

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

HENOCH SCHÖNLEİN PURPURALI HASTALARDA miRNA
DEĞİŞİMLERİ, RENAL TUTULUMDAKİ ETKİLERİ VE RENAL
TUTULUMU ERKEN DÖNEMDE BELİRLEMEDEKİ ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. BURCU SEVİCİ

DANIŞMAN

PROF. DR. SELÇUK YÜKSEL

DENİZLİ - 2019

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

**HENOCH SCHÖNLEİN PURPURALI HASTALARDA miRNA
DEĞİŞİMLERİ, RENAL TUTULUMDAKİ ETKİLERİ VE RENAL
TUTULUMU ERKEN DÖNEMDE BELİRLEMEDEKİ ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. BURCU SEVİCİ

DANIŞMAN

PROF.DR. SELÇUK YÜKSEL

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 12/06/2019 tarih ve 2019TIPF010 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ -2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecimde engin bilgisiyle yolumu aydınlatan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, her koşulda desteğini hissettiğim, özveriyle her birimize emek veren, vizyonu ve sıcaklığıyla benim için bir hocadan çok daha fazlası olan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Selçuk YÜKSEL'e,

Tezimin hazırlık aşamaları ve sonrasında sağladıkları destek ve yardımları nedeniyle Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı bölüm Dr. Öğretim Üyesi Aydın DEMİRAY olmak üzere Ali Can Koç ve Dr. Ege Rıza Karagür'e, çalışmanın istatistiği konusunda yardımını gece gündüz esirgemeyen Hande Şenol'a,

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum, eğitimimde emeklerini esirgemeyen başta değerli hocam Prof. Dr. Dolunay GÜRSES olmak üzere Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan hocalarım Prof. Dr. Hacer ERGİN'e, Prof. Dr. Özmert MA Özdemir'e, Prof. Dr. Ahmet ERGİN'e, Doç. Dr. Bayram Özhan'a, Doç. Dr. Olcay GÜNGÖR'e, Doç. Dr. Yılmaz AY'a, Doç. Dr. Ebru Arık YILMAZ'a, Doç. Dr. Selda Ayça ALTINCIK'a, Dr. Öğr. Üyesi Halil KOCAMAZ'a, Dr. Öğr. Üyesi İlknur Girişgen'e, Dr. Öğr. Üyesi Münevver YILMAZ'a, Dr. Öğr. Üyesi Gürbüz AKÇAY'a, Dr. Öğr. Üyesi Tülay BECERİR'e, tüm asistan, hemşire, tıbbi sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Yine uzmanlık eğitimim süresince sevgi, destek ve yardımlarını esirgemeyen, her zaman yanımda olan, beraber yürüdüğüm dostlarım Dr. Merve OĞUZ ve Dr. Emine SAYIN'a,

Tüm hayatım boyunca sevgisini yürekten paylaşan, bana hep değerli olduğumu hissettiren, canım annem ve biricik ablama, her zaman yanımda olup, beni destekleyen nişanlım Berkan'a,

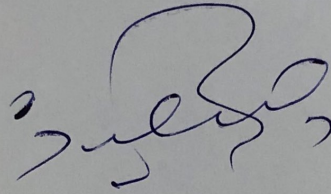
Yanımda olamasa da elinin her zaman omzumda olduğunu hissettiğim, her daim özlediğim canım babama,

EN İÇTEN TEŞEKKÜRLERİMLE...

Prof. Dr. Selçuk Yüksel danışmanlığında Dr. Burcu Sevici tarafından yapılan “Henoch Schönlein Purpuralı Hastalarda miRNA Değişimleri, Renal Tutulumdaki Etkileri ve Renal Tutulumu Erken Dönemde Belirlemedeki Etkisi” başlıklı tez çalışması 13/12/2019 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

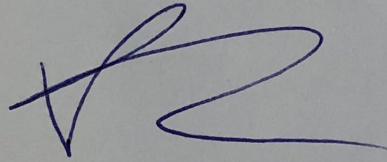
BAŞKAN

Prof. Dr. Selçuk YÜKSEL



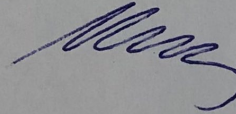
ÜYE

Doç. Dr. Aslı KAVAZ TUFAN



ÜYE

Dr. Öğretim Üyesi İlknur GİRİŞGEN



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum. 13/12/2019

Prof. Dr.

Osman... ÇİFTÇİ

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	IV
ONAY SAYFASI.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
ÖZET	X
İNGİLİZCE ÖZET	XII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
İMMUNGLOBULİN A VASKULİTİ.....	4
TANIM-TARİHÇE.....	4
EPİDEMİYOLOJİ	5
ETİYOLOJİ.....	5
PATOGENEZ	7
GENETİK.....	10
KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	10
Deri Bulguları	10
Eklem Bulguları.....	12
GİS Bulguları.....	13
Böbrek Tutulumu.....	13
Diğer Organ Tutulumları.....	16
Laboratuvar Bulguları	18
Tanı	18
Tedavi.....	19
Prognoz.....	20
MİCRORNA’LAR.....	21

miRNA Sentezi.....	22
Protein Sentezinin Baskılanması.....	24
miRNA’LAR VE ENFEKSİYÖZ HASTALIKLAR.....	24
miRNA’LAR VE OTOİMMUN HASTALIKLAR.....	25
GEREÇ VE YÖNTEM	27
Hasta Seçimi.....	27
miRNA Seçimi.....	28
RNA İzolasyon Protokolü.....	29
cDNA Eldesi.....	30
Real-Time Reaksiyonu.....	30
İstatistiksel Analiz.....	30
BULGULAR	32
TARTIŞMA	52
SONUÇLAR	67
KAYNAKLAR	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

IgAV: İmmunglobulin A Vaskülit

IgAVN: İmmunglobulin A Vaskülit Nefriti

IgAN: İmmunglobulin A Nefropatisi

ISKDC: International Study of Kidney Disease in Children

HSP: Henoch-Schönlein Purpura

ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

HLA : İnsan lökosit anjiteni

ICAM : İnterselüler adezyon molekülü

IgA: İmmunglobulin A

C3: Kompleman 3

miR: mikroRNA

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

RA: Romatoid Artrit

JİA: Juvenil İdiyopatik Artrit

FSGS: Fokal segmentel Glomerüloskleroz

MN: Membranöz Nefropati

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

FGFR2: Fibroblast Büyüme Reseptörü 2

C1GalT1: Glikoprotein N-asetilgalaktozamin 3 β -Galaktoziltransferaz 1

C1GalT2: Glikoprotein N-asetilgalaktozamin 3 β -Galaktoziltransferaz 2

Gd-IgA1: Galaktoz-defisit İmmunglobülin A

CXCR4: CXC Kemokin Reseptör 4

EMT: Epitelyal Mezenkimal Geçiş

CRP: C-reaktif Protein

IL-1: İnterlökin 1

TNF: Tümör nekrozis faktör

IL-4: İnterlökin 4

IL-6: İnterlökin 6

IL-17: İnterlökin 17

NSAII: Nonsteroid anti inflamatuvar ilaç

Th: T helper

TGF: Transforming growth faktör

DİF: Direkt immunflorasan

IgM: İmmunglobulin M

IgG: İmmunglobulin G

GİS: Gastrointestinal Sistem

Anti-dsDNA: Anti double stranded DNA antikor

BUN: Kan üre azotu

TABLÖLER DİZİNİ

Sayfa No

Tablo-1: IgAV etiolojisinde rol alan faktörler.....	6
Tablo-2: IgAV’nde böbrek tutulumunu arttıran risk faktörleri	14
Tablo-3: IgAVN’nin Meadow’a göre sınıflandırılması.....	14
Tablo-4: IgAVN’nde böbrek biyopsi endikasyonları.....	16
Tablo-5: ISKDC’ye göre IgAVN’nde histopatolojik sınıflama.....	17
Tablo-6: IgAV 1990 tanı ölçütleri.....	18
Tablo-7: EULAR/PRINTO/PRES’e göre IgAV tanı ölçütleri.....	19
Tablo-8: IgAN’nde prognostik belirteçler	33
Tablo 9: IgAV , IgAVN ve kontrol grupları arası özellikler.....	35
Tablo-10: Tedavide steroid kullanım nedenleri.....	37
Tablo 11: IgAV Hastalarında miRNA Ekspresyon Sonuçları	40
Tablo-12: Kontrol grubunda miRNA Ekspresyon Sonuçları	41
Tablo 13: IgAV ve Kontrol grupları arasında miRNA ekspresyon seviyelerinin birbirleri ile ilişkisi.....	42
Tablo 14: IgAVN ve Nefrit olmayan IgAV gruplarında miRNA Ekspresyon seviyelerinin birbiri ile ilişkisi.....	45
Tablo 15: GİS tutulumu olan ve olmayan IgAV gruplarında miRNA Ekspresyon seviyelerinin birbiri ile ilişkisi.....	48
Tablo 16 : Tedavide steroid kullanılan ve kullanılmayan IgAV gruplarında miRNA Ekspresyon seviyelerinin birbiri ile ilişkisi.....	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1: Anormal glikozillenmiş IgA1 içeren immün kompleksler.....	8
Şekil 2 : Anormal glikozillenmiş IgA1'in birikiminde rol oynayan moleküler etkileşimlerin şematik modeli.....	9
Şekil 3: IgAV'nde tipik deri döküntüsü.....	11
Şekil 4 : Kılcal damar duvarlarında ve çevresinde nötrofil, lökositöz ve fibrin birikimini gösteren cilt biyopsi örneği.....	12
Şekil 5: IgAVN'nin glomerulus yapısı.....	15
Şekil 6: miRNA biyogenezi.....	23
Şekil 7: Ekstraselüler miRNA'lar.....	23
Şekil 8: Böbrek üzerine etkili spesifik miRNA'lar ve etkileri.....	26
Şekil 9: Hasta ve kontrol gruplarına ait miRNA ekspresyonları.....	43
Şekil 10: IgAVN ve nefriti olmayan IgAV hastalarına ait miRNA ekspresyonları.....	46
Şekil 11: Tedavide steroid kullanan ve kullanılmayan IgAV gruplarında miRNA ekspresyonu.....	51
Şekil 12: IgAV, IgAVN ve kontrol gruplarında miRNA ekspresyonu.....	51

ÖZET

Henoch Schönlein Purpuralı Hastalarda miRNA Değişimleri, Renal Tutulumdaki Etkileri ve Renal Tutulumu Erken Dönemde Belirlemedeki Etkisi

Dr. Burcu Sevici

Henoch-Schönlein purpurası (İmmünglobulin A vaskülit) çocukluk çağında en sık görülen ve histopatolojik olarak küçük damarlarda immünglobulin A içeren immün kompleks birikimi ile karakterize sistemik vaskülitir. IgAV hastalarının %30-50'sinde hastalık başlangıcından 4-6 hafta sonra kendi kendini sınırlayan nefrit görülür. Prognoz büyük oranda renal tutulumla bağlıdır. Hastalığın patogenezi galaktozdan yoksun IgA1 (Gd-IgA1) oluşumu, oluşan Gd-IgA1 moleküllerinin IgG molekülleri ile immünkompleks oluşumu ve bu yeni yapının kandan uzaklaştırılamaması oluşturmaktadır. Bu kompleks yapı renal mezengiumda birikir ve mezengial hücreleri aktive ederler.

MikroRNA (miRNA), genom üzerinde bulunup protein kodlamayan lokalizasyondaki RNA genlerinden ve protein kodlaması yapan ekzon veya intron lokalizasyonlarından transkripsiyonu yapılan, ancak protein translasyonu yapılmayan, işlevsel anlamda gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol alan tek sarmallı ve yaklaşık 22 nükleotitten oluşan fonksiyonel RNA molekülleridir. miRNA'lar, hücresel büyüme, proliferasyon, farklılaşma, yaşlanma, apoptoz, metabolizma ve immün yanıtlar gibi çeşitli işlemleri kontrol ederler. Immünglobülin A Nefropatili (IgAN) hastalarla daha önce yapılan çalışmalarda miRNA-16-5, miRNA-17-5p, miRNA-21-3p, miRNA-26a-5p, miRNA-100-3p, miRNA-133a-3p ve 133b, miRNA-135a-5p, miRNA-148b-5p, miRNA-150-3p, miRNA-185-3p, miRNA-192-3p, miRNA-200c-3p, miRNA-877-3p, let-7b-3p

gibi miRNA'ların hastalık patogeneğinde yer aldığı gösterilmiştir. Benzer biyolojik ve patolojik anormalliklere sahip IgAV'nde ise serum miRNA düzeyi ve patogeneze ilişkisinin gösterildiği bir çalışma günümüzde yoktur. Çalışmamızda IgAV hastalarında miRNA değişimini ve renal tutulumu etkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya Ocak 2019-Aralık 2019 tarihleri arasından IgAV tanısı ile tedavi edilen ve izlenen 34 hasta ile 27 sağlıklı çocuk, toplam 61 çocuk alındı. Hastaların serum örnekleri toplandı ve daha önceden belirlenmiş olan miRNA-16-5, miRNA-17-5p, miRNA-21-3p, miRNA-26a-5p, miRNA-100-3p, miRNA-133a-3p ve 133b, miRNA-135a-5p, miRNA-148b-5p, miRNA-150-3p, miRNA-155-5p, miRNA-185-3p, miRNA-192-3p, miRNA-200c-3p, miRNA-223a-5p, miRNA-233-3p, miRNA-347, miRNA-877-3p, let-7b-3p ekspresyon düzeylerinin ölçümü yapıldı. Çalışma sonunda miRNA ekspresyon düzeyi değişimleri, IgAV tanılı hastalarda ve kontrol grubunda, başlangıçta böbrek tutulumu olmayıp izlemde böbrek tutulumu gelişen ve IgAVN tanısı alanlarla nefrit olmayan IgAV hastalarında, GİS tutulumu olan ve olmayan IgAV tanılı hastalarda ve steroid tedavisi alan IgAV hastaları ile almayanlar arasında ayrı ayrı istatistiksel olarak analiz edildi. Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında miRNA-16-5, miRNA-17-5p, miRNA-21-3p, miRNA-26a-5p, miRNA-100-3p, miRNA-133a-3p ve 133b, miRNA-135a-5p, miRNA-148b-5p, miRNA-150-3p, miRNA-155-5p, miRNA-185-3p, miRNA-192-3p, miRNA-200c-3p, miRNA-223a-5p, miRNA-233-3p, miRNA-347, miRNA-877-3p, let-7b-3p'nin hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı upregüle olduğu görüldü ($p<0,05$). Ayrıca hastaların klinikopatolojik özellikleri ve miRNA ekspresyon seviyesi değişimleri arasındaki farklılıklara bakıldı. miRNA-16-5p, IgAVN grubunda, nefrit geliştirmeyen IgAV grubuna göre istatistiksel anlamlı daha fazla upregüle olduğu görüldü ($p=0,016$). IgAV hastaları ve böbrek tutulumu olan IgAV hastaları karşılaştığında miRNA-17-5p ve miRNA-347'nin IgAV grubunda IgAVN grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla upregüle olduğu görüldü ($p<0,05$). IgAN, IgAVN ile aynı patolojik ve biyolojik anormallikleri taşımasına rağmen miR-17-5p'nin IgAN'nde downregülasyonun, IgAVN'nde ise upregülasyonun saptanması dikkat çekici idi.

miRNA-148b-5p GİS tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre istatistiksel anlamlı daha fazla upregüle idi ($p=0,026$). Tedavide steroid tedavisi alan ile sadece

nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİİ) tedavisi alan IgAV hastaları karşılaştırıldığında ise miRNA-17-5p'nin steroid kullanmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla upregüle olduğu görüldü ($p=0,042$).

Sonuç olarak miRNA-16-5p, IgAV hastalarında nefritin erken tanısında yol gösterici olabilir. MikroRNA-17-5p'nin IgAN'nde downregülasyonun, IgAVN'nde ise upregülasyonun saptanması patogenezdaki farklılıkların ortaya çıkmasını sağlayabilir. IgAV ve miRNA'lar ile ileride yapılacak çok merkezli ve daha fazla olgu sayısı içeren çalışmalar ile miRNA'ların IgAV ve IgAVN patagonezindeki yeri daha da iyi anlaşılabilir.

ABSTRACT

The Changes of miRNA in Patients with Henoch Schönlein Purpura, its Effects in Renal Involvement and its Identification in Early Stages of Renal Involvement

Dr. Burcu Sevici

Henoch Schönlein Purpura (Immunoglobulin A Vasculitis) is the most common form of immune complex deposition in childhood and histopathologically it is characterized by a systemic vasculitis that involves small blood vessels that contain the deposition of immunoglobulin A. In patients with immunoglobulin A vasculitis, 30-50% develop self-limiting nephritis 4-6 weeks after the onset of the disease. The prognosis depends mainly on the degree of renal involvement. The pathogenesis of the disease is related to the formation of IgA (Gd- IgA1) that is devoid of galactose. The formation of Gd-IgA1 molecules form complex with IgG molecules and this new structure is not cleared from the blood circulation. This complex structure deposits in the renal mesangium and activates the mesangial cells.

The microRNA (miRNA) are found on the genome, from the localization of RNA genes that do not encode proteins and exons responsible for encoding protein or from the localization of introns responsible for transcription, however they are not involved in protein translation. Functionally, they play a role in gene regulations, they are single stranded, approximately formed from 22 nucleotides that are functional RNA molecules. miRNAs control various processes like cellular growth, proliferation, differentiations, aging, apoptosis, metabolism and immune response. Previous studies have shown that in patients with immunoglobulin nephropathy, molecules like miRNA-16-5, miRNA-17-5p, miRNA-21-3p, miRNA-26a-5p, miRNA-100-3p, miRNA-133a-3p ve 133b, miRNA-135a-5p, miRNA-148b-5p, miRNA-150-3p, miRNA-185-3p, miRNA-192-3p, miRNA-200c-3p, miRNA-877-3p, let-7b-3p have a role in the pathogenesis of miRNA's disease. Ig A vasculitis has similar biologic and pathologic abnormalities, however, at the present time there is no study that has shown the relationship between the serum miRNA level Ig A and the pathogenesis of the disease. Our study aims at researching miRNA changes and its effects on renal involvement in patients with IgA vasculitis.

In the study conducted between January 2019 and December 2019, the number of patients diagnosed with IgAV and those that are followed clinically were 34 together with 27 healthy children, a total of 61 children were taken into the study. The plasma samples of the patients were collected and previously determined miRNA-16-5, miRNA-17-5p, miRNA-21-3p, miRNA-26a-5p, miRNA-100-3p, miRNA-133a-3p ve 133b, miRNA-135a-5p, miRNA-148b-5p, miRNA-150-

3p, miRNA-155-5p, miRNA-185-3p, miRNA-192-3p, miRNA-200c-3p, miRNA-223a-5p, miRNA-233-3p, miRNA-347, miRNA-877-3p, let-7b-3p level of expression were measured. At the end of the study, concerning the changes of the level of miRNA expression in patients with IgAV and the control group, in the beginning patients without renal involvement who developed renal involvement upon follow up together with those diagnosed with IgAN with those without nephritis diagnosed with IgAV, patients diagnosed with IgAV with and without gastrointestinal involvement, patients diagnosed with IgAV taking steroid treatment and those who were not taking steroid treatment were statistically analyzed separately. When the patients were compared with the control group, it was found that miRNA-16-5, miRNA-17-5p, miRNA-21-3p, miRNA-26a-5p, miRNA-100-3p, miRNA-133a-3p ve 133b, miRNA-135a-5p, miRNA-148b-5p, miRNA-150-3p, miRNA-155-5p, miRNA-185-3p, miRNA-192-3p, miRNA-200c-3p, miRNA-223a-5p, miRNA-233-3p, miRNA-347, miRNA-877-3p, let-7b-3p were significantly upregulated in the patients than the control group ($p<0,05$). Moreover, the differences between the clinicopathologic characteristics of the patients and the level of the expression of miRNA were observed. It was observed that the upregulation of miRNA-16-5p, miRNA-17-5p, miRNA-347 in the group of those with IgA Vasculitis Nephritis was more statistically significant than the group with IgA Vasculitis that did not develop nephritis ($p<0,05$).

miRNA-148b-5p was statistically more significantly upregulated in patients with gastrointestinal system involvement compared to those without gastrointestinal involvement ($p=0,026$). During the course of the treatment, it was observed that patients with IgA Vasculitis that recieved steroid treatment with those who recieved Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) alone had statistically more significant upregulated miRNA-17-5p compared to patients who did not receive steroid treatment ($p=0,042$).

In conclusion, miRNA-16-5p may be a guide in the early diagnosis of nephritis in IgAV patients. Detection of microRNA-17-5p downregulation in IgAN and upregulation in IgAVN may lead to differences in pathogenesis. The future multicentre studies with IgAV and miRNAs may be better understood in the pathogenesis of miRNAs in IgAV and IgAVN pathogenesis.

GİRİŞ VE AMAÇ

Henoch-Schönlein purpurası (İmmünglobulin A vaskülit) çocukluk çağında en sık görülen ve histopatolojik olarak küçük damarlarda immünglobulin A içeren immün kompleks birikimi ile karakterize sistemik vaskülitir. Cilt tutulumu, artrit veya artralji, hafif veya ağır böbrek tutulumu ve gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu ile karakterize, kendi kendini sınırlayabilen, lökositoklastik vaskülitir. Yıllık insidans hızının 3-26,7/100.000 olduğu bildirilmektedir.¹ Her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte, en sık 5-15 yaş arasında ortaya çıkmaktadır.² Olguların çoğu sonbahar ve kış mevsimlerinde kendini gösterir. Erkeklerde kızlardan daha fazla görülmektedir. IgAV hastalarının %30 ile 50'sinde hastalık başlangıcından 4-6 hafta sonra kendi kendini sınırlayan nefrit görülür. IgAV'li olguların yaklaşık yarısının öyküsünde akut üst solunum yolu enfeksiyonu bulunmaktadır.³ Hastalığın patogenezi IgA1 moleküllerinin anormal glikolizasyonu sonucu galaktozdan yoksun IgA1 (Gd-IgA1) oluşumu, oluşan Gd-IgA1 moleküllerinin IgG molekülleri ile immünkompleks oluşumu ve oluşan bu yeni yapının karaciğer yolu ile kandan uzaklaştırılamaması oluşturmaktadır. Renal mezengiumda biriken IgA immün kompleksleri mezengial hücreleri aktive ederler. Böbreğin histopatolojik bulguları IgA nefropatisi (IgAN) ve IgAV nefritinde benzer bir patolojinin söz konusu olduğunu bize göstermektedir.⁴ Ayrıca kanda dolaşan galaktozdan yoksun IgA1 düzeylerinin her iki hastalıkta benzer düzeylerde bulunması iki hastalığın benzer patofizyolojiye sahip olduğunu düşündürmektedir. IgAV daha sık çocuklarda görülmesine rağmen böbrek tutulumu yetişkin ve ergenlerde daha sık görülmekte ve daha kötü seyirlidir.⁵ Böbrek tutulum bulguları birçok IgAV 'li hastada hastalığın ortaya çıkmasından sonra ilk 3 ile 17 gün arasında, büyük çoğunluğunda ise ilk 3 - 6 ay arasında ortaya çıkmaktadır. Prognoz büyük oranda renal tutuluma bağlıdır. IgAV hastalarında nefrit gelişimini kolaylaştıran ve prediktivite eden faktörler ise hastanın 4 yaşın üzerinde olması, döküntünün bir aydan uzun sürmesi (persistan purpura), persistan karın ağrısı ve kanlı gaita, faktör XIII düzeyinin düşük olması, hipertansiyon ve yüksek serum pentraksin 3 seviyesi şeklinde sıralanabilir.^{6,7}

MikroRNA (miRNA), genom üzerinde bulunup protein kodlamayan lokalizasyondaki RNA genlerinden ve protein kodlaması yapan ekzon veya intron lokalizasyonlarından transkripsiyonu yapılan, ancak protein translasyonu yapılmayan, işlevsel anlamda gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol alan tek sarmallı ve yaklaşık 22 nükleotitten oluşan fonksiyonel RNA molekülleridir.⁸ İlk miRNA, Lee ve çalışma arkadaşları tarafından 1993 yılında

Victor Ambros laboratuvarında keşfedilmiş olup, miRNA terimi 2001 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır.⁹ İnsan genomunda yaygın olarak bulunan miRNA'lar transkripsiyon, hücre siklus regülasyonu, hücre çoğalması, hücre büyümesi, apoptozis, yağ metabolizması ve nöroenezis gibi birçok farklı biyolojik olayda yer alırlar. Ekstraselüler miRNA'lar apoptotik cisimler (hücre apoptozu sırasında salınır), eksozomlar içinde, argonaute proteinleri veya yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL'ler) ile kompleks halinde bulunabilir. Yapılan deneylerde ekstrasellüler miRNA'ların lokal, vasküler veya lenfatik yolla hedef hücreler tarafından alınabildiklerini ve böylece gen ifadesini susturup fenotipi etkileyebildiği gösterilmiştir. miRNA regülasyonundaki bir bozukluk otoimmün, kardiyovasküler, enfeksiyöz, metabolik, nörolojik ve onkolojik hastalıklara yol açabilir.¹⁰

Duan ve arkadaşlarının IgAN ile ilgili çalışmasında miR-148b'nin aşırı ekspresyonunun C1GalT enzimini inhibe ederek anormal glikozillenmiş IgA1'in mezengiumda birikmesine ve mezengial proliferasyona sebep olduğu gösterilmiştir. Ayrıca miR133a, miR133b ve miR185'in de mezangiumda IgA1 birikiminde rol oynadığını gösterilmiştir Oluşan tübülointerstisyel fibrozisin patogenezinde rol alan TGF-Beta (Transforming growth faktör-Beta) , miR 29c, miR 192 ve miR 200c ile hücre dışı matriks bileşenlerini üretmek için renal tübüler hücreleri uyarır. Dahası miR-192, miR-194, miR-204, miR-215 ve miR-216'nın diğer organ sistemleriyle karşılaştırıldığında böbrek içinde spesifik olarak zenginleştiği gösterilmiştir.¹¹

Hu ve arkadaşlarının çalışmasında da, miR-347b'nin IgAN'li hastalarda yüksek serum galaktoz yoksun IgA1'in (Gd-IGA1) seviyesine neden olduğu gösterilmiştir. IgAN hastaların idrar örneklerinden yapılan bir çalışmada miRNA 135a-3p17,18, miRNA-150-3p19 ve miRNA-63820'nin hücre apoptozisini desteklediği ve renal fibrozise yol açtığı gösterilmiştir.¹²

IgAV üzerinde yapılan bir çalışmada ise normal deriye göre IgAV hastalarının derisinde miRNA-155-5p, miRNA-223-ep ve let-7b'nin doku ekspresyonunun arttığı , miRNA-148b-3p'nin azaldığı ve miRNA-146a-5p'nin ise normal seviyede kaldığı saptanmıştır.¹³

IgAN ile birçok klinik, histolojik ve immünolojik benzerliğe sahip olmasına rağmen IgAV'nde serum miRNA düzeyi ve patogenezele ilişkisinin gösterildiği bir çalışma yoktur. Tüm bunlardan yola çıkarak çalışmamızda IgAV hastalarında miRNA değişimini ve renal tutulumu

etkisini araştırmayı amaçladık. Bu çalışmayla miRNA tayini IgAV hastalarında nefritin erken tanısında yol gösterici olabilir. Ayrıca miRNA değişimi bize IgAN ve IgAV arasındaki patognomik farklılıkları ortaya koyabilir ve yeni tedavi gelişimine katkı sağlanabilir.



GENEL BİLGİLER

İMMUNGLOBULİN A VASKÜLİTİ (HENOCH-SCHÖNLEİN PURPURA)

Tanım

Henoch-Schönlein purpurası (İmmünglobulin A vaskülit) çocukluk çağında en sık görülen ve histopatolojik olarak küçük damarlarda immünglobulin A içeren immün kompleks birikimi ile karakterize sistemik vaskülitir. Özellikle cilt, eklem, gastrointestinal sistem ve böbreklerde bulunan küçük damarların tutulumu ile seyreder. Klinikte karşımıza trombositopenik olmayan purpura, artrit, artralji, karın ağrısı, gastrointestinal sistem kanaması ve glomerülonefrit bulguları ile gelmektedir. İmmünglobulin A Vaskülit, Lökositoklastik Vaskülit, Allerjik Vaskülit, Anafilaktoid Purpura, Allerjik Purpura, Purpura Romatika ve Peliosis Romatika olarak da adlandırılmaktadır.¹⁴

Tarihçe

İlk kez 1801 yılında İngiliz doktor William Heberden, kliniği IgAV ile uyumlu; purpurik döküntü, eklem ve karın ağrısı bulguları olan iki vaka tanımlamıştır. Daha sonra Johann Schönlein, 1832 yılında artrit ve purpurik döküntünün birlikte bulunduğu dikkat çekmiş, bu durumun değişik bir antite olduğunu belirterek “Purpura Rheumatica, Peliosis Rheumatica, Purpura Rubra” olarak adlandırmıştır. Bundan yaklaşık 40 yıl sonra Edward Henoch, dört hastada gastrointestinal tutulumu tanımlamış ve 1899 yılında da sendromun bileşenlerinin arasına böbrek tutulumunu eklemiştir.¹⁵ Böylece HSP tanımı iki Alman doktorun; Johann Schönlein ve öğrencisi Eduard Henoch'un isimlerinden oluşmuştur. Bu hastalıkla ilgili olarak 1895 ve 1914 yılları arasında Sir William Osler tarafından birçok çalışma yapılmış, hastalığın “anaflaksi” nedeniyle oluştuğu düşünülmüş ve ilk defa 1915 yılında da “anaflaktoid purpura” olarak adlandırılmıştır. Bazı bilim adamları hastalık ilk defa Schönlein tarafından tanımlandığı için “Schönlein-Henoch purpura” olarak da adlandırmaktadır.¹⁶ Bu konuda Gairdner, 1948 yılında 12 hastada HSP’yi ayrıntılı bir şekilde tarif etmiş, klasik vaskülitik özelliklerini belirterek HSP patogenezinde β -hemolitik

streptokokların rol alabileceğini vurgulamıştır.¹⁷ Altmışlı yıllarda yapılan çalışmalarla IgA'nın HSP patogeneğinde önemli rolü olduğu anlaşılmış ve bu bir dönüm noktası olmuştur. Bu çalışmalar sonucunda renal mezengiumda IgA depositlerinin olduğu, serum IgA düzeyinin arttığı, cilt damar duvarlarında IgA depositlerinin varlığı ve dolaşımında IgA içeren immünkomplekslerin olduğu saptanmıştır.¹⁸ İlerleyen yıllarda "The American Collage of Rheumatology" (ACR) (1990) ve daha sonra EULAR/PreS (2005) tarafından HSP tanı kriterleri belirlenmiş, 2008 yılında European League against Rheumatism/The Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/Pediatric Rheumatology European Society (EULAR/PRINTO/PRES) tarafından güncellenmiştir.¹⁹

Epidemiyoloji

IgAV, çocukluk çağında en sık görülen sistemik vaskülitidir. Hasta popülasyonunu özellikle 3-15 yaş aralığındaki çocuklar oluşturmaktadır. Bununla beraber 2 yaş altında ve yetişkinlerde de nadir olmakla birlikte görülebilir.¹⁴ IgAV esas olarak çocukluk çağı hastalığıdır ve erkeklerde kızlardan 1,5-2 kat fazla görülür. Yıllık insidans hızının 3-26,7/100.000 olduğu bildirilmektedir. Hastalık tüm etnik kökenlerde görülmekle beraber özellikle Asya coğrafyasında daha yaygındır, siyah ırkta ise nadir görülmektedir.²⁰

Hastalığın aynı aile bireylerinde görülmesi hastalık için bir genetik yatkınlık olabileceğini düşündürmektedir. Human lökosit antijen (HLA)-DRB1*01 alleli taşıyan kişilerde IgAV'ne duyarlılığın arttığı tespit edilmekle birlikte spesifik bir komplikasyon ile ilişkilendirilememiştir. HLA-DRB1*07 alleli taşıyan kişilerde hastalığın sıklığının azaldığı ve koruyucu rol oynadığı tespit edilmiştir. HLA-B35 pozitif kişilerde IgAVN duyarlılığın arttığı ve ilgili lokusun renal komplikasyonlar için bağımsız bir faktör olduğu bildirilmiştir.² Ayrıca çalışmalarda IgAV hastalarının % 10'unda pirin/marenostin kodlayan, kaspaz 1 aktivasyonu ve IL-1 β üretimi sağlayan MEFV geninde homozigot mutasyon saptanmıştır. Başka bir çalışmada da PAX2, eNOS, ACE ve CCL5 genlerindeki polimorfizmler böbrek tutulumu ile ilişkilendirilirken, IL-1 β polimorfizmi şiddetli nefropati ve renal sekeller ile ilişkilendirilmiştir.²¹

Etiyoloji

IgAV etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir ve çoğunlukla enfeksiyöz nedenler suçlanmaktadır (Tablo 1). Vakaların büyük bir kısmının öyküsünde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu bulunması ve özellikle bazı mikroorganizmalarla ilk kez karşılaşanlarda IgAV'nin

daha çok görülmesi, solunum yolu enfeksiyonlarının sık görüldüğü sonbahar ve kış aylarında vakaların artış göstermesi bunu destekler niteliktedir.²² Birçok vakada geçirilmiş streptokok enfeksiyonu tanımlanmıştır.²³

Enfeksiyöz etkenler ilaçların, soğuk maruziyetinin, yiyeceklerin ve böcek sokmalarının da IgAV için tetikleyici olabileceğine dair yayınlar mevcuttur. Salisilatlar, penisilin, tetrasiklin, sulfonamidler, allopürinol, kolşisin, kinidin, indometazin, fenasetin, difenilhidrazin IgAV ile ilişkili olduğu düşünülen ilaçlardandır.^{24,25}

Tablo 1: İmmünglobulin A Vaskülit Etiyolojisinde rol alan faktörler²⁰

Bakteriyel	➤ A Grubu Streptococcus ➤ Staphylococcus Aureus ➤ Helicobacter Pylori ➤ Mycoplasma ➤ Campylobacter ➤ Yersinya ➤ Salmonella ➤ Shigella
Viral	➤ Hepatit A, Hepatit B ve Hepatit E ➤ Herpes Simpleks Virüs ➤ Human Parvovirus B19 ➤ Varisella ➤ Adenovirus ➤ Sitomegalovirus ➤ HIV
Parazit	➤ Toxocara Canis ➤ Blastosistis Hominis ➤ Entamoeba Histolitika
Aşılar	➤ KKK (Kızamık, kızamıkçık, kabakulak) ➤ Pnömonokok ➤ İnfluenza ➤ Meningokok ➤ Hepatit B

İlaçlar	➤ Kinolonlar ➤ Vankomisin ➤ Klaritromisin ➤ Asetil Salisilik Asit ➤ Asetominofen ➤ Levodopa ➤ Karbidopa ➤ Karbamazepin ➤ Etanercept
Tümörler	➤ Lenfoma ➤ Multiple Myelom ➤ Prostat Kanseri
Genetik	➤ Alfa-1 Antitripsin Eksikliği ➤ Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) ➤ HLADRB1*01 ➤ HLA-B35
HIV:İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü, KKK:Kızamık, kızamıkçık, kabakulak HLA-BRB1: Human lökosit antijen-DRB1, HLA-B35: Human lökosit antijen-B35	

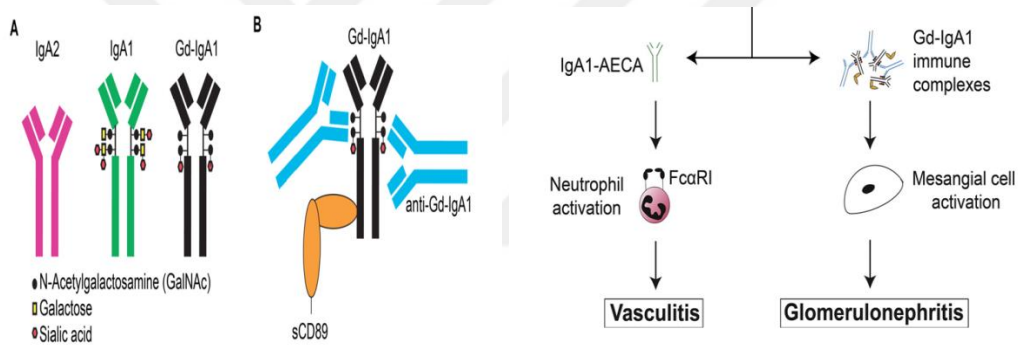
*Tablo 1 devamı

Patogenez

IgAV'nin karakteristik patolojik görünümü immünglobulin A içeren immün komplekslerin damar duvarında, etkilenen organlarda ve böbrek mezengiumunda depolanmasıdır. Bu nedenle hastalığın temelinde immün sistem kaynaklı bir patoloji olduğu düşünülmektedir. Hastalık, etkilenen organlarda IgA içeren immün komplekslerin birikimiyle oluşan lökositoklastik vaskülitte karakterizedir.²⁶

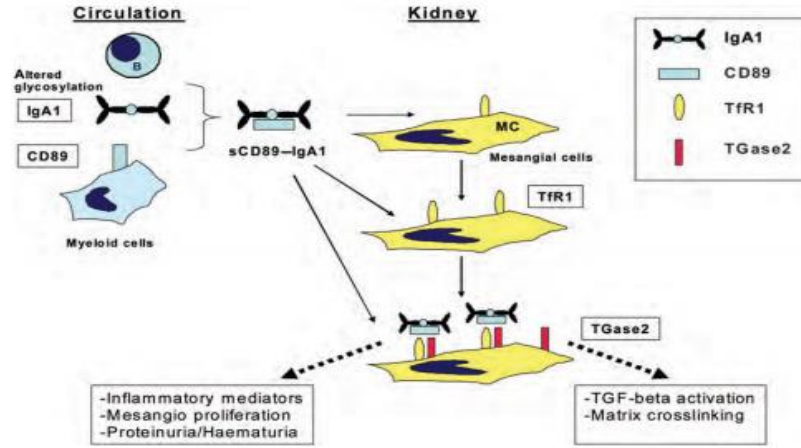
IgA, IgAV'nin patogenezinde temel role sahiptir. IgA çoğunlukla, mukozal bölgelerde bulunan mukozal savunmada anahtar rolü olan antikor alt sınıfı olarak bilinir. Th hücrelerin, B hücrelerinden IgA yapımını IL-4, IL-5 ve IL-6 ile indükledikleri düşünülmektedir. Ek olarak IL7

de B hücre farklılaşmasını etkiler. İmmunglobulin A1 (IgA1) ve İmmunglobulin A2 (IgA2) olmak üzere iki alt sınıf IgA bulunmaktadır. Dolaşımda mevcut IgA'nın yaklaşık% 90'ı IgA1, %10'u IgA2'dir. IgAV ve IgAN'nde IgA1 moleküllerinin menteşe bölgesindeki O-glikanların anormal glikozillenmesi söz konusudur. Genetik yatkınlık, mukozal enfeksiyonlar, IL6 üretiminin anormal glikozilasyona yol açtığı düşünülmektedir.^{27,28} Bu moleküllerinin agregasyon ve makromoleküler kompleksler oluşturma eğilimi vardır (Şekil 1). Defektif glikolizasyonlu IgA1 içeren immun kompleksler büyüklüklerinden dolayı karaciğerde tam katabolize edilemez ve dokularda depolanarak alternatif yoldan kompleman sistemini aktive eder. Bu durum koagülasyon döngüsünü de içeren inflamatuvar olayların başlamasına neden olarak kanama, fibrin depolanması ve lökositoklastik vaskülit gelişimi ile sonuçlanır (Şekil 1).²⁹



Şekil 1: Anormal glikozillenmiş IgA1 içeren immun kompleksler¹

Suzuki ve ark³⁰ defektif glikozilasyonlu IgA1 molekülüne karşı monoklonal antikor olan KM55 ile böbrek biyopsi preparatları üzerinde yaptığı çalışmada IgAN ve IgAVN'nde spesifik olarak boyanma gösterilmiş, IgA birikimiyle giden diğer bir nefrit olan lupus nefritinde boyanma olmamıştır. Defektif glikolizasyonlu polimerik IgA molekülleri böbrek mezengial hücrelerine transferrin reseptörü (TFR,CD71) aracılığıyla bağlanarak proliferasyona neden olur (Şekil 2). Mezengial hücrelerdeki CD71 ekspresyonunun IgAVN ve IgAN tanısı ile takip edilen çocuklarda diğer glomerüler hastalıklara göre arttığı bulunmuştur.³¹



Şekil 2 : Anormal glikozillenmiş IgA1'in birikiminde rol oynayan moleküler etkileşimlerin şematik modeli.³²

IgAV patogenezi klasik olarak IgA ilişkili olmasına rağmen yeni kanıtlar patogeneizde ek faktörlerin rol aldığını düşündürmektedir. TNF-alfa, immün cevap esnasında makrofajlardan ve T-hücrelerinden salınan bir sitokindir. IgAV'nin akut döneminde doku ve plazmada TNF-alfa düzeyi yüksek olarak bulunmuştur. Çalışmalarda TNF-alfa'nın IgA ile bağlanması sonucu endotelial hücrelere yüksek afinite gösterdiği ve vasküler enflamasyonda rol aldığı tespit edilmiştir.³³ TNF-alfa gibi sitokinler çeşitli hücre tiplerinde Nitrik oksit (NO) yollarını indükler. IgAV'nin akut döneminde NO üretiminin artması sonucu serum NO düzeyi ve üriner nitrat atılımı artmış olarak bulunmuştur. Nitrik oksit düzeyinin yükselişi hastalığın aktivasyonu ile ilişkili olmakla birlikte şiddetiyle ilişkili değildir.³⁴ Hastalığın remisyona girmesiyle NO düzeyinin normale döndüğü görülmüştür. Yine endotelial hücrelerden üretilen vazokonstriktör bir hormon olan endotelin de IgAV'nin akut fazında anlamlı olarak yüksek bulunmuş ancak önemi tam olarak anlaşılamamıştır.³⁵ Multifonksiyonel bir kemokin olan ve IgA yapımı için anahtar faktör olan TGF-beta (Transforming Growth Factor beta) ve selektif endotel büyüme faktörü VEGF-beta (Vasküler Endotelial Growth Factor beta)'nın akut dönemde arttığını gösteren yayınlar mevcuttur.³³ IgAVN'li altı hastanın dördünün kutanöz langerhans ve mast hücrelerinde IgE birikimleri gösterilmesi³⁶, siprofloksasin, asetil salisilik asit, vankomisin, karbidopa, levodopa, karbamazepin gibi ilaçlardan sonra IgAV kliniği gelişmesi patogeneizde hipersensitivite ve immunoalerjiye dikkati

çekmiştir. Akut IgAV’nde Th1/Th2 oranında Th2 yönünde ve IL-4, IL-5, IL-6 gibi Th2 sitokinlerindeki artış bunu desteklemektedir.³⁷ Kawasaki ve arkadaşları IgAVN hastalarında IgAV hastalarına göre daha yüksek serum ECP ve IL-5 düzeyi saptadıktan sonra IL-5’in nefrit gelişimi üzerine etkisi olabileceği saptanmıştır.³⁸ Yakın tarihte yapılan bir çalışmada özellikle pentraksin 3’ün (PTX3) serum düzeyinde yükseklik saptanan IgAV hastalarının daha sonra IgAVN’i geliştirdiği gösterilmiştir.⁷ Bu bulgular IgAV’de prognositik faktör olan böbrek tutulumunu önceden tahmin açısından çok önemli bulunmuştur. Sitokinlerle ilgili sonuçlar ele alındığında daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Genetik

Genetik yatkınlık IgAV gelişimine katkıda bulunabilir. Türkiye’de IgAV tanılı hastalarda yapılan bir çalışma, bazı insan lökosit anjitenleri (HLA)’ların IgAV’ne yatkınlık oluşturabileceğini göstermiştir. HLA-A2, HLA-A11 ve HLA-B35 antijenleri taşıyan çocuklarda IgAV gelişimi riskinin yüksek olduğu; HLA-A1, HLA-B49 ve HLA-B50 antijenlerini taşıyanlarda bu riskin azaldığı saptanmıştır.³⁹ Son yıllarda IgAV’ne yatkınlık açısından HLA gen polimorfizmi dışında anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE), interselüler adezyon molekülleri (ICAM), interlökinleri kodlayan genler ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. İnterselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) gen polimorfizminin vaskülitlere karşı duyarlılık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı gendeki değişikliklerin IgAV ile ilişkisini araştırmak üzere yapılan bir çalışmada kontrol grubu ile IgAV hastaları arasında anlamlı bir farklılık görülmemiş ancak kodon 469 K/E polimorfizmi saptanmayan IgAV hastalarında gastrointestinal semptomların daha hafif seyrettiği gösterilmiştir.⁴⁰ IgAVN’nin IgAN ile ortak etiyolojiyi paylaşması nedeniyle yapılan bir çalışmada IgAVN tanılı çocuklarda hastalık şiddeti ile ACE gen polimorfizmi arasında ilişki olmadığı saptanmıştır.⁴¹

Klinik ve Histopatolojik Bulgular

IgAV akut başlangıç gösterir. Oluşan küçük damar vaskülitine bağlı olarak deri, böbrek ve gastrointestinal sistem ile ilişkili klinik semptomlar ortaya çıkmaktadır.

Deri Bulguları

IgAV’nde karakteristik cilt bulgusu palpabl purpurik döküntüdür. Döküntü akral ve simetrik (Şekil 3). Döküntü daha az sıklıkla üst ekstremiteler, yüz ve gövdede yerleşebilir,

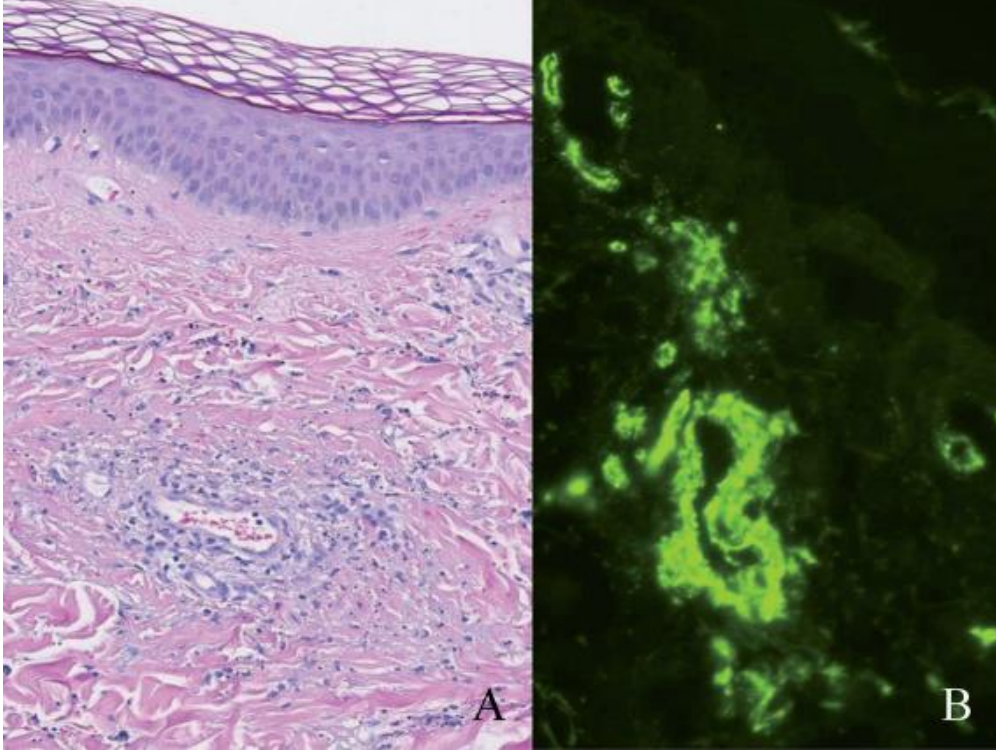
kaşıntısızdır. Çorap lastiğine uyumlu bölgede döküntünün yoğunlaşması elastik çorap bulgusu (Koebner fenomeni) olarak bilinir. Döküntülerin ortalama süresi dört hafta olup altı haftada tamamen kaybolmaktadır.¹⁶ IgAV hastalarının %25'inde daha ciddi böbrek bulgularıyla ilişkili olabilecek döküntü nüksü gözlenir.² IgAV'nde önemli bir deri bulgusu da el, ayak, saçlı deri, yüz, orbita çevresi, skrotum veya lomber bölgede olabilen subkutan ağrılı şişliklerdir.⁴² Çocuklardaki lokalize ağrılı ödemlerde ayırıcı tanıda IgAV mutlaka düşünülmelidir.⁴³



Şekil 3: IgAV'nde tipik deri döküntüsü (Prof. Dr. Selçuk Yüksel arşivinden)

Hastaların cilt biyopsilerinin histopatolojik incelemelerinde başta kapillerler olmak üzere arteriol ve venüllerin etkilendiği görülür. Hasarlı dokularda küçük damarların çevresi polimorf nüveli lökositler, eozinofiller ile çevrilidir ve eritrositler damar dışına çıkmıştır. Tutulan damarlarda ve çevrelerinde nükleer artıkları ve kollajen fibrillerine sıklıkla rastlanır. Arteriyollerde nadiren fibrinoid nekroz da görülebilir. Kapiller ve venüllerin içinde tromboz görülebilir. Tanı için zorunlu patolojik bulgu “parçalanmış polimorfonükleer lökositler” olarak tanımlanabilen lökositoklastik vaskülitir.¹⁴ Direkt immunfloresan (DİF) incelemede özellikle başta C3 olmak üzere fibrinojen, İmmunglobulin M (IgM), İmmunglobulin G (IgG) gibi immünreaktanların birlikteliğinde IgA birikiminin baskın olması tanıda yardımcıdır.⁴⁴ Cildin hem lezyonlu hem lezyonsuz bölgelerinden alınan biyopsilerin % 70'inden fazlasında belirgin IgA ve C3 birikimi

gösterilmiştir (Şekil 4).⁴⁵ Yakın zamanda yapılan bir çalışmada cilt biyopsilerinde IgA boyanımı yanında IgM boyanımı olmasının, sonradan renal tutulum için predikte edici olduğu vurgulanmıştır.⁷



Şekil 4 : (A) Kılcal damar duvarlarında ve çevresinde nötrofil, lökositöz ve fibrin birikimini gösteren cilt biyopsi örneği (Hematoksilen-Eozin boyası ile, x150). (B) İmmünflöresan incelemede IgA (x 200)²⁹

Eklem Bulguları

Artrit veya artralji IgAV'nin ikinci sıklıkta görülen klinik bulgularındandır ve olguların %50-80'inde görülmektedir.⁴⁶ Olguların yaklaşık dörtte birinde döküntülerden önce ortaya çıkabilmektedir. Eklem tutulumu genellikle ağrılı periartiküler yumuşak doku şişliği olup eklem içine kanama ve efüzyon yoktur. Eklem dağılımı poliartiküler şekildedir. Sıklıkla dizler, ayak bilekleri, dirsekler ve el bilekleri tutulur.⁴⁷ Eklem bulguları %24 oranında döküntüye eşlik etmekte ve genellikle döküntü kaybolmadan önce hafiflemeye eğilim göstermektedir.¹⁶

Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Gastrointestinal tutulum IgAV'li vakaların %50-75'inde görülür ve yemeklerle artan kolik tarzda karın ağrısı en sık görülen gastrointestinal semptomudur.²⁴ Yakınmalar %10-40 hastada majör tanı kriteri olan purpuradan daha önce ortaya çıkmaktadır. Bulantı, kusma, apandisit taklit eden periumblikal ağrı, kanlı dışkılama diğer gastrointestinal sistem (GİS) semptomlarıdır.⁴⁷ Bu belirtiler; peritoneal ve visseral vaskülitin intestinal lümene kan ve interstisyel sıvının ektravazasyonuna neden olması sonucu gelişir.⁴⁸ Nadiren invajinasyon (ileoileal), barsakta iskemik nekroz, intestinal perforasyon, masif gastrointestinal kanama, akut akalkülöz kolesistit, serözit, hemorajik asit ve pankreatit görülebilir.⁴⁹

Böbrek Tutulumu

IgAV'nde uzun dönemde hastalığın prognozunu etkileyen durum böbrek tutulumudur. Bu çocukların %30-50'sinde izole hematüri veya proteinüriden böbrek yetmezliğine kadar değişen geniş bir yelpaze içinde böbrek tutulum gözlenir, genellikle hastalığın başlangıcından itibaren ilk 4 ile 6 haftada görülmekle beraber altı aya kadar uzayabilmektedir. İzole hematüri veya proteinüri genellikle kendiliğinden düzelebilirken IgAVN gelişen çocukların yaklaşık %20'sinde, tüm IgAV'li çocukların %7'sinde nefritik veya nefrotik bir tablo gelişir ve bunların da %1-7'si son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerlemektedir.⁵⁰ Hastaların düzenli izlemi ile nefrit gelişiminin erken tanısı ve tedavisiyle bu sonuçları önlemek mümkündür. Hastalığın izleminde böbrek tutulum riskini arttıran etkenler Tablo 2'de verilmiştir.⁵¹ Başlangıçta kısa süreli ilaç alımı ile böbrek tutulumu arasındaki ilişki tartışmalı olarak değerlendirilmektedir. Başvuru sırasında hematüri olması ve hastalığın seyri sırasında böbrek tutulum bulgularının devam etmesinin böbrekteki hasarlanmanın kuvvetli göstergesi olduğu işaret edilmektedir. Böbrek tutulumuna etkili olabilecek diğer faktörler; hastalığın yaz mevsiminde başlaması, başlangıcında anemi olması, tekrarlayan karın ağrısı, gastrointestinal kanama olarak gözlenmiştir.⁵² Bir başka çalışmada ise tekrar sayısının 4'den fazla olması kötü prognoz olarak değerlendirilmiştir.⁵³

Tablo 2: IgAV’nde böbrek tutulumunu arttıran risk faktörleri^{7,54,55}

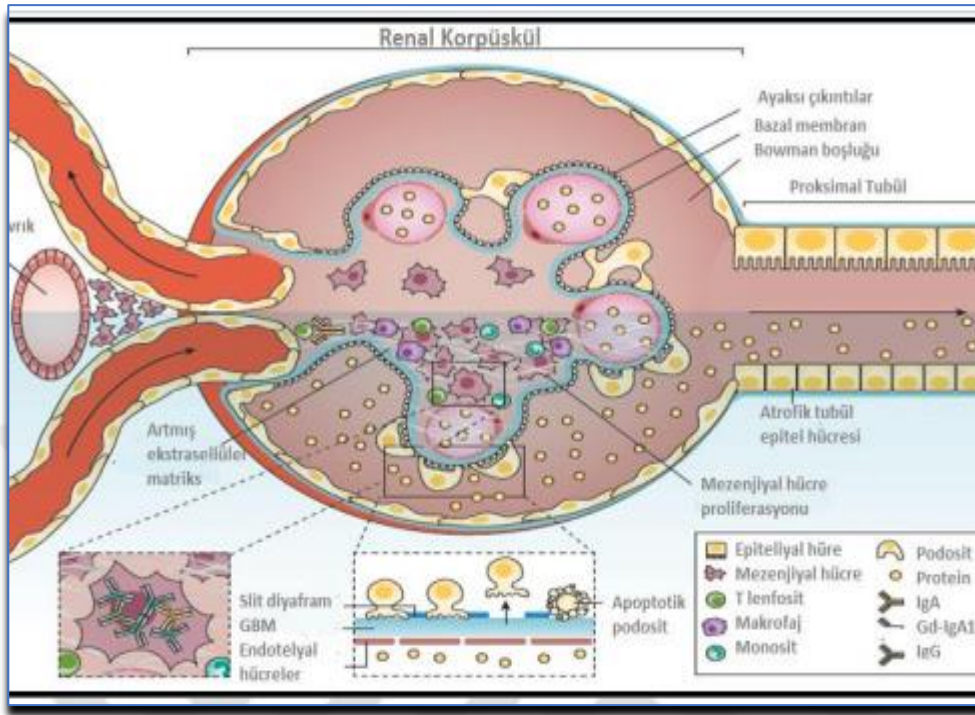
Hastanın 4 yaşı üzerinde olması
Persistan karın ağrısı ve kanlı gaita
Döküntünün bir aydan uzun sürmesi (persistan purpura)
Faktör XIII düzeyinin düşük olması
Hipertansiyon
Cilt biyopsisinde IgA boyanımına ek IgM boyanımı
Serum PTX3 düzeylerinde yükselme

Meadow tarafından 1972 yılında klinik olarak yapılan sınıflama bugün hala IgAVN’de geçerliliğini korumaktadır.⁵⁶ Bu sınıflamada evre 1 hastalarda sadece mikroskopik hematüri; evre 2’de makroskopik hematüri; evre 3’de persistan hafif proteinüri; evre 4’de glomerül filtrasyon oranında (GFR) azalmanın eşlik ettiği hematüri, oligüri, hipertansiyon ve ödem bulguları ile nefritik sendrom; evre 5’de 40 mg/m²/saat proteinüri, hipoalbuminemi, hiperlipidemi ve ödemle seyreden nefrotik sendrom ve evre 6’da hem nefritik hem de nefrotik sendromun bulguları saptanır (Tablo 3).

Tablo 3: IgAVN Meadow’a göre sınıflandırılması⁵⁶

Evre 1: Mikroskopik hematüri
Evre 2: Makroskopik Hematüri
Evre 3: Persistan hafif proteinüri (> 20 mg/m ² /saat +/- hematüri)
Evre 4: Nefritik sendrom (hematüri, GFR’de azalma, oligüri, hipertansiyon, ödem)
Evre 5: Nefrotik sendrom (40 mg/m ² /saat proteinüri, hipoalbuminemi, hiperlipidemi, ödem)
Evre 6: Mikst nefritik/nefrotik sendrom

IgAVN’nde patofizyolojik mekanizma halen araştırılmaya devam edilmektedir. Bunlardan biri A grubu streptokoklarda bulunan nefrit ilişkili plazmin reseptörünün IgAVN’e neden olabileceğidir, çünkü %20-30 olguda streptokok enfeksiyonu kanıtları bulunmuştur.⁵⁷ Anormal glikozillenmiş IgA1 içeren immun kompleksler mezengial alanda depolandıktan sonra mezengial hücreleri aktive ederler, makrofaj ve lenfositlerin proliferasyonu ile profibrojenik sitokinler ve kemokinler salgınır, mezengial hücre proliferasyonu ve matriks genişlemesi oluşur.⁵⁸



Şekil 5: IgAVN'nin glomerulus yapısı⁵⁹ (Alınan makaleden çevirisi yapılarak koyulmuştur)

IgAVN'nde en erken bulgu genellikle hematüridir. Böbrek tutulumunu gösteren bulgular izole mikroskopik hematüri veya düşük düzeyde proteinüri gibi hafif düzeyde olabileceği gibi makroskopik hematüri, nefritik veya nefrotik sendrom, hipertansiyon ve akut böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilen ağır klinik tablo şeklinde karşımıza çıkabilir.⁵⁰ Böbrek histopatolojisi IgAVN'nde, minimal lezyon hastalığından, ağır kresentrik glomerülonefrite kadar geniş bir yelpaze içerisinde olabilmektedir. Bu tür hastaların %1-7'sinde son dönem böbrek yetmezliği görülmektedir. Nefrotik ve akut nefritik sendromun birlikte görülmesi IgAVN'nde en ağır form olarak bildirilmektedir. Bu hastalarda böbrek yetmezliği gelişme riskinin %50'nin üzerinde olduğu gözlenmektedir, en hafif IgAVN'de ise bu risk %5'in altındadır. Ağır glomerülonefrit, nefrotik sendrom veya %50'den fazla glomerülde kresent varlığında ileri dönemde böbrek komplikasyonları ve son dönem böbrek yetmezliği riski daha fazladır.²⁴ Nefritik ve nefrotik sendromun tek başına mikroskopik hematüri ile karşılaştırmasında uzun dönemde böbrek yetmezliği geliştirme oranı rölatif riski 11,9 olarak tespit edilmiştir.⁵² Buna rağmen IgAV'li hastalarda nefritin ağır formları

bile iyileşebilmektedir.⁶⁰ Bu nedenle tedavi yolunu seçmede histolojik bulgular yol gösterici olmaktadır. Başvuruda akut renal hasar veya nefritik sendrom olması; böbrek fonksiyonları bozulmaksızın 4 hafta nefrotik sendromun devam etmesi; nefrotik düzeyde proteinürinin (idrar protein/kreatinin > 250 mg/mmol) 4-6 hafta devam etmesi ve persistan proteinüri varlığının (idrar protein/kreatinin > 100 mg/mmol) tanının kesin olmadığı durumlarda 3 aydan uzun sürmesi günümüzde böbrek biyopsisi için endikasyon olarak görülmektedir (Tablo 4)²⁴.

Tablo 4: IgAVN’nde böbrek biyopsi endikasyonları²⁴

• Başvuruda akut renal bozukluk/nefritik sendrom varlığı
• Normal böbrek fonksiyonları ile birlikte 4 hafta nefrotik sendromun devam etmesi
• Nefrotik düzeyde proteinüri varlığı
• Persistan proteinüri

IgAVN’de histolojik olarak proliferatif glomerülonefrit başlıca renal lezyondur, proliferasyon endotelyal ve mezengial hücrelerin her ikisinde de görülür. Glomerüller, polimorfonükleer hücrelerle doludur. Tutulum fokal ve segmental özellik gösterir, diffüz tutulum nadirdir. Mezengial hücreler ve matriksteki fokal ve segmental proliferasyon kresent oluşumuna kadar ilerleyebilir. Patolojik gelişim mekanizması hala açıklanamayan bu lezyonlar makrofajlar ve nötrofiller de dahil olmak üzere inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ve endokapiller proliferasyonun eşlik ettiği fibrinoid nekroz nedeniyle oluşan kapiller duvar yıkımı ile ilişkilidir (Şekil 5)⁶¹.

IgAVN’nde hiperselülarite, segmental skleroz, fibroz ve mononükleer hücre infiltrasyonu başlıca bulgulardır. En sık görülen lezyon ise hafif, fokal segmental mezengial proliferasyondur. İnterstisyel alanda da enflamasyonun özellikleri bulunur. Tutulan glomerüllerin mezengiumunda IgA depozitleri görülür⁶². Böbrek biyopsi bulguları Tablo 5’te verilen International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) sınıflamasına göre 6 gruba ayrılmıştır.⁶³ Elektron mikroskobunda en sık mezengial ve daha seyrek olarak subendotelyal ve subepitelyal birikimler gözlenir. Işık mikroskobisinde fokal değişiklikler görülürken immunfloresan incelemede genellikle yaygın tutulum gözlenir. İmmünfloresan yöntemlerle mezengiumda IgA ve bazen de IgG ve kompleman birikimi görülür. İmmünfloresan mikroskobunda özgün ve tanısal bulgu,

mezengiumda benekli (granüler) IgA ve buna eşlik edebilen C3, fibrinojen, properdin, hafif zincirler ile daha nadir olarak IgG ve IgM birikimlerinin görülmesi, C4 ve C1q depolanmasının ise genelde görülmemesi beklenir.^{50,62}

Tablo 5: ISKDC'ye göre IgAVN'nde histopatolojik sınıflama⁶³

Evre I: Minimal glomerüler değişiklikler
Evre II: Kresent olmaksızın mezengial proliferasyon
a) Fokal mezengial proliferasyon
b) Diffüz mezengial proliferasyon
Evre III: Mezengial proliferatif glomerülonefrit ve kresent <%50
a) Fokal mezengial proliferasyon
b) Diffüz mezengial proliferasyon
Evre IV: Mezengial proliferatif glomerülonefrit ve kresent %50 -%75
a) Fokal mezengial proliferasyon
b) Diffüz mezengial proliferasyon
Evre V: Mezengial proliferatif glomerülonefrit ve kresent >%75
a) Fokal mezengial proliferasyon
b) Diffüz mezengial proliferasyon
Evre VI: Psödomezengiokapiller glomerülonefrit

Diğer organ tutulumları

IgAV vakalarda %2-38 oranında testiküler tutulum görüldüğü bildirilmiştir. Akut skrotum olgularının %3 kadarı orşittir. Genitoüriner sistemle ilgili nadir olarak görülen diğer komplikasyonlar üretrit, mesane duvarında hematoma, üreterde kalsifikasyon, hidronefroz olarak sayılabilir. Hastalarda subkonjunktival kanama, tekrarlayan burun kanamaları ve bilateral santral retinal arter tıkanıklığına bağlı körlük bildirilmiştir.⁶³ İnterstisyel pnömoni, hemoptizi ile birlikte pulmoner kanama görülebilir. Yine hastalarda nadiren vaskülit ve kanama diyatezi sonucu meydana gelen santral sinir sistem tutulumu; baş ağrısı, davranış bozuklukları, nöbet, ataksi ve koma görülebilir.⁶⁴ IgAV'nde göz tutulumu, tekrarlayan burun kanamaları, kardit ve subkonjunktival kanama nadiren görülen klinik bulgulardır, kas içi kanamaları da görülebilmektedir.⁶⁵

Laboratuvar Bulguları

IgAV’nde tanı koymada spesifik yol gösterici bir laboratuvar bulgusu yoktur. Lökositoz, eritrosit sedimantasyon hızında artma ve eozinofili, CRP (C-reaktif protein) artışı sık olarak saptanmaktadır. Trombosit sayısı, kanama zamanı, PT ve aPTT normaldir, bazı hastalarda trombositoz görülebilmektedir.⁶⁶ Renal tutulumda hematüri, lökositüri, proteinüri ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma saptanabilmektedir. Serum IgA düzeyi olguların %10-50’sinde artmış olarak saptanabilmektedir.²⁶ IgAV’li çocukların üçte birinde ASO titrelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Antikardiyolipin ve antifosfolipit antikorları nadiren pozitif olabilmektedir.⁶⁷

Tanı

IgAV tanı kriterleri Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tarafından 1990 yılında yayınlanmıştır (Tablo 6). Bu ölçütlerden ikisinin varlığıyla IgAV tanısı konabilmektedir. En az iki ölçütün bulunması durumunda IgAV tanısı için duyarlılığı %87,1, özgüllüğü %87,7 olarak belirtilmektedir.⁶⁸

Tablo 6: Amerikan Romatoloji Koleji 1990 tanı ölçütleri⁶⁸

1- Trombositopeni olmadan görülen, yüzeyden hafifçe kabarık, dokunmakla hissedilebilen hemorajik deri lezyonu
2- İlk belirtilerin ortaya çıktığı anda hastanın 20 yaş ve altında olması
3- Yemekle şiddetlenen yaygın karın ağrısı veya kanlı ishal gibi barsak iskemisi bulgularının olması
4- Arteriol ve venül duvarlarında granülosit varlığını gösteren histolojik bulguların saptanması

2008 yılında European League against Rheumatism/ The Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/ Paediatric Rheumatology European Society (EULAR/PRINTO/PRES) tarafından HSP tanı kriterleri güncellenmiştir. Alt ekstremitelerde yaygın palpabl purpura mutlak kriter olarak belirlenmiş, diğer 4 kriterden birinin varlığında IgAV tanısı konabileceği belirtilmiştir (Tablo 7)²⁴.

Tablo 7: EULAR/PRINTO/PRES'e göre IgAV tanı ölçütleri ²⁴

Mutlak kriter: Trombositopeni olmadan palpabl purpura şeklinde ve özellikle alt ekstremitelerde yaygın olarak bulunan döküntü
Diğer kriterler:
1- Karın ağrısı (akut gelişen, yaygın abdominal ağrı)
2- Histopatoloji (IgA depolanmasının eşlik ettiği lökositoklastik vaskülit ya da proliferatif glomerülonefrit)
3- Artrit/artralji (akut başlangıçlı)
4- Böbrek tutulumu:
İdrarda proteinüri >0.3g/24 saat veya
İdrar albumin/kreatinin >30 mmol/mg veya
Mikroskopik hematüri (> 5 eritrosit)

Tedavi

IgAV çoğunlukla kendini sınırlar. Hastaneye yatırılan hastalar sıklıkla semptomların kontrol altına alınması ve takip edilmesini gerektiren primer bakım hastalarıdır.⁶⁹ Bu hastalarda çoğu zaman uygun yumuşak diyet, yeterli hidrasyon, analjezi ve vital bulguların izlenmesi destek tedavisi için yeterlidir.⁷⁰

Abdominal ağrı ve eklem ağrısı için semptomatik tedavi asetaminofen veya non-steroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçları içerir. Aktif gastrointestinal kanaması olan ve glomerülonefritli hastalarda bu ilaçların kullanımı trombositleri ve renal perfüzyonu olumsuz etkileyeceğinden dolayı kontrendikedir. IgAV hastaların semptomatik tedavisi için naproksen 10-20 mg/kg/gün şeklinde, emilimi artırmak amacıyla 2 doz olarak kullanılması önerilir. Ergen ve yetişkinlerde günlük maksimum doz 1500 mg olarak belirtilmiştir. Uzun süreli kullanımlar içinse maksimum günlük doz 1000 mg/gündür. İbuprofen ve diğer NSAİ ilaçlar bazı hastalar tarafından daha kolay tolere edilebilmekte olup etkileri bakımından farkları yoktur ⁷¹.

IgAV hastalarda glukokortikoid kullanımı konusu tartışmalıdır. Özellikle GİS tutulumu olan hastalarda enteral ilaçların emilimi bozulabilir. Bu sebeple bu ilaçların (NSAİ ilaçlar ve glukokortikoidler) başarısızlıkları oral kullanıma bağlanabilir.

Glukokortikoidlerin tedavideki muhtemel faydaları aşağıdaki gibi bildirilmiştir: ⁷²

- Kısalmış abdominal ağrı süresi

- İnvajinasyon riskinde azalma
- Gastrointestinal prosedürlerin riskinde azalma (endoskopi, görüntüleme, cerrahi) ⁷²
- Rekürrens riskinde azalma

IgAV tanılı hastalarda glukokortikoidlerin uzun dönem yararlarına ilişkin bir kanıt olmasa da prednizon 1-2 mg/kg/gün olarak ve günlük maksimum doz 60-80 mg olacak şekilde; oral alımı etkileyecek düzeyde şiddetli semptomları olanlarda, günlük aktivitelerini yapamayacak düzeyde hastalıktan etkilenmiş olanlarda veya hastaneye yatması gereken hastalarda önerilir. Oral ilaçları tolere edemeyen hastalara prednizonla aynı dozlarda parenteral metilprednizolon uygulanabilir (0,8-1,6 mg/kg/gün maksimum günlük doz 60 mg/gün olacak şekilde). Steroide bağlı etkilerden kaçınmak amacıyla ilaç dozları 4-8 haftada yavaşça azaltılarak kesilir. ⁷²

Prognoz

IgAV genellikle iyi seyir gösteren ve bulguları kendiliğinden kaybolan bir hastalıktır. Başlangıçta olan böbrek tutulumunun derecesi, GİS ve SSS'te oluşan komplikasyonlar IgAV'nde prognozu belirleyen esas faktörlerdir.

Hastalığın bulguları genellikle ilk on gün içinde geriler, fakat klasik iyileşme süresi ortalama 4–6 haftadır. Olguların yaklaşık % 50'sinde birkaç yıl sonraya kadar sistem bulgularında tekrarlamalar görülebilir. ⁷³ Özellikle deri döküntüleri ilk 6 hafta içinde tekrarlayabilir. Döküntünün tekrarlamasının prognozu olumsuz yönde etkilemediği, ancak ağır döküntülerle giden, döküntüleri tekrarlayan ve ağır gastrointestinal tutulumu olan hastalarda böbrek tutulumunun eşlik etme ihtimalinin arttığı bildirilmiştir. ⁷⁴

Hastalık invajinasyon ve perforasyon gibi akut karın tablosuyla komplike olabilir. İnvajinasyon gelişen olgularda postoperatif mortalite % 20 iken, operasyona alınmayan olgularda mortalitenin % 50 olduğu saptanmıştır. ²⁴

Son dönem böbrek yetersizliği olan hastaların %1-5'inden IgAV'ne bağlı böbrek tutulumunun sorumlu olduğu belirtilmiştir. ⁶⁴ Böbrek tutulumu olan hastaların uzun dönem takibinde gelişebilecek komplikasyonları tahmin etmek güçtür. IgAVN'ne bağlı mortalite %1-3'tür.

Nonnefrotik sınırlarda proteinüri ve proteinüri olmadan hematüri saptanan vakaların çoğu 3–6 ay içerisinde düzelir. Bu hastalarda böbrek biyopsisi ve tedavi gerekmez. Ancak bu hastaların %15'inde başlangıç bulgularından bağımsız olarak ciddi böbrek yetersizliği gelişebildiğinden uzun

dönem yakından takip edilmelidirler.

Nefritik ve nefrotik sendrom bulguları olan hastalarda iki yıl sonra %40 oranında normal böbrek fonksiyonları sağlanırken, %20 hastada minör ve kalan hastalarda ciddi böbrek yetersizliği saptanır. Nefrotik düzeyde proteinüri, makroskopik hematüri saptanması ve kreatinin klirensinin 70 ml/dk/1.73m²'den düşük olması son dönem böbrek yetersizliği gelişmesi için risk faktörleridir.

75

IgAVN olan hastaların uzun dönem takipleri sonucunda, hastalığın başlangıçtaki şiddeti ile sonucu arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Narchi'nin yaptığı, 1133 IgAV'li çocuğu içeren çalışmada, ilk başvuruda izole hematüri veya nefrotik düzeyde olmayan proteinürisi olan çocukların uzun dönem takiplerinde, %1,6'sında renal bozukluk geliştiği, nefrotik ya da nefritik sendrom ile başvuran hastaların % 19,5'inde uzun dönemde böbrek yetersizliği geliştiği tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada izole hematüri ya da proteinüri ile başvuranların %11-13'ünde, nefritik ya da nefrotik sendrom ile başvuranların %35-44'ünde uzun dönemde böbrek yetersizliği geliştiği saptanmıştır.⁷⁶

İlk tanı koyulduğunda böbrek yetersizliği, hipertansiyon ve nefrotik sendrom bulguları olan vakalara böbrek biyopsisi yapılmalı ve tedavi ona göre planlanmalıdır. Böbreğin histopatolojik incelemesinde minimal değişiklikler ve hafif fokal segmental glomerülonefrit saptanan hastaların önemli bir kısmında böbrek fonksiyonları iki yıl içinde tamamen normale dönerken, geri kalan hastalarda minör idrar bulgularındaki bozukluk devam edebilir. Kresent görülen vakaların önemli bir kısmının uygun tedavi ile yıllar içinde normal idrar bulgularına ve böbrek fonksiyonlarına sahip olabildiği görülmüştür. Tekrarlanan biyopsilerde ise yalnızca %10 hastada bulguların ilerlediği saptanmıştır.⁷⁷

MikroRNA'lar

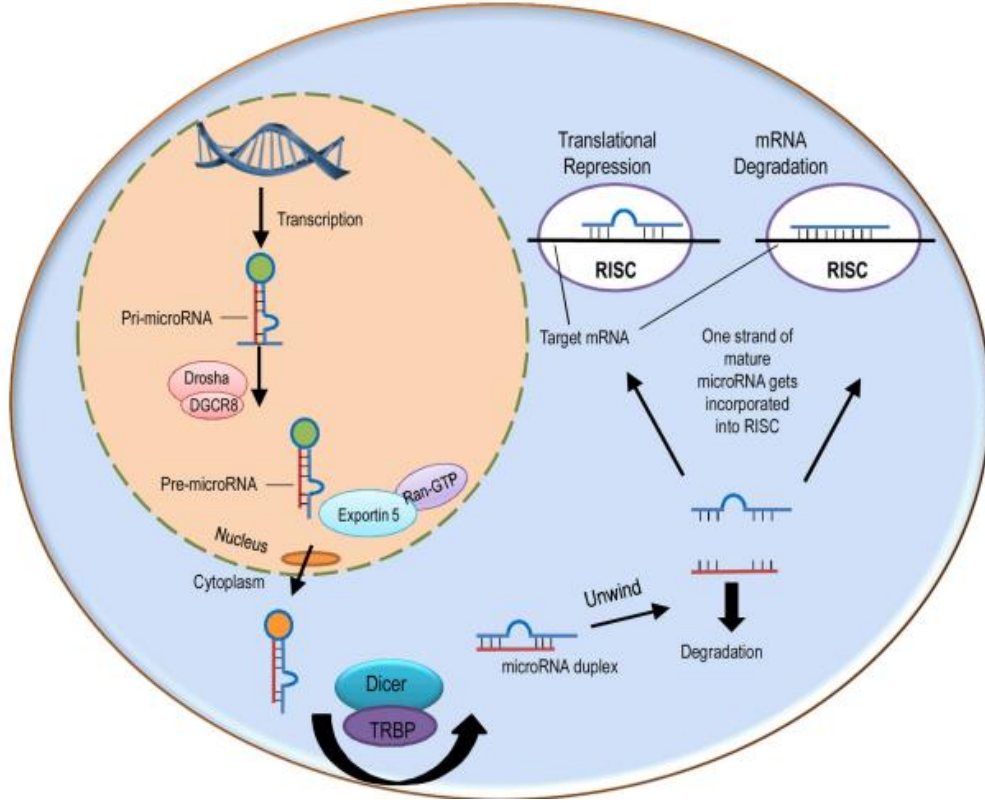
MikroRNA'lar (miRNA) küçük, tek iplikçikli RNA molekülleridir. Etkilerini hedef genler üzerinden gösterirler. Hedef genin mRNA'sına karşılık gelen gen dizilimine sahiptirler. Hedef genin mRNA'sına etki ederek gen ekspresyonunu inhibe ederler. İnsan genomunda miRNA'ların çok sayıda hedef gen bölgesi keşfedilmiştir. Güncel miRNA veritabanında şu ana kadar 38589 miRNA tanımlanmıştır.

İlk mikroRNA, Lee ve arkadaşları tarafından 1993 yılında Victor Ambros laboratuvarında keşfedilmiş olup, mikroRNA terimi 2001 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Lee ve

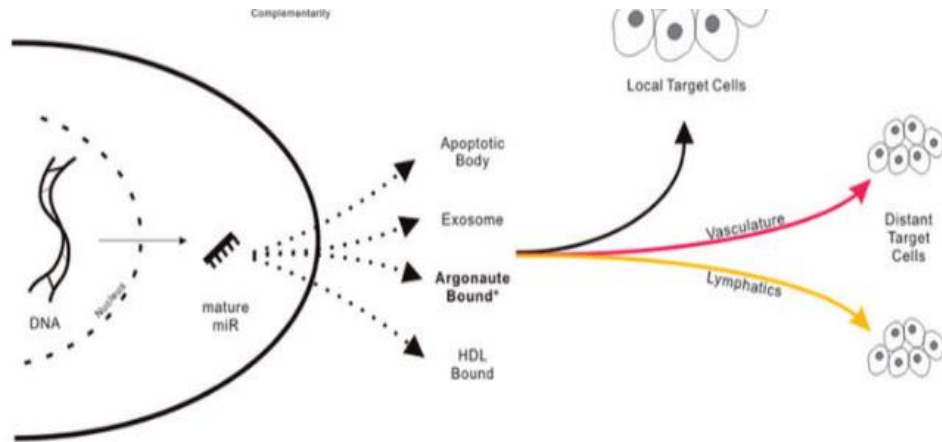
arkadaşları 1993 yılında yuvarlak solucan olan “*Caenorhabditis elegans*”ı gen içeriği bakımından taramışlar, lin-4 olarak adlandırdıkları genin hiçbir protein kodlamamasına karşın 22 nükleotid uzunluğunda küçük bir RNA transkribe ettiğini göstermişlerdir .⁹

MikroRNA Sentezi

MikroRNA sentezi primer miRNA’ların transkripsiyonu, pre-miRNA oluşumu ve miRNA’nın aktif halinin oluşumu basamakları ile gerçekleşmektedir. mikroRNA’lar primer transkript olarak RNA polimeraz enzimi tarafından genomik DNA’da sentezlenir. Primer miRNA “cap” ve “poli A” kuyruğuna sahip ilmi yapıdadır. Nükleusta primer miRNA, “*RNAaz III*” enzim ailesinin bir endonükleazı olan “*Drosha*” ve kofakörü “*Pasha*” (DGCR8) tarafından yaklaşık 70 nükleotid uzunluğunda pre-miRNA’ya dönüştürülür. Pre-miRNA molekülü “*Exportin 5*” ve “*RAN-GTP*”ye bağlı olarak sitoplazmaya taşınır. Pre-miRNA’lar sitoplazmada RNaz enzim ailesinde “*Dicer*” adlı nükleaz ile kesilerek 18-24 nükleotid uzunluğunda çift zincirli miRNA-miRNA dubleksine çevrilir. ⁷⁸ “*Dicer*” ve partner proteini çift iplikli miRNA molekülünü keserek çift iplikçiği açar ve miRNA sentezi gerçekleşir. ⁷⁹ (Şekil 6) Bu ekstrasellüler miRNA’lar, lokal, vasküler veya lenfatik sistem yoluyla uzak hedef hücrelere gidebilirler (Şekil 7). Bazı çalışmalarda miRNA’ların, hedef hücreler tarafından alınıp gen ifadesini susturarak fenotipi etkileyebildikleri gösterilmiştir. ⁸⁰



Şekil 6: miRNA biyogenez⁸¹



Şekil 7: Ekstraselüler miRNA'lar. Apoptotik cisimler içinde, eksozomlarda, argonaute proteinleri veya yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) ile kompleks halinde bulunmaları¹⁰

Protein Sentezinin Baskılanması

miRNA'lar hedef gene etkilerini mRNA üzerinden gösterirler. Protein sentezini çeşitli yollardan inhibe ederler. RNA ile tetiklenmiş susturma kompleksi (RNA induced silencing complex: R S) “*Dicer*” enzimi tarafından başlatılır. miRNA'lar aktif R S kompleksine entegre olduktan sonra “*argonaute*” proteinleri yardımı ile mRNA yıkımına ya da protein translasyonunun baskılanmasına neden olur. Matur miRNA'lar hedef genlerin ekspresyonunu azaltarak protein sentezinin düzenlenmesine katılırlar. mikroRNA'lar kendi nükleotid dizilerine tamamlayıcı hedef genleri tanıma özelliğine sahiptirler. mikroRNA, “*R S*” ile kompleks oluşturarak mRNA'ya bağlanır ve protein translasyonunun inhibisyonu veya mRNA'nın yıkımına neden olur. MikroRNA'nın hedef mRNA'ya bağlanma şekli sonucunda mRNA yıkımı ya da translasyonun inhibisyonu gelişir. miRNA hedef mRNA'nın 3' ucundaki translasyona uğramayan bölgeye bağlanırsa tam olmayan komplementerlik oluşur ve bu translasyon baskılanır. Ancak tam komplementasyon var ise, miRNA hedef mRNA'nın “*open reading frame*” bölgesine bağlanır ve “*Argonaute 2*” tarafından mRNA yıkımı gerçekleşir. Etkilenen mRNA'lar p-cisimcikleri adı verilen yapılarda birikir ve mRNA miktarı azalır. Hedef genin mRNA düzeyi ölçülerek miRNA aktivitesi değerlendirilebilir.⁸²

Her bir miRNA birden fazla mRNA ekspresyonunu düzenlerken, mRNA'ların da birden fazla miRNA tarafından hedef olabildiği saptanmıştır. mikroRNA'lar; embriyogenez, hücre farklılaşması, organogenez, metabolizma, apoptozis gibi biyolojik süreçlerde ve kanserin de yer aldığı birçok hastalıkta önemli rol oynamaktadırlar.⁸²

MİKRORNA'LAR VE ENFEKSİYÖZ HASTALIKLAR

miRNA'lar enfeksiyöz hastalıklarda da incelenmiştir. Sepsiste miR-223 ekspresyonunun arttığı, miR-150 ekspresyonunun ise, azaldığı; miR-150 ekspresyonundaki azalma ile IL-10, IL-8 ve TNF- α düzeyleri ve sepsis şiddeti arasında ilişki olduğu bildirilmiştir.⁸³ miR-155 ve miR-146'nın bakteriyel enfeksiyon sırasında immünite ve enflamasyonda rolü olduğu gösterilmiştir. miR-146a'nın *S.pneumoniae* enfeksiyonu sonrası makrofaj aktivasyonuna etki ettiği bu şekilde enflamasyonu durdurduğu bildirilmiştir⁸⁴

MİKRORNA'LAR VE OTOİMMÜN HASTALIKLAR

MikroRNA'ların osteoartrit, romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit, diyabet, AAA ve sistemik lupus eritematozis (SLE) gibi otoimmün hastalıkların patogeneğinde önemli rolleri olduğu gösterilmiştir.⁸⁵ miRNA'lar hematopoez, immün yanıt ve enflamasyonda rol alırlar. miRNA disregülasyonu ile bu süreçlerin bozulduğu ve otoimmün hastalıkların geliştiği düşünülmektedir. miRNA'ların enflamasyonla ilişkilerinin araştırılmasında en çok miR-146 ve miR-155 üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu iki miRNA'nın IL-1 ve TNF- α gibi proenflamatuvar uyarıcılar tarafından indüklendiği, enflamasyonda önemli rolleri olduğu gösterilmiştir. miRNA'ların T hücre farklılaşması ve aktivasyonu, dentritik hücreler, monosit, nötrofil, plazma hücresi mast hücresi oluşumu üzerine de etkisi olduğu bildirilmiştir.⁸⁶

RA'te bağışıklık hücrelerinin önemli bir düzenleyicisi olan miR-155 patogeneğinde önemli bir rol oynar. Son bulgular RA hastalarında miR-155 ekspresyonunun belirgin arttığını göstermektedir. miRNA-155 aşırı ekspresyonu artrit gelişiminin önemli bir tetikleyicisidir.⁸⁵ miR-155 ekspresyonunun SLE'li hastalarda anti-dsDNA antikör üretimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yapılan bir lupus eğilimli fare deneyinde, miR-155 ablasyonunun, böbrek tutulumunu azalttığı ve otoantikör yanıtlarını azalttığını göstermiştir.⁸⁷

Juvenil İdiyopatik Artrit (JIA) patogeneğinde TNF-alfa'nın önemli rol oynadığı bilinmektedir. miRNA-146'nın, TNF-alfa sentezinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. JIA hastalarında miRNA-16, miRNA-146 ve miRNA-223 yüksek saptanırken; miRNA-132 düşük saptanmıştır.

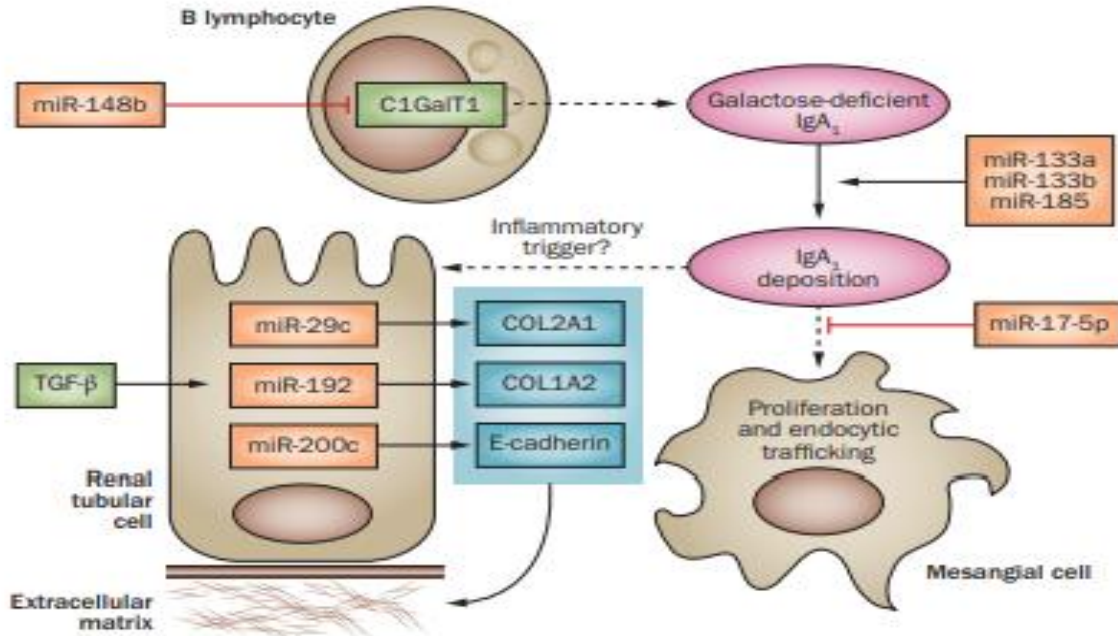
SLE'li hastalarda ise serum miR-21 düzeyi yüksek saptanmış ve C3, C4 ve serum ürik asit düzeyleri ile anlamlı korelasyon gösterilmiştir.⁸⁸ miR-21'in DNA metiltransferaz 1 (DNMT1) ekspresyonunu baskılayarak lupus CD4 + T hücrelerinde DNA hipometilasyonunu desteklediğini doğrulamıştır. MiR-101'in ise SLE benzeri otoimmün sendroma yol açan genler üzerine etki ettiği gösterilmiş ve T hücreleri üzerinden otoimmüniteyi düzenleyici rolü olabileceği bildirilmiştir.⁸⁹

Psoriasis'te ilk bildirilen miRNA, miRNA-203'tür. Psoriasisli hastalarda primer keratinositlerde en fazla regüle edilen miRNA'lardan biri olan miR-203, psöriyatik deride iki proinflamatuvar sitokin olan tümör nekroz faktörü (TNF-a) ve IL-24'ü içeren genleri hedefler.⁹⁰ Keratinositlerde miR-203'ün aşırı ekspresyonu keratinosit farklılaşmasını artırır. miR-146a

psoriasisli hastaların deri lezyonlarında yüksek oranda eksprese edildi, ancak sağlıklı deride düşük seviyelerde saptanmıştır.⁹⁰

miR-146a ayrıca, psoriasis hastalarının cilt lezyonlarında IL-17 ekspresyonu ile pozitif korelasyon gösterir. TNF-a ve IL-1b gibi proinflamatuvar sitokinler de miR-146a ekspresyonunu hedeflemektedir. TNF alfa ise keratinositlerin farklılaşmasını artırır. SLE'nin yanında, miR-21 psöriazis patogeneğinde de rol oynar. miR-21'in, T hücre apoptozisini baskıladığı ve deri enflamasyonuna katkıda bulunan dermal T hücrelerinde upregüle olduğu bulunmuştur. Psoriasisli hastaların cilt lezyonlarında miR-125b'nin, kısmen fibroblast büyüme faktörü reseptörü 2'nin (FGFR2) düzenlenmesi yoluyla keratinosit proliferasyonu ve farklılaşmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir.⁹¹

Sklerodermada miR-196a'nın azaldığı bildirilmiştir. miR-196a'nın aşırı ekspresyonu, fibroblastlardan tip I kollajen ekspresyonunu azaltır ve miR-196a'nın inhibisyonu, normal fibroblastlarda tip I kollajenin aşırı ekspresyonu ile sonuçlanır.⁹²



Şekil 8: Böbrek üzerine etkili spesifik miRNA'lar ve etkileri⁸⁰

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji Bilim Dalında prospektif olarak yapılmıştır. Çalışma öncesi yapılan güç analizi orta düzey etki büyüklüğüne ($d=0,7$) ulaşılabilceği varsayılarak en az 52 olgu (her grup için en az 26 olmak üzere) alındığında %95 güvenle, %80 güce ulaşılabilceği belirlendi. Bu nedenle, çalışmanın 34 IgAV ve kontrol grubunu oluşturan 27 sağlıklı çocukta yapılması planlandı. Çalışma grubu Ocak 2019-Aralık 2019 tarihleri arasından IgAV tanısı ile tedavi edilen ve izlenen hastalar arasından oluşturuldu. European League against Rheumatism/ The Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/ Paediatric Rheumatology European Society (EULAR/PRINTO/PRES) tarafından belirlenen kriterlerle IgAV tanısı koyuldu.²⁴ IgAV Nefriti (IgAVN) tanısı 24 saatlik idrar tayininde nefritik veya nefrotik düzeyde proteinüri esas alındı. Gereken olgularda böbrek biyopsisi yapıldı.

Ailelere çalışma ile ilgili yazılı ve sözlü bilgi verildikten sonra, çalışmaya katılmayı kabul eden ebeveynlerden yazılı onam alındı. Çalışmayı kabul eden IgAV tanılı toplam 34 hasta çalışmaya alındı. Eşlik eden kronik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tekrarlayan IgAV atakları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubu olarak; çocuk sağlığı ve hastalıkları, çocuk izlem ve çocuk acil polikliniklerine nonspesifik yakınmalarla başvuran, bilinen kronik hastalığı olmayan, fizik muayene ve laboratuvar bulgularında akut enfeksiyon bulgusu olmayan çalışma grubu ile benzer yaş ve cinsiyetteki 27 sağlıklı çocuk alındı.

Tüm hasta ve kontrol grubunda ayrıntılı fizik muayene yapıldı ve bulguları kaydedildi. Hastalar prospektif olarak izlendi. Başvuru sırasında yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, döküntü, karın ağrısı, artralji, artrit, yumuşak doku şişliği ve süreleri, gaitada gizli kan, proteinüri, hematüri olup olmadığı ve aldığı tedaviler kaydedildi. Hastaların ilk tanı zamanları mevsimsel olarak kaydedildi. Olguların hastalık başlangıcındaki eritrosit sedimentasyon hızı, beyaz küre, trombosit, tam idrar tahlili, spot idrarda protein/kreatinin oranı ($<0,2$ normal), üre, kreatinin, CRP (C-reaktif protein), total protein, albumin, elektrolitler, karaciğer enzimleri ve gaitada gizli kan değerleri kaydedildi. Hastaların büyük bir kısmında (uygun zamanda başvuru söz konusu ise) cilt biyopsisi

yapıldı. Çalışma grubuna alınan tüm çocukların dosyalarına IgAV sırasındaki klinik, fizik bakı, laboratuvar tetkikleri kaydedildi. Spot idrarda protein/kreatinin >0.2 olan ve tam idrar tetkikinde proteinüri + ve daha fazla olan hastalara 24 saatlik idrarda protein tahlili yapıldı. Hastaların 31 tanesi ortalama 8.4 ± 2.7 ay (6-11) klinik ve labratuvar olarak izlendi. Özellikle sonradan gelişebilecek böbrek tutulumu açısından yakından takip edildi. Bununla birlikte hastalardan 3'ü iki aydır izlenmektedir.

Sistemik tutulum belirlenmesi fizik muayene ve laboratuvar bulgularına göre yapıldı. Palpabl purpura, ekimoz, peteşisi bulunanlar cilt tutulumu olan grup olarak kayıt edildi. Alt ekstremitte tutulumuna üst ekstremitte veya gövde tutulumu eşlik edenler anormal cilt tutulumu olarak değerlendirildi.⁹³ Eklemlerde ağrı, kızarıklık, şişlik, ısı artışı, hareket kısıtlılığı olanlar eklem tutulumu, kolik şeklinde karın ağrısı, gaitada gizli kan pozitifliği, hematokezya ve invaginasyon mevcut olan hastalar GİS tutulumu olarak kayıt edildi. Skrotal ödem genitoüriner sistem tutulumu olarak ve cilt altı ödem ise diğer sistem bulguları olarak belirlendi. Böbrek tutulumu; mikroskopik hematüri (santrifüje edilmiş idrar örneğinde, >5 eritrosit/40'lık büyütmede), proteinüri ($>4\text{mg}/\text{m}^2/\text{saat}$ varlığında) tanımlandı. Nefrotik düzeyde proteinüri $>40\text{mg}/\text{m}^2/\text{saat}$ ve nefritik düzeyde proteinüri $4-40\text{mg}/\text{m}^2/\text{saat}$ olarak değerlendirildi.

Hastalar ilk 1 ay içinde her hafta, 2. ayda iki haftada bir ve daha sonra anormal idrar bulguları geçinceye kadar aylık takip etmeyi, başlangıçta böbrek tutulumu olmayan hastaları döküntü geçtikten sonra en az 6 ay ayda bir olmak üzere tam idrar tetkikiyle izlemeyi planladık.

MiRNA Seçimi

Daha önce yapılan çalışmalarda IgAV patogenezi ile ilişkili olabilecek miRNA'lar seçildi. Bu seçimler aşağıdaki kaynaklardan elde edilen genetik ve patogenetik açıklama doğrultusunda yapılmıştır.

- miR-16-5p, böbreklerde mezengium hücrelerinden salınan IL-6, IL-8 ve IL-1b gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin artışına yol açar.⁹⁴
- miR-17-5p, anormal glikozillenmiş galaktozdan yoksun IgA1'in böbrek mezengial hücrelerde proliferasyonunu engeller.⁹⁵
- miR-21-5p, tübülointerstisyel fibrozis ve glomerüler skleroz ile spesifik olarak ilişkilidir.⁹⁶
- miR-26a-5p, tübülointerstisyel fibrozisin gelişiminde rol oynar.⁹⁷
- miR-133a.3p, miR-133b ve miR185.3p, mezengiumda IgA1 birikiminde rol oynar.⁹⁵

- miR-100-3p ve miR-877-3p, sırasıyla proinflamatuvar sitokin olan IL-8 ve IL-1 β 'yı etkiler.⁹⁴
- miR-148b, anormal glikozillenmiş (galatoz-deficient IgA1) serum seviyesi ile doğrudan ilişkilidir.⁹⁸
- let-7b ekspresyonu GALNT2 ekspresyon seviyeleri ile negatif korelasyon gösterir.⁹⁹
- miRNA-155-5p, IL-1 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından indüklenirler.¹⁰⁰
- miRNA-150-3p, böbrek fonksiyon bozukluğu olanlardan renal fibrozise kadar geniş bir kliniğe sahip hastalarda upregüle olduğu görülmüştür.¹⁰¹
- miR-135a, ciddi podosit hasarına yol açar.¹⁰²
- miRNA-233-3p, IL-6 tarafından baskılanır.¹⁰
- miR-223a-5p, granülosit infiltrasyonu ve fibrinoid nekroz ile pozitif ilişkisi olduğu görülmüştür.¹⁰¹

Çalışmaya alınan tüm çocuklardan EDTA'lı tüpe 5 ml venöz kan örneği alındı, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Moleküler Genetik Laboratuvarı'nda miRNA izolasyonu yapıldı.

Çalışma öncesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulundan onay alındı (Belge numarası: 020/60116787, Tarih: 30/10/2018). Çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklendi (Belge numarası: 2019TIPF010, Tarih: 12/06/2019).

RNA izolasyon Protokolü

Hastalardan toplanan 5 ml kan örnekleri 4000 rpm'de 7 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi. Elde edilen serum örneklerinden taze olarak RNA izolasyonu sağlandı. RNA izolasyonu Qiagen miRNeasy kit (katalog no:217184, Germany) ile yapıldı.

Çalışma Protokolü: 100 μ l serum örneğine qiazol 900 μ l ilave edilerek oda sıcaklığında 5 dakika inkübe edildi. Ardından 180 μ l kloroform ilave edilerek 15 saniye vorteks edildi. Santrifüj işlemi 12000 xg'de 15 dakika +40 °C'de gerçekleştirildi. Oluşan üst berrak faz alınarak toplam hacmin 1,5 katı %96'lık saf alkol eklendi. Daha sonra kit içerisinde bulunan kolonlardan 8000 xg'de 15 saniye santrifüj edildi. Daha sonra kit içerisinde bulunan RWT ve RPM solüsyonları 500 μ l konularak 8000 xg'de 15 saniye santrifüj edilerek kolon yıkandı. Ardından % 80'lik alkol 500 μ l konularak 8000 xg'de 2 dakika santrifüj işlemi yapıldı. Daha sonra 8000 xg'de 4 dakika alkol

buharlaştırma işlemi için santrifüj edildi. Son olarak 20000 xg'de 1 dakika RNase içermeyen su konularak RNA elde edildi. Elde edilen RNA örnekleri -80 °C'de saklandı.

cDNA eldesi

İzolasyonu gerçekleştirilen RNA'lar üretici firmanın belirttiği şekilde elde edildi (miScript II RT kit Qiagen, Germany). Total RNA (1ng-4 ng) 8 µl, HiSpec tamponu 4 µl, nucleis mix 2 µl, miScript RT 2 µl, saf su 4 µl toplam 20 µl olacak şekilde reaksiyon miksi hazırlandı. Reaksiyon şartları; 37 °C'de 60 dakika, 95 °C'de 5 dakika 1 siklus olarak gerçekleştirildi. Ardından reaksiyon sonunda örnekler 20 °C'de saklandı.

Real-Time Reaksiyonu

Real time reaksiyonu için elde edilen cDNA'lar kullanıldı. Bunun için Qiagen (Germany) özel olarak dizayn edilen hsa-miRNA-16-5, hsa-miRNA-17-5p, hsa-miRNA-21-3p, hsa-miRNA-26a-5p, hsa-miRNA-29c-5p, hsa-miRNA-100-3p, hsa-miRNA-133a-3p ve 133b, hsa-miRNA-135a-5p, hsa-miRNA-148b-5p, hsa-miRNA-150-3p, hsa-miRNA-155-5p, hsa-miRNA-185-3p, hsa-miRNA-192-3p, hsa-miRNA-200c-3p, hsa-miRNA-223a-5p, hsa-miRNA-233-3p, hsa-miRNA-347, hsa-miRNA-877-3p, hsa-let-7b-3p primerleri kullanıldı. 12,5 µl master miks, 1 universal primer µl, 1 µl primer, 5,5 µl RNase içermeyen su, 5 µl cDNA olarak toplam hacim 25 µl olacak şekilde hazırlanmıştır. Reaksiyon şartları; 95 °C'de 15 dakika bir basamak, 94°C 30 saniye, 55 °C 30 saniye, 70 °C 15 saniye 40 basamak olarak gerçekleştirildi. Normalizatör olarak ise normal renal hücre kullanıldı. Tüm çıkan örnekler U6'ya karşı ifadeleri 2 üzeri delta ct olacak şekilde oranlandı. Çıkan sonuçlardaki 2 üzerindeki değerler upregülasyon, 2 altındaki değerler ise downregülasyon olarak kabul edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (çeyrekler arası aralık, IQR) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (post hoc: Tukey testi) kullanılmıştır. Parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Varyans Analizi (post hoc: Bonferroni

Düzeltilmeli Mann Whitney U testi) kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıkların incelenmesinde ise Ki kare analizi kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

MikroRNA değerleri için kabul edilen cut-off değerleri ROC eğrisine göre hesaplanmış olup 2 ve üzerindeki değerler ekspresyon artışı, diğer değerler ise ekspresyonda azalma olarak kabul edilmiştir.



BULGULAR

Çalışmaya IgAV tanısı ile izlenen 34 hasta ile 27 sağlıklı çocuk, toplam 61 çocuk alındı. IgAV hastalarının 16'sı (%47) erkek, 18'i (%53) kız, K/E 1,12 idi. Hastalarının başvuru sırasındaki ortalama yaşı $7,15 \pm 3,82$ (2-17) yıl, medyan yaşı 6'ydı. Kontrol grubundaki 27 sağlıklı çocuğun 12'si (%44) kız, 15'i (%56) erkek, K/E 0,8, ortalama yaşları $8,96 \pm 4,48$ (2-17) yıl, medyan yaş 8 yıldı. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

IgAV hastaların başvuru sırasındaki mevsimlere bakıldığında 13'ünün (%38) kış, 19'unun (%56) ilkbahar, 1'inin yaz (%3) ve 1'inin (%3) sonbaharda başvurduğu görüldü. Hastaların 20'sinin (%59) öyküsünde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu vardı. İlaç kullanımı, aşı öyküsü hiçbir hastada yoktu. Hastaların soygeçmişi sorgulandığında hiçbir hastada aile öyküsü olmadığı görüldü.

Başvuru yakınması 21 (%62) hastada palpable purpura iken, 10 (%29) hastada döküntü ve eklem şikayetleri birlikteliği, 3 (%9) hastada döküntü ve karın ağrısı birlikteliği vardı. Fizik bakıda tüm hastalarda palpable purpurik döküntü saptandı, 2 (%6) hastada döküntüye ek olarak cilt altı ödemi vardı.

Gastrointestinal semptom ve bulgulara bakıldığında hastaların 13'ünde (%38) karın ağrısı vardı, 5 (%16) hastada gaitada gizli kan (GGK) pozitif, 2 (%6) hastada fizik muayene ve ultrason ile invaginasyon saptandı. Bir hastada ise mezenterik lenfadenopati ve batında serbest sıvı saptandı.

Eklem bulgularına bakıldığında 30 (%88) hastada eklem ağrısı şikayeti mevcuttu. Eklem ağrısı olan hastaların 2'sinde (%6) ağrı tek eklemde iken, 28 (%82) hastada 2 ve üzeri eklemdeydi. Hastaların 8'inde (%26) fizik muayene ile artrit saptandı (Tablo 8). Eklem tutulumu değerlendirildiğinde hastaların 1'inde izole sağ dizde ağrı, 1'inde sol ayak bileğinde ağrı, 6'sında bilateral dizlerde ağrı, 11'inde bilateral ayak bileklerinde ağrı, 1'inde sağ el bileği ve sol dizde, 9'unda sağ/sol diz ve bilateral ayak bileği, 1'inde ise kalça eklemi ve diz eklem ağrısı mevcuttu.

Tablo 8 : IgAV hastalarının demografik özellikleri ve klinik bulguları

	n (%)
Cinsiyet	
Kız	19 (56)
Erkek	15 (44)
Mevsim dağılımı	
Kış	13 (38)
İlkbahar	19 (56)
Sonbahar	1(3)
Yaz	1(3)
Risk faktörü	
ÜSYE	20 (59)
Sistem tutulumu	
Cilt	34 (100)
Eklem	30 (88)
GİS	15 (44)

Tanı sırasında tüm hastalardan ve başvuru sırasında tüm kontrol grubundan kan sayımı, karaciğer, böbrek fonksiyon testleri, akut faz reaktanları, tam idrar tetkiki, spot idrarda protein kreatinin çalışıldı. Hastaların laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde ortalama hemoglobin $12.7 \pm 1,31$ gr/dl (10.4-15.8), lökosit sayısı $10545 \pm 4209,78$ mm³ (4360-24130), trombosit sayısı $358737 \pm 100524,06$ /mm³ (154000-70900) idi. Böbrek fonksiyon testlerine bakıldığında BUN (kan üre azotu) $9.8 \pm 2,57$ mg/dl (4-15), kreatinin $0,46 \pm 0,15$ mg/dl (0,17-0,86), albümin $4,2 \pm 0,35$ gr/dl (3,3-5,3) saptandı. Tüm hastalarda serum elektrolit düzeyleri normal sınırlardaydı. Akut faz reaktanlarından C-reaktif protein (CRP) ortalama 1,71 mg/dl, medyan (IQR) değeri 0,3-1.9 mg/dl idi. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR) ortalama $32 \pm 21,35$ mm/sa (8-77), anti streptolizin-O (ASO) ortalama 206 IU/ml, medyan (IQR) değeri 25,5-230 saptandı. Tam idrar tetkiklerinde tanı anında hiçbir hastada mikroskopik/makroskopik hematüri veya lökositüri yoktu. Tüm hastalarda spot idrar protein/kreatinin düzeyi başvuruda normaldi.

Kontrol grubunda ortalama hemoglobin 12.78 ± 1 gr/dl (10.4-15.1), lökosit sayısı $8642 \pm 2516,44$ mm³ (4360-15000), trombosit $302000 \pm 71936,9$ /mm³ (154000-431000) idi. Böbrek

fonksiyon testlerine bakıldığında BUN $10 \pm 2,98$ mg/dl (4-16), kreatinin $0,50 \pm 0,18$ mg/dl (0,20-0,83), albümin $4,3 \pm 0,38$ gr/dl (3,7-5,3) saptandı. Tüm kontrol grubun serum elektrolit düzeyleri normal sınırlardaydı. Akut faz reaktanlarından CRP ortalama 0,5 mg/dl, medyan (IQR) değeri 0,07-0,5 mg/dl idi. ESR ortalama 23,6 mm/sa, medyan (IQR) değeri 15-28 mm/sa idi. Tam idrar tetkiki kontrol grubundaki tüm çocuklarda normaldi.

IgAV hastaları ve kontrol grubu arasında bakıldığında hemoglobin, beyaz küre sayısı, trombosit, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, spot idrar protein ve kreatinin açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$), akut faz reaktanları hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin yükseldi ($p < 0,05$).

IgAV tanısı alan hastaların 26'sına (%76) cilt biyopsisi yapıldı. Cilt biyopsilerinin tümü ışık mikroskopisinde lökositoklastik vaskülit olarak değerlendirildi. Tüm cilt biyopsi preparatları ayrıca direk immunflorasan boyama (DIF) ile incelendi. Cilt biyopsi preparatlarının DIF ile incelenmesi sonucu hastaların 18'inde (%69) fibrinoid nekroz pozitifliği, 5'inde (%19) IgA pozitifliği, 17'sinde (%65) fibrinojen pozitifliği, 1 (%4) hastada IgM ve 1 (%4) hastada IgG pozitifliği saptandı.

IgAV hastalarından tanı sonrası birinci haftada spot idrarda protein/kreatinin oranı değerlendirildi, 0,2'nin üzerinde olanlarda 24 saatlik idrarda proteinüri tayini yapıldı. Hastaların toplam 22'sinde (%65) 1. haftada spot idrar protein/kreatinin değeri > 0.2 idi. Bu proteinürisi olan hastaların 24 saatlik idrarları değerlendirildiğinde 14'ünde (%58) proteinüri ($> 4 \text{ mg/m}^2/\text{sa}$) görüldü ve böbrek tutulumu olarak değerlendirildi.

IgAVN tanısı alan 14 hastanın 6'sı (%43) erkek, 8'i (%57) kız, K/E 1,33 idi. Başvuru sırasındaki ortalama yaşı $6,36 \pm 3,2$ (3-14) yıl, medyan yaş 5,5'ti. IgAVN hastalarının laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde ortalama hemoglobin $13,05 \pm 1,5$ gr/dl (10,7-15,8), lökosit sayısı $12585 \pm 4587,85$ mm^3 (6900-24130), trombosit sayısı $417857 \pm 115434/\text{mm}^3$ (279000-70900), BUN $10,43 \pm 2,68$ mg/dl (4-14), kreatinin $0,38 \pm 0,15$ mg/dl (0,17-0,68), albümin $4,14 \pm 0,4$ gr/dl (3,3-4,8) saptandı ve böbrek fonksiyon testleri tüm hastalarda normaldi. Akut faz reaktanlarından CRP ortalama 1,59 mg/dl medyan (IQR) değeri 0,4-2 mg/dl idi. ESR ortalama $28,79 \pm 19,35$ mm/sa (8-77), ASO düzeyi ortalama 199,9 mg/dl medyan (IQR) değeri 12,7-248 mg/dl idi. Hastaların 13'ünde (%93) nefritik düzeyde ve 1'inde (%7) nefrotik düzeyde proteinüri saptandı. IgAVN hastalarının 24 saatlik idrar tetkikinde proteinüri düzeyi ortalama $17,09 \text{ mg/m}^2/\text{sa}$ medyan (IQR) değeri 7,1-12,3 $\text{mg/m}^2/\text{sa}$ idi. İzlemde nefrotik düzeyde proteinürisi olan 1 hastaya böbrek

biyopsisi yapıldı. Böbrek biyopsisi yapılan hastanın patolojik incelemesinde DIF boyamasında IgG mezengial fokal zayıf (+), IgA ve IgM mezengial granüler (+), C3c fokal (+) ve albümin glomerüler bazal membranda (-), tübül lümeninde (+) saptandı. ISKDC sınıflamasına göre Evre IIIa HSP Nefriti ile uyumlu idi.

IgAVN olmayan IgAV tanılı 20 hastanın 10'u (%50) erkek, 10'u (%50) kızdı. Başvuru sırasındaki ortalama yaşı $7,736 \pm 4,1$ (2-17) yıl, medyan yaş 7'ydi. IgAVN olmayan IgAV hastalarının laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde ortalama hemoglobin $12,47 \pm 1,1$ gr/dl (11.2-15.5), lökosit sayısı 11688 ± 4011 mm³ (5420-17880), trombosit sayısı 392700 ± 90329 /mm³ (250000-619000), BUN $9,2 \pm 2,4$ mg/dl (7-15), kreatinin $0,44 \pm 0,15$ mg/dl (0,24-0,86), albümin $4,3 \pm 0,29$ gr/dl (3,9-5) saptandı ve böbrek fonksiyon testleri tüm hastalarda normaldi. Akut faz reaktanlarından CRP ortalama ortalama 1,8 mg/dl medyan (IQR) değeri 0,3-1,9 mg/dl idi.

IgAVN hastaları ve nefrit saptanmayan hastalar arasında yaş, hemoglobin, CRP ve böbrek fonksiyon testleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 9: IgAV , IgAVN ve kontrol grupları arası yaş ve labratuvar bulguları

	IgAV hastaları	IgAVN hastaları	Kontrol Grubu	p
	AO±SS/Medyan(IQR)	AO±SS/Medyan(IQR)	AO±SS/Medyan(IQR)	
Yaş (yıl)	7,7 ± 4,18	6,36 ± 3,2	8,96 ± 4,48	0,108
Kreatinin (mg/dl)	0,44 ± 0,16	0,38 ± 0,15	0,52 ± 0,18	0,039 (IgAVN-Kontrol)
Hemoglobin (gr/dl)	12,4 ± 1,14	13,05 ± 1,5	12,78 ± 1	0,195
Trombosit (/mm ³)	392700±90329	417857±115434	302925±71936	0,000 (IgAV-IgAVN)
WBC (mm ³)	11688 ± 4011,57	12585,71±4577,85	8642,22 ± 2516,44	0,002 (Kontrol-IgAV) (Kontrol-IgAVN)
ESR (mm/sa)	39 ± 22,15	28,79 ± 19,35	23,67 ± 11,72	0,156
CRP (mg/dl)	1,25 (0,33 - 1,9)*	0,9 (0,43 - 2,08)*	0,2 (0,07 - 0,5)*	0,001 (Kontrol-IgAV) (Kontrol-IgAVN)
BUN (mg/dl)	9,26 ± 2,45	9,26 ± 2,45	10,04 ± 2,98	0,244
Albümin (gr/dl)	4,3 ± 0,29	4,3 ± 0,29	4,37 ± 0,38	0,141

*Medyan (IQR) değeri verilmiştir.

GIS tutulumu olan IgAV tanılı 15 hastanın 11'i (%73) erkek, 4'ü (%27) kız, E/K 2,75 idi. Başvuru sırasındaki ortalama yaşı 7,3±4,1 (2-15) yıl, medyan yaş 6'ydı. GIS tutulumu olan hastalarının laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde ortalama hemoglobin 12,7±1,25 gr/dl (11,1-15,3), lökosit sayısı 11771±4416 mm³ (6900-24130), trombosit sayısı 417866±122761/mm³ (261000-70900), BUN 9,8±3,02 mg/dl (4-15), kreatinin 0,39±0,16 mg/dl (0,17-0,68), albümin 4,14±0,3 gr/dl (3,3-4,8) saptandı ve böbrek fonksiyon testleri tüm hastalarda normaldi. Akut faz reaktanlarından CRP ortalama 1,3±1,2 mg/dl (0,2-5,1) idi. ESR ortalama 32,8±22,3 mm/sa (8-77), ASO düzeyi ortalama 199,9 ±58 IU/ml (4-1059) saptandı.

GİS tutulumu olmayan IgAV tanılı 19 hastanın 5'i (%26) erkek, 14'ü (%74) kızdı. Başvuru sırasındaki ortalama yaşı $7,0 \pm 3,6$ (3-17) yılı. GİS tutulumu olmayan IgAV hastalarının laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde ortalama hemoglobin $12,6 \pm 1,38$ gr/dl (10,7-15,8), lökosit sayısı 12283 ± 4146 mm³ (5420-17880), trombosit sayısı 391368 ± 80483 /mm³ (250000-528000), BUN $9,6 \pm 2,2$ mg/dl (7-14), kreatinin $0,43 \pm 0,15$ mg/dl (0,23-0,86), albümin $4,3 \pm 0,31$ gr/dl (3,9-5) saptandı ve böbrek fonksiyon testleri tüm hastalarda normaldi. Akut faz reaktanlarından CRP ortalama $2 \pm 1,2$ mg/dl (0,1-14), ESR ortalama $36,3 \pm 21$ mm/sa (8-76) idi.

GİS tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında yaş, hemoglobin, CRP ve böbrek fonksiyon testleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tedavide IgAV hastalarının 16'sına (%47) ibuprofen, 16'sına (%47) sistemik steroid, 2'sine (%6) ise steroid + immunsupresif (Azatiyopürin) verildi. Hastaların 3'ünde (%19) böbrek tutulumu, 3'ünde (%19) GİS + ağır cilt tutulumu, 2'sinde (%12,5) ağır cilt tutulumu, 2'sinde (%12,5) şiddetli GİS tutulumu, 2'sinde (%12,5) testis tutulumu, 1'inde (%6) beslenme bozukluğu, 1'inde (%6) ibuprofen alerjisi, 1'inde (%6) sırtta cilt altı ödem ve 1'inde (%6) sağ skalp ödemi olması nedeniyle steroid kullandı (Tablo 10). Steroid tedavisine yanıtız GİS ve böbrek tutulumu olan 2 hastaya (%6) ise steroid tedavisine ek olarak immunsupresif (Azatiyopürin) tedavi verildi.

Tablo 10 : IgAV tedavisinde steroid kullanılan hasta sayısı ve yüzdesi

Hastalarda steroid kullanma nedenleri	N (%)
Anormal cilt tutulumu	2 (12,5)
Şiddetli GİS tutulumu	2 (12,5)
İzole böbrek tutulumu	3 (19)
Testis tutulumu	2 (12,5)
GİS + Anormal cilt tutulum	3 (19)
Beslenme bozukluğu	1 (6)
İbuprofen alerjisi	1 (6)
Yaygın cilt altı ödem	1 (6)
Skalp ödemi	1 (6)

Steroid tedavisi verilen IgAV tanılı 16 hastanın 7'si (%44) erkek, 9'ü (%56) kız, K/E 1,2 idi. Başvuru sırasındaki ortalama yaşı $8,06 \pm 4,3$ (3-17) yılıdır. Bu hastalarının laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde ortalama hemoglobin $13,01 \pm 1,3$ gr/dl (11,1-15,8), lökosit sayısı 13401 ± 4831 mm³ (6900-24130), trombosit sayısı 406750 ± 101608 /mm³ (261000-70900), BUN $10,2 \pm 2,7$ mg/dl (4-15), kreatinin $0,41 \pm 0,15$ mg/dl (0,17-0,73), albümin $4,14 \pm 0,36$ gr/dl (3,3-4,7) saptandı ve böbrek fonksiyon testleri tüm hastalarda normaldi. Akut faz reaktanlarından CRP ortalama $2,2$ mg/dl (0,15-14), medyan değeri 1 idi. ESR ortalama $33,7 \pm 25,3$ mm/sa (8-77), ASO düzeyi ortalama $59 \pm 57,4$ IU/ml (4-176) saptandı.

Steroid tedavisi almayan IgAV tanılı 18 hastanın 9'u (%50) erkek, 9'u (%50) kızdı. Başvuru sırasındaki ortalama yaşı $6,3 \pm 3,1$ (2-16) yılıdır. Bu hastalarının laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde ortalama hemoglobin $12,4 \pm 1,25$ gr/dl (10,7-15,5), lökosit sayısı 10863 ± 3255 mm³ (5420-14940), trombosit sayısı 399777 ± 102381 /mm³ (250000-619000), BUN $9,2 \pm 2,3$ mg/dl (7-14), kreatinin $0,41 \pm 0,15$ mg/dl (0,23-0,86), albümin $4,3 \pm 0,32$ gr/dl (3,9-5) saptandı ve böbrek fonksiyon testleri tüm hastalarda normaldi. Akut faz reaktanlarından CRP ortalama $1,23 \pm 0,9$ mg/dl (0,1-3,5), ESR $35,7 \pm 17,7$ mm/sa (9-76) idi.

Steroid tedavisi alan ve almayan hastalar arasında yaş, hemoglobin, CRP ve böbrek fonksiyon testleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

IgAV tanısı alan hastaların 27'sinin (%79) takibinde şikayetleri ve proteinürisi tamamen geriledi, böbrek tutulumu olan hastaların ise proteinürisi ortalama 2 ayda geriledi. Tedaviye dirençli olan ve immunsupresif (Azatiyopürin) tedavi kullanılan 2 hastada proteinüri hala devam etmekle birlikte progresif azalmaktadır. Üç hasta tanı sonrası, 1 hasta oral prednizolon tedavisi başladıktan sonra, 1 hasta ise şikayetleri gerileyip başlanan oral prednizolon tedavisi azaltma protokolüne geçildikten sonra takibe gelmedi. Takibe gelmeyen hastalara telefon ile ulaşıldı, herhangi bir şikayetleri olmadığı için takiplere gelmedikleri öğrenildi. Kontrole çağırıldı, kontrolde fizik muayeneleri olağandı ve tetkiklerinde proteinürisi olmadığı görüldü.

MikroRNA SONUÇLARI

IgAV Hastaları ve Kontrol Grubu

Çalışmaya alınan toplam 34 hasta ve 27 kontrol grubunda 20 adet miRNA (miRNA-16-5, miRNA-17-5p, miRNA-21-3p, miRNA-26a-5p, miRNA-29c-5p, miRNA-100-3p, miRNA-133a-3p ve 133b, miRNA-135a-5p, miRNA-148b-5p, miRNA-150-3p, miRNA-155-5p, miRNA-185-3p, miRNA-192-3p, miRNA-200c-3p, miRNA-223a-5p, miRNA-233-3p, miRNA-347, miRNA-877-3p, let-7b-3p) ekspresyon seviyesi incelendi.

IgAV hastalarının 21'inde (%62) miRNA-16-5p, 19'unda (%56) miRNA-17-5p, 14'ünde (%41) miRNA-21-3p, 6'sında (%18) miRNA-26a-5p, 1'inde (%3) miRNA-29c-5p, 6'sında (%18) miRNA-100-3p, 15'inde (%44) miRNA-133a-3p, 14'ünde (%41) miRNA-133b, 11'inde (%32) miRNA-135a-5p, 14'ünde (%41) miRNA-148b-5p, 32'sinde (%94) miRNA-150-3p, 15'inde (%44) miRNA-155-5p, 7'sinde (%21) miRNA-185-3p, 12'sinde (%35) miRNA-192-3p, 8'inde (%23,5) miRNA-223a-5p, 28'inde (%82) miRNA-233-3p, 30'unda (%88) miRNA-347, 10'unda (%30) let-7b-3p upregüle iken; kontrol grubunda bu miRNA'ların (miRNA-16-5p, miRNA-17-5p, miRNA-21-3p, miRNA-26a-5p, miRNA-29c-5p, miRNA-100-3p, miRNA-133a-3p, miRNA-133b, miRNA-135a-5p, miRNA-148b-5p, miRNA-150-3p, miRNA-155-5p, miRNA-185-3p, miRNA-192-3p, miRNA-223a-5p, miRNA-233-3p, miRNA-347, let-7b-3p) upregülasyonları saptanmadı. miRNA-200c-3p IgAV hastalarının 20'sinde (%59), miRNA-877-3p 31'inde (%91) upregüleydi. miRNA-200c-3p ve miRNA-877-3p kontrol grubunda sadece 1'er çocukta pozitif (Tablo 11 ve 12). Hasta ve kontrol gruplarına ait miRNA ekspresyonları Şekil 9'da verilmiştir.

Hasta ve kontrol grupları arası bakıldığında miRNA-16-5, miRNA-17-5p, miRNA-21-3p, miRNA-26a-5p, miRNA-100-3p, miRNA-133a-3p ve 133b, miRNA-135a-5p, miRNA-148b-5p, miRNA-150-3p, miRNA-155-5p, miRNA-185-3p, miRNA-192-3p, miRNA-200c-3p, miRNA-223a-5p, miRNA-233-3p, miRNA-347, miRNA-877-3p, let-7b-3p'nin hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı upregüle olduğu görüldü ($p<0,05$). miRNA-29c-5p upregülasyonu ise gruplar arasında istatistiksel anlamlı değildi ($p=1,000$) (Tablo 13).

Tablo 11: IgAV Hastalarında miRNA Ekspresyon Sonuçları

miRNA	Upregölasyon	Downregölasyon
miR-16-5p	21 (%62)	13 (%38)
miR-17-5p	19 (%56)	15 (%44)
miR-21-3p	14 (%41)	20 (%59)
miR-26a-5p	6 (%18)	28 (%82)
miR-29c-5p	1 (%3)	33 (%97)
miR-100-3p	6 (%18)	28 (%82)
miR-133a-3p	15 (%44)	19 (%56)
miR-133b	14 (%41)	20 (%59)
miR-135a-5p	11 (%32)	23 (%68)
miR-148b-5p	14 (%41)	20 (%59)
miR-150-3p	32 (%94)	2 (%6)
miR-155-5p	15 (%44)	19 (%56)
miR-185-3p	7 (%21)	27 (%79)
miR-192-3p	12 (%35)	22 (%65)
miR-200c-3p	20 (%59)	14 (%41)
miR-223a-5p	8 (%24)	26 (%77)
miR-233-3p	28 (%82)	6 (%18)
miR-347	30 (%88)	4 (%12)
miR-877-3p	31 (%91)	3 (%9)
let-7b-3p	10 (%29)	24 (%70)

Tablo 12: Kontrol grubu miRNA Ekspresyon Sonuçları

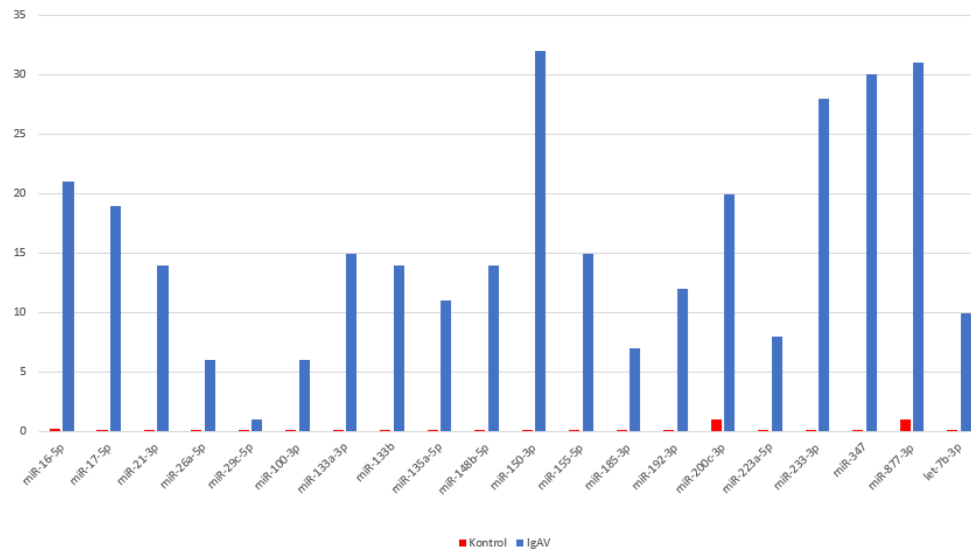
miRNA	Upregülasyon	Down regülasyon
miR-16-5p	yok	27 (%100)
miR-17-5p	yok	27 (%100)
miR-21-3p	yok	27 (%100)
miR-26a-5p	yok	27 (%100)
miR-29c-5p	yok	27 (%100)
miR-100-3p	yok	27 (%100)
miR-133a-3p	yok	27 (%100)
miR-133b	yok	27 (%100)
miR-135a-5p	yok	27 (%100)
miR-148b-5p	yok	27 (%100)
miR-150-3p	yok	27 (%100)
miR-155-5p	yok	27 (%100)
miR-185-3p	yok	27 (%100)
miR-192-3p	yok	27 (%100)
miR-200c-3p	1 (%4)	26 (%96)
miR-223a-5p	yok	27 (%100)
miR-233-3p	yok	27 (%100)
miR-347	yok	27 (%100)
mi R-877-3p	1 (%4)	26 (%96)
let-7b-3p	yok	27 (%100)

Tablo 13: IgAV ve Kontrol grupları arasında miRNA ekspresyon seviyelerinin birbirleri ile ilişkisi

miRNA	Upregülasyon/Down regülasyon	IgAV Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P değeri
miR-16-5p	Upregülasyon	21 (%62)	yok	0,000
	Downregülasyon	13 (%38)	27 (%100)	
miR-17-5p	Upregülasyon	19 (%56)	yok	0,000
	Downregülasyon	15 (%44)	27 (%100)	
miR-21-3p	Upregülasyon	14 (%41)	yok	0,000
	Downregülasyon	20 (%59)	27 (%100)	
miR-26a-5p	Upregülasyon	6 (%18)	yok	0,000
	Downregülasyon	28 (%82)	27 (%100)	
miR-29c-5p	Upregülasyon	1 (%3)	yok	1,000
	Downregülasyon	33 (%97)	27 (%100)	
miR-100-3p	Upregülasyon	6 (%18)	yok	0,030
	Downregülasyon	28 (%82)	27 (%100)	
miR-133a-3p	Upregülasyon	15 (%44)	yok	0,000
	Downregülasyon	19 (%56)	27 (%100)	
miR-133b	Upregülasyon	14 (%41)	yok	0,000
	Downregülasyon	20 (%59)	27 (%100)	
miR-135a-5p	Upregülasyon	11 (%32)	yok	0,001
	Downregülasyon	23 (%68)	27 (%100)	
miR-148b-5p	Upregülasyon	14 (%41)	yok	0,000
	Downregülasyon	20 (%59)	27 (%100)	
miR-150-3p	Upregülasyon	32 (%94)	yok	0,000
	Downregülasyon	2 (%6)	27 (%100)	
miR-155-5p	Upregülasyon	15 (%44)	yok	0,000
	Downregülasyon	19 (%56)	27 (%100)	

Tablo 13: IgAV ve Kontrol grupları arasında miRNA ekspresyon seviyelerinin birbirleri ile ilişkisi (devamı)

miR-185-3p	Upregülasyon	7 (%21)	yok	0,014
	Downregülasyon	27 (%79)	27 (%100)	
miR-192-3p	Upregülasyon	12 (%35)	yok	0,001
	Downregülasyon	22 (%65)	27 (%100)	
miR-200c-3p	Upregülasyon	20 (%59)	1 (%4)	0,000
	Downregülasyon	14 (%41)	26 (%96)	
miR-223a-5p	Upregülasyon	8 (%24)	yok	0,007
	Downregülasyon	26 (%77)	27 (%100)	
miR-233-3p	Upregülasyon	28 (%82)	yok	0,000
	Downregülasyon	6 (%18)	27 (%100)	
miR-347	Upregülasyon	30 (%89)	yok	0,000
	Downregülasyon	4 (%12)	27 (%100)	
miR-877-3p	Upregülasyon	31 (%91)	1 (%4)	0,000
	Downregülasyon	3 (%9)	26 (%96)	
let-7b-3p	Upregülasyon	10 (%29)	yok	0,000
	Downregülasyon	24 (%70)	27 (%100)	

**Şekil 9:** Hasta ve kontrol gruplarına ait miRNA ekspresyonları

IgAVN ve Nefriti Olmayan IgAV Hastaları miRNA Sonuçları

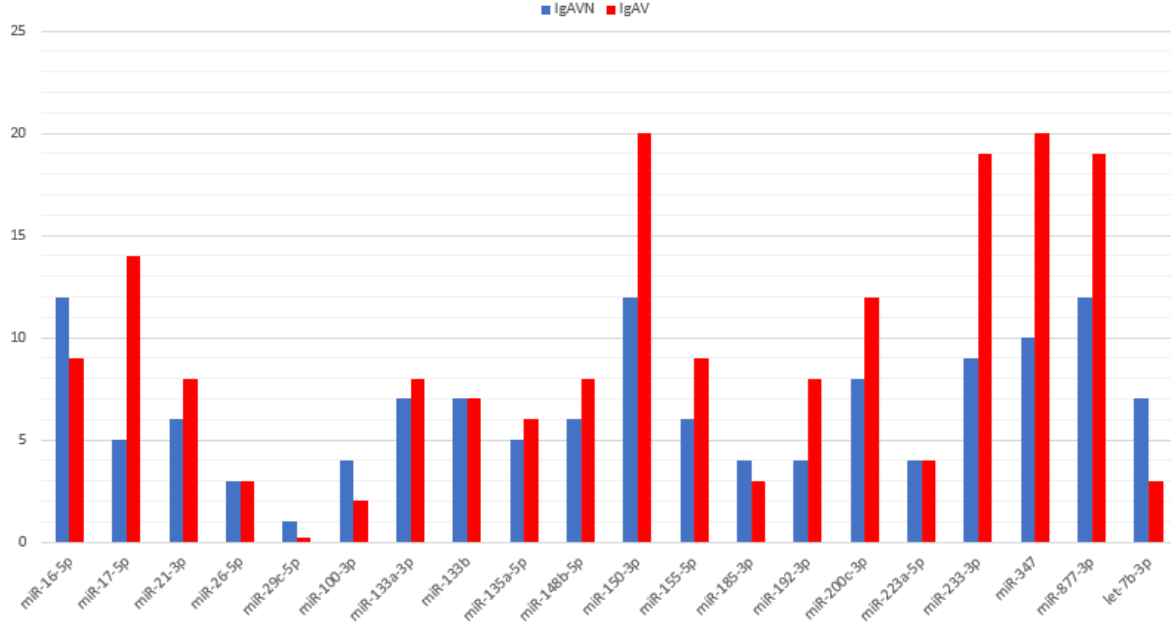
IgAVN tanılı 14 hasta ile nefrit saptanmayan 20 IgAV hastaları arasında miRNA ekspresyonlarına bakıldığında IgAVN hastalarının 12'sinde (%85,7) miRNA-16-5p, 5'inde (%36) miRNA-17-5p, 6'sında (%43) miRNA-21-3p, 3'ünde (%21) miRNA-26a-5p, 1'inde (%7) miRNA-29c-5p, 4'ünde (%29) miRNA-100-3p, 7'sinde (%50) miRNA-133a-3p, 7'sinde (%50) miRNA-133b, 5'inde (%36) miRNA-135a-5p, 6'sında (%43) miRNA-148b-5p, 12'sinde (%85,7) miRNA-150-3p, 6'sında (%42,9) miRNA-155-5p, 4'ünde (%29) miRNA-185-3p, 4'ünde (%29) miRNA-192-3p, 8'inde (%57) miRNA-200c-3p, 4'ünde (%29) miRNA-223a-5p, 9'unda (%63) miRNA-233-3p, 10'unda (%71) miRNA-347, 12'sinde (%86) miRNA-877-3p, 7'sinde (%50) let-7b-3p upregüle iken; nefriti olmayan hastaların 9'unda (%45) miRNA-16-5p, 14'ünde (%70) miRNA-17-5p, 8'inde (%40) miRNA-21-3p, 3'ünde (%15) miRNA-26a-5p, 2'sinde (%10) miRNA-100-3p, 8'inde (%40) miRNA-133a-3p, 7'sinde (%35) miRNA-133b, 6'sında (%30) miRNA-135a-5p, 8'inde (%40) miRNA-148b-5p, 20'sinde (%100) miRNA-150-3p, 9'unda (%45) miRNA-155-5p, 3'ünde (%15) miRNA-185-3p, 8'inde (%40) miRNA-192-3p, 12'sinde (%60) miRNA-200c-3p, 4'ünde (%20) miRNA-223a-5p, 19'unda (%95) miRNA-233-3p, 20'sinde (%100) miRNA-347, 19'unda (%95) miRNA-877-3p, 3'ünde (%15) let-7b-3p upregüle idi. IgAVN olmayan hastalarda miRNA-29c-5p upregülasyonu saptanmadı.

IgAVN hastaları ve nefrit olmayan IgAV hastaları arasında bakıldığında miRNA-16-5p, miRNA-17-5p, miRNA-347'nin IgAVN grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla upregüle olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 14).

IgAVN ve nefriti olmayan IgAV hastalarına ait miRNA ekspresyonları Şekil 10'da verilmiştir.

Tablo 14: IgAVN ve Nefrit olmayan IgAV gruplarında miRNA Ekspresyon seviyelerinin birbiri ile ilişkisi

miRNA	IgAVN	IgAV	p değeri
miR-16-5p	12 (%86)	9 (%45)	0,016
miR-17-5p	5 (%36)	14 (%70)	0,048
miR-21-3p	6 (%43)	8 (%40)	0,868
miR-26a-5p	3 (%21)	3 (%15)	0,672
miR-29c-5p	yok	1 (%7)	0,412
miR-100-3p	4 (%29)	2 (%10)	0,202
miR-133a-3p	7 (%50)	8 (%40)	0,563
miR-133b	7 (%50)	7 (%35)	0,382
miR-135a-5p	5 (%36)	6 (%30)	1,000
miR-148b-5p	6 (%43)	8 (%40)	0,868
miR-150-3p	12 (%88)	20 (%100)	0,162
miR-155-5p	6 (%43)	9 (%45)	0,901
miR-185-3p	4 (%29)	3 (%15)	0,410
miR-192-3p	4 (%29)	8 (%40)	0,717
miR-200c-3p	8 (%57)	12 (%60)	0,868
miR-223a-5p	4 (%29)	4 (%20)	0,689
miR-233-3p	9 (%63)	19 (%95)	0,061
miR-347	10 (%71)	20 (%100)	0,022
miR-877-3p	12 (%86)	19 (%95)	0,555
let-7b-3p	7 (%50)	3 (%15)	0,054



Şekil 10: IgAVN ve nefriti olmayan IgAV hastalarına ait miRNA ekspresyonları

GİS Tutulumu Saptanan ve GİS Tutulumu Olmayan IgAV Hastaları miRNA Sonuçları

GİS tutulumu olan IgAV tanılı 15 hasta ile GİS tutulumu olmayan 19 IgAV hastaları arasında miRNA ekspresyonlarına bakıldığında GİS tutulumu olan hastalarının 9'unda (%60) miRNA-16-5p, 6'sında (%40) miRNA-17-5p, 5'inde (%33) miRNA-21-3p, 2'sinde (%13) miRNA-26a-5p, 1'inde (%7) miRNA-29c-5p, 1'inde (%7) miRNA-100-3p, 9'unda (%60) miRNA-133a-3p, 4'ünde (%27) miRNA-133b, 5'inde (%33) miRNA-135a-5p, 3'ünde (%20) miRNA-148b-5p, 14'ünde (%93) miRNA-150-3p, 4'ünde (%27) miRNA-155-5p, 5'inde (%33) miRNA-185-3p, 6'sında (%40) miRNA-192-3p, 11'inde (%73) miRNA-200c-3p, 2'ünde (%13) miRNA-223a-5p, 12'sinde (%80) miRNA-233-3p, 12'sinde (%80) miRNA-347, 13'ünde (%87) miRNA-877-3p, 3'ünde (%20) let-7b-3p upregüle iken; GİS tutulumu olmayan hastaların 12'sinde (%63) miRNA-16-5p, 13'ünde (%68) miRNA-17-5p, 9'unda (%47) miRNA-21-3p, 4'ünde (%21)

miRNA-26a-5p, 5'inde (%26) miRNA-100-3p, 6'sında (%32) miRNA-133a-3p, 10'unda (%53) miRNA-133b, 6'sında (%32) miRNA-135a-5p, 11'inde (%58) miRNA-148b-5p, 18'inde (%95) miRNA-150-3p, 11'inde (%58) miRNA-155-5p, 2'sinde (%11) miRNA-185-3p, 6'sında (%32) miRNA-192-3p, 9'unda (%47) miRNA-200c-3p, 6'sında (%32) miRNA-223a-5p, 16'sında (%84) miRNA-233-3p, 18'inde (%95) miRNA-347, 18'inde (%95) miRNA-877-3p, 7'sinde (%37) let-7b-3p upregüle idi. GİS tutulumu olmayan IgAV hastalarında miRNA-29c-5p upregülasyonu saptanmadı.

GİS tutulumu olan IgAV hastaları ile GİS tutulumu olmayan IgAV hastaları arasında bakıldığında miRNA-148b-5p'nin GİS tutulumu olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla upregüle olduğu görüldü ($p=0,026$) (Tablo 15). GİS tutulumu olanlarda olmayanlara göre diğer miRNA'lar açısından anlamlı bir fark yoktu.

GİS tutulumu olan IgAV hastaları ile GİS tutulumu olmayan IgAV hastalarına ait miRNA ekspresyonları Şekil 12'da verilmiştir.

Tablo 15: GİS tutulumu olan ve olmayan IgAV gruplarında miRNA Ekspresyon seviyelerinin birbiri ile ilişkisi

miRNA	GİS tutulumu olan	GİS tutulumu olmayan	p değeri
miR-16-5p	9 (%60)	12 (%63)	0,851
miR-17-5p	6 (%40)	13 (%68)	0,097
miR-21-3p	5 (%33)	9 (%47)	0,868
miR-26a-5p	2 (%13)	4 (%15)	0,672
miR-29c-5p	1 (%7)	yok	0,441
miR-100-3p	1 (%7)	5 (%26)	0,196
miR-133a-3p	9 (%60)	6 (%32)	0,097
miR-133b	4 (%27)	10 (%53)	0,127
miR-135a-5p	5 (%33)	6 (%31,6)	1,000
miR-148b-5p	3 (%20)	11 (%58)	0,026
miR-150-3p	14 (%93)	18 (%95)	1,000
miR-155-5p	4 (%27)	11 (%58)	0,069
miR-185-3p	5 (%33)	2 (%11)	0,199
miR-192-3p	6 (%40)	6 (%32)	0,610
miR-200c-3p	11 (%73)	9 (%47)	0,127
miR-223a-5p	2 (%13)	6 (%32)	0,257
miR-233-3p	12 (%80)	16 (%84)	1,000
miR-347	12 (%80)	18 (%95)	0,299
miR-877-3p	13 (%87)	18 (%95)	0,571
let-7b-3p	3 (%20)	7 (%37)	0,451

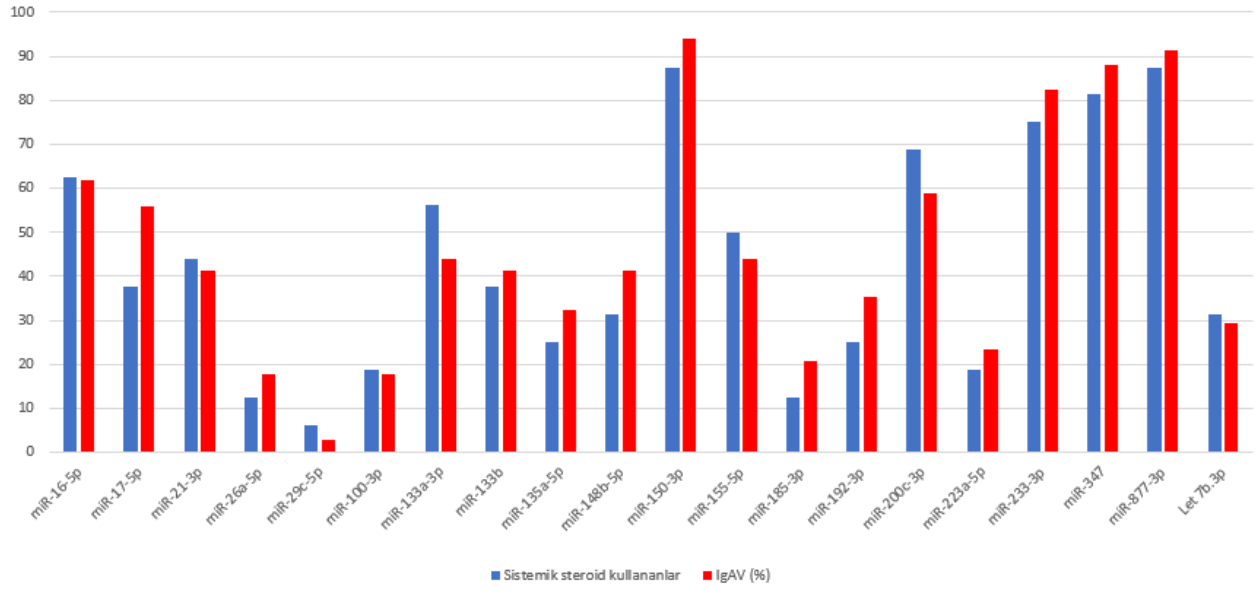
Tedavide Steroid Verilen IgAV Hastaları ve Sadece Non-Steroid Antiinflamatuvar Tedavi Verilen IgAV hastaları miRNA Sonuçları

Tedavide sistemik steroid kullanılan 16 IgAV hastaları ile nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanılan 18 IgAV hastaları arasında miRNA ekspresyonlarına bakıldığında steroid tedavisi alan hastaların 21'inde (%62) miRNA-16-5p, 6'sında (%38) miRNA-17-5p, 7'sinde (%44) miRNA-21-3p, 2'sinde (%13) miRNA-26a-5p, 1'inde (%6) miRNA-29c-5p, 3'ünde (%19) miRNA-100-3p, 9'unda (%56) miRNA-133a-3p, 6'sında (%38) miRNA-133b, 4'ünde (%25) miRNA-135a-5p, 5'inde (%31) miRNA-148b-5p, 14'ünde (%88) miRNA-150-3p, 8'inde (%50) miRNA-155-5p, 2'sinde (%13) miRNA-185-3p, 4'ünde (%25) miRNA-192-3p, 11'inde (%69) miRNA-200c-3p, 3'ünde (%19) miRNA-223a-5p, 12'sinde (%75) miRNA-233-3p, 13'ünde (%81) miRNA-347, 14'ünde (%88) miRNA-877-3p, 5'inde (%31) let-7b-3p upregüle iken; sistemik steroid kullanılmayan 11'inde (%61) miRNA-16-5p, 13'ünde (%72) miRNA-17-5p, 7'sinde (%39) miRNA-21-3p, 4'ünde (%22) miRNA-26a-5p, 3'ünde (%17) miRNA-100-3p, 6'sında (%33) miRNA-133a-3p, 8'inde (%44) miRNA-133b, 7'sinde (%39) miRNA-135a-5p, 9'unda (%50) miRNA-148b-5p, 18'inde (%100) miRNA-150-3p, 7'sinde (%39) miRNA-155-5p, 5'inde (%28) miRNA-185-3p, 8'inde (%44) miRNA-192-3p, 9'unda (%50) miRNA-200c-3p, 16'sında (%89) miRNA-233-3p, 17'sinde (%94) miRNA-347, 17'sinde (%94) miRNA-877-3p, 5'inde (%28) let-7b-3p upregüle idi. Steroid kullanmayan IgAV hastalarında miRNA-29c-5p upregülasyonu saptanmadı.

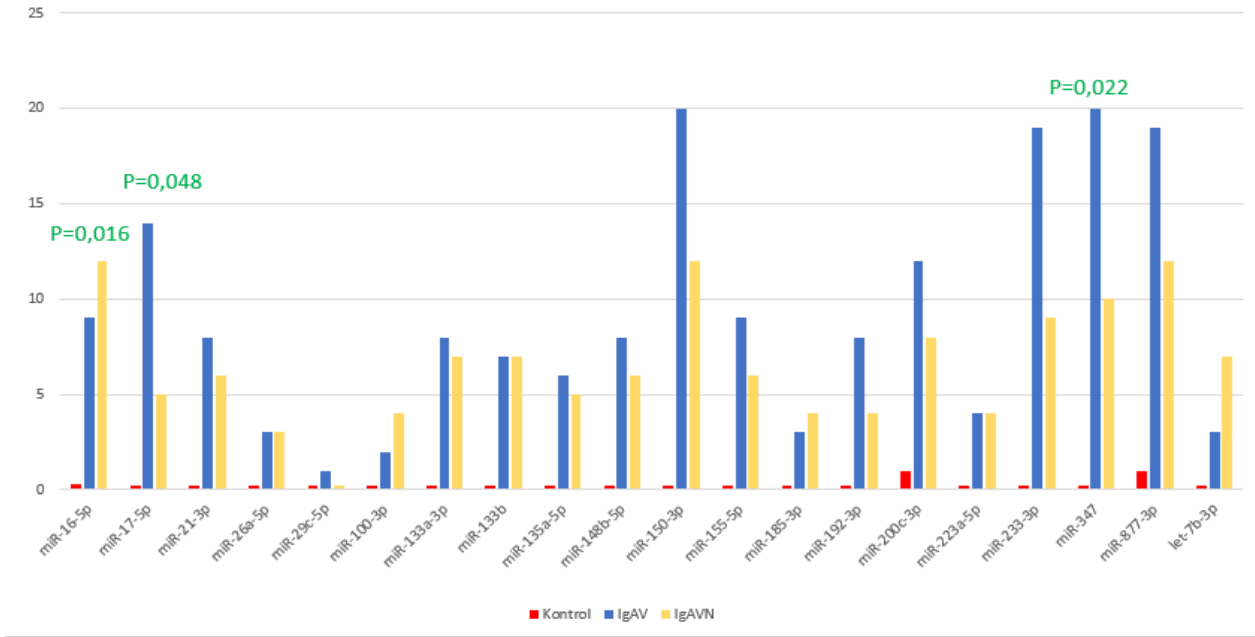
Tedavide Steroid tedavisi alan ile NSAİİ tedavisi alan IgAV hastaları karşılaştırıldığında miRNA-17-5p'nin steroid kullanmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla upregüle olduğu görüldü ($p=0,042$) (Tablo 16).

Tablo 16 : Tedavide steroid kullananılan ve kullanılmayan IgAV gruplarında miRNA Ekspresyon seviyelerinin birbiri ile ilişkisi

miRNA	Steroid alanlar	NSAİİ alanlar	p değeri
miR-16-5p	21 (%62)	11 (%61)	0,934
miR-17-5p	6 (%38)	13 (%72)	0,042
miR-21-3p	7 (%44)	7 (%39)	0,774
miR-26a-5p	2 (%13)	4 (%22)	0,660
miR-29c-5p	1 (%6)	yok	0,471
miR-100-3p	3 (%19)	3 (%17)	1,000
miR-133a-3p	9 (%56)	6 (%33)	0,179
miR-133b	6 (%38)	8 (%44)	0,681
miR-135a-5p	4 (%25)	7 (%39)	0,388
miR-148b-5p	5 (%31)	9 (%50)	0,268
miR-150-3p	14 (%88)	18 (%100)	0,214
miR-155-5p	8 (%50)	7 (%39)	0,515
miR-185-3p	2 (%13)	5 (%28)	0,405
miR-192-3p	4 (%25)	8 (%44)	0,236
miR-200c-3p	11 (%69)	9 (%50)	0,268
miR-223a-5p	3 (%19)	5 (%28)	0,693
miR-233-3p	12 (%75)	16 (%89)	0,387
miR-347	13 (%81)	17 (%94)	0,323
miR-877-3p	14 (%88)	17 (%94)	0,591
let-7b-3p	5 (%31)	5 (%28)	1,000



Şekil 11: Tedavide steroid kullananlar ve kullanılmayan IgAV gruplarında miRNA ekspresyonu



Şekil 12: IgAV, IgAVN ve kontrol gruplarında miRNA ekspresyonu ve anlamlı p değerler

TARTIŞMA

Henoch Schönlein Purpurası kutanöz purpura, eklem bulguları, gastrointestinal yakınmalar ve renal tutulum ile karakterize, çocukluk çağının en sık görülen vaskülitidir.¹⁰³ IgAV esas olarak çocukluk çağı hastalığıdır ve erkeklerde kızlardan 1,5–2 kat fazla görülür. Bu çalışmada ilginç olarak hasta grubumuzda kızlar erkeklerden 1.12 kat fazlaydı. Bu durum küçük örneklem büyüklüğünden kaynaklanıyor olabilir. Bunun yanı sıra García-Porrúa ve arkadaşları çalışmamıza benzer şekilde IgAV'nin kızlarda daha fazla görüldüğünü rapor etmiştir.¹⁰⁴ Yıllık insidans hızının 3-26,7/100.000 olduğu bildirilmektedir.²⁰ Genellikle 3-15 yaş aralığındaki çocuklarda görülmektedir.¹⁰⁵ Son yıllarda ülkemizde yapılan çalışmalarda yaş aralığının 7.4-9.3 daha yüksek olduğu görülmüştür.^{106,42} Bizim çalışmamızda başvuru sırasındaki hastaların yaş ortalaması diğer çalışmalarla uyumluydu. Chang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada böbrek tutulumu olan hastaların yaş ortalaması 8,6±4,7 yıl olarak bulunmuştur.¹⁰⁷ Başka bir çalışmada böbrek tutulumu olan 14 hastanın yaş ortalaması 9,3 yıl ve tüm hastaların 6 yaşından büyük olduğu bildirilmiştir.¹⁰⁸ Yüksel ve arkadaşlarının 60 IgAV hastaları ile yaptığı bir çalışmada ise daha ileri yaşta tanı almanın böbrek tutulumu için risk faktörü veya nefrit için belirteç olmadığı saptanmıştır.⁷ Çalışmamızda da nefrit saptanan hastaların başvuru yaşı diğer çalışmalarla benzerdi.

Hwang ve arkadaşlarının¹⁰⁹ çalışmasında hastalığın en sık ilkbahar (%31), Kalman ve arkadaşlarının¹¹⁰ çalışmasında en sık sonbahar (%46,6), Lee ve arkadaşlarının¹¹¹ çalışmasında da en sık kış (%33,3) mevsiminde görüldüğü belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda IgAV'nin en sık görüldüğü mevsim farklılık gösterse de, çoğu yazar hastalığın en az yaz aylarında görüldüğünü belirtmiştir.^{42,20,105} Bu çalışmada ise IgAV'nin daha çok ilkbahar (%56) aylarında görüldüğü saptanmıştır. Sadece %3 yaz aylarında görülmüştür.

IgAV ile özellikle solunum yolu enfeksiyonları arasında ilişki olduğu ve başta A grubu beta-hemolitik streptokoklar olmak üzere birçok bakteriyel ve viral etkenlerin IgAV tetikleyicisi olabileceği ileri sürülmektedir.¹¹² Çakır ve arkadaşlarının¹¹³ çalışmasında sadece %14 hastada IgAV kliniği öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu olduğu bildirilmiştir. Chen ve arkadaşlarının¹¹⁴ 120 IgAV hastasını içeren çalışmasında hastaların %61'inde IgAV kliniği öncesinde enfeksiyon, %27'sinde besin alerjisi açısından şüpheli gıda alımı, 3 hastada ise aşılama

(1 hastada KKK, 1 hastada Hepatit-B) öyküsü olduğu gösterilmiştir. Trapani ve arkadaşlarının¹¹⁵ araştırmasında enfeksiyon (%51) başta olmak üzere hastaların %69’unda tetikleyici bir faktör saptanmıştır. Çalışmamızda yer alan hastaların %59’unda tanı öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardı. Hiçbir hastada aşı, besin alerjisi gibi diğer tetikleyici faktörler saptanmadı.

IgAV döküntüsü palpabl purpura ile karakterize olup, peteşi ve ekimozlar da görülebilir.¹¹⁶ Palpabl purpura olmadan IgAV tanısı konulamaz. Döküntü daha çok kalça ve ayaklarda olmak üzere simetrik, ciltten kabarık, basmakla solmayan, mor renkte kaşıntısız purpura şeklindedir.¹¹⁷ Chen ve arkadaşlarının¹¹⁴ IgAV tanılı 120 hastayı içeren çalışmasında hastaların en sık döküntü (%88) ile başvurduğu, bunu karın ağrısı (%21) ve eklem ağrısının (%11) izlediği hastaların %12’sinde başvuru esnasında döküntüsünün olmadığı belirtilmiştir. Trapani ve arkadaşlarının¹¹⁵ 1998-2002 yılları arasında izlediği 150 hastanın başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde bizden farklı olarak, %74 döküntü, %15 artrit, %12 karın ağrısı olduğu görülmüştür. Yine Calvino ve arkadaşlarının¹¹⁸ çalışmasında hastaların %31’inde döküntünün başvuru yakınması olmadığı, sıklıkla eklem şişliği veya karın ağrısı şikayeti ile hastalığın başladığı ve döküntünün ilk başvurudan yaklaşık 2 hafta sonra ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu çalışmalarda başvuruda döküntü olmadığı için tanı koymanın zorlaştığı ve bu durumun tanı gecikmesine yol açabileceği vurgulanmıştır. Yüksel ve arkadaşlarının⁷ yaptığı bir çalışmada ise hastaların başvurusunda %100 döküntü, %62 eklem, %50 de GİS tutulumu vardı. Bu çalışmada ise hastalarımızın klasik IgAV yakınmaları ile başvurduğu, tamamında tanı kriteri olan döküntünün başvuru sırasında bulunduğu ve tanı koymamızı kolaylaştırdığını gördük.

IgAV tanısı alan ve döküntüsü olan hastaların %76’sına cilt biyopsisi yaptık. Tüm hastalarımızın cilt biyopsilerinde lökositoklastik vaskülit saptandı. Tüm cilt biyopsi preparatları direk immunflorasan boyama (DIF) ile incelendi. Cilt biyopsi preparatlarının DIF ile incelenmesi sonucu hastaların %19 IgA pozitifliği, %65 fibrinojen pozitifliği, %4 hastada IgM, %4 hastada IgG pozitifliği saptandı. Girişgen ve arkadaşlarının⁵⁵ yaptığı retrospektif bir çalışmada 71 IgAV hastalarının cilt biyopsi sonuçları değerlendirilmiş; IgA ile birlikte fibrinojen birikimi %58, C3 birikimi %46, IgM ve/veya IgG birikimi %46 olarak saptanmıştır. Cilt biyopsisi DİF incelemede C3, IgM, IgG ve fibrinojen birikimi ile böbrek tutulumu arasında ilişki saptanmamıştır. Yüksel ve

arkadaşlarının⁷ 60 hasta ile yaptıkları prospektif çalışmada cilt biyopsisi DİF incelemesinde IgA birikimine ek olarak fibrinoid nekroz, fibrinojen, eozinofil, IgG, C3c, C1q birikimi ile böbrek tutulumu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamış ancak; sonradan böbrek tutulumu olanlarda IgM birikiminin istatistiksel olarak yüksek olduğu bildirilmiştir.

Artrit ya da artralji IgAV hastalarında cilt tutulumundan sonra ikinci sıklıkta görülen klinik bulgudur. Çalışmamızda %88 hastada eklem ağrısı şikayeti vardı. Eklem ağrısı olan hastaların %6'sında ağrı tek eklemde iken, %82 hastada 2 ve üzeri eklemdeydi. Hastaların %26'sında fizik muayene ile artrit saptandı. Wang ve arkadaşlarının¹¹⁹ IgAV tanılı ve eklem yakınması olan 71 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların %83'ünde eklemlerde şişlik ve %13'ünde eklem ağrısı saptanmıştır. Çalışmamızla uyumlu olarak en sık diz ve ayak bileği eklemlerinin tutulduğu belirtilmiştir. Karadağ ve arkadaşlarının¹²⁰ yaptığı çalışmada 267 hastanın %59'unda artralji, %58'inde artrit görülmüştür. Çakır ve arkadaşlarının¹¹³ çalışmasında 41 (%35) hastada artrit, 32 (%28) hastada artralji olmak üzere 73 hastada eklem yakınmaları görülmüştür. Artrit olan hastaların çoğunda ayak bilekleri ve diz eklemleri tutulmuş olup, üst ekstremitelerde tutulumu daha az görülmüştür. Hastalarımızda artrit diğer çalışmalara göre daha az saptanması hastalarımızın erken tanı ve tedavi almasından kaynaklanıyor olabilir.

IgAV hastalarında erken dönemde morbidite ve mortalitenin önemli bir belirleyicisi de gastrointestinal sistem tutulumudur.¹⁰⁷ Yemek sonrası artan, yaygın karakterde, zaman zaman bulantı ve kusmanın eşlik ettiği karın ağrısı en sık görülen klinik tablodur. Şiddetli karın ağrısı, masif GİS kanama, protein kaybettiren enteropati, pankreatit ve GGK pozitifliği şiddetli GİS tutulumu¹²¹ olarak belirlenmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda gastrointestinal sistem tutulumunun %55-72 olduğu, hastaların neredeyse tamamında karın ağrısı görüldüğü belirtilmektedir.^{113,122} Yapılan bir çalışmada da gastrointestinal kanamanın %18-31 oranında olduğu ve masif gastrointestinal kanamanın daha az hastada görüldüğü belirtilmektedir.⁷³ Klinik olarak perforasyondan şüphelenilmediği sürece batin grafisi önerilmemektedir.¹²³ Kore'de yapılan bir çalışmada GİS tutulumu olan hastaların %42'sinde abdominal USG yapılmış olup, %1,2 oranında invajinasyon olduğu görülmüştür.¹²⁴ Chang ve arkadaşlarının¹⁰⁷ 261 vakayı içeren çalışmasında 35 hastada abdominal ultrasonografi yapıldığı; 15 hastanın sonucunun normal olarak bulunduğu ve hastalardan birinde invajinasyon, bir diğerinde ise bağırsak perforasyonu saptandığı

belirtilmiştir. Trapani ve arkadaşlarının¹¹⁵ çalışmasında 150 hastanın 27'sinde (%18) gastrointestinal kanama ve bu hastalardan birisinde ultrasonografide invajinasyon tespit edilmiştir. Çalışmamızda hastaların yaklaşık yarısında GİS tutulumu vardı ve hepsine batin ultrasonu yapıldı. İnvajinasyon %6 oranında saptandı. Şiddetli karın ağrısı, kanlı gaita gibi şikayetleri olan hastalarda ultrasonografi gibi invaziv olmayan görüntüleme yöntemlerine erken başvurmamız GİS tutulumunun tedavi ve takibini kolaylaştırdığını düşünmekteyiz.

IgAV'nde böbrek tutulumu hastalığın başlangıcından, haftalar-aylar sonrasına kadar gelişebilmektedir ve %20-80 oranında bildirilmektedir.^{2,117} Literatüre baktığımızda IgAV yayınlarında en çok farklılığın böbrek tutulumu konusunda olduğu görülmektedir.^{117,71} Chen ve arkadaşlarının¹¹⁴ çalışmasında böbrek tutulumu %54 olarak belirtilmiş, en sık proteinüri ve mikroskopik hematüri görülmüş olup, hastaların sadece %4'ünde makroskopik hematüri tespit edilmiştir. Jauhola ve arkadaşlarının¹²⁵ 223 hastanın verilerini değerlendirdiği retrospektif çalışmada %46 böbrek tutulumu saptanmıştır; en sık hematüri ve proteinüri görülmüş olup, hastaların %20'sinde nefrotik düzeyde proteinüri, %1'inde nefrotik sendrom tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarla benzer olarak hastalarımızın %93'ünde nefritik düzeyde proteinüri görülürken %7'sinde nefrotik düzeyde proteinüri izlenmiştir. Jauhola ve arkadaşlarının¹²⁵ çalışmasında böbrek tutulumu ortalama on dördüncü günde meydana gelmiştir. Kaku ve arkadaşları¹²⁶ böbrek tutulumunun, en erken hastalık sonrası ilk üç günde, en geç hastalık başlangıcından itibaren 17 ay sonra görüldüğü bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda nefrit gelişiminin yaşa bağımlı olduğu ve daha büyük çocuklarda görülme olasılığının arttığı bildirilmektedir.¹²² Bu çalışmada hastaların %41'inde böbrek tutulumu görüldü ve böbrek tutulumu saptanan çocukların yaş ortalaması tüm IgAV hastalarına göre daha yüksekti. Böbrek tutulumu olan hastaların tümünde izole proteinüri görüldü, proteinüri ve hematüri birlikteliği ya da mikroskopik hematüri izlenmedi. Hastaların hiçbirinde başlangıçta böbrek tutulumu yoktu. Bununla birlikte böbrek tutulumu en sık ilk bir hafta içerisinde gelişti. Hastaların takibine devam edilmekte ancak çalışmanın bittiği sırada IgAVN tanısı en geç tanı anından 6 ay sonra koyulmuştu.

Çalışmamızda hastaların %74'ünde CRP yüksekliği, %68'inde trombositoz, %56'sında lökositoz, %68'inde ESR yüksekliği saptandı. Ülkemizde yapılan araştırmalarda %13-58 oranında lökositoz, %5-36 oranında trombositoz tespit edilmiştir.¹¹³ Trapani ve arkadaşlarının¹¹⁵

araştırmasında en fazla görülen laboratuvar anormalliği ESR yüksekliği (%57) olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada hastaların %21'inde lökositoz tespit edilmiştir. Chan ve arkadaşlarının⁵⁴ yaptığı bir çalışmada PLT > 500000/mm³ ve kompleman düzeyi düşük olmasının böbrek tutulumu ile anlamlı ilişkisi olduğu görülmüştür. Daha önce kliniğimizde yapılan başka bir çalışmada böbrek tutulumu olan ve olmayan gruplar arasında labratuvar parametreler (lökosit, trombosit, CRP ve ESR düzeyleri) açısından anlamlı fark yoktu.⁷ Bizim çalışmamızda ise böbrek tutulumu olan hastaların %21'inde PLT > 500000/mm³ idi ve tüm böbrek tutulumu olan hastalarımızın kompleman düzeyi yaşına göre normal aralıktaydı. IgAV hastalarında akut faz göstergelerinde yükseklik olabileceği gibi laboratuvar bulguları tamamen normal olarak görülebileceğini de gözlemledik. Bu fark örneklem sayısının geniş katılımlı olmamasından kaynaklanıyor olabilir.

IgAV hastalarında testis tutulumunu %2-38 arasında farklı oranlarda veren yayınlar mevcuttur.^{11,32} Trapani ve arkadaşlarının¹¹⁵ yaptığı bir çalışmada 95 erkek hastanın 20'sinde (%21) testis tutulumu olduğu görülmüştür. Liu ve arkadaşlarının¹²⁸ çalışmasında 426 hastanın %11'inde santral sinir sistemi tutulumu saptanmıştır. Bunun oldukça yüksek bir oran olduğu ama çoğu hastada baş ağrısı, davranış değişikliği gibi özgül olmayan bulguların görüldüğü; sadece 3 hastada nöbet ve 1 hastada hemipleji geliştiği belirtilmiştir. Çalışmamızda %13 oranda testis tutulumu gördük ancak santral sinir sistemi tutulumu olan hasta saptamadık.

IgAV genellikle iyi seyirli ve tedavi gerektirmeyen bir hastalıktır.⁶⁵ Hastaların büyük bir kısmı kendiliğinden iyileşmekte ve semptomatik tedavi yeterli olmaktadır.⁷¹ Çalışmamızda hastaların %47 steroid dışı antiinflamatuvar ilaç, buna yanıt vermeyen, şiddetli cilt tutulumu ve GGK pozitifliği olan veya böbrek tutulumu olan %47 hastaya sistemik steroid tedavisi verildi. Hastaların %19 böbrek tutulumu, %19 GİS + ağır cilt tutulumu, %13'ü ağır cilt tutulumu, %13'ü şiddetli GİS tutulumu, %13'ü testis tutulumu, %6'sı oral alım kötülüğü, %6'sı ibuprofen alerjisi, %6'sı cilt altı ödem ve %6'sı sağ skalp ödemi olması nedeniyle steroid kullandı. Steroid kullanımının erken başlanmasının renal prognozu olumlu etkilediği düşünülse de yakın dönemdeki bir metaanalizde bunun için yeterli kanıt bulunmadığı sonucuna varılmıştır.¹²⁹ Shim ve arkadaşlarının¹³⁰ çalışmasında Kore'de IgAV tanısı alan hastalarda steroid kullanım oranının %57 olduğu, artrit, nefrit ve invajinasyon şüphesi durumlarında bu oranın arttığı belirtilmektedir. Genel inaniş IgAV tedavisinin çoğu zaman semptomatik olduğu yönünde olsa da biz hastalarımızın

1/2'sinde steroid tedavisi kullandık.

Steroid tedavisi ile düzelmeyen ağır böbrek ve GİS tutulumunda ya da santral sinir sistemi tutulumu gibi nadir durumlarda steroid dışı immunsupresif tedavi gerekmektedir.¹³¹ Fotis ve arkadaşları¹³¹ böbrek tutulumu olmayan ancak kronik IgAV döküntüleri olan 6 vakada kortikosteroid kullanımına rağmen devam eden döküntülerin azotiyopürin ile başarılı bir şekilde tedavi edildiğini belirtmişlerdir. Ağır böbrek tutulumunda Pohl¹¹⁷ ve arkadaşları siklofosamid, azotiyopürin, siklosporin ve ritüksimab tedavileri ile hastaların kliniklerinde iyileşme sağladıklarını belirtmişlerdir. Çalışmamızda bir hastada ağır böbrek tutulumu ve bir hastada hem ağır GİS hem de böbrek tutulumunun olması nedeniyle diğer immünsüpresif (Azatiyopürin) ilaçlardan kullandık.

MikroRNA'lar; 22 nükleotid uzunluğunda, tek iplikçikli RNA molekülleridir. Etkilerini hedef genler üzerinden gösterirler. Hedef genin mRNA'sına etki ederek gen ekspresyonunu baskırlar. miRNA'lar birden fazla mRNA ekspresyonunu düzenlerken, mRNA'ların da birden fazla miRNA tarafından hedef olabildiği gösterilmiştir. İnsanlarda protein kodlayan genlerin %60'ından fazlasının miRNA'larla düzenlendiği tahmin edilmektedir. Bu nedenle miRNA'ların başta çeşitli kanser türleri olmak üzere birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.⁸² miRNA'lar hücrenel olabilmekle birlikte hücre dışına da salgılanabilen ama kodlanmayan RNA molekülleridir. Ekstraselüler yapılar içerisinde özellikle eksozomal miRNA'lar son yıllarda hem terapötik hedef, hem de biyobelirteç amaçlı kullanılabilme potansiyelleriyle ön plana çıkmaktadır.

miRNA'ların osteoartrit, Romatoid Artrit, Ankilozan spondilit, diyabet, Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) ve Sistemik Lupus Eritomatozus (SLE) gibi otoimmün hastalıkların patogenezinde önemli rolleri olduğu gösterilmiştir.⁸⁰ Otoimmünite ve otoimmün hastalıkların etiyojisi şimdiye kadar net olarak açıklanamamıştır. miRNA'lar ise bu hastalıklarla yakından ilişkilidir.¹³² Hücrenel büyüme, proliferasyon, farklılaşma, yaşlanma, apoptoz, metabolizma ve immün yanıtlar gibi çeşitli işlemleri kontrol ederler. Bazı miRNA'lar B hücre farklılaşmasını, T hücre gelişimini ve aktivasyonunu düzenler. Genetik olarak T hücre farklılaşmasında rol oynayan bazı genleri çıkarılmış farelerde yapılan çalışmalar da miR-155'in T hücre homeostaziste etkili

olduğunu göstermiştir. Bu farelerde T hücre farklılaşması ile ilişkili ölümcül otoimmün hastalıklar ortaya çıkmıştır.¹³³ miRNA'lar ayrıca erken B hücre gelişimindeki transkripsiyon faktörlerini de etkileyerek, B hücre farklılaşmasındaki geçişleri değiştirmektedir.

miRNA-16, kromozom 13q14 üzerinde bulunan küçük kodlanmayan bir RNA molekülüdür. Fonksiyonel açıdan, miR-16'nın hücre proliferasyonunu ve invazyonunu önemli ölçüde önleyebildiği ve hücre apoptozisini arttırdığı bildirilmiştir.¹³⁴ Liang ve arkadaşlarının¹³⁵ yaptığı bir çalışmada miR-16-5p'nin böbreklerde mezengium hücrelerinden salınan IL-6, IL-8 ve IL-1b gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin artışına yol açtığı gösterilmiştir. Bu da lokal inflamatuvar etkiyi arttırmaktadır. Zhang ve arkadaşlarının¹³⁶ 176 IgAN'li hasta ile yaptıkları bir çalışmada miR-16-5p'nin hedef geninin IL-6 olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda miR-16-5p'nin IgAV hastalarının %62'sinde ve IgAVN hastalarının ise %86'sında upregülasyonunda artış saptadık. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ve miR-16-5p'nin upregülasyonu görülen IgAV tanılı hastaların böbrek tutulumunun öngörülmesine yardımcı olabileceğini tarafımıza düşündürmüştür.

miR-17, onkogenik potansiyeli olan ilk miRNA olarak tanımlanmıştır ve bu nedenle "oncomiR-1" olarak adlandırılmıştır. Embriyonik kök hücrelerde güçlü bir şekilde eksprese edilir ve hücre döngüsü düzenleme, proliferasyon ve apoptoz gibi hayati süreçlerde önemli rollere sahiptir.¹³⁷ Xiao ve arkadaşlarının¹³⁸ yaptığı bir çalışmada miR-17'nin böbrek gelişiminde anahtar rol oynadığı görülmüştür. Bu çalışmaya 97 Fokal Segmentel Glomerüloskleroz (FSGS) tanılı hasta ve 126 IgAN, mesanjiyal proliferatif glomerülofrit (MSPGN) ve membranöz nefropati (MN) alınmış, bu gruplarda miR-17, miR-451, miR-106a ve miR-19b incelenmiştir. FSGS grubunda bu miRNA'ların downregüle olduğu ancak IgAN, MSPGN ve MN'de değişmediği görülmüştür. miR-17, miR-451, miR-106a ve miR-19b'nin downregülasyonu FSGS gelişimi sırasında podositte artmış apoptozis ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Marrone ve arkadaşlarının⁹⁴ yaptığı bir hayvan modelinde miR-17 çıkarılan farelerin doğumdan sonra, 6 hafta boyunca albüminüri ve 3 ayda glomerüloskleroz dahil böbrek hastalığı belirtileri geliştiği saptanmıştır. Bu veriler miR-17-5p'nin böbrek gelişiminde ve özellikle nefron gelişiminin düzenlenmesinde etkili olduğunu desteklemektedir. Başka bir hayvan deneyinde ise miR-17-5p'nin böbrek perfüzyon hasarının bakımı ve iyileşmesi aşamasında aktivasyonunun arttığı gözlenmiştir.¹³⁹ Szeto ve arkadaşlarının çalışmasında anormal glikozillenmiş galaktozdan yoksun IgA1'in böbrek mezengial hücrelerde proliferasyonunun miR-17-5p tarafından engellendiği ve downregülasyonunun IgAN etiolojisinde rol aldığı gösterilmiştir.¹⁴⁰ İlginç olarak çalışmamızda hem IgAV hem de IgAVN hastalarında miRNA-17-5p'nin downregülasyonu değil upregülasyonu anlamlı artmıştı. Aynı patolojik ve biyolojik anormallikleri taşımasına rağmen¹¹⁷ IgAN'nde downregülasyonun,

IgAVN’nde upregölasyonun saptanması dikkat çekici idi. Bununla birlikte tedavide steroid kullanılanlar ile sadece NSAİİ kullananlar karşılaştırıldığında miRNA-17-5p’nin steroid kullanmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla upregölü olduğunu gördük.

miR-21 bir oncomiR’dir ve çeşitli kanser türlerinde belirgin bir şekilde upregölü olduğu gösterilmiştir.¹⁴¹ Tümör baskılayıcı olduğu, apoptoz ve onkogeneizde güçlü bir şekilde yer aldığı bildirilmiştir. miR-21’in ekspresyonu, meme, kolon, gastrik ve pankreas kanserleri gibi bazı solid tümörlerde belirgin bir şekilde artmaktadır. Son zamanlarda, miR-21’in otoimmün hastalıkların patogenezi ile ilişkili olduğu ve otoimmünitenin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı görülmüştür.¹⁴² Tip 1 diyabet, psöriazis, multipl skleroz, RA ve SLE dahil otoimmün hastalıkların patogenezinde önemli rol oynadığını gösterilmiştir. miR-21, T hücresi aktivasyonu ve Th17 farklılaşmasını düzenleyebilir. IL-17 üreten Th17 hücreler, hücre dışı bakteriyel ve fungal enfeksiyonların kontrolünde önemli role sahiptir.⁸⁸ Hao ve arkadaşlarının¹⁴³ yaptığı çalışmada miR-21’in daha çok böbrekte podosit ve tübüler hücrelerde upregölü olduğunu ve miR-21’in inhibisyonunun bu hücrelerde fibrotik aktivasyonu önlediğini göstermektedir. Ayrıca idrarda proteinüri ve glomerüler skleroz yüzdesi arttıkça serum miR-21 düzeyinde artış olduğu görülmüştür. Hennino ve arkadaşlarının⁹⁵ yaptığı bir çalışmada ise miR-21-5p’nin tübülointerstisyel fibrozis ve glomerüler skleroz ile spesifik olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. İlginç bir şekilde, miR-21-5p (> 2.06)’nin ekspresyonu yüksek olan hastalarda renal progresyonun kötü olduğu gösterilmiştir. Chau ve arkadaşlarının¹⁴⁴ yaptığı bir çalışmada tek taraflı üretral tıkanıklığı olan farelerde miR-21-5p’nin antagonist moleküllerinin uygulanması renal fibrozis gelişimini önlemiştir. Çalışmamızda miR-21-5p’nin IgAV hastalarının %40’ında upregölü olduğu, kontrol grubunda hiçbir hastada upregölü olmadığı saptandı. IgAVN olan hastalarda ise %42,9 oranında upregölü saptadık, ancak gruplar arası anlamlılık saptanmadı. Gelecekte geniş serilerle yapılacak progresif çalışmalar IgAV’nde nefritte miR-21’in ilişkisini gösterebilir.

miR-26’nın, meme kanseri, tiroid kanseri ve liposarkomda tümör supresör etki gösterdiği saptanmıştır. Kardiyovasküler hastalıklarda da işlevi vardır, endotel hücre büyümesini ve miyokard enfarktüsünden sonra sol ventrikül fonksiyonuna bağlı çoklu sinyal yollarını kontrol eder.¹⁴⁵ Renal vasküler hastalığı olanların miR-26a seviyesinin, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük saptanmıştır.¹⁴⁵ Ichii ve arkadaşlarının¹⁴⁶ yaptığı bir çalışmada miR-26a-5p’nin,

sağlıklı renal doku glomerüllerinde IgAN kıyasla daha yüksek seviyelerde bulunduğunu göstermiştir. Çalışmamızda istatistiksel anlamlı olmamakla beraber miR-26a-5p'nin, IgAVN'li hastaların %79'unda downregüle olduğu görüldü. Bu sonuçların, küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ancak çalışmamızda diğer çalışmalara benzer sonuçlar olduğunu ve gelecekte yapılacak çalışmalarda miR-26-5p'nin böbrekleri koruyucu etkisi olabileceğini düşündük.

Kanserde anormal şekilde eksprese edildiği bildirilen binlerce miRNA arasında, miR-29 kanser patogenezinde rol oynayan kritik miRNA'lardan biri olarak kabul edilmiştir.¹⁴⁰ miR-29'un, kardiyovasküler hastalıktan retina fonksiyonlarına ve hatta Alzheimer hastalığına kadar çok sayıda patofizyolojik süreçte önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir.⁹⁶ Puhr ve arkadaşlarının¹⁴⁷ yaptığı bir çalışmada miR-200c'nin ekspresyonunun, proteinüri derecesi ile korele olduğu gösterilmiştir. Yine miR-200c'nin intrarenal ekspresyonunun, E-cadherinin intrarenal ekspresyonu ile anlamlı şekilde ilişkili olması tübülointerstisyel fibrozisin gelişiminde rol oynadığını göstermiştir. IgAV'nin patogenezinde anormal glikozillenmiş IgA1 birikimi tübülointerstisyel fibrozis oluşumunu tetikler.¹¹⁷ Fibrozis oluşum aşamasında ise TGF- β , renal tübül hücreleri uyararak, sırasıyla miR-29c-5p, miR-192-3p ve miR-200c-3p tarafından düzenlenen COL2A1 (kollajen α 2 zinciri), COL1A2 (kollajen α 1 zinciri) ve E-cadherin dahil hücre dışı matriks bileşenlerinin üretimini uyarır. Ayrıca bu miRNA'lar epitelyal-mezenkimal geçişin (EMT) ana baskılayıcısı olarak da bilinir. EMT ve anjiyogenezi regüle ederek invazyonu baskırlar ve kanserde downregüle olurlar. Hareket yeteneği olan mezenkimal hücrelere epitel hücrelerin transdiferansiyasyonu EMT olarak bilinen bir süreçtir.¹⁴⁷ Mezenkimal hücre fenotipinin etkinleşmesi, tek tek hücrelerin motilitesini artırır ve invaziv bir fenotipin gelişmesini ve apoptoza karşı yüksek bir direnç kazanmasını sağlar ve ECM komponentlerinin üretimi artar. EMT gelişmede, yara iyileşmesinde, fibroziste ve kanser ilerlemesinde yeniden aktive edilir.¹⁴⁸ IgAVN'de miR-29c ekspresyonunu gösteren sadece bir çalışma vardır. Cheng ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada¹⁴⁹ miR-29c-5p'nin IgAVN'li böbrek biyopsi dokusunda kresentik grupta kresent olmayana göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Diğer çalışmalarla kıyaslandığında bu farklılığın miR-29c'nin kresent oluşumuyla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Aşırı ekspresyonu ise interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, CyclinA2, CyclinD1 ve hücre proliferasyonunun artmasına yol açmıştır. Bununla birlikte miR-29c-5p IgAN ilerlemesinde önemli bir role sahiptir. Renal interstisyel fibrozis gibi birçok hastalıkta kollajen ve hücre dışı

matriks protein ekspresyonunu baskılamaktadır.⁸⁰ Bu miRNA, IgAN'si olan hastalardan renal interstisyel fibrozisi olanlarda, minimal kortikal skar olanlara göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Çalışmamızda IgAV tanılı hastalarımızın miR-29c-5p, miR-192-3p ve miR-200c-3p düzeyleri, kontrol grubuna göre %3, %35 ve %58 artmış olarak saptadık. miR-29c-5p sadece bir hastada upregüle olduğu görülürken kontrol grubunda reaksiyon olmadı. Gelecekte serum miR-29c-5p ile doku düzeyinde fibrozisin birlikte değerlendirildiği çalışmalar fibrozis ve miR-29c-5p'yle ilişkisini daha da aydınlatılabilir.

miR-133 genleri, mide kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, hipofiz tümörleri ve çeşitli kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere birçok hastalık etiyolojisinde yer almaktadır.¹⁴⁰ Yapılan çalışmalar, miR-133a ve miR133-b'nin hücre metabolizma ve hücre döngüsü kontrolünün düzenlenmesinde rol oynadığını, miR-185'in hücre stres yanıtının koordinasyonunda önemli bir rolü olduğunu göstermiştir.¹⁴⁰ miR-133a-3p, miR-133b ve miR-185-3p'nin mezengiumda IgA1 birikiminde rol oynadığı ve bunu hücre-hücre adezyonunu artırarak sağladığı gösterilmiştir.¹⁴⁰ Böylece bu miRNA'ların IgAN patogenezinde önemli rollere sahip olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra miR-133b ile yapılan bir çalışmada upregülasyonunun timik Th-POK hücrelerini baskılayarak Th-17 ve IL-17 proinflamatuvar sitokin sentezini artırarak inflamasyonu arttırdığı gözlenmiştir.¹⁰² Tüm bunlardan yola çıkarak IgAV patogenezinde rol aldığını düşündüğümüz bu miR-133a-3p, miR-133b ve miR-185-3p'yi tüm hasta grubumuzda araştırdık. IgAV tanılı hastalarımızın %44'ünde miR-133a-3p, %41'inde miR-133b, %21'inde mi-185-3p upregüle olduğunu saptadık. IgAVN de ise miR-133a-3p ve miR-133b'nin %50 oranında, miR-185-3p'nin ise %29 oranında upregüle olduğunu gördük. Bu miRNA'ların IgAV'nde upregülasyonu istatistiksel olarak belirgin anlamlıydı. IgAVN'de istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte artış mevcuttu.

miR-100 ve miR-877 ailesinin onkogeneze ve inflamasyonda etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁴⁰ Liang ve arkadaşlarının¹³⁵ yaptığı bir çalışmada miR-100-3p'nin hedefinin proinflamatuvar sitokin IL-8 ve miR-877-3p'nin hedefinin ise IL-1 β olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada serum IgA düzeyinin renal mezengial hücreleri etkileyerek IL-8 ve IL-1 β 'nin aşırı ekspresyonuna neden olduğu ve bunun miR-100-3p ve miR-877-3p ile kontrol edildiği görülmüştür. Bu da IgAN'de serum IgA düzeyinin mezengial hücrelere etkisini ve düzenlenmesini

açıklığa kavuşturmuştur. Bao Hua ve arkadaşlarının⁹⁷ yaptığı başka bir çalışmada ise miR-100-3p'nin neovaskülarizasyonu inhibe ettiği, tümör hücrelerinde apoptozisi baskıladığı ve böylece tümör baskılayıcı olarak görev yaptığı bulunmuştur. Wang ve arkadaşlarının³⁷ bir çalışmasında akciğer mezenkimal kök hücrelerin, miyofibroblasta farklılaşmasında miR-877-3p'nin önemli bir yeri olduğu vurgulanmıştır. İdiyopatik pulmoner fibroziste miR-877-3p'nin ve TGF- β 1 ekspresyon düzeylerinin yüksek olması pulmoner fibroz gelişimindeki önemli rollerini doğrulamıştır. Bleomisin uygulanan fare akciğerinde, miR-877-3p aşırı eksprese olduğu görülmesi de bu tezlerini kanıtlamıştır.¹⁵⁰ miR-877-3p ifadesinin antagonize edilmesi TGF- β 1 kaynaklı miyofibroblast farklılaşmasını önemli ölçüde engelleyebilir. Çalışmamızda IgAV tanılı hastaların tümünde tanı anında aldığımız kanlardan miR-100-3p ve mir-877-3p çalıştık, miR-100-3p'nin %18'inde ve miR-877-3p'nin %91'inde upregüle olduğunu gördük. Böbrek tutulumu olan hastaların %85'inde miR-877-3p upregüle olurken %29'unda miR-100-3p upregüle olmuştur. Bu çalışmada da inflamasyonun ön planda olduğu IgAV hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.

miR-148a ailesi üyelerinin de diğer miRNA'larla benzer olarak anormal ifadesi şimdiye kadar tümöral ve tümöral olmayan hastalıklarda gözlemlenmiştir.¹⁵¹ IgAN'nin patogenezinde, IgA1'in anormal glikozilasyonu yer almaktadır. IgA1'in glikozilasyonuna C1GalT1 (glycoprotein N-acetylgalactosamine 3 β -galactosyltransferase 1) aracılık eder ve C1GalT1'in azaltılmış ekspresyonu IgAN'de önemli bir patogenetik faktördür.¹⁵² Ayrıca, IgAN, membranoproliferatif glomerülonefrit ve FSGS tanılı hastalarda bakılan C1GalT1 seviyesi IgAN'de azalmış görülürken, diğerlerinde değişmedi.¹³⁸ IgAN olan 50 hasta ile yapılan bir kohortta, miR-148b'nin artış düzeyi ile anormal glikozillenmiş (galatoz-deficient IgA1) serum seviyesi doğrudan ilişkili bulunmuştur.¹⁵² Bu oluşan Gd-IgA1 ise mezengiumda birikerek inflamatuvar süreci başlatır. Bu çalışmada miR-148b-5p'yi hastaların %41'inde upregüle bulurken, kontrol grubumuzun hiçbirinde upregüle olmadı. Bu çalışmada da IgAN'nde yapılan çalışmalarla benzer olarak IgAV'de istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığını görürken, IgAV hastaları ile böbrek tutulumu olanlar karşılaştırıldığında ise anlamlı bir farklılık saptanmadı.

GİS tutulumu olan IgAV hastaları ile GİS tutulumu olmayan IgAV hastaları arasında bakıldığında miRNA-148b-5p'nin GİS tutulumu olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla upregüle olduğunu gördük. IgAV patogenezinde önemli bir role sahip miRNA-148b-

5p'nin GİS tutulumu olmayanlarda daha fazla upregüle olmasına yol açan etiyolojiyi ortaya koymak için moleküler düzeyde çalışma yapılması gerekmektedir.

let-7'nin birçok kanser türünde düşük eksprese olduğu ve tümör süpresör özellik gösterdiği tespit edilmiştir.¹⁵¹ let-7'nin hücre döngüsünde rol alan genleri ve hücre bölünmesini düzenleyici genlerle birlikte Ras, C-myc ve HMGA2 gibi onkogenlerin ifade seviyelerini düzenledikleri ve akciğer, karaciğer, prostat gibi çeşitli kanserlerde düşük seviyede ifade edildiği gösterilmiştir.¹¹⁹ IgAN'nin patogenezinde, IgA1'in anormal glikozilasyonunun etkisini vurgulamıştık. Grazia Serino ve arkadaşları¹⁵³ bir çalışmalarında IgAN hastalarının GALNT2 (glycoprotein N-acetylgalactosamine 3 β -galactosyltransferase 2) seviyesinin azaldığını ve let-7b ekspresyonunun ise GALNT2 ekspresyon seviyeleri ile negatif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Bu enzim seviyelerindeki düşüklük ise serumda glikozile edilmiş IgA1 artışına neden olmaktadır. let-7b ve miR-148b arasındaki bu ilişki IgA1-O- glikozilasyonunun düzenlenmesinde sinerjistik bir mekanizmaya sahip olduklarını düşündürmektedir. Grazia Serino ve arkadaşlarının¹⁵⁴ 100 IgAN'li hasta ve 119 kontrol grubu ile yaptığı bir çalışmada eş zamanlı olarak let-7b, miR-148b ve Gd-IgA1 serum seviyelerini ölçerek tanı koyulabileceğini vurgulamıştır. let-7b ve miR-148b kombinasyonunun IgAN'nin durumunun öngörülebileceğini de göstermiştir. Çalışmamızda hastaların %29 let-7b'nin upregüle olduğunu, kontrol grubunda ise hiçbir hastada upregüle olmadığını gördük. Böbrek tutulumu olan hastalarımızın ise %50'sinde upregülasyon olduğunu saptadık. IgAN'nde yapılan çalışmalarda miR-148b ile let-7b sonuçları benzerdi ve bu durum aynı patogeneze sahip IgAVN'nin tanısında spesifik ve invaziv olmayan bir birleşik biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

miRNA-155, makrofajlardan ve monositlerden sitokin salınımının düzenlenmesinde görev alan bir proinflamatuvar miRNA'dır. T hücre hemostazında ve B hücre gelişiminde de rol oynamaktadır.⁸⁷ Son zamanlarda, miR-155'in ekspresyonu RA başta olmak üzere otoimmün hastalıklarda arttığı görülmüştür. IL-1 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından indüklenirler.¹⁵⁵ Kurowska-Stolarska ve arkadaşları⁹⁸ RA'li hastaların sinovyal sıvısında miRNA-155 ekspresyonu olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda artrit gelişimiyle de ilişkili olabileceği savunulmuştur. SLE tanılı hastalarda miR-155'in ekspresyonunun anti-dsDNA antikor üretimi ile

ilişkili olduğu bulunmuştur. Yapılan bir fare deneyinde, miR-155 ablasyonu yapılan lupuslu farelerin böbrek tutulumunun ve otoantikör yanıtlarının azaldığı gösterilmiştir.⁸⁷ miR-155'in aşırı ekspresyonu CD14 + monosit ve makrofajlardan, IL-6 dahil proinflatuvar sitokinlerin artmasına neden olur. Wang ve arkadaşlarının¹⁵⁵ yaptığı 43 IgAN'li ve 20 farklı nedenle nefrektomi yapılmış hastaların böbrek biyopsi preparatlarında intrarenal miR-155 seviyesinin GFR ile ters korelasyon gösterirken proteinüri ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu miRNA seviyesinin tübülointerstisyel skar derecesi ile ilişkisi araştırıldığında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır. Gastrointestinal sistem tutulumu ile miRNA-155-5p'nin arasında ise negatif ilişki gösterilmiştir. Çalışmamızda IgAV hastalarımızın %41'inde miR-155-5p'nin upregüle olduğunu gördük. Ayrıca miRNA-155 ekspresyonlarını, sağlıklı bireylere göre ileri derece anlamlı bir fark gösterdiğini bulduk. Hastalığın progresyonuyla ilgili baktığımızda böbrek tutulumu olanlarla olmayanlar arasında anlamlı farklılık saptamadık. Tüm bu bilgilerle uyumlu olarak şiddetli GİS tutulumu olan hastalarımızın ise hiçbirinde upregüle olmadığını gördük.

miR-150 insan genomunda 19q13.3 bölgesinde lokalize olan hematolojik maligniteler, normal hematopoez, B ve T hücrelerinin farklılaşması ve meme, osteosarkom, akciğer, mide kanseri vb. gibi bir dizi tümörün gelişiminde rol oynayan bir miRNA olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca bu miRNA T hücre fonksiyonlarının önemli bir düzenleyicisi olduğu için immuno miRNA olarak kabul edilmektedir. Craenenbroeck ve arkadaşlarının⁹⁹ bir çalışmasında böbrek fonksiyon bozukluğu olanlardan renal fibrozise kadar geniş bir kliniğe sahip hastalarda upregüle olduğu görülmüştür. Hematopoezde temel düzenleyici işlevinden ayrı olarak miR-150, CXC kemokin reseptörü 4 (CXCR4) ve c-MYB'yi hedef alarak progenitör hücre mobilizasyonu ve göçünde rol oynar.¹⁴² Kronik böbrek hastalığı dışında kardiyovasküler olaylarda da etkilenimi olduğu saptanmıştır. Ateroskleroz nedeniyle takipli hastalarının plazmasından izole edilen miR-150, kontrol grubuna göre daha yüksek seviyelerdeydi.⁹⁹ Çalışmamızda IgAV hastalarımızın %94'ünde miR-150-3p'nin upregüle olduğunu, kontrol grubunda ise hiçbirinde upregülasyon görülmediğini saptadık. IgAVN hastalarında da upregülasyon görülmüş olup istatistiksel açıdan anlamsızdı.

miR-135a-5p insan genomu 3p.21.1 bölgesinde lokalize bir onkogendir.¹⁵⁶ Yapılan çalışmalar, miR-135a ekspresyonunun, hepatoselüler karsinom ve kolorektal kanser gibi kanser dokularında yüksek olduğunu göstermiş olup, kanser metastazını, büyümesini ve invazyonunu

kolaylaştırdığını ve bir biyobelirteç işlevi görebileceğini keşfetmiştir.¹⁵⁷ Hua Min ve arkadaşlarının⁹⁶ bir çalışmada ise miR-135a'nın upregülasyonu ile ciddi podosit hasarlanması ve FSGS podosit hücre iskeletinin düzensizleşmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Yang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise miR-135a'nın, böbrek kanserinde hücre çoğalmasını önleyen ve selektif olarak kötü huylu nöron gliom hücrelerini öldüren bir tümör baskılayıcı gen olduğu da gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada diyabetik nefropatide renal fibrozisi arttırdığı da vurgulanmıştır.¹⁵⁶ Başka bir çalışmada miR-135a'nın, podosit hücre iskeletinin stabilizasyonu ve aktin iskeletinin yerini bozdukları tespit edilmiştir. Ayrıca miR-135a'nın podosit hasarı için potansiyel biyobelirteçler olduğunu ve bunların inhibisyonunun, podosit hasarı ile giden hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmüştür.⁹⁶ Bu çalışmamızda IgAV tanılı hastaların %32 upregüle olduğu ancak kontrol grubunda ise tüm hastalarda downregüle olduğunu gördük. Sonuçlar bu miRNA'nın IgAV tanısı için biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

miR-233-3p ile yapılan bir çalışmada IgAN tanılı hastaların serumunda downregüle olduğu gösterilmiştir. Bu miRNA'nın glomerüler hiperselülaritesi olanlarda sağlıklılara göre azaldığı saptanmıştır.⁸⁰ Serum IgA'nın mezengial hücrelerde IL-6 salınımını artırarak miR-233'ü azalttığı görülmüştür.¹⁰ İlginçtir ki çalışmamızda IgAV hastalarında %82 miR-233-3p'nin upregüle olduğu görülmüştür, IgAVN'de ise %63 upregüle olduğunu gördük. Bu çalışmada miR-233-3p'nin IgAN'de olduğu gibi IgAVN'de de downregülasyon olmamakla birlikte renal tutulum olmayan IgAV'de daha yüksek upregülasyonu görülmüştür. Bu nedenle miR-233-3p'nin moleküler düzeyde işlevini ve IgAV ile IgAVN'deki etkisini anlamak için daha geniş kitlelerle çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

miR-347 nöronal hücre ölümünü düzenleyen önemli bir miRNA'dır. Gubern ve arkadaşlarının¹⁵⁸ ratlarla yaptığı bir çalışmada miR-347'nin iskemi anında indüklendiğini ve nöronal apoptozisi arttırdığı saptanmış olup iskemik beyin hasarının patogenezinde etkili olduğu gözlenmiştir. Daha önce otoimmün hastalıklarda miR-347 ile herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Etki mekanizması henüz aydınlatılamamış olsa da bizim çalışmamızda IgAV hastalarının %88'inde upregüle olduğu görüldü. IgAVN hastalarında ise %71 upregüle olmuştur.

miR-223 miyeloid hücrelerden eksprese edilen inflamatuvar bir miRNA'dır. Hematolojik maligniteler ve solid tümörlerde de önemli bir rol oynar. Literatürde miR-223'ün barsak hücrelerinden IL-1b salınımına yol açarak kolit ile ilişkili olduğu bulunmuştur.¹⁰¹ Vesna ve arkadaşlarının¹⁵⁹ IgAV tanılı 70 erişkin hasta ile yaptığı bir çalışmada cilt biyopsi preparatlarında miRNA düzeyi çalışılmıştır. miR-223a-5p'nin granülosit infiltrasyonu ve fibrinoid nekroz ile pozitif ilişkisi olduğu görülmüştür. Ayrıca cilt inflamasyonu durumu ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastaların biyopsi preparatlarında en fazla eksprese edilen miRNA'lar let-7a, miR-21-3p ve miR-223-5p olduğu ve miR-223-5p'nin aksine, let-7a ve miR-21-3p'nin ekspresyon seviyelerinin inflamatuvar hücre infiltrasyonu düzeyi ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda IgAV tanılı hastaların %23 upregüle, kontrol grubunda tüm hastalarda downregüle olduğunu gördük. Ayrıca olarak miR-223-3p'ün upregüle olduğu hastaların %62'sinin biyopsisinde fibrinoid nekroz mevcuttu.

Özetle, IgAN ile yapılan çalışmalarda proinflamatuvar sitokin salınımına yol açan miR-16-5p'nin aynı zamanda IgAVN'de de upregüle olduğunu gördük. MikroRNA-17-5p'nin IgAN'nde böbrek perfüzyon hasarının bakımı ve iyileşmesi aşamasında aktivasyonunun arttığı çalışmalarda gösterilmiştir.⁹⁴ Bu miRNA'nın çalışmamızda IgAV de, IgAVN'e göre istatistiksel anlamlı olarak upregüle olması ve böbrek tutulumu olanlarda az görülmesi böbrek açısından koruyucu etkili olabileceğini düşündürdü. Yapılan çalışmalarda glomerüler skleroz ile ilişkili miR-21-3p, fibrozis oluşumu ile ilişkili hücre dışı matriks bileşenlerinin üretimine yol açan miR-192-3p, miR-150-3p ve miR-200c-3p, mezengiumda IgA1 birikiminde rol oynayan miR-133a.3p, miR-133b ve miR185.3p, yine proinflamatuvar sitokin salınımını uyaran miR-155, miR-223a-5p ve miR-233 IgAN'nde artmış görülmüştür.^{117,143,155} Benzer olarak bu miRNA'lar çalışmamızda IgAV ve böbrek tutulumu olanlarda artmış durumdaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. miR-26a-5p'nin ise IgAN'de azaldığı¹⁴⁵, sağlıklı renal dokularda arttığı görülmüştür, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte çalışmamızda IgAVN'de de miR-26a-5p'nin IgAVN'li hastaların %79'unda downregüle olduğu görüldü. IgAN'de miR-29c-5p'nin serum düzeyinin azaldığı görülmüş olup kresentrik grupta böbrek biyopsi preparatlarında artışı saptanmıştır.¹⁴⁹ Çalışmamızda ise IgAVN'de hiçbir hastada upregülasyon görülmemiştir.

SONUÇLAR

- IgAV (HSP) hastaları ile sağlıklı çocuklar karşılaştırıldığında miRNA-16-5p, miRNA-17-5p, miRNA-21-3p, miRNA-26a-5p, miRNA-100-3p, miRNA-133a-3p ve 133b, miRNA-135a-5p, miRNA-148b-5p, miRNA-150-3p, miRNA-155-5p, miRNA-185-3p, miRNA-192-3p, miRNA-200c-3p, miRNA-223a-5p, miRNA-233-3p, miRNA-347, miRNA-877-3p, let-7b-3p'nin hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı upregüle olduğu görüldü ($p<0,05$).
- miRNA-29c-5p upregülasyonu ise IgAV hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı değildi ($p=1,000$). Yapılan çalışmalarda bu miRNA'nın renal fibrozisten sorumlu olduğu gösterilmiş olup gelecekte serum miR-29c-5p ile doku düzeyinde fibrozisin birlikte değerlendirildiği çalışmalar, fibrozis ve miR-29c-5p ilişkisini daha da aydınlatılabilir.
- Daha sonradan böbrek tutulumu gelişen IgAV'li hastalar ile IgAV hastaları karşılaştırıldığında miRNA-16-5p'nin IgAVN grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla upregüle olduğu görüldü ($p=0,016$). IgAV'li hastalarda bu miRNA'nın upregüle olması sonradan gelişecek böbrek tutulumunun habercisi olabilir.
- IgAV hastaları ve böbrek tutulumu olan IgAV hastaları karşılaştığında miRNA-17-5p ve miRNA-347'nin IgAV grubunda IgAVN grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla upregüle olduğu görüldü ($p<0,05$). IgAN, IgAVN ile aynı patolojik ve biyolojik anormallikleri taşımasına rağmen miR-17-5p'nin IgAN'nde downregülasyonun, IgAVN'nde ise upregülasyonun saptanması dikkat çekici idi.
- GİS tutulumu olan IgAV hastaları ile GİS tutulumu olmayan IgAV hastaları arasında bakıldığında miRNA-148b-5p'nin GİS tutulumu olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla upregüle olduğu görüldü ($p=0,026$).
- Tedavide Steroid tedavisi alan ile NSAİİ tedavisi alan IgAV hastaları karşılaştırıldığında miRNA-17-5p'nin steroid kullanmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla upregüle olduğu görüldü ($p=0,042$).

KAYNAKLAR

1. Heineke MH, Ballering AV, Jamin A, Ben Mkaddem S, Monteiro RC, Van Egmond M. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura). *Autoimmun Rev.* 2017;16:1246-53
2. Trnka P. Henoch-Schönlein purpura in children. *J Paediatr Child Health.* 2013;49(12):995-1003
3. Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis? *Kidney Int.* 2001;59(3):823-834
4. Moura IC, Benhamou M, Launay P, Vrtovsni F, Blank U, Monteiro RC. The Glomerular Response to IgA Deposition in IgA Nephropathy. *Semin Nephrol.* 2008;28(1):88-95
5. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: A systematic review. *Arch Dis Child.* 2005;90(9):916-920
6. Rigante D, Candelli M, Federico G, Bartolozzi F, Porri MG, Stabile A. Predictive factors of renal involvement or relapsing disease in children with Henoch-Schönlein purpura. *Rheumatol Int.* 2005;25(1):45-48
7. Yüksel S, Çağlar M, Evrengül H, et al. Could serum pentraxin 3 levels and IgM deposition in skin biopsies predict subsequent renal involvement in children with Henoch-Schönlein purpura? *Pediatr Nephrol.* 2015;30(6):969-974
8. Shenouda SK, Alahari SK. MicroRNA function in cancer: oncogene or a tumor suppressor? *Cancer Metastasis Rev.* 2009; 28:369-378
9. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75: 843-854
10. Selvakandan H, Pawluczyk I, Barratt J. MicroRNAs: A new avenue to understand, investigate and treat immunoglobulin a nephropathy? *Clin Kidney J.* 2018;11(1):29-37
11. Duan ZY, Cai GY, Bu R, Lu Y, Hou K, Chen XM. Selection of urinary sediment miRNAs as specific biomarkers of IgA nephropathy. *Sci Rep.* 2016;6(March):1-10
12. Hu S, Bao H, Xu X, et al. Increased MIR-374b promotes cell proliferation and the production of aberrant glycosylated IgA1 in B cells of IgA nephropathy. *FEBS Lett.*

2015;589(24):4019-4025

13. Hočevar A, Tomšič M, Pižem J, Bolha L, Sodin-Šemrl S, Glavač D. MicroRNA expression in the affected skin of adult patients with IgA vasculitis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(2):339-345
14. Bagga A, Dillon MJ. Leukocytoclastic vasculitis. In: Cassidy JT, Petty RE (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology* WB Saunders Company. Philadelphia, 2001;569-79
15. Hetland LE, Susrud KS, Lindahl KH, Bygum A. Henoch-Schönlein Purpura: A Literature Review. *Acta Derm. Venereol*. 2017;97:1160-66
16. Haycock G. The nephritis of Henoch-Schönlein purpura. In: Davison AM, Grunfeld JP, Kerr DNS et al. EDS. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* University Press. 1998:858-76
17. Robson W.L, Leung A. K. Henoch Schonlein purpura. *Adv Pediatr*. 1994;41:163-94
18. Gairdner D. The Schönlein-Henoch syndrome (anaphylactoid purpura). *Q J Med*. 1948;66:95-122
19. Brun C, Bryld C, Fenger L, Jorgensen F. Glomerular lesions in adults with the Schönlein-Henoch syndrome. A light and electron microscopy study. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1971;79:569-83
20. Aalberse J, Dolman K, Ramnath G, Pereira RR, Davin JC. Henoch-Schönlein purpura in children: An epidemiological study among Dutch paediatricians on incidence and diagnostic criteria. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(12):1648-1650
21. Shin JI. Henoch-schönlein purpura nephritis. *Pediatr Kidney Disease Second Ed*. 2017:781-98
22. Gonzalez L.M, Janniger C.K, Schwartz RA. Pediatric Henoch Schonlein Purpua. *Int J Dermatol*. 2009;48:1157-65
23. Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalence and Significance of Mutations in the Familial Mediterranean Fever Gene in Henoch-Schönlein Purpura. *J Pediatr*. 2003;143:658-61
24. McCarthy HJ, Tizard EJ. Clinical practice: Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr*, 2010;169: 643–50
25. González-Gay MA, López-Mejías R, Pina T, Blanco R, Castane S. IgA VAsculitis: Genetics and Clinical and Therapeutic Management. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20:24
26. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Henoch-Schonlein purpura. *Türk Pediatri Arşivi*. 2002;37:122-29

27. Al-Sheyyab M, El-Shanti H, Ajlouni S, Batieha A, Daoud AS. Henoch-Schonlein purpura: Clinical experience and contemplations on a streptococcal association. *J Trop Pediatr.* 1996;42:200-03
28. Muslu A, Islek I, Gok F et al. E levels in HS purpura., *Pediatr Nephrol*, 2002 11: 920–925
29. Hetland LE, Susrud KS, Lindahl KH, Bygum A. Henoch-schönlein purpura: A literature review. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(10):1160-1166
30. Suzuki H, Yasutake J, Makita Y, et al. IgA nephropathy and IgA vasculitis with nephritis have a shared feature involving galactose-deficient IgA1-oriented pathogenesis. *Kidney Int.* 2018;93(3):700-705
31. Haddad E, Moura IC, Arcos-Fajardo M, et al. Enhanced expression of the CD71 mesangial IgA1 receptor in Berger disease and Henoch-Schönlein nephritis: Association between CD71 expression and IgA deposits. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(2):327-337
32. Daha MR, Van Kooten C. Deposition of IgA in primary IgA nephropathy: It takes at least four to tango. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(4):794-797
33. Yang YH, Wang SJ, Chuang YH, Lin YT, Chiang BL. The level of IgA antibodies to human umbilical vein endothelial cells can be enhanced by TNF- α treatment in children with Henoch-Schönlein purpura. *Clin Exp Immunol.* 2002;130:352-57
34. Soylemezoglu O, Ozkaya O, Erbas D, Akkok N, Buyan N, Hasanoglu E. Nitric oxide in Henoch-Schönlein purpura. *Scand J Rheumatol.* 2002;31: 271–74
35. Muslu A, Islek I, Gok F et al. Endothelin levels in Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Nephrol.* 2002;11: 920–25
36. Davin JC, Pierard G, Dechenne C, et al. Possible pathogenic role of IgE in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol.* 1994;8:169-71
37. Li Y, Li C, Wang G, Yang J, Zu Y. Investigation of the change in CD4⁺ T cell subset in children with Henoch-Schonlein purpura. *Rheumatol Int.* 2012;32:3785-92
38. Kawasaki Y, Hosoya M, Suzuki H. Possible pathologenic role of interleukin-5 and eosinophilic protein in Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Int.* 2005;47:512-17
39. Peru H, Soylemezoglu O, Gonen S, et al. HLA class 1 associations in Henoch Schonlein purpura: Increased and decreased frequencies. *Clin Rheumatol.* 2008;27(1):5-10
40. Amoli MM, Matthey DL, Calviño MC, Garcia-Porrúa C, Thomson W, Hajeer AH, et al. Polymorphism at codon 469 of the intercellular adhesion molecule-1 locus is associated with

protection against severe gastrointestinal complications in Henoch-Schönlein purpura

41. Dudley J, Afifi E, Gardner A, Tizard EJ, McGraw ME. Polymorphism of the ACE gene in Henoch-Schonlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2000;14(3):218-220
42. Yildiz M, Adrovic A, Tasdemir E, et al. Evaluation of co-existing diseases in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2019;(0123456789)
43. Maedow SR, Glasgow EF, White RHR et al. Schölein-Henoch nephritis. *Q J Med.* 1972; 41:241-58
44. Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, Soylemezoglu O, et al. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol.* 2007;26:196-20
45. Miller ML, Pachman LM. Vasculitis syndromes: Henoch-Schönlein purpura. In Behrman RE, Kliegman RB, Jensen HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics.* 16th edition. Philadelphia: WB Saunders Company. 2000; 729-819
46. Topaloglu R, Bayrakci US, Cil B, Orhon D, Bakkaloglu A. Henoch-Schonlein purpura with high factor VII levels and deep venous thrombosis: an association or coincidence?. *Rheumatol Int.* 2008;28:935- 37
47. Kawasaki Y, Ono A, Ohara S, Suzuki Y, Suyama K, Suzuki J, Hosoya M. Henoch-Schönlein Nephritis in Childhood: Pathogenesis, Prognostic Factors and Treatment. *Fukushima J Med Sci.* 2013;59:15-26
48. Gonzalez LM, Janniger CK, Schwartz RA. Pediatric Henoch-schonlein purpura. *Int J Dermatol.* 2009;48:1157–65
49. Sohagia AB: Henoch-schonlein purpura- a case report report and review of the literature. *Gastroenterol Res Pract.* 2010:597-648
50. Scott K, Why V, Avner ED. Henoch-Schönlein purpura nephritis. In *Nelson Texbook of Pediatrics* 20th ed (Eds RM, Kliegman, BF Stanton, JW St. Geme, NF Schor, RE Behrman): Philadelphia E. 2016;2505
51. Buscatti IM, Casella BB, Aikawa NE, Watanabe A, Farhat SCL, Campos LMA , Silva CA. Henoch-Schönlein purpura nephritis: initial risk factors and outcomes in a Latin American tertiary center. *Clin Rheumatol.* 2018;37:1319-24
52. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2005;90:916-20

53. Lucas García J, Alvarez Blanco O, Sanahuja Ibáñez MJ, Ortega López PJ. Outcome of Henoch-Schönlein nephropathy in pediatric patients. Prognostic factors. *Nefrologia*. 2008;28:627-32
54. Chan H, Tang YL, Lv XH, et al. Risk factors associated with renal involvement in childhood Henoch-Schönlein purpura: A meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(11)
55. Girisgen İ, Sönmez F, Tataroglu C. The Evaluation of İmmün Deposits on Skin of the Patients with. Henoch Schönlein Purpura. *Annals of Paediatric Rheumatology*. 2012;1:133-38
56. Meadow S.R. et al. Schönlein-Henoch nephritis. *Q J Med*. 1972;41:241-58
57. Masuda M, Nakanishi K, Yoshizawa N, Iijima K . Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schönlein nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:366-70
58. Novak J, Moldoveanu Z, Renfrow MB, et al. IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura nephritis: aberrant glycosylation of IgA1, formation of IgA1-containing immune complexes and activation of mesangial cells. *Contrib Nephrol*. 2007;57:134-38
59. Lai KN, Tang SCW, Schena FP, et al. IgA nephropathy. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2
60. Koskimies O, Mir S, Rapola J, Vilska J. Henoch-Schönlein nephritis: Long term prognosis of unselected patients. *Arch Dis Child*. 1981; 56:482-84
61. Kim J, Choi S-E, Lee KH, Jeong HJ, Shin J Il, Lim BJ. Tubulointerstitial Infiltration of M2 Macrophages in Henoch-Schönlein Purpura Nephritis Indicates the Presence of Glomerular Crescents and Bad Clinical Parameters. *Biomed Res Int*. 2019;20:1-10
62. Chen JY, Mao JH. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: incidence pathogenesis and management. *World J Pediatr*. 2015;11:29-34
63. Brogan P, Bagga A. Leukocytoclastic vasculitis. In *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 6th ed (Eds JT Cassidy, RE Petty, RM Laxer, CB Lindsey): Philadelphia, Saunders Elsevier Company. 2011;483-90
64. Yalçındag A, Sundel R. Vasculitis in childhood. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13: 422-27
65. Osman A. Cardiac Vasculitis in Henoch-Schonlein Purpura. *Circulation*. 2000; 101: 69-70
66. Emancipator SN. IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura. In: Jenette JC, Olson JL, Schwartz MM, et al, editors. *Heptinstall's pathology in of the kidney*. Philadelphia: Lippincott-Raven.1998;479
67. Behrmann CM Jr, Bernstein J, Meadow SR, et al. Schönlein-Henoch Syndrome. In: *Pediatric*

- Kidney Disease, (2nd edition), Little, Brown and Company. 1992; 1525- 33
68. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. 1990;33:1114-21
 69. McCarthy HJ, Tizard EJ. Clinical practice: Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr*. 2010;169:643-50
 70. Ardoin SP, Fels E. Vasculitis Syndromes. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St. Geme III JW, Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2011: 867-71
 71. Dedeoglu F, Kim S, Sundel R. Clinical manifestations and diagnosis of HenochSchönlein purpura (IgA vasculitis) Uptodate. [www.uptodate.com/contents/ Clinical manifestations and diagnosis of Henoch-Schönlein purpura](http://www.uptodate.com/contents/Clinical%20manifestations%20and%20diagnosis%20of%20Henoch-Sch%C3%B6nlein%20purpura). Last updated: Apr 08, 2013
 72. Weiss PF, Feinstein JA, Luan X, et al. Effects of corticosteroid on HenochSchönlein purpura: a systematic review. *Pediatrics*. 2007; 120:1079
 73. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F, De Martino M. Henoch-Schönlein purpura in childhood; epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5 year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2005; 35: 143
 74. Szer IS. Henoch-Schönlein purpura: when and how to treat. *J Rheumatol*. 1996;23:1661-65
 75. Ozaltin F, Bakkaloglu A, Ozen S, et al. The significance of IgA class of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Clin Rheumatol*. 2004;23:426-29
 76. Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, et al. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol*. 2007;26:196-200
 77. Miller ML, Pachman LM. Vasculitis syndromes: Henoch-Schönlein purpura. In: Behrman RE, Kliegman RB, Jensen HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 2000:728-29
 78. Kwak PB, Iwasaki S, Tomari Y. The microRNA pathway and cancer. *Cancer Sci* 2010; 101(11):2309-15
 79. Zhang H, Kolb FA, Brondani V, Billy E, Filipowicz W. Human Dicer preferentially cleaves dsRNAs at their termini without a requirement for ATP. *Embo J*. 2002(21); 21: 5875-85
 80. Pauley KM, Cha S, Chan EKL. MicroRNA in autoimmunity and autoimmune diseases. *J Autoimmun*. 2009;32(3-4):189-194

81. Mas VR, Dumur CI, Scian MJ, Gehrau RC, Maluf DG. MicroRNAs as biomarkers in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(1):11-19
82. Humphreys D, Westman B, Martin D, Preiss T. "Inhibition of translation initiation by a miRNA", In: Appasani K ed, *MicroRNAs: from Basic Science to Disease Biology*, Cambridge University Press, UK, 2008:85-101
83. Wu X, Yang J, Yu L, Long D. Plasma miRNA-223 correlates with risk, inflammatory markers as well as prognosis in sepsis patients. *Medicine (Baltimore)*, 2018;97:e11352
84. Griss K, Bertrams W, Sittka-Stark A, Seidel K, Stielow C, Hippenstiel S, et al. MicroRNAs Constitute a Negative Feedback Loop in *Streptococcus pneumoniae*-Induced Macrophage Activation. *J Infect Dis*, 2016;214:288-99
85. Pauley KM, Cha S, Chan EKL. MicroRNA in autoimmunity and autoimmune diseases. *J Autoimmun*, 2009;32:189-94
86. Sheedy FJ, O'Neill LA. Adding fuel to fire: microRNAs as a new class of mediators of inflammation. *Ann Rheum Dis*, 2008;67:50-5
87. Wen Z, Xu L, Chen X, et al. Autoantibody Induction by DNA-Containing Immune Complexes Requires HMGB1 with the TLR2/MicroRNA-155 Pathway. *J Immunol*. 2013;190(11):5411-5422
88. Yan Y, Deng X, Ning X, Li F, Cao J. Pathogenic mechanism of miR-21 in autoimmune lymphoid hyperplasia syndrome. *Oncol Lett*. 2017;13(6):4734-4740
89. Yang X, Pang YY, He RQ, et al. Diagnostic value of strand-specific miRNA-101-3p and miRNA-101-5p for hepatocellular carcinoma and a bioinformatic analysis of their possible mechanism of action. *FEBS Open Bio*. 2018;8(1):64-84
90. Liu Y, Liu Q. MicroRNAs as regulatory elements in psoriasis. *Open Med*. 2016;11(1):336-340
91. Tang Y, Luo X, Cui H, et al. MicroRNA-146a contributes to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signaling proteins. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):1065-1075
92. Honda N, Jinnin M, Kajihara I, et al. TGF- β -Mediated Downregulation of MicroRNA-196a Contributes to the Constitutive Upregulated Type I Collagen Expression in Scleroderma Dermal Fibroblasts. *J Immunol*. 2012;188(7):3323-3331
93. St. John J, Vedak P, Garza-Mayers AC, Hoang MP, Nigwekar SU, Kroshinsky D. Location

- of skin lesions in Henoch-Schönlein purpura and its association with significant renal involvement. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):115-120
94. Marrone, A. K. et al. MicroRNA-17~92 is required for nephrogenesis and renal function. *J. Am. Soc. Nephrol.* 25, 1440–1452 (2014)
 95. Hennino MF, Buob D, Van Der Hauwaert C, et al. MiR-21-5p renal expression is associated with fibrosis and renal survival in patients with IgA nephropathy. *Sci Rep.* 2016;6(June):1-9
 96. Min QH, Chen XM, Zou YQ, et al. Differential expression of urinary exosomal microRNAs in IgA nephropathy. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(2):1-9
 97. Li BH, Zhou JS, Ye F, et al. Reduced miR-100 expression in cervical cancer and precursors and its carcinogenic effect through targeting PLK1 protein. *Eur J Cancer.* 2011;47(14):2166-2174
 98. Kurowska-Stolarska M, Alivernini S, Ballantine LE, Asquith DL, Millar NL, Gilchrist DS, Reilly J, Ierna M, Fraser AR, Stolarski B, McSharry C, Hueber AJ, Baxter D, Hunter J, Gay S, Liew FY, McInnes IB (2011) MicroRNA-155 as a proinflammatory regulator in
 99. Van Craenenbroeck AH, Van Craenenbroeck EM, Van Ackeren K, et al. Impaired vascular function contributes to exercise intolerance in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(12):2064-2072
 100. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, Chang JM, Choi HY, Campbell KN, Kim K, Reiser J and Mundel P: The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 14: 9
 101. Neudecker V, Haneklaus M, Jensen O, et al. Myeloid-derived miR-223 regulates intestinal inflammation via repression of the NLRP3 inflammasome. *J Exp Med.* 2017;214(6):1737-1752
 102. Di Pietro C, De Giorgi L, Cosorich I, Sorini C, Fedeli M, Falcone M. MicroRNA-133b Regulation of Th-POK Expression and Dendritic Cell Signals Affect NKT17 Cell Differentiation in the Thymus. *J Immunol.* 2016;197(8):3271-3280
 103. Chen JY, Mao JH. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management. *World J Pediatr.* 2014;11(1):29-34
 104. García-Porrúa C, Calviño MC, Llorca J, Couselo JM, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children and adults: Clinical differences in a defined population. *Semin*

- Arthritis Rheum. 2002;32(3):149-156
105. Gardner-Medwin JMM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet*. 2002;360(9341):1197-1202
 106. Daskalaki C, Skiadopoulos G. Accepted. *J Financ Stab*. 2016;0(0):000
 107. Chang WL, Yang YH, Lin YT, Chiang BL. Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: A review of 261 patients. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2004;93(11):1427-1431
 108. Yang YH, Hung CF, Hsu CR, et al. A nationwide survey on epidemiological characteristics of childhood Henoch-Schönlein purpura in Taiwan. *Rheumatology*. 2005;44(5):618-622
 109. Hwang HH, Lim IS, Choi BS, Yi DY. Analysis of seasonal tendencies in pediatric Henoch-Schönlein purpura and comparison with outbreak of infectious diseases. *Med (United States)*. 2018;97(36)
 110. Kalman S, Aydın H, Sarıcı S. Henoch-Schönlein Purpuralı Çocuklarda Renal Tutulum. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2003;25 (3):123-8
 111. Lee YH, Kim YB, Koo JW, Chung J-Y. Henoch-Schonlein Purpura in children hospitalized at a tertiary hospital during 2004-2015 in Korea: Epidemiology and clinical management. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*. 2016;19 (3):175-85
 112. Dönmez O, Yıldırım NS, Durmaz O. Henoch Schonlein Purpuralı 137 olgunun 10 yıllık retrospektif değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri Dergisi*, 2011; 9:63-7.
 113. Cakir M, Orhan F, Mungan I, Sonmez FM, Aslan Y, Kalyoncu M, et al. Henoch-Schönlein purpura in north-eastern Turkey. *Annals of Tropical Paediatrics*. 2006;26 (1):59-65
 114. Chen O, Zhu XB, Ren P, Wang YB, Sun R, Wei DE. Henoch Schonlein Purpura in children: Clinical analysis of 120 cases. *Afr Health Sci*. 2013;13(1):94-99
 115. Trapani S, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F, De Martino M. Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2005;35 (3)
 116. Saulsbury FT. Henoch Schönlein purpura in children: report of 100 patients and review of the literature. *Medicine* 1999; 78:395-409
 117. Pohl M. Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2014;30(2):245-252
 118. Calvino MC, Llorca J, García-porrúa C, Fernandez-Iglesias JL, Rodriguez-Ledo P,

- Gonzalez-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine*. 2001;80 (5):27990
119. Wang X, Zhu Y, Gao L, Wei S, Zhen Y, Ma Q. Henoch-Schönlein purpura with joint involvement: Analysis of 71 cases. *Pediatr Rheumatol*. 2016;14 (1):20
 120. Karadağ ŞG, Tanatar A, Sönmez HE, Çakmak F, Kıyak A, Yavuz S, et al. The clinical spectrum of Henoch–Schönlein purpura in children: a single-center study. *Clin Rheumatol*. 2019;1-8
 121. Chen SY, Kong MS. Gastrointestinal Manifestations and Complications of Henoch-Schönlein Purpura. *Chang Gung Med J*. 2004;27(3):175-181
 122. Acar BÇ, Arıkan Y, Arıkan Fİ, Dallar Y. Çocukluk çağında Henoch Schönlein purpurası tanısı ile izlenen 168 olgunun sistem tutulumlarının değerlendirilmesi. *Ege Tıp Dergisi* 2010; 49:7-12
 123. Connolly B, O’Halpin D. Sonographic evaluation of the abdomen in HenochSchonlein purpura. *Clin Radiol*. 1994;49 (5):320-3
 124. Shim JO, Han K, Park S, Kim G-H, Ko JS, Chung J-Y. Ten-year nationwide population-based survey on the characteristics of children with HenochSchönlein purpura in Korea. *J Korean Med Sci*, 2018;33 (25)
 125. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Hölttä T, et al. Clinical course of extrarenal symptoms in Henoch–Schönlein purpura: a 6month prospective study. *Arch Dis Child*. 2010;95 (11):8716
 126. Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schonlein purpura: A multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney Int*. 1998;53(6):1755-1759
 127. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, et al. Clinical course of extrarenal symptoms in Henoch-Schönlein purpura: A 6-month prospective study. *Arch Dis Child*. 2010;95(11):871-876
 128. Liu A, Zhang H. Detection of antiphospholipid antibody in children with Henoch-Schönlein purpura and central nervous system involvement. *Pediatr Neurol*. 2012;47 (3):167-70
 129. Chartapisak W, Opastirakul S, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schonlein Purpura (HSP). *Cochrane Database Syst Rev* 2009: Cd005128
 130. Shim JO, Han K, Park S, Kim GH, Ko JS, Chung JY. Ten-year nationwide population-based

- survey on the characteristics of children with Henoch-Schönlein Purpura in Korea. *J Korean Med Sci.* 2018;33(25):1-10
131. Fotis L, Tuttle P V., Baszis KW, Pepmueller PH, Moore TL, White AJ. Azathioprine therapy for steroid-resistant Henoch-Schönlein purpura: A report of 6 cases. *Pediatr Rheumatol.* 2016;14(1)
 132. Qu Z, Li W, Fu B. Review Article MicroRNAs in Autoimmune Diseases. 2014;2014
 133. Liston A, Lu LF, O'Carroll D, Tarakhovsky A, Rudensky AY. Dicer-dependent microRNA pathway safeguards regulatory T cell function. *J Exp Med.* 2008;205(9):1993-2004
 134. Dunaeva M, Blom J, Thurlings R, Pruijn GJM. Circulating serum miR-223-3p and miR-16-5p as possible biomarkers of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2018;193(3):376-385
 135. . Liang Y, Zhao G, Tang L et al. MiR-100-3p and miR-877-3p regulate overproduction of IL-8 and IL-1b in mesangial cells activated by secretory IgA from IgA nephropathy patients. *Exp Cell Res,* 2016; 347: 312–321
 136. Liang Y, Zhang J, Zhou Y, Xing G, Zhao G, Liu Z. Proliferation and Cytokine Production of Human Mesangial Cells Stimulated by Secretory IgA Isolated from Patients with IgA Nephropathy. *Cell Physiol Biochem.* 2015;36(5):1793-1808
 137. Comincini S, Manai F, Meazza C, et al. Identification of autophagy-related genes and their regulatory miRNAs associated with celiac disease in children. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2) :2-5
 138. Xiao B, Wang LN, Li W, et al. Plasma microRNA panel is a novel biomarker for focal segmental glomerulosclerosis and associated with podocyte apoptosis. *Cell Death Dis.* 2018;9(5):24-25
 139. Kaucsár T, Révész C, Godó M, et al. Activation of the miR-17 family and miR-21 during murine kidney ischemia-reperfusion injury. *Nucleic Acid Ther.* 2013;23(5):344-354
 140. Szeto CC, Li PKT. MicroRNAs in IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(5):249-256
 141. Wang S, Wan X, Ruan Q. The microRNA-21 in autoimmune diseases. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6):12-13
 142. Punga AR, Andersson M, Alimohammadi M, Punga T. Disease specific signature of circulating miR-150-5p and miR-21-5p in myasthenia gravis patients. *J Neurol Sci.* 2015;356(1-2):90-96

143. Bao H, Hu S, Zhang C, et al. Inhibition of miRNA-21 prevents fibrogenic activation in podocytes and tubular cells in IgA nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;444(4):455-460
144. . Chau, B. N. et al. MicroRNA-21 promotes fibrosis of the kidney by silencing metabolic pathways. *Sci Transl Med* 4, 121ra18 (2012)
145. Li X, Pan X, Fu X, Yang Y, Chen J, Lin W. MicroRNA-26a: An emerging regulator of renal biology and disease. *Kidney Blood Press Res.* 2019;44(3):287-297
146. Ichii O, Otsuka-Kanazawa S, Horino T, et al. Decreased miR-26a expression correlates with the progression of podocyte injury in autoimmune glomerulonephritis. *PLoS One.* 2014;9(10):1-12
147. Pühr M, Hoefer J, Schäfer G, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition leads to docetaxel resistance in prostate cancer and is mediated by reduced expression of miR-200c and miR-205. *Am J Pathol.* 2012;181(6):2188-2201
148. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Fakultas Psikologi Dan Sosial Budaya Universitas Islam Indonesia Yogyakarta. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(3):178-196
149. Cheng S, Zhu CH, Zhang AH, Huang SM. MiR-29b expression is altered in crescent formation of HSPN and accelerates Ang II-induced mesangial cell activation. *World J Pediatr.* 2019;(Ang II)
150. Wang C, Gu S, Cao H, et al. MiR-877-3p targets Smad7 and is associated with myofibroblast differentiation and bleomycin-induced lung fibrosis. *Sci Rep.* 2016;6(July):1-11
151. Amarilyo G, Pillar N, Ben-Zvi I, et al. Analysis of microRNAs in familial Mediterranean fever. Ahmad A, ed. *PLoS One.* 2018;13(5):e0197829
152. Serino, G., Sallustio, F., Cox, S. N., Pesce, F. & Schena, F. P. Abnormal miR-148b expression promotes aberrant glycosylation of IgA1 in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 23, 814–824 (2012)
153. Serino G, Sallustio F, Curci C, et al. Role of let-7b in the regulation of N-acetylgalactosaminyltransferase 2 in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(7):1132-1139
154. Serino G, Pesce F, Sallustio F, et al. In a retrospective international study, circulating MIR-148b and let-7b were found to be serum markers for detecting primary IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2016;89(3):683-692

155. Wang G, Kwan BCH, Lai FMM, Chow KM, Li PKT, Szeto CC. Elevated levels of miR-146a and miR-155 in kidney biopsy and urine from patients with IgA nephropathy. *Dis Markers*. 2011;30(4):171-179
156. Yang X, Wang X, Nie F, et al. MiR-135 family members mediate podocyte injury through the activation of Wnt/ β -catenin signaling. *Int J Mol Med*. 2015;36(3):669-677
157. Zhou B, Wang S, Mayr C, Bartel DP, Lodish HF. miR-150, a microRNA expressed in mature B and T cells, blocks early B cell development when expressed prematurely. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(17):7080-5
158. Gubern C, Camões S, Ballesteros I, et al. MiRNA expression is modulated over time after focal ischaemia: Up-regulation of miR-347 promotes neuronal apoptosis. *FEBS J*. 2013;280(23):6233-6246
159. Jurčić V, Bolha L, Matjašič A, et al. Association between histopathological changes and expression of selected microRNAs in skin of adult patients with IgA vasculitis. *Histopathology*. 2019