloplasmin levels in children with Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22(8): 1151-7.
84. Sezer ED, Aksu K, Caglayan O, Keser G, Karabulut G, Ercan G. DNA damage and its relationship with other oxidative stress parameters in Behcet's disease. *Rheumatol Int*. 2012; 32(1): 217-22.

85. Pietrowski E, Bender B, Huppert J, White R, Luhmann HJ, Kuhlmann CR. Pro-inflammatory effects of interleukin-17A on vascular smooth muscle cells involve NAD(P)H- oxidase derived reactive oxygen species. *J Vasc Res.* 2011; 48(1): 52-8.

