



**BEZMİÂLEM**  
VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
1845

T.C.

**BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GLOMERÜLER HASTALIKLARDA BÖBREK BİYOPSİLERİNDEKİ MAST  
HÜCRE İNFİLTRASYONUNUN KLİNİK PROGRESYONLA İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Tuba ÖZTOPRAK**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ömer Celal ELÇİOĞLU**

**İSTANBUL-Şubat 2025**



**BEZMİÂLEM**  
VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
1845

T.C.

**BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GLOMERÜLER HASTALIKLARDA BÖBREK BİYOPSİLERİNDEKİ MAST  
HÜCRE İNFİLTRASYONUNUN KLİNİK PROGRESYONLA İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Tuba ÖZTOPRAK**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ömer Celal ELÇİOĞLU**

**İSTANBUL-Şubat 2025**

**Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Birimi  
tarafından 20240612 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Tuba ÖZTOPRAK, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Glomerüler Hastalıklarda Böbrek Biyopsilerindeki Mast Hücre İnfiltrasyonunun Klinik Progresyonla İlişkisi” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

**Tez Danışmanı :**

**Doç. Dr. Ömer Celal ELÇİOĞLU**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Jüri Üyeleri :**

**Prof. Dr. Meltem GÜRSU**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Uzm. Dr. Ganime Çoban**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Teslim Tarihi : 21.02.2025**

**Savunma Tarihi : 21.02.2025**

## BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum ‘‘Glomerüler Hastalıklarda Böbrek Biyopsilerindeki Mast Hücre İnfiltasyonu'nun Klinik Progresyonla İlişkisi’’ başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Doç. Dr. Ömer Celal Elçioğlu'nun sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdaki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

**Dr. Tuba ÖZTOPRAK**

## TEŞEKKÜR

Öncelikle asistanlık eğitimim boyunca bilgi birikimi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım, bizi her zaman her koşulda çalışmak ve öğrenmek için motive eden; çalışkanlığı, hasta yaklaşımı ve etik değerleri ile kendime örnek aldığım, birlikte çalışmaktan onur duyduğum tez hocam Doç. Dr. Ömer Celal Elçioğlu'na ve değerli Prof. Dr. Meltem Gürsu hocama teşekkürlerimi sunarım.

İyi hekim olabilmenin yanı sıra hayata ve insan olmaya dair çok şey öğrendiğim, mesleğime bakış açımı daha anlamlı bir noktaya taşımamda yol gösteren, en zorlandığım günlerde bile birlikte çalışabilmekten onur ve mutluluk duyduğum Prof. Dr. Güven Çetin hocama, yine asistanlık eğitimime büyük katkıları olan sayın hocalarım Prof. Dr. Cumali Karatoprak, Prof. Dr. Hacı Mehmet Türk, Prof. Dr. Mesut Şeker, Prof. Dr. Ertuğrul Taşan, Prof. Dr. Özcan Karaman, Prof. Dr. Mehmet Zorlu, Doç. Dr. Melih Şimşek ve Uzm. Dr. Abdüsselam Şekerci'ye içten teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım, tüm koşullarda desteklerini esirgemeyen, bu süreçte bana ablalık yapan Uzm Dr. Şerife Değirmecioğlu Tosun'a ve Uzm. Dr. Zahide Şencan'a ve kendisinden çok fazla şey öğrendiğim Uzm. Dr. Şafak Mirioğlu'na teşekkür ederim.

Asistanlık serüvenimi güzelleştiren, beraber gülüp beraber ağladığım, onlar olmasa dört yıllık sürecin nasıl geçeceğini düşündüğüm ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili arkadaşlarım Dr. Arzu Valiyeva, Dr. Sevde Sağlam, Dr. Elif Avşar Ataberk, Dr. Elvin Zeynalov, Dr. Diana Carolina Demirtaş, Dr. Ömer Cihat Altay ve Dr. Harika Shundo,'ya teşekkür ederim. Beraber çalıştığım, üzerimde hakkı bulunan İç Hastalıkları ve diğer branşlardan birlikte çalıştığım tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Ayrıca tez çalışmam üzerinde çok fazla emeği olan değerli Uzm. Dr. Ganime Çoban hocama teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlığımın başından beri bana en büyük desteği veren, her zaman yanımda olan, hayatımı olabilecek en güzel şekilde kolaylaştıran sevgili anne babam, abim Talha ve kardeşim Rana'ya maddi manevi tüm destekleri için teşekkürlerimi sunuyorum.

# **İÇİNDEKİLER**

**BEYAN FORMU**

**TEŞEKKÜR**

**İÇİNDEKİLER**

**KISALTMALAR**

**TABLolar LİSTESİ**

**ŞEKİLLER LİSTESİ**

**ÖZET**

**SUMMARY**

## **1. GİRİŞ VE AMAÇ**

## **2. GENEL BİLGİLER**

2.1 Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1 Tanımı ve değerlendirilmesi

2.1.2 Evreleme

2.1.3. Epidemiyoloji

2.1.4. Etiyoloji

2.1.5. Tarama ve korunma

2.1.6. Prognoz

2.2.1 Glomerüler yapı

2.2.2. Glomerüler hastalıkların tanımı ve patofizyolojisi

2.2.3. Glomerüler hastalıkların epidemiyolojisi

- 2.2.4. Glomerüler hastalıkların tanısı ve sınıflandırılması
- 2.2.5. Glomerüler hastalıkların histopatolojisi
- 2.2.6. Glomerüler hastalıkların klinik manifestasyonları
  - 2.2.6.1. Klinik tanımlamalar
- 2.2.7. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi
  - 2.2.7.1. Proteinüri
  - 2.2.7.2. GFH
- 2.2.8. Prognoz ölçütleri
  - 2.2.8.1. Tam remisyon, son dönem böbrek yetmezliği, mortalite
  - 2.2.8.2. Proteinürideki değişiklikler
  - 2.2.8.3. Böbrek fonksiyonundaki değişiklikler
  - 2.2.8.4. Geri dönüşün olmadığı son nokta
  - 2.2.8.5. Glomerüler hastalıkların komplikasyonlarının takibi
- 2.3 Mast Hücreleri
  - 2.3.1 Genel bilgiler
  - 2.3.2 Mast hücre fonksiyonları ve mediyatörleri
  - 2.3.4. Mast hücrelerinin alt tipleri ve tespit edilmesi
  - 2.3.5 Mast hücrelerinin böbrekle ilişkisi

### **3. MATERYAL VE METOT**

- 3.1. Araştırmanın türü
- 3.2. Olgu seçimi
  - 3.2.1. Dahil edilme kriterleri
  - 3.2.2. Dışlama kriterleri
- 3.3. Araştırmanın uygulanması ve veri toplama gereçleri
- 3.4. Mast hücrelerinin immünohistokimyasal incelenmesi
- 3.5 Mast hücrelerinin immünohistokimyasal değerlendirilmesi
- 3.6 İstatistiksel analiz

### **4. BULGULAR**

- 4.1. Araştırma evreninin özellikleri
- 4.2 Demografik ve klinik veriler
- 4.3 Laboratuvar verileri ve ilaç kullanımı
- 4.4 Patoloji verileri

## 5.TARTIŞMA

## 6.SONUÇ

## 7.KAYNAKLAR

## 8. EKLER

### 8.1 Bilimsel Araştırma Projeleri(BAP) Kararına İlişkin Belgeler

## KISALTMALAR

ABD Amerika Birleşik Devletleri

ALT Alanin aminotransferaz

ANCA Anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar

Anti-GBM Anti-glomerüler bazal membran antikorları

DHPKKB Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerleri

DM Diabetes Mellitus

EM Elektron mikroskopi

ESH Eritrosit sedimentasyon hızı

FSGS Fokal segmental glomerüloskleroz

GBM Glomerüler bazal membran

GFH Glomerüler filtrasyon hızı

GN Glomerülonefrit

HD Hemodiyaliz

HİGN Hızlı ilerleyen glomerülonefrit

HT Hipertansiyon

IgAN İmmunglobülin A nefriti

IM Işık mikroskopi

İF İmmunfloresan

İKH İskemik kalp hastalığı

İS İmmunsupresif

KB Kan basıncı

KBH Kronik böbrek hasarı

KDIGO Kidney Disease: Improving Global Outcomes

KKB Kalsiyum kanal blokerleri

MMF Mikofenolat mofetil

MN Membranöz nefropati

PTH Paratiroid hormon

RRT Renal replasman tedavisi

SDBH Son dönem böbrek hastalığı

TİN Tübülointerstisyel nefrit

TND Türk Nefroloji Derneği

VKİ Vücut kütle indeksi

## TABLULAR LİSTESİ

**Tablo 2.1:** Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri

**Tablo 2.2:** Kronik böbrek hastalığında risk faktörleri

**Tablo 2.3:** Kronik böbrek hastalığında GFH kategorileri

**Tablo 2.4:** Kronik böbrek hastalığında albuminüri kategorileri

**Tablo 2.5:** Kronik böbrek hastalığında GFH kategorileri

**Tablo 2.6:** Primer glomerülonefritler

**Tablo 2.7:** Sekonder glomerülonefritler

**Tablo 2.8:** Patolojik sınıflama

**Tablo 3.1** İHK belirteçlerin özellikleri

**Tablo 4.1** Toplam hasta grubunun ve tanı alt gruplarının yaş, cinsiyet, tanı anındaki fizik muayene bulguları ve sigara kullanım durumları

**Tablo 4.2** Toplam hasta grubunda ve tanı alt gruplarında komorbid hastalıkların dağılımı.

**Tablo 4.3** Toplam hasta grubu ve alt gruplarında laboratuvar bulguları.

**Tablo 4.4** Toplam hasta grubu ve tanı alt gruplarında hastaların kullandıkları ilaçların dağılımı.

**Tablo 4.5** Tüm hastalık gruplarında tanı anındaki proteinüri miktarı(gr).

**Tablo 4.6** İmmünespresif tedavi verilme durumu ve immünespresif olarak kullanılan ajanlar.

**Tablo 4.8** Tüm alt gruplarda patoloji verilerinin karşılaştırılması.

**Tablo 4.9** Toplam grup ile triptaz, kimaz ve CD117'nin değişken parametrelerle korelasyonu.

**Tablo 4.11.** Nefrotik proteinüri olanlarda mast hücre ve değişkenlerin korelasyonu.

**Tablo 4.12** Sadece eGFR düşüşü olan hastalarda mast hücre ve değişkenlerin korelasyonu



## ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil 2.1:** GFH ve albüminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı prognozu

**Şekil 2.2:** Glomerüler anatomi

**Şekil 4.1:** Çalışmaya dahil edilen/dışlanan böbrek biyopsileri akış şeması.

**Şekil 4.2** İmmüsupresyon verilen hastalarda yanıt değerlendirmesi

**Şekil 4.3a** Triptaz (x100)

**Şekil 4.3b** Triptaz(x200)

**Şekil 4.4a** Kimaz(x100)

**Şekil 4.4b** Kimaz(x200)

**Şekil 4.5a** CD117(x100)

**Şekil 4.5b** CD117(x200)

**Şekil 4.3** Tüm hastalarda mast hücre belirteçlerinin skleroz ile korelasyonu

**Şekil 4.4** Primer glomerülonefritlerde mast hücre belirteçlerinin skleroz ile korelasyonu

**Şekil 4.5** FSGS hastalarında mast hücre biyobelirteçlerinin skleroz ile korelasyonu

**Şekil 4.6** IgAN hastalarında mast hücre biyobelirteçlerinin skleroz ile korelasyonu

**Şekil 4.7** MN hastalarında mast hücre biyobelirteçlerinin skleroz ile korelasyonu

**Şekil 4.8** Kresentik GN hastalarında mast hücre biyobelirteçlerinin skleroz ile korelasyonu

**Şekil 4.9** DNP hastalarında mast hücre biyobelirteçlerinin skleroz ile Korelasyonu



## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Glomerüler hastalıklar nefroloji pratiğinde önemli bir yere sahip olup tüm dünyada son dönem böbrek hastalığı nedenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır(1) Diyabet ve hipertansiyon gibi başlıca kronik böbrek hastalığı nedenlerinin aksine, sıklıkla gençleri etkilemekte ve çoğu yaşam boyu kronik böbrek hastalığı yükü taşımaktadır. Spesifik klinik bulguları olmaması ve asemptomatik hastalıktan son dönem böbrek yetmezliğine kadar uzanan tabloya neden olabildikleri için potansiyel tanı olarak her zaman akılda tutulması gerekmektedir(2) Tanı konulmasında birkaç hastalık grubu haricinde esas olan böbrek biyopsisi yapılmasıdır(3) Çalışmalar glomerülofritlerin(GN) çoğunlukla immünolojik mekanizmalardan kaynaklandığını ve inflamatuvar hücrelerin böbrek dokusunda artmış olduğunu göstermektedir(4) Mast hücreleri de insan GN'sinde artmış sayılarda gözlemlenmiş olsa da, böbreğe sızan çok sayıda farklı inflamatuvar hücre görüldüğünden, hastalığa katılımlarını değerlendirmek zordur(5) Biz bu çalışmamızda glomerüler hastalık tanısı almış hastaların böbrek biyopsilerinde mast hücre infiltrasyonunun derecesiyle hastaların klinik progresyonu arasındaki ilişkinin incelenmesini amaçladık.

**Materyal ve Metot:** Bezmialem Vakıf Üniversitesi SUAM Nefroloji kliniğinde 2015-2024 yılları arasında glomerüler hastalık ile takip edilen hastaların hastane bilgi yönetim sistemi aracılığıyla klinik takip verileri ve böbrek biyopsi verileri incelenerek kaydedildi. Patoloji arşivinden hastaların böbrek biyopsi dokularına ulaşılarak retrospektif olarak mast hücre varlığı immünohistokimyasal yöntemlerle değerlendirildi ve klinik parametrelerle ilişkisi incelendi.

**Bulgular:** Ocak 2015- Ocak 2024 arasında biyopsi yapılan 447 hastanın 145'i çalışmaya dahil edildi ve böbrek biyopsi dokuları triptaz, kimaz ve CD117/c-kit monoklonal antikoları ile boyanarak değerlendirildi. Farklı hastalık gruplarından 145 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 81'i(%55,9) kadın, 64'ü(%44,1) erkek olup tanı anındaki yaş ortalaması 46.1(±15,1) yıl idi. Hastaların patolojik tanısı 47 hastada

IgAN, 41 hastada FSGS, 21 hastada MN, 8 hastada DNP ve 14 hastada kresentik GN, 14 hastada TIN idi. Hastaların %55,9'u kadın (n=81), %44,1'i erkek (n=64) olarak belirlendi. Cinsiyet dağılımının tanı grupları arasında anlamlı bir fark göstermediği görüldü. Yaş açısından gruplar arasında anlamlı fark görüldü. Ortalama takip süresi  $43,8 \pm 25,5$  aydı. En genç hasta grubu IgA nefropatisi (IgAN) iken en yaşlı grup diyabetik nefropati(DNP) bulundu. Kreatinin, tahmini GFH(tGFH), proteinüri ve hematüri ile hastalık grupları arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptandı. En yüksek üre, kreatinin düzeyleri kresentik GN ve DNP gruplarında saptandı. Hastaların %53,1'ine immunsupresif(İS) tedavi verildiği görüldü. Tedavi verilen hastaların %24'ünde tam yanıt, %49'unda parsiyel yanıt varken %27'sinde yanıt yoktu. İS tedavi yanıtı ile mast hücre grupları arasında ilişki saptanmadı. Tüm MH belirteçleriyle global skleroz arasında pozitif korelasyon görüldü, bu ilişki kimaz alt tipinde triptaz ve CD117/c-kite kıyasla daha güçlü saptandı. Yine tüm belirteçlerle tGFH arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı, bu ilişki de kimaz alt grubunda daha güçlü tespit edildi. Proteinüri ile mast hücre arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı.

**Sonuç:** Bulgularımız, mast hücre infiltrasyonunun glomerüler skleroz ve böbrek fonksiyon kaybı ile anlamlı bir ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur. MH'lerden salınan proinflamatuvar ve fibrojenik faktörlerin etkisinin analiz edilmesi, alt gruplar için daha ayrıntılı çalışmalar yapılması patogenezin daha net anlaşılmasına yardımcı olabilir. Bu çalışma mast hücrelerinin glomerüler skleroz ve böbrek fonksiyon kaybındaki rolüne dair literatüre katkıda bulunmaktadır fakat klinik sonuçlarla ilişkisinin kesin olarak ortaya koyulması için daha geniş hasta grubunda, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Bezmialem, vakıf, üniversite, primer, glomerüler, hastalıklar, glomerüonefrit, IgA, nefropatisi, fokal, segmental, glomerüloskleroz, membranöz, nefropati, diyabetik, nefropati, mast hücresi, fibrozis, progresyon

## SUMMARY

**Introduction :** Glomerular diseases hold a significant place in nephrology practice and rank third among the causes of end-stage kidney disease worldwide.(1) Unlike major chronic kidney disease (CKD) etiologies such as diabetes and hypertension, glomerular diseases frequently affect younger individuals and often result in a lifelong burden of chronic kidney disease. Due to the absence of specific clinical findings and their ability to manifest as a spectrum ranging from asymptomatic disease to end-stage renal failure, these conditions should always be considered as potential diagnoses(2) Apart from a few disease groups, renal biopsy remains the gold standard for diagnosis(3). Studies have demonstrated that glomerulonephritis (GN) is primarily driven by immunological mechanisms, with an increased presence of inflammatory cells in renal tissue(4). Although mast cells have been observed in increased numbers in human GN, evaluating their contribution to the disease is challenging due to the infiltration of various other inflammatory cell types.(5) This study aims to investigate the relationship between the degree of mast cell infiltration in kidney biopsies of patients diagnosed with glomerular disease and their clinical progression.

**Materials and Methods:** The clinical follow-up data and renal biopsy results of patients diagnosed with glomerular disease and monitored at Bezmialem Vakif University SUAM Nephrology Clinic between 2015 and 2024 were retrospectively analyzed using the hospital information management system. Histopathological samples of renal biopsy tissues were retrieved from the pathology archive, and mast cell infiltration was evaluated using immunohistochemical methods. The relationship between mast cell infiltration and clinical parameters was then examined.

**Results:** Between January 2015 and January 2024, renal biopsies were performed on 447 patients, of whom 145 were included in this study. Renal biopsy tissues were analyzed by immunohistochemical staining using monoclonal antibodies for tryptase, chymase, and CD117/c-kit. A total of 145 patients from different disease groups we

included. The study cohort comprised 81 (55.9%) female and 64 (44.1%) male patients, with a mean age at diagnosis of  $46.1 \pm 15.1$  years. The pathological diagnoses included IgA nephropathy (IgAN) in 47 patients, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in 41 patients, membranous nephropathy (MN) in 21 patients, diabetic nephropathy (DNP) in 8 patients, crescentic GN in 14 patients, and tubulointerstitial nephritis (TIN) in 14 patients. The gender distribution did not show a statistically significant difference between disease groups, whereas a significant difference was observed in age distribution. The mean follow-up duration was  $43.8 \pm 25.5$  months. The youngest patient group was IgAN, whereas the oldest was DNP. Statistically significant differences were found between disease groups in terms of creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), proteinuria, and hematuria. The highest urea and creatinine levels were observed in the crescentic GN and DNP groups. Immunosuppressive (IS) treatment was administered to 53.1% of the patients. Among those receiving IS therapy, 24% achieved complete response, 49% had partial response, while 27% showed no response. No significant association was found between IS therapy response and mast cell subgroups. A positive correlation was observed between all mast cell markers and global sclerosis, with this relationship being stronger in the chymase subgroup compared to tryptase and CD117/c-kit. Furthermore, a significant negative correlation was detected between all mast cell markers and eGFR, with the strongest association in the chymase subgroup. However, no significant correlation was found between mast cell infiltration and proteinuria.

**Conclusion:** Our findings demonstrate a significant association between mast cell infiltration, glomerular sclerosis, and renal function decline. Further studies are needed to analyze the impact of pro-inflammatory and fibrogenic factors secreted by mast cells to elucidate their role in disease pathogenesis. This study contributes to the literature by highlighting the potential role of mast cells in glomerular sclerosis and renal function decline. However, to establish definitive clinical correlations, larger multicenter studies with extended follow-up periods are warranted.

Keywords: Bezmialem, foundation, university, primary, glomerular diseases, glomerulonephritis, IgA nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis, membranous nephropathy, diabetic nephropathy, mast cells, fibrosis, progression

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Glomerülonefritler(GN), böbreğin nefronlarının glomerüler kısmında hasarla karakterize, çeşitli immün aracılı hastalıklardır(6). Birbirinden farklı etiyolojileri, klinik prezentasyonları, laboratuvar bulguları ve sonlanımı mevcuttur(7). Uygun şekilde tedavi edilmedikleri takdirde akut glomerülonefritler, kronik böbrek hastalığına ve böbrek replasman tedavisi gerektiren geri döndürülemez böbrek yetmezliğine yol açabilirler(8). Tüm dünyada son dönem böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenlerinden birisi olan glomerülonefritler, ülkemizde de hemodiyaliz bağımlı böbrek yetersizlikleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Diyabet(DM) ve hipertansiyon(HT) gibi başlıca kronik böbrek hastalığı nedenlerinin aksine, sıklıkla gençleri etkilemektedir(2). Histopatolojik olarak tanı konulabilmesi için bazı durumlar dışında böbrek biyopsisi yapılması şarttır(9). Glomerülonefritlerin patogenezi karmaşık olmakla birlikte tam olarak anlaşılammıştır(10). Glomerüler inflamasyona aracılık eden hücrelerin sebep olan faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir. Deneysel ve insan glomerülonefrit çalışmaları, mast hücrelerinin sayısı ile hasarın şiddeti arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermiştir(11-14). Mast hücreler insan glomerülonefritlerinde artmış sayılarda gözlemlenmiş olsa da, böbreğe sızan bir dizi başka inflamatuvar hücre görüldüğünden, hastalığa katılımlarını değerlendirmek zordur(15). Bu hücrelerin çeşitli böbrek hastalıklarının patogenezindeki rolü konusunda çelişkili raporlar bulunmaktadır(16). Histolojik çalışmalar mast hücresi infiltrasyonu ile böbrek hasarının gelişimi arasında zamansal bir ilişki olduğunu öne sürse de, işlevsel bir ilişkiyi kanıtlamak için in vivo çalışmalara ihtiyaç vardır(17). Çalışmamızda Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde böbrek biyopsisi ile primer veya sekonder glomerülonefrit tanısı almış hastaların böbrek biyopsilerindeki mast hücre infiltrasyonun derecesiyle hastalığın progresyonu arasındaki ilişkinin incelenmesini amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Kronik Böbrek Hastalığı

#### 2.1.1 Tanımı ve değerlendirilmesi

Kronik böbrek hastalığı(KBH), 3 ay veya daha uzun süredir mevcut olan ve sağlık açısından etkileri olan böbrek yapısı veya işlevindeki anormallikler olarak tanımlanır. (18-22). KBH sık görülen, morbiditesi ve mortalitesi yüksek, erken tanı ve farkındalık oranı düşük, önlenebilen, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ve tüm dünyada büyük ekonomik yüke sebep olan bir hastalıktır. KBH bir halk sağlığı sorunudur(23, 24). Hem glomerüler filtrasyon hızında(GFH) azalma hem de albüminüride artış veya böbrek hasarının diğer belirteçleri genellikle sessizdir ve KBH riski taşıyan kişi veya sağlık hizmeti sağlayıcısı tarafından laboratuvar testleri yapılmadığı sürece fark edilmez. GFH'de azalma veya albüminüride artışın nedeni de belirgin olmayabilir(22).

Kronik böbrek hastalığının erken teşhisi, tedavilere daha erken başlanmasını sağladığından morbiditeyi azaltmak için önemlidir. KBH olan birey için tıbbi tedaviler mevcut olmasa veya belirtilmese bile, KBH teşhisinden sonra uygulanabilecek, önerilen yaşam tarzı değişiklikleri vardır.(25) Hastaların albüminüri ve GFH düzeyi bilgisi, özellikle KBH için tedaviye başlamanın ötesinde klinik kararları yönlendirmeye de yardımcı olur. KBH'ı saptamak için kan ve idrarda ilk testlerin yapılması önemlidir; ilk bulgular kreatinin/GFH veya albüminüri anormalliklerinin varlığını gösteriyorsa KBH varlığını doğrulayıcı testler yapılmalıdır(22).

Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO) 2024 KBH değerlendirme ve yönetimi kılavuzunda, böbrek hasar belirteçleri albüminüri, idrar sediment anormallikleri, tübüler fonksiyon kaybına bağlı elektrolit ve diğer bozuklukları, görüntüleme ile tespit edilen yapısal bozukluklar ve böbrek transplant öyküsü olarak değerlendirilmiştir. Azalmış böbrek fonksiyonu ise glomerüler filtrasyon hızının 60 ml/dk/1,73m<sup>2</sup> altında olması olarak tanımlanmıştır(26).

**Tablo 2.1** Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri(22).

<b>KBH Kriterleri( aşağıdakilerden herhangi birisi 3 aydan uzun süre varsa)</b>	
<b>Böbrek hasarı belirteçleri( bir veya daha fazlası)</b>	Albuminüri ( idrarda albümin >30 mg/24 saat, idrar albümin/kreatinin oranı>30 mg/gr Persistan hematüri İdrar sediment anormallikleri Tübüler bozukluklara bağlı elektrolit bozuklukları ve diğer anormallikler Histolojik olarak saptanmış anormallikler Görüntüleme ile saptanmış anormallikler Böbrek nakli öyküsü
<b>GFH azalması</b>	GFH< 60 ml/dk/1,73m <sup>2</sup> ( G3a-5)

GFH, Glomerüler Filtrasyon Hızı; KBH, Kronik Böbrek Hastalığı

KBH tespiti için hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalık varlığı en yüksek öncelikli durumlardır. Amerikan Diyabet Derneği ve KDIGO kılavuzları, diyabetli kişilerde KBH için yıllık tarama önermektedir(26). KBH taraması, Tip 2 diyabetes mellitus(DM) hastalarında tanı esnasında başlamalıdır çünkü KBH genellikle bu zamanda zaten belirgindir. Tip 1 DM için taramanın tanıdan 5 yıl sonra başlatılması önerilir. İkinci önemli grup yakın zamanda akut böbrek hasarı geçiren kişiler, özellikle birden fazla akut böbrek hasarı(ABH) atağı geçirenler ve GFH veya albüminüri ile KBH ile "kısmen teşhis edilmiş" ancak tam olarak evrelendirilemeyen kişilerdir. KBH testi için değerlendirilebilecek diğer gruplar Tablo 2.2'de gösterilmiştir. Bu liste kapsamlı değildir ve epidemiyolojik değerlendirmelerle değiştirilebilir.

**Tablo 2.2** Kronik böbrek hastalığında risk faktörleri(22).

<b>Başlık</b>	<b>Örnek durumlar</b>
<b>Genel Risk faktörleri</b>	HT, DM, ABH öyküsü Kardiyovasküler hastalık
<b>KBH prevelansının yüksek olduğu bölgeler de yaşayanlar</b>	KBH'nın endemik olduğu yerler APOL1 genetik varyantının prevelansının yüksek olduğu yerler Çevresel maruziyetler
<b>Genitoüriner bozukluklar</b>	Yapısal üriner trakt hastalığı Tekrarlayan böbrek taşı
<b>Multisistem hastalıklar/ kronik inflamatuvar hastalıklar</b>	Sistemik Lupus Eritematozus(SLE) Vaskülit HIV
<b>İatrojenik</b>	İlaç ilişkili nefrotoksisite ve radyasyon nefriti
<b>Aile öyküsü veya KBH ilişkili bilinen genetik varyant</b>	Sebebi bilinmeyen böbrek yetmezliği Genetik anormallikle ilişkili olarak tanımlanan böbrek hastalığı
<b>Gestasyonel durumlar</b>	Preterm doğum Preeklampsi/eklampsi
<b>KBH riskini arttıran mesleki maruziyet</b>	Kadmium, kurşun ve cıva maruziyeti Polisiklik karbonlar, pestisitler

### 2.1.2 Evreleme

KBH, KDIGO 2024 Klinik Pratik Kılavuzu'na göre nedene, glomerüler filtrasyon hızı kategorisine (G1-G5) ve albüminüri kategorisine (A1-A3) göre sınıflandırılır. Tablo 2.3 ve 2.4'te sınıflandırmalar gösterildi(22). Glomerüler filtrasyon hızı pratikte genellikle serum kreatinini ve mevcut birkaç denklemden yola çıkılarak hesaplanır bu hesaplama tahmini glomerüler filtrasyon hızı (tGFH) denir(27). Sistatin C mevcutsa, GFH kategorisi kreatinin ve sistatin C kombinasyonundan tahmin edilmelidir. Sınıflandırma sisteminin bu 3 bileşeni, KBH'lı kişilerin değerlendirilmesinde kritik öneme sahiptir ve şiddet ve riskin belirlenmesini sağlar(22).

**Tablo 2.3** Kronik böbrek hastalığında GFH kategorileri(22, 28)-KDIGO 2024.

GFH Kategorisi	GFH(ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )	Tanım
G1	>90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış*
G3a	45-59	Hafif-orta azalmış
G3b	30-44	Orta-ciddi azalmış
G4	15-29	Ciddi azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

GFH, Glomerüler Filtrasyon Hızı; \*Genç erişkin düzeyine gör

**Tablo 2.4:**Kronik böbrek hastalığında albuminüri kategorileri(22, 28)-KDIGO 2024.

Kategori	AER(mg/gün)	Tanım
A1	<30	Normal-hafif artmış
A2	30-300	Orta derecede artmış**
A3	>300	Ciddi derecede artmış***

AER, albumin excretion rate – albümin atılım hızı; GFH, glomerüler filtrasyon hızı.

\*\* Genç erişkin düzeyine göre – eski adıyla mikroalbuminüri \*\*\*Nefrotik sendrom dahil – eski adıyla makroalbuminüri

Klinik pratikte albüminüri, böbrek hasarını belirlemede en sık değerlendirilen belirteçtir. Albüminüri, makromoleküllere karşı artmış glomerüler geçirgenliği yansıtır(29). Albüminüri, sadece hasarın ciddiyetinin bir belirteci olduğu için değil, aynı zamanda albüminürinin kendisi böbrek hastalığının ilerlemesiyle güçlü bir şekilde ilişkili olduğu için hastalığın ciddiyetinin ek bir ifadesi olarak kabul edilir. Çok sayıda çalışmada böbrek fonksiyonundan bağımsız olarak albüminürinin olumsuz prognostik etkisi belirtilmiştir(30).

Kronik böbrek hastalığı evrelemesinin amacı, KBH'nin progresyonu ve komplikasyonları değerlendirmek amacıyla risk sınıflandırması yaparak hastalık yönetimine rehberlik etmektir. Risk sınıflandırması; uygun tedavi yaklaşımı, hastanın yakın izlemi , acil durumların tayini ve gerektiğinde hastayı nefroloji uzmanına sevk etmek için bir kılavuz olarak kullanılır(31). KDIGO kılavuzları, eGFR 30 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> 'nin altına düştüğünde (evre G4) ve/veya idrar albümin atılımı 24 saatte 300 mg'ın üzerine çıktığında (evre A3) KBH hastalarının bir nefroloji uzmanına yönlendirilmesini önermektedir(32).

### 2.1.2 Epidemiyoloji

KBH dünya genelinde en önemli sağlık sorunlarından biridir(33). Obezite ve DM gibi risk faktörlerindeki artışa bağlı olarak, KBH'den etkilenen hasta sayısı günden güne artış göstermektedir. Genel olarak KBH prevalansı %10-15 arasında değişmektedir(34). KBH 2017 yılında dünya çapında tahmini 843,6 milyon kişiyi etkilemiştir(35). Etkilenen hastaların büyük bir çoğunluğu hastalığın erken evrelerinde(evre I,II ) olan hastalardır(34). 2017'deki Küresel Hastalık Yüğü (GBD) çalışmasına göre 698 milyon kayıtlı KBH vakası ile yetişkin nüfusta tahmini küresel prevelans %9,1 olarak görülmektedir. Bunun %5'ini KBH G1 ile G2, %3,9'unu G3, %0,16'sını G4, %0,07'sini G5(diyaliz veya nakil hariç), %0,04'ünü diyaliz, %0,01'ini böbrek nakli oluşturuyordu. Bununla birlikte 100 çalışmanın metaanalizine dayanarak, küresel KBH prevalansı %13,4 olarak belirtilmektedir(36).

Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından 18 yaş ve üstü 10.748 kişiyle yapılan Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması'na(CREDIT) göre ülkemizde KBH farkındalığı %2'nin altındadır. CREDIT çalışmasına göre 2009 yılında yetişkin popülasyonda KBH prevalansı %15.7 olarak saptanmıştır(23). Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan hastalarda ölüm oranı düşmesine rağmen,(37) 2017' deki GBD çalışmasına göre KBH prevelansı kadınlarda erkeklerden 1,29 kat daha yüksektir. Ancak RRT ihtiyacı erkeklerde kadınlardan 1,47 kat daha yüksektir(38). Benzer şekilde CREDIT çalışmasına göre KBH kadınlarda %18.4 erkeklerde %12.8 oranla kadınlarda önemli ölçüde daha yaygın görülmüştür ve KBH prevalansı deneklerin yaşı arttıkça artmaktadır. GBD çalışmaları KBH'nin dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biri olarak ortaya çıktığını göstermiştir(39, 40).

### 2.1.3 Etiyoloji

Kronik böbrek hastalığının etiyolojisi multifaktöriyeldir ve birçok hastalık seyrinde ortaya çıkabilmektedir(1). Nedenin belirlenmesi genellikle standart klinik yöntemlerle (öykü ve muayene), KBH'nin nedenleri ve bunların sonuçları (yani GFR düzeyi ve hematüri, idrar albümini veya kistler gibi böbrek hasarının spesifik belirteçleri) hakkında bilgiyle ve daha ileri araştırmalarla sağlanır(22). Kötü kontrol edilen DM ve HT KBH'nin en yaygın nedenleridir(41). Türkiye'de hemodiyalize 2016

yılında yeni başlayan toplam hasta sayısı 8967'dir ve bu hastalarda en önde gelen etiyolojik faktör DM'dir(%38,5). Bunu sırasıyla hipertansiyon (%24,6), glomerülonefrit (%6,3), polikistik böbrek hastalığı (%4,2), ve diğer nedenler izlemektedir. Hastaların %16,8'inde primer hastalık belli değildir. Son yıllarda hızla artan DM ve HT sıklığının konsolide olduğu görülmektedir. Doğal olarak, yüksek oranda rastlanılan hipertansiyonun primer mi, yoksa altta yatan başka bir böbrek hastalığına sekonder mi olduğunu ortaya koymak kolay değildir(42).

#### **2.1.4. Tarama ve Korunma**

KDIGO'nun KBH'ta Erken Tespit ve Müdahale Tartışmaları Konferansı'nda genellikle asemptomatik olan risk altındaki kişilerde KBH'ın erken teşhisinin, muhtemelen faydalı olacağı sonucuna varmıştır(25). Bir tarama programı yeni tespit edilen KBH'lı yüksek riskli hasta grubuna tedavi sağlayabilmelidir. Ayrıca KBH için tarama ve tedavi programları, özellikle sınırlı ekonomik kaynaklara sahip ortamlarda, insanlara öncelik vermek için risk sınıflandırmasına dayalı olarak uygulanması gereklidir. HT, DM veya kardiyovasküler hastalığı olan kişiler küresel olarak KBH için yüksek risk altında olsa da, diğer yüksek riskli kişiler, coğrafi bölgeye bağlı olarak genetik risk faktörleri veya çevre kirliliğine, pestisitlere, suya ve nefrotoksik ilaçlara maruz kalma yoluyla tespit edilebilir(43).

KBH tespitinin hasta ve aile eğitimi ve katılımıyla bütünleştirilmesi, uygun sağlık hizmetine ve önerilen yaşam tarzı değişikliği ve ilaçlara uyumu iyileştirilmesi gerekmektedir(25).

#### **2.1.5 Prognoz**

Kronik böbrek hastalığı vücutta tüm sistemleri etkileyen, yakın takip ve dikkatli hasta yönetimi gerektiren bir durumdur. Prognozu iyi değildir ve ciddi metabolik bozukluklara ve komplikasyonlara neden olur(44). Kronik böbrek hastalığının erken evrelerinde genellikle asemptomatiktir. Semptomların tGFH G4 ve G5 evresine kadar veya GFR 30 mL/dak/1,73 m<sup>2</sup>'nin altına düşene kadar ortaya çıkması beklenmez. Metabolik anormallikler ve elektrolit bozuklukları, anemi ve sekonder hiperparatiroidizm dahil olmak üzere birçok komplikasyona yol açar(45). Kronik böbrek hastalığı son evre böbrek hastalığına ilerlediğinde yorgunluk, mide bulantısı,

iştahsızlık, kafa karışıklığı, konsantrasyon güçlüğü, sinirlilik, uykusuzluk ve pruritis gibi birkaç spesifik olmayan semptom ortaya çıkabilir(45).

KBH olan hastaların çoğu yaşamları boyunca renal replasman tedavisine(RRT) ihtiyaç duymaz(46). Son dönem böbrek hastalığının insidansı risk faktörlerinin varlığına ve coğrafi konuma göre değişir(47). Klinik pratikte gelişebilecek komplikasyonların tahmini riski ve gelecekteki sonuçlar için tGFH kategorileri ve albüminüri seviyesi kullanılarak tahmin edilebilir. Önceki kılavuzlar, albüminüri ve GFR'nin rutin olarak izlenmesini önermiştir. Evre G1–G2 olanlar için yıllık izleme, G3 olanlar için her 6 ayda bir, G4 olanlar için her 3 ayda bir ve G5 hastalığı olanlar için her 6 haftada bir izleme önermiştir. Hastalığın ilerleme riski daha yüksek olan bireylerde albüminüri ve tGFH daha sık değerlendirilmelidir. Değişen klinik durumu, eş zamanlı olayları olan ve terapötik müdahalelerden sonra yanıtı ve uyumu değerlendirmek ve güvenliği sağlamak için yine daha sık izleme gerekebilir. Ek olarak, ilerleme riski, KBH etiyojisine göre değişebilir(22).

				Persistan Albüminüri Kategorileri		
				A1	A2	A3
				Normal/ yüksek normal	Yüksek	Çok yüksek
				<30 mg/g < 3 mg/mmol	30-300mg/g 3- 30mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
eGFH kategorileri(ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif-orta derecede azalmış	45-59			
	G3b	Orta-şiddetli derecede azalmış	30-44			
	G4	Şiddetli azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			

Şekil 2.1 : GFH ve albüminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı prognozu

KDIGO 2024

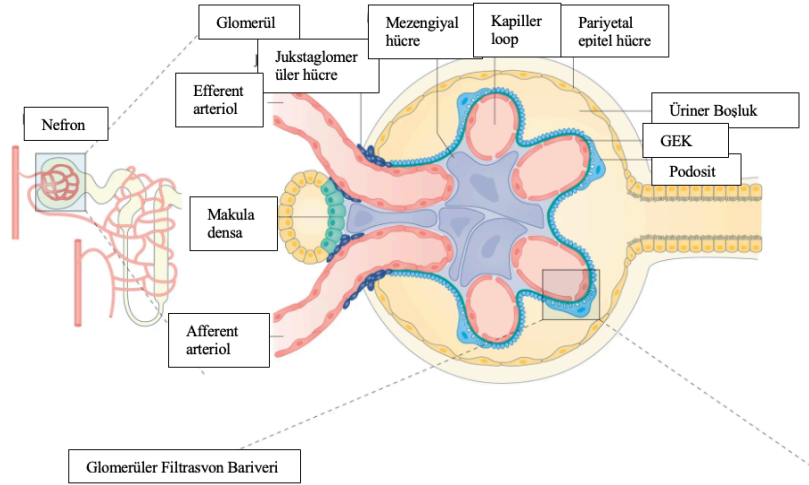
- Yeşil: Düşük risk( Böbrek hastalığının diğer belirtileri, kronik böbrek yetmezliği yoksa)
- Sarı: Orta derecede artmış risk
- Turuncu: Yüksek risk
- Kırmızı: Çok yüksek risk

## 2.2 Glomerüler Hastalıklara Genel Bakış

### 2.2.1 Glomerüler yapı

Nefron böbreğin en küçük yapısal birimidir(48). Her insan böbreğinde yaklaşık 1 milyon nefron vardır. Her nefron, glomerül ve tübüler yapı olarak iki bölümden oluşmaktadır(48). Nefronların yaklaşık %30'unun glomerülleri böbrek korteksinin derinliklerinde bulunur ve jukstamedüller nefronlar olarak adlandırılır; geri kalanı dış kortekste bulunur ve yüzeysel nefronlar olarak adlandırılır(10).

Glomerül böbreğin filtrasyon yapan temel birimidir. Her bir glomerül bowman boşluğunun içerisinde yer alır(48). Glomerül, glomerüler damar sisteminden oluşur ve bowman kapsülü içindeki mezangiyum tarafından desteklenir. Glomerüler kılcal damar bir tarafta mezangiyumla temas eder ve karşı tarafta podositlerin ayak çıkıntılarında glomerüler bazal membran (GBM) ile ayrılır. Glomerül suyu ve küçük çözünen molekülleri filtrelerken kandaki proteinlerin çoğunu ve hücrelerin tamamını tutar. Tek katlı endotel hücreleri, GBM ve podositler glomerüler filtrasyon bariyerini oluşturur. Bu bariyer su ve düşük molekül ağırlıklı solütlerden oluşan ultrafiltrat oluşturmakla görevlidir. Büyük molekül ağırlıklı proteinlerin ve kan hücrelerinin ultrafiltrata geçişini engeller(49). Tek katmanlı fenestrelili endotel hücreleri GBM'ın iç yüzeyini kaplar. Fenestrasyonlar kandaki negatif yüklü büyük moleküllere karşı bir bariyer sağlar. GBM, kılcal damarlardan Bowman boşluğuna büyük moleküllerin hareketini kısıtlayan laminin, tip IV kollajen, entaktin ve proteoglikanlar içerir. GBM, anyonik plazma çözünenlerinin geçişini kısıtlayan siyalik asit kalıntılarına sahip glikoproteinler nedeniyle yoğun negatif yükler içerir(10). Glomerüler kapillerlere ulaşan kan glomerüler filtrasyon bariyerinden süzülerek glomerüler filtratı oluşturur (50). Kısaca glomerül, böbreğin filtrasyon bölümünü oluşturur(48). Glomerül anatomisi Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



**Şekil 2.2 : Glomerüler anatomi (49)**

GEK: Glomerüler endotel kapilleri

### 2.2.2 Glomerüler hastalıkların tanımı ve patofizyolojisi

Glomerülün yapı ve işlevini etkileyen hastalıklara glomerüler hastalıklar (glomerülonefrit, glomerülopati) denir(51). Glomerülonefritler (GN), böbreğin nefronlarının glomerüler bölmesinde hasarla karakterize, nispeten nadir görülen ve çok çeşitli immün aracılı hastalıklardır. Hayvan modelleriyle yapılan çalışmalar, kemik iliği kaynaklı inflamatuvar hücreler ile böbreğe özgü hücreler arasında glomerülonefrit patogeneğinde önemli bir etkileşim olduğunu göstermiştir(10).

Klinik, immünoopatolojik ve deneysel veriler pek çok GN formunun immünoolojik mekanizmalardan kaynaklandığını göstermektedir. Enfeksiyon, ilaç ve toksin maruziyeti gibi çeşitli tetikleyici faktörler, ortak yollar üzerinden benzer immün yanıtlar oluşturarak GN'ye neden olurlar. GN'ye sebep olan immün yanıtın doğasını bireyin immünojenetik fenotipi belirler. Glomerüler hastalıklarda hasar daha çok endotel, GBM ve podositin oluşturduğu filtrasyon bariyerinde görülür. Bu bariyer molekül boyutu ve elektrik yüküne göre selektif bir bariyer olarak çalışır ve her tabakası plazma ultrafiltratının oluşumunda özel bir rol üstlenir. Endotelde çok sayıda fenestre bulunduğundan sitokinler, kemokinler, antikorlar, kompleman ve 50-100 nm'den küçük çaplı diğer moleküller bu tabakayı geçebilir(4).

Glomerüler filtrasyon bariyerinde hasar olması durumunda eritrositler ve proteinler renal tübüler lümene geçmesi ile hematüri ve proteinüri gelişir. Hasar sonucunda bölgeye gelen inflamatuvar hücrelerin glomerülü tıkaması ile veya vazoaktif

maddelere yanıt veren kontraktıl hücrelerin glomerüle gelen kan akımını kısıtlaması sebebi ile glomerüler filtrasyon hızı azalır ve bunun sonucunda ödem ve hipertansiyon gelişir. Kan basıncı önceden normal olan kişilerde ve regüle kan basıncı akut olarak kötüleşen kişilerde diğer belirtilerden de varsa GN açısından dikkat edilmelidir(51, 52). Glomerülonefritler, asemptomatik mikrohematüri ve albüminüri ile seyredbildiği gibi hızlı ilerleyen oligürük böbrek yetmezliği gibi tablolarla da seyredebilir. Bazı hastalarda masif sıvı birikimi ve ödemle ortaya çıkarken bazı hastalarda yavaş ilerleyen kronik böbrek yetmezliği belirti ve bulguları ile ortaya çıkar(53). Uygun şekilde tedavi edilmezse, kronik böbrek hastalığına ve böbrek replasman tedavisi gerektiren hastalarda geri döndürülemez böbrek yetmezliğine yol açabilir(8).

### **2.2.3. Glomerüler hastalıkların epidemiyolojisi**

Glomerülonefritler çoğu ülkede KBH vakalarının yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır ve diyabet ve hipertansiyon gibi başlıca KBH nedenlerinin aksine, sıklıkla gençleri etkilemekte ve çoğu yaşam boyu kronik böbrek hastalığı yükü taşımaktadır. Son dönem böbrek hastalığı nedenleri arasında kronik glomerülonefritler ülkemizde, Avrupa'da ve Amerika Birleşik Devletleri'nde(ABD) DM ve HT'dan sonra 3.sırada yer almaktadır(34, 54-56). Türk Nefroloji Derneği'nin 2012 Registry verilerine göre 2012 yılı sonu itibarıyla Türkiye'de kronik hemodiyaliz(HD) programında izlemde olan hastalarda üçüncü sıklıktaki etiyolojik neden glomerülonefritlerdir.(6) Türk Nefroloji Derneği (TND) ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nın ortak yaptığı ve 2019'da paylaşılan raporda hemodiyaliz tedavisi alan vakaların yaklaşık %5.7'sinde, periton diyalizi yapan hastaların %11.8'inde, renal nakil yapılmış hastaların ise %20.3'ünde oluşmuş olan SDBH sebebi glomerülonefritler olarak görülmektedir. Ancak etiyolojisi hipertansiyon olarak bildirilen SDBH hastalarının önemli bir kısmının kronik GN hastaları olduğu düşünülmektedir; bu nedenle bildirilen oranlar beklenenden daha düşük çıkmış olabilir(4).

ABD Medicare kohortundan elde edilen veriler, bireylerin %1,2'sinin GN'den etkilendiğini göstermiştir. Dahası, GN kronik böbrek hastalığı olan Almanların %18,7'sini ve ABD'li çocuklarda ve ergenlerde son evre böbrek hastalığının %30-36'sını oluşturmaktadır. Ek olarak, Afro-Amerikan, Hispanik, Asyalı ve Avustralyalı ve Kanadalı İlk Milletler popülasyonları gibi belirli etnik gruplarda GN daha yaygındır ve daha şiddetli olabilir(8). Genç yetişkinlerde ise glomerülonefritler son dönem

böbrek hastalığının en sık nedenidir ve heterojen bir hastalık grubudur. Sonuç olarak, az sayıda klinik çalışma mevcuttur(2). Glomerülonefritler özellikle az gelişmiş ülkelerde SDBH en sık nedenlerinden biri olarak tanımlanmaktadır(57).

#### 2.2.4. Glomerüler hastalıkların tanısı ve sınıflandırılması

Glomerüler hastalıkların tanısının konulması, tedavi ve hastalık seyrinin belirlenmesinde altın standart olarak kabul edilen yöntem böbrek biyopsisidir(3, 58, 59). Sınıflandırılması etiyolojilerine, patogeneze, histopatolojik tiplerine ve klinik özelliklerine göre yapılmaktadır(51). Etiyolojik nedenler açısından primer ve sekonder olarak sınıflandırılır(57, 60, 61). Primer glomerüler hastalıklar, bilinen sistemik hastalık veya etken olmaksızın, yalnız veya çoğunluklu olarak glomerüllerin tutulduğu hastalıklar şeklinde tanımlanmaktadır(62). Primer GN'lerin genellikle otoimmün kaynaklı olduğu ya da idiopatik olduğu düşünülür(63). Sekonder glomerüler hastalıklar başlığı altında ise sistemik hastalığın veya etkenin bir organ tutulumu olarak glomerüler hasarın olduğu hastalıklar toplanmaktadır(62). Sekonder glomerülonefrit nedenleri; DM vb. sistemik hastalıklar, romatolojik hastalıklar, enfeksiyonlar, ilaçlar ve çevresel faktörlerdir. Primer GN'lerde hasar glomerülde başlar ve direkt hasar glomerülde gerçekleşir. Sekonder GN'lerde multisistemik hastalıklar ve etkenlerin organ tutulumu olarak glomerüler hasarın görülür(64-66). Yetişkinlerde en sık teşhis edilen glomerülonefrit tipleri IgA nefropatisi, fokal segmental glomerüloskleroz ve vaskülitlerken; çocuklarda en sık teşhis edilenler minimal değişiklik hastalığı, fokal segmental glomerüloskleroz, lupus nefriti ve IgA nefropatisidir(67).

**Tablo 2.5** Primer glomerülonefritler(8).

<b>Primer Glomerülonefritler</b>
• Minimal Değişiklik Hastalığı (MDH)
• Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS)
• Membranöz Glomerülonefrit (MGN)
• İmmunglobin A Nefropatisi (IgANP)
• Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN)
• Akut Poststreptokoksik Glomerülonefrit (APSGN)
• Kresenterik Glomerülonefrit (Hızlı İlerleyen-RPGN)

**Tablo 2.6** Sekonder glomerülonefritler(68).

<b>Sekonder Glomerülonefritler</b>
• Diyabetik Nefropati (DNP)
• Hipertansif Nefropati (HNP)
• Renal Amiloidoz
• Lupus Nefriti (LN)
• Enfeksiyon İlişkili Glomerülonefrit
• Küçük Çaplı Damar Vaskülitleri
–Anca İlişkili Vaskülitler
o Polianjitis Granülomatozis (Wegener)
o Mikroskopik Polianjitis (MPA)
o Eozinofilik Granülomatöz Polianjitis (Churg Strauss Sendromu-CSS)
– İmmün Kompleks Vaskülitleri
o Anti Glomerüler Bazal Membran (Anti-GBM) Hastalığı
o IgA Vaskülit (Henoch Schönlein Purpura - HSP ) 23
o Hipokomplementemik Ürtikeryal Vaskülit (Anti-C1q Vaskülit)
o Kriyoglobülinemik Vaskülit

Bir glomerülonefritin primer mi yoksa sekonder mi olduğunun belirlenmesi, şüpheli bir glomerülonefritin incelenmesinde kilit öneme sahiptir, çünkü sekonder glomerülonefrit genellikle glomerülonefrit tedavisinden ziyade altta yatan hastalığın tedavisini gerektirir. Klinik duruma bağlı olarak yeterli tanısal değerlendirme düşünülmelidir(2). Kesin tanının belirlenmesi, hastalığın aktivite ve şiddetinin değerlendirilmesi, uygun tedavi seçeneğinin belirlenmesi ve prognoz tahmin edilmesi amacıyla bazı durumlar dışında böbrek biyopsisi yapılması gerekmektedir(69).

### **2.2.5. Glomerüler hastalıkların histopatolojisi**

Glomerülenfritlerde böbrek biyopsisi tanı konulması dışında; akut-kronik hasar ayrımını, prognozu ön görmeyi, tedavi modalitelerini belirlemeyi ve alternatif tedavi rejimlerinin geliştirilmesini sağlar(70, 71). Ayırıcı tanı için histopatolojik incelemede ışık mikroskopisi (IM) ve immünfloresan (İF) kullanılır. Elektron mikroskopisi (EM) ise zor vakalarda kesin tanı için kullanılmaktadır(2, 72).

Histopatolojik incelemede glomerüler lezyonlarda tüm glomerüllerin %50 den fazla tutulması ‘diffüz’, %50’den daha az glomerül tutulması ‘fokal’ olarak tanımlanır. Glomerülün kendi içerisinde %50’den fazlası tutulmuş ise ‘global’, %50’den daha azı tutulursa ‘segmental’ olarak isimlendirilir. Glomerül hücrelerinde sayısal artış olması proliferasyon olarak tanımlanmaktadır(41). Histolojik olarak glomerülde hücre sayısında artış proliferasyon olarak tanımlanırken, glomerülde skar varlığı skleroz, hücre ölümü ise nekroz gibi terimlerle tanımlanmaktadır. Hücresel proliferasyon bölgeye göre mezengiyal, endokapiller, ekstrakapiller olarak ayrı ayrı değerlendirilir. Ekstrakapiller proliferasyon, sıklıkla kresent olarak adlandırılmaktadır ve Bowman kapsülü içinde çoğalan fibrin, epitel ve inflamatuvar hücrelerin birikimiyle ilişkili lezyonlardır. Kresent birikimi ciddi endotel hasarı ile ilişkilidir, hızlıca büyüyebilir ve glomerüllerü tamamen kaplayarak oblitere edebilir. Akut dönemde tedavi edilirse kresentler iyileşebilmektedir(9). Glomerüler hastalık birden fazla belirti ve semptom kümesiyle ortaya çıkabilir ve böbrek biyopsisinde birden fazla histolojik desen gösterebilir(10).

**Tablo 2.7 Patolojik sınıflama (63).**

<p><b>Glomerüler Tutulum</b></p> <p>Tüm glomerüller(diffüz) veya sadece birkaç glomerül(fokal)</p>
<p><b>Hücresel Tutulum</b></p> <p>Hücre sayısında artış( proliferatif)</p> <p>Nötrofil birikimi( eksüdatif)</p>
<p><b>Hücre Hasarı</b></p> <p>Işık mikroskopisinde görünen hücre nekrozu( nekrotizan)</p> <p>Sadece elektron mikroskopisiyle görünen ultrayapısal hasar</p> <p>( memranda incelme, podositlerde silinme)</p>
<p><b>Hücresel Olmayan Komponentte Değişim</b></p> <p>Matriks birikimi( hyalinozis) veya immün depozitler</p> <p>Birikim yeri( mezengiyal, subendotelyal, subepitelyal)</p>

## 2.2.6. Glomerüler hastalıkların klinik manifestasyonları

Glomerülonefritler (GN), klinik olarak çok farklı tablolarla karşımıza çıkabilen bir grup hastalıktır(4). Glomerülonefritin spesifik klinik bulguları mevcut değildir, bu nedenle potansiyel tanı olarak akılda tutulması gerekmektedir. Glomerülonefritin klinik seyri değişkendir(2). Birçok vaka hasta tarafından tanınmayan, tıbbi yardıma götürülme ve teşhis edilmeyen hafif, asemptomatik hastalığa neden olur(63). Asemptomatik hastalarda tesadüfi bulgulardan, nefrotik sendrom ile birlikte masif kilo alımı ve ödemden, üremi ile birlikte hızla ilerleyen glomerülonefrite kadar değişir(2).

### 2.2.6.1. Klinik tanımlamalar

*Asemptomatik İdrar Anomalileri (Asemptomatik hematüri ve/veya proteinüri):* Belirgin bir şikayete neden olmayan, sıklıkla rutin incelemeler sırasında tespit edilen subnefrotik proteinüri ve hematüri olmasıdır.

*Akut böbrek hasarı:* Böbrek fonksiyonlarının aniden bozulmasıdır. İlk başvuru kliniği olabileceği gibi hastalık progresyonu, ilaç etkisi (non-steroid anti-inflamatuar ilaç, ACEi/ARB, radyokontrast ajan, nefrotoksik ilaç vb.), dehidratasyon veya renal ven trombozu nedeniyle de olabilir.

*Kronik böbrek hastalığı:* Böbrek fonksiyonlarının zaman içinde bozulmasıdır. İlk başvuru kliniği olarak ya da bilinen GN seyri süresince ortaya çıkabilir.

*Nefrotik sendrom:* 3.5 g/gün/1.73 m<sup>2</sup> ve üzerinde proteinüriyle birlikte ödem, hipoalbuminemi, hiperlipidemi ve lipidüri olması olarak tanımlanır. Sıklıkla MDH, MN veya FSGS'nin seyrinde görülen klinik tablodur.

*Nefritik sendrom:* 3.5 g/gün/1.73 m<sup>2</sup>'den az proteinüri, hematüri, ödem, hipertansiyon, GFH'de azalma ile tanımlanır. Genellikle post-enfeksiyöz GN'ler, IgAN ve MPGN gibi inflamasyonun olduğu proliferatif GN'lerin seyrinde görülen klinik tablodur.

*Hızlı ilerleyen GN:* Çok kısa süre(günler haftalar) içerisinde böbrek fonksiyonlarında bozulma, proteinüri, HT, oligüri ve zengin idrar sedimenti ile seyreden ve histopatolojik karşılığı kresentik GN (glomerüllerin en az %50'sinde çeşitli aşamada kresent varlığı) olan tabloyu ifade eder. Primer GN seyrinde olabileceği gibi ANCA ilişkili vaskülit veya Goodpasture sendromu gibi durumlarda görülebilir(4).

Glomerüllerde immün kompleks ve kompleman birikimi ile ilerleyen Lupus nefriti, membranoproliferatif GN ve postenfeksiyöz GN gibi hastalıklarda serum kompleman seviyeleri düşer. İdrarla protein kaybedildiği için, kaybedilen protein çeşidine göre oluşan klinik bulgular değişir. Protein C, Protein S ve antitrombin 3, Faktör 9,11,12 kaybına bağlı olarak hiperkoagülopati gelişebilir(52). İdrarla immünglobulin kaybı ve kompleman yolundaki defektlere bağlı olarak kapsüllü organizmalara karşı enfeksiyonlarda artış izlenir. Hipoalbüminemisi nedeni ile kanda plazma onkotik basıncının düşük olmasına yanıt olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sinir sistemi aktif olarak çalışmaktadır. Hastalarda atrial natriüretik peptid cevabı bozulduğu için periferik ödem ve anazarka gibi yüklenme bulguları olmasına rağmen; şok, senkop ve akut böbrek hasarı gibi, intravasküler hacim kaybı da gelişebilir. D vitamini bağlayan proteinler boyutları itibarı ile glomerüler filtrasyon bariyerinden kolayca atılırlar buna bağlı olarak D vitamini eksikliği ve sekonder hiperparatiroidi görülür. İdrarla eritropoetin ve transferrin kaybedildiği için mikrositer hipokromik anemi oluşur. Demir tedavisine yanıt vermez(4).

### **2.2.7 Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi**

Glomerülonefritlerin takibinde böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede anahtar ölçümler, proteinüri ve glomerüler filtrasyon hızıdır.

#### **2.2.7.1 Proteinüri**

Glomerüler hasarın değerlendirmesinde idrar albumin atılımı veya idrar protein atılımını ölçüt alınabilir. Bununla birlikte GN hastaları için 24 saatlik protein atılımı, proteinüri miktarı ölçümünde halen altın standart metot olarak kabul edilmektedir. Bu metot ile proteinürideki sirkadiyen ritim, fiziksel aktivite ve postür gibi faktörlere bağlı değişimlerin ortalaması alınmış olur. 24 saatlik idrar ölçüm metodu fazla ya da eksik toplama nedeniyle hataya açık olmasına rağmen, eş zamanlı idrar kreatinin ölçümü toplamının doğruluğu açısından testin standartize edilmesine yardım ederek güvenilirliği arttırır. Rastgele (spot) idrar veya sabah ilk idrar örneğinde, protein-kreatinin oranı (PKO) veya albumin-kreatinin oranı 24 saatlik idrar toplanmasına pratik bir alternatiftir(73). Kolay elde edilmesi, su alımı veya idrar akım hızındaki

değişikliklerden etkilenmemesi nedeniyle klinik uygulamada artarak kullanılmaktadır. Halen hesaba katılmamış cinsiyet ve ırk gibi kreatinin üretimini etkileyebilecek faktörlere bağlı farklılıklar olabilir. PKO ve 24 saatlik idrarda protein atılımı arasında bir korelasyon vardır. Yakın zamandaki bazı çalışmalarda, idrar örnekleri, spot idrar örneklerinin aktivite ve sirkadyen ritimden etkilenebilen sınırlamalarını işaret etmek aynı zamanda 24 saatlik idrar toplama ile ilişkili problemler de olmadan, günün belli saatlerinde (ör. 4 saat) toplanmıştır(74). PKO'nun 24 saatlik idrar proteinüri ile korelasyonu, toplama süresi uzadıkça sürekli artmıştır. Tüm bunlara rağmen GN'lerin takibinde proteinüri için idrar toplama yöntemlerinden hangisinin tercih edilmesine gerektiğine dair yeterli kanıt halen yoktur(75).

### 2.2.7.2 GFH

GN'lerin tedavisi için olan geçerli kanıtların çoğu, serum kreatinin (sKre) veya 24 saatlik idrar toplanmasını gerektiren kreatinin klirensi (KreKl) kullanarak böbrek eksresyon fonksiyonunu değerlendirmeyi temel almıştır. Geçmişteki çalışmalar sKre'ini yaş, ağırlık ve cinsiyete göre düzelten Cockcroft-Gault formülünü ve sKre'in resiprokal veya log dönüşümünü kullanan diğer teknikleri kullanmıştır. sKre'in bir alternatifi olan serum sistatin C, GN'li olgularda henüz onaylanmamıştır. Bu metotların hepsinin sınırlamaları vardır, fakat her bir vakada yapılan ardışık ölçümlerde bilgilendiricidirler(75). GN hastalarında spesifik olarak onaylanmamasına rağmen, son zamanlarda dört değişkenli 'Modification of Diet in Renal Disease' (MDRD) formülü kullanılarak yapılan GFH tahmini artan kabul kazanmıştır. Yakın zamanda, özellikle >60 ml/dk'daki değerlerde, MDRD denkleminde daha kesin olan sonuçlar verebilen başka bir GFH tahmin denklemi olan CKD-EPI önerilmiştir. Etnik köken de tahmini glomerüler filtrasyonu (tGFH) etkileyebilir. GN takibinde, GFH'nı tahmin eden mevcut hiçbir metotun diğerine göre üstünlüğüne dair güçlü kanıt yoktur(75). Nefrotik sendromda tubuler kreatinin transportundaki değişiklikler nedeniyle kreatinin tabanlı formülleri kullanan tGFH dikkatle yorumlanmalıdır. Bu durumda KreKl ve tGFH gerçek GFH'nı %50 veya daha fazla üzerinde tahmin edebilir(76). Ayrıca GFH değerlendirmeleri akut böbrek hasarı (ABH) epizodlarında da güvenilmezdir.

## 2.2.8 Prognoz ölçütleri

### 2.2.8.1 Tam remisyon, son dönem böbrek yetmezliği, mortalite

Bir glomerülonefrit tedavisinin etkin olarak değerlendirilmesi için son dönem böbrek hastalığına gidişin engellenmesi ve mortalitenin azalmış olması gerekmektedir. Bu sonuçları kesin olarak değerlendirebilecek yeterli olgu sayısı veya çalışma süresine sahip olan çok az sayıda çalışma mevcuttur. Kabul görmüş bir diğer prognoz ölçütü anormal proteinürinin tam kaybolmasıyla tanımlanan komplet remisyonudur. Ancak çoğu çalışma, klinik sonuçların prediktörleri olarak başka parametreler seçmiştir. Bu parametrelerden bazıları proteinürideki değişiklik), böbrek fonksiyonlarındaki değişiklik, 'geri dönüşün olmadığı nokta', hayat kalitesi ve sağlık kalitesidir. Hastalık seyrinde GFR kaybı, proteinüri ve hipertansiyonun şiddetli olması kötü prognoz belirteçleridir. Ek olarak sigara kullanımı ve obezite risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Ek bir böbrek hastalığına sahip olmak hastalığın progresyonunu arttıran risk faktörleri içinde kabul edilmektedir(77).

Glomerülonefrit takibinde böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan esas ölçümler proteinüri ve glomerüler filtrasyon hızıdır. Glomerülonefritli hastaların çoğu, erken kardiyovasküler hastalık ve ilerleyici böbrek yetmezliği riskleriyle birlikte kronik böbrek hastalığına yakalanır(78). Her glomerülonefrit tipinin son dönem böbrek yetmezliğine neden olma eğilimi değişmektedir, ancak biyopside en sık tespit edilen tipler aynı zamanda böbrek yetmezliğine yol açma olasılığı en yüksek olanlardır(67).

### 2.2.8.2 Proteinürideki değişiklikler

Proteinürideki azalma, primer hastalığın kontrolünü, glomerüler hipertansiyonun düşmesini ve ayrıca glomerüler hastarsa en önemli olağan şüpheli olan podosit hasarının gerilemesini sağladığı için önemlidir. Birçok çalışma proteinürinin 0.5 g/gün'ün altına düşürülmesi halinde GN'lerin farklı histolojik tiplerinde görülen ilerleyici böbrek fonksiyon kaybının geniş oranda engellenebileceğini göstermektedir(75).

Çoğu çalışmada remisyon değerlendirilmesi amacıyla proteinürideki nicel değişiklik esas alınır. Bu nicel değişiklik komplet remisyon (proteinüri: <0.3 g/24saat

) veya parsiyel (kısmi) remisyon (proteinüri: 0.3-3.5 g/24 saat veya bazal proteinürinin en azından %50'den fazla azalarak <3.5 g/24saat olması) olarak kategorize edilir(73).

Uluslararası kılavuzlar tam ve kısmi remisyon tanımlarını belirlemiş olsa da çalışmalarda farklı remisyon kriterleri kullanılmıştır. Çalışmaları değerlendirirken bunlar dikkate alınmalıdır. The Membranous Nephropath Trial Of Rituximab (MENTOR) çalışması tam remisyonu 300 mg/24 saatten az proteinüri ve 3,5 g/dL'den fazla serum albumin seviyesi olarak tanımlarken, bazal değerden en az %50 azalma olması koşuluyla 0,3 ila 3,5 g/24 saat arasındaki proteinürü kısmi remisyonu kabul eder(79). Öte yandan Ramachandran ve arkadaşları serum albumin ( $\geq 3,5$  g/dL) ve serum kreatinin seviyesi normal olan hastaları proteinüri <500 mg/24 saat ise tam remisyon kabul etmiştir. Proteinüri bazal değere göre %50'den az azalırsa veya 0,5 ila 2 g arasındaysa kısmi remisyon kabul edilmişlerdir(80). İdiyopatik Membranöz Nefropati Tedavisinde Rituximab ve Steroidler ve Siklofosfamid Karşılaştırması (RI-CYCLO) çalışmasında tam remisyon proteinürinin  $\leq 0,3$  g/24 saat, kısmi remisyon ise en az proteinürüde en az %50 azalma ile  $\leq 3,5$  g/24 saat olarak tanımlanmıştır(81).

### **2.2.8.3 Böbrek fonksiyonundaki değişiklikler**

Böbrek fonksiyonundaki değişiklik serum kreatinin ve kreatinin klirensindeki değişim ile ölçülür. Hastalığın progresyonunun doğru bir şekilde belirlenmesi için bu değerlerin eksiksiz olması gerekmektedir. Bu değerler gerçek hastalık ilerlemesini göstermesi açısından önemli parametrelerdir. Örneğin serum kreatininin iki katına çıkması veya kreatinin klirensi veya eGFR'nin yarıya inmesi hastalık progresyonunu göstermek için önemlidir(82). Hastalığın progresyonunun doğru bir şekilde belirlenmesi için bu değerlerin eksiksiz olması gerekmektedir. Çünkü çoğu GN'li hastanın böbrek fonksiyonu kademeli olarak değişmektedir ve böbrek hastalığının ilerlemesi dışında sKre değerine etki edebilecek birçok başka faktörün bulunmaktadır. Ek olarak, sKre ölçümü için kullanılan metot, kas kitlesindeki değişiklikler, idrar akımındaki ve böbrek fonksiyonunun seviyesindeki değişimler ile tubuler kreatinin sekresyonunun değişmesi gibi sKre ile ilişkili ve böbrek hastalığından bağımsız konular vardır. Yaşla birlikte tGFH'de de değişiklikler bildirilmiştir. Olumsuz bir sonlanım olarak tanımlanan SDBH'nin yokluğunda, KreK1 veya tGFH'nin düşme eğrisi, ardışık zamanlarda ölçülen verilerin yeterli olması ve eğrinin yeterince lineer

olması şartıyla, böbrek fonksiyonundaki değişikliğin uygun ve güvenilir bir belirteci olarak kabul dileyebilmektedir(82).

#### **2.2.8.4 Geri dönüşün olmadığı nokta**

Bu kavramın kesin bir tanımı bulunmamaktadır. Kronik glomerüler hastalığın doğal seyirinde, böbrek fonksiyonundaki ilerleyen bozulmanın uygulanacak herhangi bir tedavi stratejisine yanıt vermesinin beklenmediği yaygın ve geri dönüşsüz böbrek hasarının eşlik ettiği fonksiyon kaybını tanımlar. Genel kabule göre bu gibi hastalar, tedavi etkisini azaltabildikleri ve çalışmanın gücünü olumsuz etkileyebildikleri için, ‘yanıtsız’ olmaları beklendiği andan itibaren, klinik çalışmalardan çıkarılmalıdır(75).

#### **2.2.8.5. Glomerüler hastalıkların komplikasyonlarının takibi**

Glomerüler hastalıkların komplikasyonları histopatolojik paternden çok klinik tablonun bir sonucudur. Komplikasyonların aktif olarak tedavi edilmesi her zaman düşünülmelidir çünkü hastalığın doğal süreci üzerine belirgin pozitif bir etkisi olabileceği vurgulanmaktadır. Komplikasyonların tedavisi; kan basıncının tedavi edilmesi, proteinürinin azaltılması, ödemin kontrol edilmesi, nefrotik sendromun diğer aşikar morbidite ve hatta mortalite ile sonuçlanabilen metabolik ve trombofilik sonuçlarının göz önüne alınmasını içermektedir. Nispeten toksik olmayan bu tedaviler eğer başarılı olursa, önemli yan etkileri olan immünesupresif ilaçlara olan ihtiyacı engelleyebilir ya da en azından azaltabilmektedir(75).

### **2.3. Mast Hücre**

#### **2.3.1 Genel bilgiler**

Mast hücreleri(MH) hem doğuştan hem de sonradan kazanılmış bağışıklığın önemli hücreleridir(83). İlk olarak 1879 yılında Paul Ehrlich tarafından, insanların bağ dokusunda sitoplazmik bazofilik granüllere sahip mast hücreleri (mastzellen, aşırı beslenmiş) olarak tanımlanmıştır(84). Mast hücreleri, hematopoitik öncül hücrelerden türetilir ve olgunlaşmalarını diğer organlara ve dokulara göç ederek tamamlarlar(85-87). Olgun mast hücreleri kan dolaşımında bulunmaz(88). Bağ

dokularında kan damarlarına, epitellere ve sinirlere yakın yerleşirler ve bu sayede homeostatik işlevlere katılmalarının yanı sıra yoğunluklarının arttığı birincil bağışıklık bariyerlerinde stratejik rol alırlar. Anatomik olarak vücudun çevreyle teması olan bölümlerinde fazla miktarda bulunabilmeleri ve yapısal ilişkileri, mast hücrelerinin doğuştan gelen bağışıklık ve adaptif efektör tepkilerini düzenlemesine olanak tanır; ancak bu rol, sentetik molekül salınımıyla birlikte hücre degranülasyonunu uyarmak için mast hücresi aktivasyonunu gerektirir.

Mast hücreleri santral yerleşimli nükleusları olan mononükleer hücrelerdir. Sitoplazmalarında 0.2-0.8 mikrometre boyutunda bol miktarda salgı granülleri bulunur. Granüllerin çok sayıda olması nedeniyle bazen hücrelerin nükleusları seçilemez. Granüllerde histamin, heparin, sitokinler ve proteazlar gibi inflamatuvar mediatörleri depolanır(88).

### **2.3.2. Mast hücre fonksiyonları ve mediyatörleri**

Mast hücrelerinin fonksiyonları oldukça çeşitlidir. Mast hücreleri vazodilatasyon, anjiyogenez, bakteri ve parazit eliminasyonu gibi çeşitli fizyolojik işlevlerin düzenlenmesinde rol oynar. Ek olarak, dendritik hücreler, makrofajlar, T hücreleri, B hücreleri, fibroblastlar, eozinofiller, endotel hücreleri ve epitel hücreleri gibi birçok hücre tipinin işlevlerini düzenler. Doğal bağışıklık sisteminin hücreleridir. Alerjik ve inflamatuvar durumlarda önemli bir rol oynar ve kronik inflamasyon durumlarında sayıları artar(11).

MH'leri ilk olarak alerjik reaksiyonların patogenezinde başlıca etkili hücre olarak tanımlanmıştır.(84) Alerjik reaksiyonlardan kaynaklanan hastalıkların patogenezindeki rollerine ek olarak, anjiyogenez, yara iyileşmesi, kemik yeniden şekillenmesi, ateroskleroz ve neoplazmlara karşı reaksiyonlar dahil olmak üzere diğer biyolojik durumda da rol oynarlar. Mast hücreleri, akciğer, deri, kalp, bağırsak, dalak, lenf nodları ve periton gibi birçok organın perivasküler bağ dokularında bulunur(89). Faaliyet gösterdikleri bölgelerde lökosit infiltrasyonuna neden olurlar(84). Doku hasarı ve iltihaplanma bölgelerinde sayıları artarak hem inflamatuvar yanıtları hem de doku onarımını düzenlemektedirler(90, 91). Ayrıca skleroderma, romatoid artrit, belirli pulmoner fibrozis formları, kronik graft-versus-host hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları dahil olmak üzere çeşitli kronik inflamatuvar hastalıkların patogenezinde rol oynadığına inanılmaktadır(92).

Mast hücrelerinin sitoplazmik zarında IgE nin reseptörü bulunur. IgE nin Fc kolunun reseptöre bağlanması ile mast hücreleri aktive olur ve granüllerde depolanan mediatörlerin degranülasyonu gerçekleşir. Granüller hücre dışına geniş yelpazede mediatörler salgılar(93). Bunlar önceden oluşturulmuş granüllerde depolanan mediatörler, lipid türevi mediatörler ve kemokinlerdir. Ayrıca gecikmiş tip aşırı duyarlılığa aracılık eden ve proliferatif glomerülonefrit patogenezinin anahtar bileşenleri olan çeşitli sitokinler üretir(5)

Mast hücreleri çeşitli mekanizmalarla fibrozu güçlendirebilir. FGF27 ve TGF- $\alpha$ 1 gibi birkaç fibrojenik sitokini sentezleyebildiklerine dair kanıtlar vardır(94). Mast hücre proteazları ayrıca matriks yeniden şekillenmesine ve fibroza katkıda bulunabilir. İn vitro çalışmalar, mast hücresi degranülasyonu ile matriks metalloproteinazlarının aktive olduğunu göstermiştir(95). Mast hücresi triptazı, fibroblastlar tarafından tip I kollajen sentezini uyaran ve fibroblastlarda TGF- $\alpha$ 1'e benzer kemotaksiyi indükleyen bir profibrojenik faktördür(96). Ayrıca, histamin ve heparin fibroblast çoğalmasını kontrol eder ve in vitro kollajen sentezini uyarır(97, 98).

Aktivasyonunun ardından üç ana sınıf mediyatör üretilir. İlk sınıf önceden aktive edilmiş halde salgı granüllerinde depolanan histamin, gibi vazoaktif aminler, nötr proteazlar ve lizozomal enzimlerdir(89, 99, 100).

İkinci sınıf mediyatörler, siklooksijenaz veya lipoksijenaz yolları aracılığıyla de novo üretilen araşidonik asit metabolitleridir. Siklooksijenaz bağımlı ürünler arasında prostaglandinler, özellikle PGD2 bulunur. Lipoksijenaz bağımlı ürünler arasında LTB4 ve sisteinil lökotrienler LTC4 ve dönüşüm ürünleri LTD4 ve LTE4 bulunur. Bu lipid bileşiklerinin tümü, pleiotropik ve güçlü inflamatuvar etkilere sahiptir. Örneğin, PGD2 güçlü bir kemotaktik ajandır(83).

MH tarafından salgılanan biyolojik olarak aktif ürünlerin üçüncü sınıfı çok sayıda sitokin, kemokin ve büyüme faktörü içerir(99). Bunlardan bazıları, hemen biyolojik etki için TNF ve TGF- $\beta$ 1 gibi salgı granüllerinde önceden depolanmış bir formda mevcutken büyük bir kısmı birkaç saat içinde yeniden sentezlenerek salınır(101). Birçoğu, sitokin reseptörleriyle etkileşim yoluyla doku yerleşik hücrelerinde veya diğer inflamatuvar hücrelerde doğrudan yanıtlar oluşturarak ve/veya diğer inflamatuvar hücre tiplerini çekerek ve dokular içinde inflamatuvar hücrelerin çoğalmasını teşvik ederek (büyüme faktörleri) proinflamatuvar işlevlere sahiptir. Bunlardan bazıları, örneğin IL-10, IL22 ve TGF- $\beta$  dahil olmak üzere güçlü antiinflamatuvar aktivitelere sahiptir.(101, 102) MH ayrıca, inflamatuvar mekanizmalarda önemli olabilecek çeşitli

sınıflandırılmamış ürünler üretir. Örneğin, doku plazminojen aktivatörü (tPA) gibi fibrinolitik yolda çalışan mediatörler ve PA inhibitörü-1 (PAI-1) üretebilirler(103, 104). Ayrıca MH'nin böbrek dışı renin üretimi yaptığı ve dokularda lokal anjiyotensin II(Ang II) oluşumuna ve ilgili işlev bozukluklarına katkıda bulunabileceği bildirilmiştir(105, 106). MH ayrıca bilinen bakterisidal, inflamatuvar ve sinyal değiştirici etkilere sahip nitrik oksit ve süperoksit radikalleri üretir.(99) Bu mediatörler birlikte MH'nin sayısız biyolojik aktivitesine katkıda bulunur.

#### **2.3.4. Mast hücrelerinin alt tipleri ve tespit edilmesi**

Mast hücreleri histokimyasal ve immunohistokimyasal(İHK) yöntemlerle tespit edilebilir. Histokimyasal yöntem olarak "toluidine blue" ve Giemsa boyaları uygulanabilir. İmmunohistokimyasal belirteç olarak ise c-kit (CD117), kimaz ve triptaz boyaları kullanılabilir(107). İmmunohistokimyasal yöntemler çok daha yüksek sayıda MC'nin tespitine olanak tanır(108).

İHK çalışmalarda nötr serin proteaz içeriklerine göre, triptaz pozitif MH'ler (MH<sub>T</sub>), triptaz kimaz pozitif MH'ler (MH<sub>TC</sub>) ve çok nadir görülen üçüncü bir kimaz pozitif fenotip (MH<sub>C</sub>) olmak üzere üç alt fenotip olduğu gösterildi. Bunlardan ilki triptaz-pozitif mast hücre (MH<sub>T</sub>), mukozal fenotip olarak adlandırılır. Vücudun gastrointestinal sistem ve solunum sistemi mukozası gibi dış ortama açılan boşluklarında bulunarak doğal immün sistemin hücreleri olarak görev yaparlar(11, 88). Diğeri ise triptaz ve kimaz-pozitif mast hücre (MH<sub>TC</sub>) bağ dokusu tipi olarak adlandırılır ve triptazın yanı sıra kimaz ve karboksipeptidaz bulundurur(11). Submukozada, konjonktivada ve deri ile ilişkili bağ dokusunda kan ve lenfatik damarlar çevresinde bulunarak doku onarımı ve homeostazinin korunmasında rol oynarlar(88). MH<sub>T</sub> fenotipi konak savunmasında rol oynuyor gibi görünürken, MH<sub>TC</sub> fenotipi daha çok fibrozda rol oynayan bağışıklık sistemi ile ilgili olmayan hücreleri temsil ediyor gibi görünmektedir(11). Yapılan çalışmalarda triptazlar ile kıyaslandığında, çoğu kimaz alt tipinin daha yıkıcı potansiyele sahip olduğu görülmüştür. Öte yandan, kimazlar dolaşımdaki ve damar dışı antipeptidazlar tarafından inhibisyona daha duyarlıdır ve bu nedenle salgılanmadan sonra daha kısa bir aktif ömre sahip olurlar(109).

**Tablo 2.8** İnsan MH<sub>T</sub> ve MH<sub>TC</sub> hücrelerinin özellikleri(84).

Özellik	MC <sub>T</sub>	MC <sub>TC</sub>
Proteaz	Triptaz	Triptaz, Kimaz, Karboksipeptidaz, Katepsin
Histamin	Daha az	Daha çok miktarda
Proteoglikanlar	Heparin Kondroidin sülfat A, E	Heparin, Kondroidin sülfat
T-lenfosit bağımlı	---	++
Sitokin içeriği	IL-4, IL-5, IL-6	IL-4

### 2.3.5. Mast hücrelerinin böbrek ile ilişkisi

Mast hücreleri (MH'ler), böbrektekiler de dahil olmak üzere insan vücudunun hemen hemen her vaskülarize dokusunda bulunur. Diğer dokularda olduğu gibi, MH'lerin böbrek hasarını izleyen inflamatuvar yanıtta, çok çeşitli inflamatuvar medyatörleri salgılama yetenekleriyle katıldıkları düşünülmektedir(15).

MH böbrek dokusunda toluidin mavisi gibi metakromatik boyalarla veya anti-triptaz (MH<sub>TC</sub> ve MH<sub>T</sub>'yi tanıyan) veya anti-kimaz (MH<sub>TC</sub>) ile immünohistokimyasal boyama yoluyla spesifik boyama özelliklerine dayanarak tespit edilebilir. Bu boyama yöntemleri granüler boyamaya dayanır ve bu nedenle degranüle olmuş aktif MH'leri tanıyamama dezavantajına sahiptir[6]. Anti-c-KIT(CD117) veya anti-FcεRI α zincir membran boyamaya dayalı diğer yöntemlerin, renal tübüler hücreler, Cajal'ın interstisyel hücreleri(110, 111) veya insanlarda anti-FcεRI için makrofajlar, trombositler ve eozinofiller(112) dahil olmak üzere diğer hücreler boyandığı için uygun olmadığı kanıtlanmıştır.

Mast hücrelerinin böbrekteki olası rolüne dair en erken gözlem 1960'lara dayanır. Mast hücreleri normal insan böbrek dokusunda seyrek olarak bulunmaktadır. Mast hücre infiltrasyonunun çeşitli böbrek hastalığı durumlarında böbrek interstisyumunda arttığı bildirilmiştir(113). Normal böbreklerde MH seyrek olsa da, ilerleyici böbrek hastalıklarının tüm vakalarının önemli ölçüde yüksek sayıda renal MH ile ilişkili olduğu fark edilebilir. Bunlar ağırlıklı olarak tübüllere ve kan damarlarına yakın alanlarda yoğunlaştıkları interstisyumda yer alır ve fibroz alanlarıyla ilişkili mononükleer hücre infiltratlarına dahil edilir(110). Bazı periglomerüler lokalizasyonlar da not edilmesine rağmen, MH hiçbir zaman glomerüller içinde bulunmamıştır. Normal böbreklerde her iki MH alt tipi de mevcut olmakla birlikte

yapılan çalışmalar triptaz pozitif hücrelerin triptaz-kimaz pozitif hücrelerden biraz daha fazla olduğunu göstermektedir(114, 115). Ayrıca, triptaz ve kimaza özgü antikörlerle boyama, böbrek interstisyumundaki MH alt tipler hastalıklar arasında farklı oranlarda görünmektedir(11). Reddedilen böbrek nakillerinde, yalnızca anti-kimazla boyanmış üçüncü MH tipi gösterilmiştir(115).

Anti-triptaz antikörleriyle yapılan ilk immünohistokimyasal çalışma 1996'da yayınlanmıştır ve MH sayılarının insan böbrek allotransplantlarının akut hücrel reddine yanıt olarak arttığını göstermiştir(12). Bu artış çoğu durumda, serum kreatinin konsantrasyonu ve tübülointerstisyel hasar ve fibrozun yoğunluğu ile de ilişkilidir.(92) Mast hücreleri, ilerleyici fibrozis ve böbrek yetmezliği ile ilişkili tübülointerstisyel nefritte belirgindir. Bunlar arasında primer ve sekonder glomerülonefrit(11, 14, 27, 92, 116-122), diyabetik nefropati(123, 124) ve allograft reddinin neredeyse tüm birincil ve ikincil formlarının(12, 115, 125-128) yanı sıra amiloid(129), renovasküler iskemi(130), reflü nefropatisi(130), polikistik böbrek hastalığı(131) ve ilaca bağlı nefropati(131) yer alır. Mast hücresi varlığı fibrozis, glomerüler filtrasyonda progresif düşüş ve kötü sonuç ile semikantitatif olarak ilişkilidir. İlerleyici fonksiyonel gerilemenin en güçlü etkenlerinden biri tübülointerstisyel hasarın yoğunluğu ve kapsamıdır(132-134). Ayrıca son çalışmalar MH'lerin fibroblastik süreci aktive ederek kollajen sentezini aktive ettiğini göstermiştir(135-138). Dokudaki varlıkları genellikle karaciğer sirozu, pulmoner fibroz ve yara iyileşmesi gibi fibrozis ile birlikte görülür ve bu patolojik durumlarda rol oynayabileceklerini düşündürmektedir(11).

Tubulointerstisyel hasara neden olabilecek kesin patojenik faktörler insan deneklerinde ve deneysel hayvan modellerinde çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen belirsizliğini korumaktadır. Özellikle mast hücrelerinin(MH) tubulointersitisyel lezyonlar ile seyreden glomerülonefritteki rolü henüz tam olarak ortaya konulamamıştır(92).

Fibrozis gelişimi, son evre böbrek hastalığına yol açan tüm ilerleyici böbrek hastalıklarının ortak ve merkezi bir özelliğidir(139-141). İnterstisyel fibroz ve tübüler atrofinin kapsamı ve şiddeti, kronik GN'de böbrek fonksiyonunun ve uzun vadeli prognozun en güçlü histolojik belirteçleridir(134, 142). Fibrotik süreç, genellikle MH'leri de içeren bir interstisyel kronik inflamatuvar hücre infiltratı ile karakterize edilir. Birkaç in vitro çalışma, MH'lerin fibroblast proliferasyonunu ve kolajen sentezini indüklemeye potansiyeline işaret etmiştir(143). MH triptazının, fibroblast aktive etme kapasitesi sayesinde ve kimaz pozitif nefrektomi hastalarında kimaz

negatif hastalara kıyasla böbrekte önemli ölçüde artmış interstisyel fibrotik alanlar gösterilmesi mast hücrelerin bu etkide önemli bir aracı olabileceğine işaret etmektedir(115, 118).

Mast hücresi sayısında artış genellikle fibrozun ilerlemesi ve 24 saatlik kreatinin klirensi gibi böbrek işlev bozukluklarıyla ilişkilidir(14, 92, 108). Ancak, mast hücrelerinin böbrek fibrozunda gerçekten bir rol oynadığına dair doğrudan kanıtlar hala sınırlıdır. Mast hücreleri insan GN'sinde artmış sayılarda gözlemlenmiş olsa da, böbreğe sızan çok sayıda farklı inflamatuvar hücre görüldüğünden, hastalığa katılımlarını değerlendirmek zordur. Ayrıca böbreğin özellikle çok fazla kanlanan bir organ olması nedeniyle, inflamatuvar hücre infiltratından bağımsız sistemik etkiler de göz önünde bulundurulmalıdır(5). Biz bu çalışmamızda glomerülonefrit tanısı almış hastaların böbrek biyopsilerinde mast hücre infiltrasyonunun derecesiyle hastaların klinik progresyonu arasındaki ilişkinin incelenmesini amaçladık.

### **3. MATERYAL VE METOT**

#### **3.1 Araştırmanın Türü**

Araştırmamız retrospektif tipte bir analiz olup çalışma için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM)'nden izin, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nda onay alınmıştır. ( Sayı: E-54022451-050.04-144695, Tarih: 14/03/2024)

#### **3.2 Olgu seçimi**

Araştırmanın evrenini Bezmialem Vakıf Üniversitesi SUAM Nefroloji kliniğinde kaydı olan ve primer veya sekonder glomerüler hastalık tanısı almış ve verileri SUAM hastane bilgi yönetim sisteminde mevcut olan hastalar oluşturmaktadır. Çalışmaya dahil edilecek hastaların seçimi için Bezmialem Vakıf Üniversitesi SUAM Nefroloji kliniğinde Ocak 2015- Ocak 2024 tarihleri arasında böbrek biyopsisi yapılmış tüm hastalar tarandı. Toplamda 447 hasta tarandı. Kriterleri karşılayan 145 hasta çalışmaya dahil edildi. Böbrek biyopsisinin Bezmialem Vakıf Üniversitesi SUAM'da yapılmış olma şartı arandı. En sık görülen glomerüler hastalıklar olan IgA Nefropatisi, fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS), diyabeteik nefropati(DNP), Membranöz Glomerulonefrit ( MN), tubulointersitisyel nefrit(TIN) ve kresentik GN tanılı hastalar dahil edildi. Bu hastalar arasında ise dahil edilme kriterlerini taşıyan ve dışlanma kriterlerinden herhangi birine sahip olmayan hastalar analize dahil edildi.

##### **3.2.1. Dahil edilme kriterleri;**

- 1.Bezmialem Vakıf Üniversitesi'ne 1 Ocak 2015- 1 Ocak 2024 tarihleri arasında başvurmuş ve Bezmialem Patoloji Anabilim Dalı'nda biyopsisi değerlendirilip glomerulonefrit tanısı almış hastalar,
- 2.Verilerine hastane bilgi yönetim sisteminden ulaşılabilen hastalar,
- 3.18 yaş ve üzerinde olan hastalar

### **3.2.2 Dışlama kriterleri;**

1. Biyopsi sonrasında altı aydan daha kısa süre nefroloji kliniğinde takipli olan hastalar,
- 2.18 yaşından küçük hastalar ,
- 3.Malignite nedeniyle takipli hastalar,
- 4.Gebe iken tanı almış hastalar,
- 5.Takip süresinde ABH olan hastalar,
- 6.Transplante böbrek sonrası nüks olan hastalar,
- 7.Takibinde parsiyel/total nefrektomi yapılan hastalar,
- 8.Böbrek biyopsisi dış merkezde yapılmış olan hastalar,
- 9.Güç analizine göre yeterli hasta sayısı içermeyen GN grupları,
- 10.Boyama sonrasında yeterli renal biyopsi dokusu kalmayacak hastalar çalışmaya alınmadı.

### **3.3 Araştırmanın Uygulanması ve Veri Toplama Gereçleri**

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri incelendi. Tanı anındaki demografik veriler (yaş, cinsiyet), sigara kullanım durumu, fizik muayene bulguları (boy, ağırlık, vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı), renal biyopsi tarihi kaydedildi. Vücut kitle indeksi vücut ağırlığı kilo(kg)/boy(m<sup>2</sup>) formülü kullanılarak hesaplandı. Hastaların komorbid hastalıkları(HT, DM, İKH,) incelendi ve kaydedildi. Biyopsi tanısı sırasında hastanın kullanmakta olduğu ilaçlar gruplandırılarak kaydedildi. Sınıflandırılma RAS blokerleri, diüretikler( furosemid, hidroklorotiyazid, indapamid), non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri(KKB), dihidropiridin grubu KKB, beta blokerler(BB), alfa blokerler, allopürinol, asetilsalisilik asit ve immunsupresif ajanlar olarak yapıldı.

Laboratuvar parametreleri: Biyopsi sırasındaki laboratuvar verilerinden glukoz(mg/dL), üre (mg/dL), kan üre azotu (mg/dL), kreatinin (mg/dL), , ürik asit (mg/dL), total protein (g/dL), albumin (g/dL), asetilaminotransferaz(AST)(U/L), alanin aminotransferaz(ALT) (U/L), sodyum(mg/dL), potasyum(mg/dL), kalsiyum (mg/dL), fosfor (mg/dL), magnezyum (mg/dL), lökosit (10x3µ/L), nötrofil(10x3µ/L),

lenfosit( $10 \times 3 \mu/L$ ), hemoglobin(g/dL), trombosit( $10 \times 3 \mu/L$ ) eritrosit sedimentasyon hızı (mm/sa), parathormon(PTH), HbA1c, CRP, otoantikörler(ANA, c-ANCA, p-ANCA, Anti-dsDNA) serum immünfiksasyon elektroferozinde monoklonal band varlığı, total Ig A, Ig G, Ig M düzeyleri kaydedildi. Viral serolojik testleri (HBsAg, Anti HCV, Anti HIV, Anti Hbc IgG), kompleman düzeylerinde(C3 ve C4) düşüklük olup olmadığı kaydedildi. tGFH CKD-EPI (2021)formülüne göre hesaplanarak kaydedildi. Kantitatif proteinüri (mg/gün) 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı veya spot idrar protein/kreatinin oranına bakılarak kaydedildi. Tam idrar analizinde hematüri varlığı mevcut ise not edildi. Hematüri için idrar incelemede her büyük büyütme alanında 5'ten fazla eritrosit olması pozitif olarak kabul edildi.

Böbrek biyopsi raporu incelenerek ana tanı ile gerek ışık mikroskopik gerekse İF inceleme bulguları kaydedildi. Ana tanıları DNP, FSGS, IgAN, membranöz GN, TIN, kresentik GN olarak kaydedildi. Işık mikroskopisi bulgularından görülen toplam glomerül sayısı, global ve segmental sklerotik glomerül sayısı, mezengiyal proliferasyon varlığı, bazal membranda kalınlaşma, duplikasyon varlığı, interstisyel inflamasyon ve fibrozis varlığı, tübüler atrofi varlığı kaydedildi. İnterstisyel fibrosis, %25'in altında ise hafif, %25-50 alanı etkiledi ise orta ve %50'den fazla alanı etkiledi ise ciddi olarak derecelendirildi. İF incelemede IgG, IgM, IgA, C3, C1q, kappa, lambda ve fibrinojen birikimleri negatif, 1+, 2+ veya 3+ olarak değerlendirilip kaydedildi. Tanı sonrasında hastanın immünyüpresif tedavi alıp almadığı incelenip aldı ise hangi ilaç grubunu kullandığı kaydedildi. İlaç grupları steroidler, metotreksat, klorokin, siklosporin A, siklofosfamid, mikofenolik asit(MMF), azatioprin(AZA) ve ritüksimab olarak tekli veya kombinasyonlar halinde kaydedildi. Ritüksimab alan hastalarda ilacın toplam dozu kaydedildi. İmmünyüpresif tedavi başlangıcı ile tanı arasındaki süre (ay), tedavi yanıtına kadar geçen süre (ay) ve tedavi altında izlendiği süre (ay) ile tedavi sürecinde verilen tedavi ile ilişkili olduğu düşünülen yan etkiler diabetes mellitus, pnömoni, osteoporoz, üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, covid geçirmesi ve hastane yatışı olarak sınıflandırılarak kaydedildi. İmmünyüpresif tedavi sonrası hastalık iyileşme durumu kaydedildi. Hastalık alt gruplarına göre KDIGO tarafından tanımlanmış kriterlere göre değerlendirilerek tam remisyon, kısmi remisyon veya yanıtız olarak tedavi yanıtı sınıflandırıldı [26].. Remisyon gerçekleşti ise tanı konulmasından ne kadar süre (ay) sonra geliştiği kaydedildi. Hastaların en az 6 aylık takip sürecinde son bakılan laboratuvar parametreleri ve proteinüri düzeyleri kaydedildi. Hastaların toplam takip süreleri

(biyopsi tarihinden son kontrol gününe kadar olan süre) kaydedildi. Diyaliz tedavilerinden biri başladı ise diyalize başlandığı gün, ölüm gerçekleşti ise ölüm tarihi ile biyopsi tarihi arasındaki süre toplam takip süresi olarak kaydedildi. Son klinik kontrolünde sonlanım durumları tam remisyona, kısmi remisyona, yanıtızlık ve ölüm olarak kaydedildi.

### 3.4 Mast hücrelerinin immünohistokimyasal tespiti

Çalışmaya dahil edilecek olgular tespit edildikten sonra patoloji arşivimizden hematoksilen eozin boyalı lamlar çıkarılarak yeterli doku bulunan ve yeterli glomerül içeren bloklar belirlendi. Formalin fikse ve parafine gömülü bloklar dokuların büyüklüğü kontrol edilerek en geniş kesit yüzeyine sahip olanlar ve geride hastaya ait yeterli doku saklanacak şekilde seçildi. Bloklardan yapılan 4 mikron kesitler 3-aminopropiletixylene kaplı lamlara yerleştirildi. Kesit işleminde sonrasında deparafinizasyon için lizini lamlar 72’de 1 saat etüvde bekletildi.

Mast hücrelerinin tespit edilmesi amacıyla fare monoklonal mast hücre kimaz antikoru(A11480, ABclonal, A.B.D.), fare monoklonal mast hücre triptaz antikoru(ACR3277A, Biocare A.B.D.) ve fare monoklonal CD117/c-kit antikoru(CME296AK, Biocare, A.B.D.) kullanıldı. Pozitif dış kontrol olarak mast hücre kimaz monoklonal antikoru için deri, mast hücre triptaz monoklonal antikoru için endometriyum karsinomu, CD117/c-kit monoklonal antikoru için tonsil dokusu kullanıldı. Üretici firmanın protokolleri takip edilerek her bir antikor için uygun titre belirlendi. Triptaz ve CD117/c-kit monoklonal antikoru 1:100 oranında, kimaz monoklonal antikoru 1:400 oranında dilüe edildi. Deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri de dahil olmak üzere tüm immünohistokimyasal boyama süreci tam otomatik immünohistokimya boyama cihazında (Ventana BenchMark ULTRA) gerçekleştirildi.

**Tablo 3.1** İHK belirteçlerin özellikleri.

Antikör	Antijen açığa çıkarma yöntemi	Kullanılan kit	Antikor inkübasyon süresi	Klon	Konsantrasyon	Pozitif dış kontrol
Mast hücre kimaz	EDTA	ABclonal	8 dakika	ARC0614	1:400	İnsan deri dokusu
Mast hücre triptaz	EDTA	Biocare	40 dakika	AA1	1:100	İnsan tonsil dokusu
CD117/c-kit	EDTA	Biocare	40 dakika	EP10	1:100	İnsan endometriyum karsinomu

Boyama protokolü kimaz monoklonal antikor için; hücre iyileştirme 91°C’de 20 dakika(dk), primer antikor inkübasyonu 37 °C’de 8 dk olarak uygulandı. Dokular 16 dk hematoxilen ve 4 dk boyunca Bluing Reagent ile zıt olarak boyandı.

Triptaz monoklonal antikor için; hücre iyileştirme 95°C’de 64 dk, primer antikor inkübasyonu için 36 °C’de 40 dk olarak uygulandı. Dokular 28 dk hematoxilen ve 4 dk boyunca Bluing Reagent ile zıt olarak boyandı.

CD117/c-kit monoklonal antikor için; hücre iyileştirme 91°C’de 36 dk, primer inkübasyon 37 °C’de 40 dk olarak uygulandı. Dokular 28 dk hematoxilen ve 4 dk boyunca Bluing Reagent ile zıt olarak boyandı. Protein ekspresyonu için 3-3 diaminobenzidine(DAB) tespit kiti kullanıldı. Boyama işlemi tamamlandıktan sonra dokuların üstü cihaz tarafından hazır filmler ile kapatıldı.

### **3.5. Mast hücrelerinin immünohistokimyasal değerlendirilmesi**

Monoklonal antikor ile boyalı lamlara Nikon-Eclipse Ci ışık mikroskopunda 0.2374 mm<sup>2</sup>’ye karşılık gelen 5 büyük büyütme alanında (x400) konvansiyonel olarak göz ile (eyeball) bakılarak mast hücreleri sayıldı. Bu işlem dokuya ait görülebilen tüm alanlar için tekrarlandı ve 1 mm<sup>2</sup> başına düşen ortalama mast hücre sayısı kaydedildi. Dokuların küçük olması nedeniyle biyopsinin tamamında en az orta şiddette boyanmış hücreler pozitif boyanma kabul edildi. Bu işlem tüm doku örneklerinde kimaz, triptaz ve CD117/c-kit monoklonal antikorları için tekrar edildi.

### **3.6 İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programı, 29.0.1.0 sürümü kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli veriler için; ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler; kesikli veriler ise yüzde oranlarla sunulmuştur. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testiyle değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılıma uymayan değişkenlerde iki grubun bulunduğu karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi; ikiden fazla grubun bulunduğu karşılaştırmalarda da Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

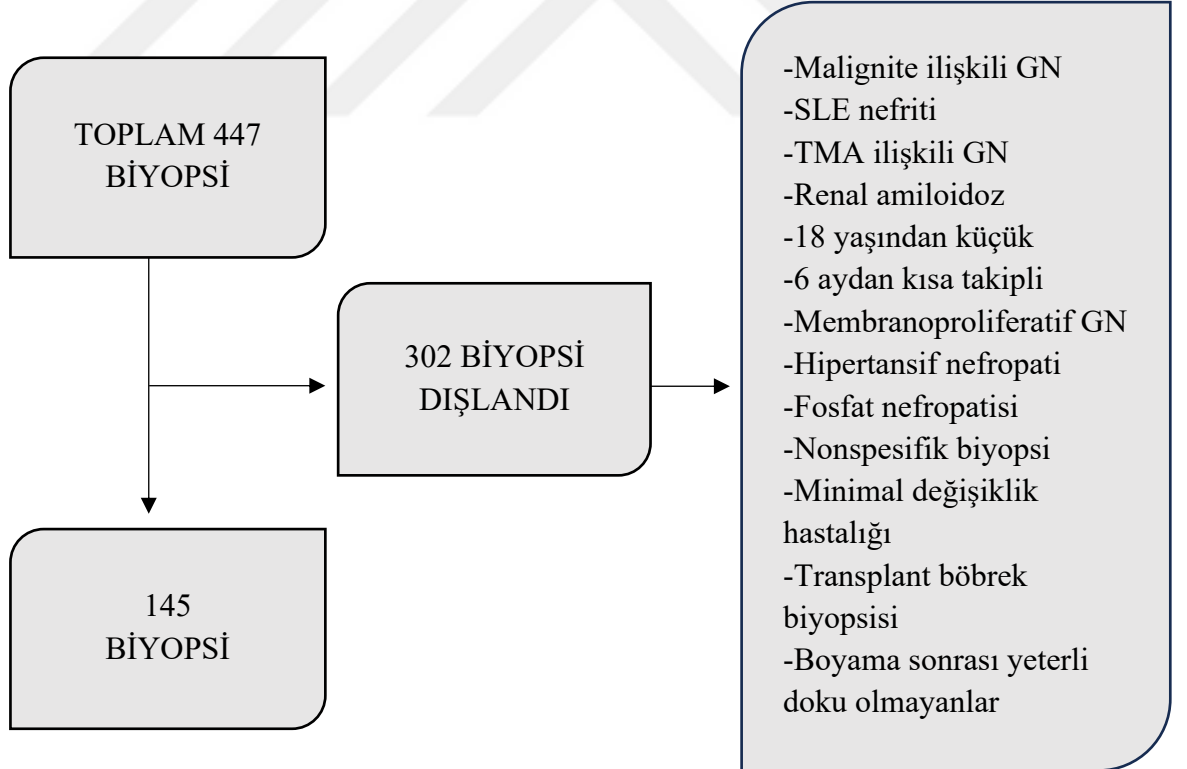
Kruskal-Wallis analizinden sonra Bonferroni düzeltmesiyle post-hoc test olarak Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Verilerin karşılaştırılmasında kategorik veriler için Ki-kare, Fisher's Exact testleri kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık için %95 güven aralığında 0,05'in altında bulunan p değeri anlamlı kabul edilmiştir.



## 4.BULGULAR

### 4.1. Araştırma Evreninin Özellikleri

Çalışmamıza dahil edilmek üzere Ocak 2015- Ocak 2024 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Nefroloji kliniğinde böbrek biyopsisi yapılmış hastalar incelendi. Belirtilen tarih aralığında 447 hastaya biyopsi yapıldığı tespit edildi. Bu hastalardan en az 6 aylık takibi olmayan 144, malignite tanısı olan 8, transplanttan böbrekten biyopsi yapılan 12, 18 yaşından küçük olan 25 hasta, az sayıda tanı olan veya biyopsi sonucu diagnostik olmayan 51 hasta, sonrasında hastaya ait yeterli biyopsi dokusu kalmayacağı düşünülen 54 hasta ve boyama sonrasında değerlendirmek için yeterli doku olmayan 8 hasta olmak üzere toplamda 302 hasta çalışmaya dahil edilmedi.



Şekil 4.1: Çalışmaya dahil edilen/dışlanan böbrek biyopsileri akış şeması.

Farklı hastalık gruplarından 145 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 81'i(%55,9) kadın, 64'ü(%44,1) erkek olup tanı anındaki yaş ortalaması 46.1(±15,1) yıl idi. Hastaların patolojik tanısı 47 hastada IgAN, 41 hastada FSGS, 21 hastada MN, 8 hastada DNP ve 14 hastada kresentik GN, 14 hastada TIN idi.

#### 4.2 Demografik ve klinik veriler:

Toplam hasta grubunun ve tanı alt gruplarının yaş, cinsiyet, ilk muayenede bakılan sistolik ve diastolik kan basıncı ve sigara kullanım durumları Tablo 4.1'de sunulmuştur.

**Tablo 4.1** Toplam hasta grubunun ve tanı alt gruplarının yaş, cinsiyet, tanı anındaki fizik muayene bulguları ve sigara kullanım durumları.

	Toplam (n=145)	FSGS (n=41)	IgAN (n=47)	MN (n=21)	Kresentik GN (n=14)	TIN (n=14)	DNP (n=8)	P
Yaş (yıl)	46.1±15,1	43.6±15,4	39,6±10,1	48,3±15,8	55,1±15,6	56,2±13,6	57,8±17,0	<b>P&lt;0.001</b>
Cinsiyet								p=0,214
Kadın [n (%)].	81(%55,9)	28 (%68,3)	24 (%51,1)	10 (%47,6)	5 (%35,7)	8 (%57,41)	6 (%75)	
Erkek [n (%)].	64(%44,1)	13 (%31,7)	23 (%48,9)	11 (%52,4)	9 (%64,3)	6 (%42,9)	2 (%25)	
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29,86±5,5 9	29,6(26- 32,4)	29,3±5,9	28,0±6,0	26,7(25,3- 30,8)	26,1±3,1	30,0±7,8	p=0,327
Sistolik KB (mmHg)	136,1±23, 7	136,7±27, 4	133,3±21, 1	135,7±21, 6	142,8±19, 3	130,6±18, 1	146,2±32, 8	p=0,546
Diastolik KB (mmHg)	81,5±13,5	84,3±15,0	83,7±13,8	80(70-80)	81±12,7	72,5±10,8	70(70-80)	p=0,093
Sigara kullanımı [n (%)].								p=0,466
Hiç kullanmayan	%68,3	32 (%78)	26 (%55,13)	13 (%61,29)	11 (%78,6)	11 (%78,6)	6 (%75)	
Eski kullanıcı	%13,1	4(%9,8)	17(%8)	2 (%9,5)	2 (%14,3)	2 (%14,3)	1 (%12,5)	
Aktif kullanıcı	%18,6	5 (%12,2)	13 (%27,7)	6 (%28,6)	1 (%7,1)	1 (%7,1)	1 (%12,5)	

Hastaların %55,9'u kadın (n=81), %44,1'i erkek (n=64) olarak belirlendi. Cinsiyet dağılımının tanı grupları arasında anlamlı bir fark göstermediği görüldü. Yaş açısından gruplar arasında anlamlı fark görüldü (p<0.001). En genç hasta grubu IgA nefropatisi (39.6±10.1 yıl) iken en yaşlı grup diyabetik nefropati (57.8±17.0 yıl) grubu bulundu.

FSGS (43.6 yıl) ve MN (48.3 yıl) hastaları ortalama yaş açısından birbirine yakın görüldü. TIN ve Kresentik GN hastaları ise yaşça diğer gruplara kıyasla daha ileri görüldü.

Kadın oranı en yüksek DNP (%75) ve FSGS (%68.3) gruplarında.iken erkek oranı en yüksek kresentik GN (%64.3) ve TIN (%64.3) hastalarıydı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.214). DNP hastaları ortalama en yüksek VKİ'ye sahipti ancak anlamlı istatistiksel fark görülmedi. Tüm hasta grubunun %60,7'sinde hipertansiyon mevcuttu. En yüksek sistolik KB DNP(146.2 mmHg), en düşük sistolik KB TIN(130.6 mmHg) grubunda ölçüldü. Sistolik KB açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu(p=0.546). En yüksek diyastolik KB FSGS (84.3 mmHg), en düşük diyastolik KB TIN (72.5 mmHg) ölçüldü. Diyastolik KB için de anlamlı fark görülmedi (p=0.093). Hastalardan %18,6'sı aktif sigara içicisi, %13,1'i bırakmış ve %68,3'ü hiç sigara içmemişti. Sigara kullanımında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0.466). Aktif sigara kullanımı en yüksek MN (%28.6) ve IgAN (%27.7)'de iken sigara içmeyenlerin oranı en yüksek FSGS (%78), kresentik GN (%78.6), TIN (%78.6) gruplarında görüldü.

**Tablo 4.2** Toplam hasta grubunda ve tanı alt gruplarında komorbid hastalıkların dağılımı.

Komorbidite	Toplam (n=145)	FSGS (n=41)	IgAN (n=47)	MN (n=21)	Kresent ik GN (n=14)	TIN (n=14)	DNP (n=8)	P
HT [n (%)].	88 (%60,7)	20 (%13,8)	31 (%21,4)	14 (%9,7)	9 (%6,2)	7 (%4,8)	7(%4,8)	0,264
Tip 2 Diabetes mellitus[n (%)].	30(%20, 7)	11(%7,6 )	3(%2,1)	3(2,1)	3(2,1)	3(2,1)	7(%4,8)	<0,001
İskemik Kalp Hastalığı [n (%)].	14 (%7,1)	7 (%8,2)	2 (%5,3)	4 (%8,3)	0 (%0)	1 (%12,5)	0,745	0,484

Bu tabloda glomerüler hastalık tanısı alan hastalarda komorbid hastalıkların dağılımı gösterildi. Tüm hastalık grupları HT, Tip 2 DM ve İKH açısından incelendi. Hastaların %20,7'sinde Tip2 DM görüldü ve gruplar arasında anlamlı farklılık vardı. Toplamda hastaların %60.7'sinde hipertansiyon vardı. HT oranı en yüksek IgAN (%21.4), FSGS (%13.8) ve MN (%9.7), en düşük: DNP (%4.8) ve TIN (%4.8) gruplarında görüldü. HT ve İKH ile farklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (p = 0.264).

### 4.3 Laboratuvar Verileri ve İlaç Kullanımı

Tablo 4.3'te tüm hastalık alt gruplarında tanı esnasında bakılan laboratuvar değerleri ve hastaların takip süresi karşılaştırıldı.

**Tablo 4.3** Toplam hasta grubu ve alt gruplarında laboratuvar bulguları.

	<b>Toplam (n=145)</b>	<b>FSGS (n=41)</b>	<b>IgAN (n=47)</b>	<b>MN (n=21)</b>	<b>Kresent ik GN (n=14)</b>	<b>TIN (n=14)</b>	<b>DNP (n=8)</b>	<b>P</b>
<b>Üre (mg/dL)</b>	46(27-66)	40,8±23,1	40 (27-53)	44,5±30,1	98,5±68	98,3±36,2	91,6±66,7	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	1,15(0,79-1,97)	0,83(0,68-1,19)	1,03(0,85-1,48)	0,8(0,67-1,16)	3,98±2,87	4,1±1,96 (25-105)	1,82(1,08-3,29)	<b>&lt;0,001</b>
<b>GFH (ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>)</b>	67,5±39,7	87,8±35	73,2±31,3	84,8±36,1	26,3±22,3	17,5(7,9-27,9)	45,1±41,5	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ürik asit (mg/dL)</b>	6,67±1,91	6,24±1,79	7,01±1,8	6,16±1,25	7,29±1,7	6,43±2,42	35,9(13-69)	0,124
<b>Total protein (g/dL)</b>	6,6(5,8-7,1)	6,28±1,09	6,66±0,68	5,34±1,21	6,6(6,1-6,8)	7,07±0,73	6,3±0,85	<b>&lt;0,001</b>
<b>Albümin (g/dL)</b>	3,6(3,1-4)	3,45±0,92	3,80±0,47	2,80±0,67	3,20±0,43	3,87±0,44	3,63±0,56	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kalsiyum (mg/dL)</b>	8,85±0,69	9,01±0,76	9,06±0,56	8,42±0,62	8,41±0,55	8,89±0,77	8,67±0,62	<b>&lt;0,001</b>
<b>Magnezyum(mg/dL)</b>	1,89±0,25	1,85(1,7-2,01)	1,88±0,19	1,93±0,32	1,89±0,23	1,88±0,21	1,87(1,79-1,94)	0,927
<b>Sodyum(mg/dL)</b>	138±3,1	138,6±2,9	138,6±2,1	139,1±2	134,4±4,2	136±3,2	138,5±3,4	<b>&lt;0,001</b>
<b>Fosfor(mg/dL)</b>	3,7(3,3-4,4)	3,82±0,8	3,71±0,68	3,89±0,81	3,9(3,4-5,7)	4,14±1,16	4,2(3,2-5,6)	0,411
<b>PTH(mg/dL)</b>	69,1(45-123,9)	57,4(38,7-93,8)	63,9(47,8-97,2)	49,2(35,2-77,4)	150,92±180,65	124,8(88,6-227,4)	156,32±116,37	<b>&lt;0,001</b>
<b>Lökosit</b>	8,47±2,59	7,85±2,34	7,94±1,94	7,71±1,85	10,54±4,1	8,95±2,76	7,6(6,6-8,7)	0,087
<b>Nötrofil</b>	5,48±2,48	5,35±1,79	4,63(3,74-5,89)	4,48±1,45	8,76±4,24	6,11±2,15	4,68(4,15-5,99)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	12±2,3	13±1,82	13±1,71	12,74±2,16	8,91±1,39	9,77±1,44	9,97±1,8	<b>&lt;0,001</b>
<b>Lenfosit</b>	2,18±0,82	2,44±0,8	2,31±0,75	2,41±0,69	1,18±0,62	1,87±0,69	1,79(1,58-2,17)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Platelet</b>	268±85	267±82	256(212-283)	256±59	312±127	307±121	243±88	0,3
<b>Proteinüri (mg/gün)</b>	2450(1365-5025)	2774(1838-7293)	2702±1714	6987±3418	2415±1751	861(372-1162)	6090±5743	<b>&lt;0,001</b>
<b>Hematüri[n (%)].</b>	4(2-12,5)	3(1-5,5)	4(1-10)	2±2,7	1,5(0-8,5)	1(0-2)	2,38±2,5	<b>0,003</b>
<b>Takip süresi</b>	43,8±25,5	42,6±26,3	45,4±25,9	51,5±28,5	38,1±14,8	43,2	26,3	0,46

Hastalık alt gruplarında temel laboratuvar parametreleri, proteinüri ve takip süresinin dağılımı karşılaştırıldı. Böbrek fonksiyon testlerine baktıldığında en yüksek üre düzeyleri kresentik GN ve DNP hastalarında, en düşük üre düzeyleri FSGS ve IgAN gruplarında görüldü. Kreatinin, kresentik GN (3.98 mg/dL) ve DNP (1.82 mg/dL) en yüksek, MN (0.8 mg/dL) ve FSGS (0.83 mg/dL)'de en düşük olarak görüldü. tGFH, Kresentik GN ve DNP'de en düşük (26.3 ve 17.5 ml/dk), MN ve FSGS'de daha yüksek görüldü. Kreatinin, tGHF, proteinüri ve hematüri ile hastalık grupları arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptandı. Ürik Asit , magnezyum, fosfor, lökosit, platelet, takip süresi açısından ise anlamlı ilişki saptanmadı. Kresentik GN ve DNP hastalarında böbrek fonksiyonları en kötü iken hipoalbüminemi ve proteinüri en belirgin grup MN idi. Hematüri ise en fazla IgAN grubunda görüldü. Tüm hasta grupları benzer takip sürelerine sahipti ve gruplar arasında takip süresi farkı görülmedi.

**Tablo 4.4** Toplam hasta grubu ve tanı alt gruplarında hastaların kullandıkları ilaçların dağılımı.

	Toplam (n=145)	FSGS (n=41)	IgAN (n=47)	MN (n=21)	Kresentik GN (n=14)	TIN (n=14)	DNP (n=8)	P
Biyopsi Öncesi RAS Blokerleri [n (%)].	69(%47,6)	21 (%51,2)	26 (%55,3)	10 (%47,6)	3 (%21,4)	2 (%14,3)	7 (%87,5)	<b>0,006</b>
Biyopsi Sonrası RAS Blokerleri [n (%)].	112 (77,2%)	37 (%90,2)	43 (%91,5)	19 (%90,5)	6 (%42,9)	2 (%14,3)	5(%62,5)	<b>&lt;0,005</b>
Nondihidropiridin KKB [n (%)].	17 (%11,8)	14 (%10)	5 (%10,6)	4 (%19)	2 (%14,3)	1 (%7,1)	1(%12,5)	0,898
Dihidropiridin KKB [n (%)].	48 (%33,1)	12(%29,3)	15 (%31,9)	4 (%19)	7 (%50)	6 (%42,9)	4(%50)	0,346
Hidroklorotiyazid [n (%)].	20(%13,8)	7(%17,1)	6(%12,8)	2(%9,5)	1(%7,1)	1(%7,1)	3(%37,5)	0,352
İndapamid [n (%)].	5(%3,5)	3(%7,5)	0(%0)	1(%4,8)	0(%0)	1(%7,1)	0(%0)	0,406
Furosemid[n (%)].	22(%15,3)	6(%14,6)	2(%4,3)	5(%23,8)	3(%21,4)	3(%21,4)	3(%37,5)	0,097
Spironalakton[n (%)].	10(%6,9)	2(%4,9)	3(%6,4)	2(%9,5)	0(%0)	1(%7,1)	2(%25)	0,344
Diüretik[n (%)].	43(%29,7)	12(%29,3)	9(%19,1)	8(38,1)	4(%28,6)	4(%28,6)	6(%75)	<b>0,049</b>
Beta-blokerler [n (%)].	39 (%26,9)	9 (%22)	10 (%21,3)	3 (%14,3)	5 (%35,7)	7 (%50)	5(%62,5)	<b>0,029</b>
Alfa-blokerler [n (%)].	17 (%11,7)	4 (%9,8)	1 (%2,1)	3 (%14,3)	4 (%28,6)	1 (%7,1)	4 (%50)	<b>0,001</b>
Aspirin[n (%)].	28 (%19,3)	4 (%9,8)	8 (%17)	6 (%28,6)	2 (%14,3)	5 (%35,7)	3(%37,5)	0,153
Allopurinol [n (%)].	15 (%10,3)	3 (%7,3)	8 (%17)	1 (%4,8)	1 (%7,1)	1 (%7,1)	1(%12,5)	0,590

Biyopsi öncesi RAS blokerleri kullanımı (p = 0.006) en yüksek DNP (%87.5) ve IgAN (%55.3) grubunda, en düşük TIN (%14.3) ve Kresentik GN (%21.4) grubunda görüldü. Biyopsi sonrası MN, FSGS ve IgAN hastalarının yaklaşık %90'ının RAS blokeri kullandığı görüldü. TIN ve Kresentik GN gruplarında kullanım daha düşüktü. Biyopsi sonrası RAS bloker kullanımının belirgin şekilde arttığı görüldü.

Nondihidropiridin KKB (p = 0.898) ve Dihidropiridin KKB (p = 0.346) açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Kresentik GN ve DNP gruplarında daha yüksek kullanım oranları görüldü. En yüksek diüretik kullanımı DNP (%75), Kresentik GN (%38.1), en düşük diüretik kullanımı IgAN (%19.1) grubunda görüldü. Furosemid kullanımı da en fazla DNP grubundaydı. BB'ler için en yüksek kullanım DNP (%62.5), TIN (%50), kresentik GN (%35.7), en düşük kullanım MN (%14.3), IgAN (%21.3)'de idi. Alfa blokerler içinde en yüksek kullanım DNP (%50), Kresentik GN (%28.6), en düşük kullanım IgAN (%2.1) grubunda görüldü. Aspirin ve allopurinol kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi.

**Tablo 4.5** Tüm hastalık gruplarında tanı anındaki proteinüri miktarı(gr).

Proteinüri miktarı	Toplam (n=145)	FSGS (n=41)	IgAN (n=47)	MN (n=21)	Kresentik GN (n=14)	TIN (n=14)	DNP (n=8)	P
<1 gr	22 (%15,2)	3(%7,3)	6(%12,8)	0(%0)	2(%14,3)	9(%64,3)	2(%25)	<b>P&lt;0,001</b>
1-3.5gr	66 (%45,5)	19 (%46,3)	29(%61,7)	3(%14,3)	8(%57,1)	5(%35,7)	2(%25)	<b>P&lt;0,001</b>
>3.5 gr	57 (%39,3)	19 (%46,3)	12(25,5)	18(%85,7)	4(%28,6)	0(%0)	4(%50)	<b>P&lt;0,001</b>

<1 gr: Hafif düzeyde proteinüri

1-1.5 gr: Orta düzeyde proteinüri

>3.5 gr Nefrotik düzeyde proteinüri

Hastalık alt gruplarında tanı anındaki proteinüri miktarları üç farklı kategoriye göre detaylı bir şekilde incelendi. Proteinüri <1 gr; hafif proteinüri 1-3.5 gr orta düzey proteinüri, >3.5 gr nefrotik seviyede proteinüri olarak sınıflandırıldı. Tüm gruplar arasında p < 0.001, yani proteinüri seviyeleri hastalık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi. Hafif proteinüri grubunda toplam 22 hasta (%15.2) yer aldı. TIN (%64.3) grubundaki hastaların büyük çoğunluğu hafif proteinüriye sahipti. Orta düzeyde proteinüri grubunda toplam 66 hasta (%45.5)

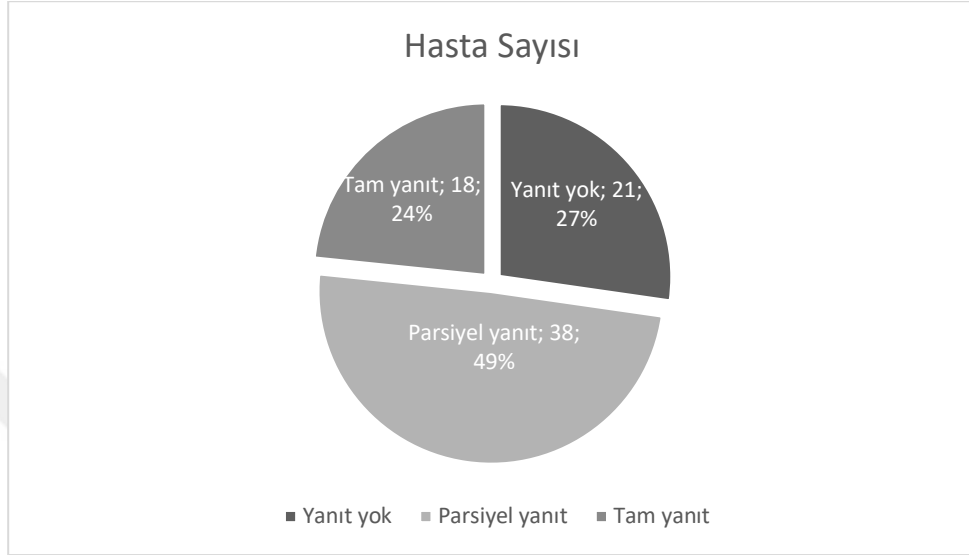
yer aldı. En yüksek oran IgAN (%61.7)'de görüldü. Kresentik GN (%57.1) hastalarda da orta düzeyde proteinüri hakimdi. Nefrotik düzeyde proteinüri grubunda toplam 57 hasta (%39.3) yer aldı. En yüksek oran %85,7 ile MN grubundaydı. FSGS hastalarının yaklaşık yarısında nefrotik proteinüri mevcuttu. TIN'de nefrotik düzeyde proteinüri görülmedi. Kresentik GN hastalarda nefrotik proteinüri %28.6 ile sınırlı kaldı.

**Tablo 4.6** İmmüsupresif tedavi verilme durumu ve immüsupresif olarak kullanılan ajanlar.

	<b>Toplam (n=145)</b>	<b>FSGS (n=41)</b>	<b>IgAN (n=47)</b>	<b>MN (n=21)</b>	<b>Kresentik GN (n=14)</b>	<b>TIN (n=14)</b>	<b>DNP (n=8)</b>	<b>P</b>
<b>İS ajan</b>	77(%53,1)	13(%31,7)	21(%44,7)	16(%76,2)	14(%100)	10(%71,4)	3(%37,5)	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Steroid</b>	72(%49,7)	13(%31,7)	21(%44,7)	13(%61,9)	12(%85,7)	10(%71,4)	3(%37,5)	<b>p=0,004</b>
<b>SiklosporinA</b>	16(%11)	6(%14,6)	0(%0)	8(%38,1)	2(%14,3)	0(%0)	0(%0)	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Siklofosfamid</b>	11(%7,6)	0(%0)	0(%0)	1(%4,8)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	<b>p&lt;0,001</b>
<b>MMF</b>	9(%6,2)	1(%2,4)	3(%6,4)	2(%9,5)	3(%21,4)	0(%0)	0(%0)	p=0,134
<b>Ritüksimab</b>	18(%12,4)	3(%7,3)	0(%0)	8(%38,1)	7(%50)	0(%0)	0(%0)	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Klorokin</b>	1(%0,7)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	1(%7,1)	0(%0)	0(%0)	p=0,093
<b>AZA</b>	10(%6,9)	0(%0)	2(%4,3)	1(%4,8)	6(%42,9)	0(%0)	0(%0)	<b>p&lt;0,001</b>

Bu tabloda, hastalık alt gruplarında kullanılan immüsupresif ajanlar ve hangi gruplarda daha yaygın kullanıldığı incelendi. İmmüsupresif ajan kullanımında gruplar arasında anlamlı(p<0,001) fark görüldü. En yüksek oranda İS kullanımı kresentik GN (%100) grubunda saptandı. Ayrıca MN (%76.2) ve TIN (%71.4) gruplarında da yüksekti. En düşük kullanım ise FSGS (%31.7) ve DNP (%37.5) gruplarında saptandı. Steroid kullanımı ile gruplar arasında anlamlı (p = 0.004) fark görüldü. En yüksek kullanım Kresentik GN (%85.7) TIN (%71.4) ve MN (%61.9) gruplarında saptandı. MN hastalarında siklosporin en fazla kullanılan ajan(%38.1) iken diğer gruplarda kullanım çok düşük ya da hiç yoktu. Siklofosfamid kullanımı için anlamlı farklılık(p < 0.001) görüldü. MN dışındaki gruplarda kullanımı yoktu. MMF ve klorokin kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Ritüksimab en fazla kullanılan gruplar MN (%38.1) ve Kresentik GN (%50) iken FSGS ve IgAN'da kullanım oranı düşük (%7.3 ve %0) saptandı. AZA En fazla kullanılan grup Kresentik GN (%42.9) iken diğer gruplarda çok düşük ya da hiç yoktu.



**Şekil 4.2** İmmünesupresyon verilen hastalarda yanıt değerlendirilmesi.

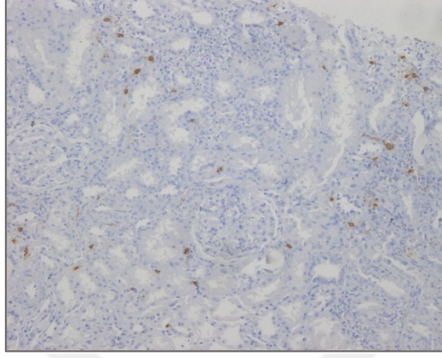
Tam yanıt veren hasta oranı: %24 (18 hasta), parsiyel yanıt veren hasta oranı: %49 (38 hasta), yanıt vermeyen hasta oranı: %27 (21 hasta) saptandı.

Triptaz/ $\text{mm}^2$ , kimaz/  $\text{mm}^2$ , ve CD117/  $\text{mm}^2$  ile tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. ( tam yanıt  $p= 0.481$ , parsiyel yanıt= $0.980$ , yanıt yok  $p=0.341$ )

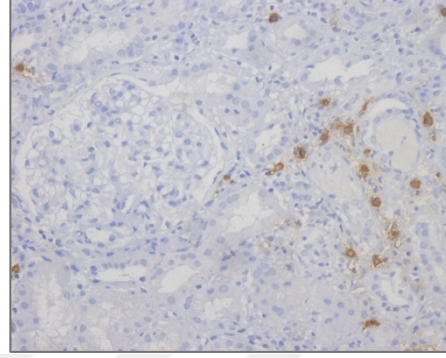
#### 4.4 Patoloji Verileri

#### 4.4.1 Tüm gruplarda patolojileri verilerinin incelenmesi

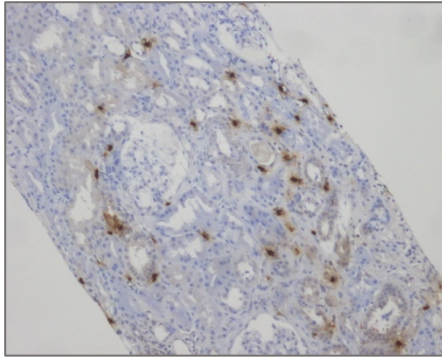
Tüm hastalık gruplarına ait böbrek biyopsilerinde mast hücreleri İHK yöntemlerle incelendi. Biyopsi numunelerindeki mast hücrelerin triptaz, kimaz ve CD117/c-kit ile sitoplazmik granüler boyanmalarına ait mikroskopik görüntüler Şekil 4, Şekil 5 ve Şekil 6'da gösterildi.



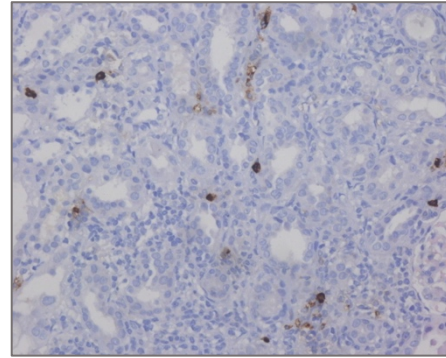
Şekil 4.3a Triptaz (x100)



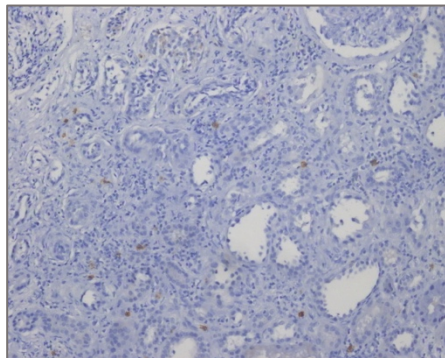
Şekil 4.3b Triptaz(x200)



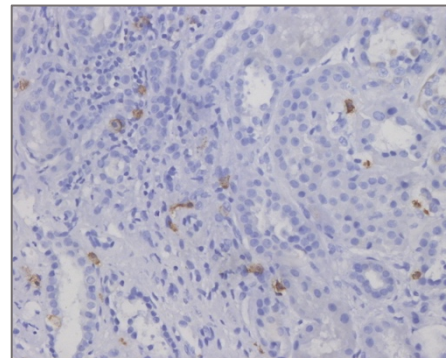
Şekil 4.4a Kimaz(x100)



Şekil 4.4b Kimaz(x200)



Şekil 4.5a CD117(x100)



Şekil 4.5b CD117(x200)

**Tablo 4.8** Tüm alt gruplarda patoloji verilerinin karşılaştırılması.

	<b>FSGS (n=41)</b>	<b>IgAN (n=47)</b>	<b>MN (n=21)</b>	<b>Kresentik GN (n=14)</b>	<b>TIN (n=14)</b>	<b>DNP (n=8)</b>	<b>P</b>
<b>Triptaz/mm<sup>2</sup></b>	5,8(2-10,3)	13,5±12,7	8,9±8,2	14,8±7,3	20,7±14,2	19±17,6	<b>0,01</b>
<b>CD117 mm<sup>2</sup>,</b>	1,5(0,5-8)	6,4(2,8-10,8)	4,3(0,2-8,7)	8,71±7,55	11,9±8,49	8,71±11,7	0,11
<b>Kimaz mm<sup>2</sup>,</b>	14,4±12,2	3,9(2-5,7)	4,2(1-6)	15,5±95	27,8±18,8	26,8±23	0,03
<b>Triptaz/Kimaz</b>	0,62(0,38-1,06)	0,67(0,42-0,93)	0,68±0,47	1,05±0,47	0,74(0,61-1,08)	0,7680,45-1,03)	0,312
<b>Triptaz/CD117</b>	2,59±2,65	1,67(0,65-2,69)	1,26(0,35-1,82)	1,4(0,99-8,16)	2,04±1,29	2(1,15-7,11)	0,514
<b>Toplam Glomerül</b>	20,8±11,7	22±8,6	26,4±12,8	17,6±8,5	19,7±9,4	29,3±10	0,062
<b>Global skleroz</b>	0,13(0,01-0,29)	0,17(0,09-0,42)	0,12(0,02-0,22)	2(0-4,5)	4,2±4,9	0,16(0-0,35)	<b>0,014</b>
<b>Gl. Skleroz Oranı</b>	0,17±0,17	0,24±0,22	0,13±0,11	0,16±0,18	0,2±0,21	0,3±0,13	<b>0,014</b>
<b>Fokal Skleroz</b>	2(0-4)	2,8±3	2±4,3	0(0-0,25)	0(0-0)	0,6±1,18	<b>&lt;0,001</b>
<b>F. Skleroz Oranı</b>	0,14±0,16	0,11±0,12	0(0-0,1)	0(0-0,008)	0(0-0)	0(0-0,004)	<b>&lt;0,001</b>

Bu tabloda, hastalık alt gruplarında mast hücre belirteçleri (triptaz, kimaz, CD117) ve glomerüler skleroz parametreleri karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı fark olan parametreler triptaz (p = 0.01), kimaz (p = 0.03), global skleroz (p = 0.014), global skleroz oranı (p = 0.014), fokal skleroz ve (p < 0.001) fokal skleroz oranıydı (p < 0.001). Bu değişkenlerde hasta grupları arasında anlamlı farklılık görüldü. En yüksek triptaz seviyesi TIN (20.7/mm<sup>2</sup>), DNP (19/mm<sup>2</sup>), kresentik GN (14.8/mm<sup>2</sup>)’te, en düşük triptaz seviyesi FSGS (5.8/mm<sup>2</sup>) ve MN (8.9/mm<sup>2</sup>)’de görüldü. CD117 seviyelerinde gruplar arasında anlamlı fark görülmedi. Kimaz dağılımında gruplar arasında anlamlı farklılık(p=0,03) görüldü. En fazla kimaz görülen grup TIN (27.8/mm<sup>2</sup>), DNP (26.8/mm<sup>2</sup>), kresentik GN (15.5/mm<sup>2</sup>) olarak saptandı. En düşük kimaz seviyesi ise IgAN (3.9/mm<sup>2</sup>) ve MN (4.2/mm<sup>2</sup>)’de idi. Global sklerozda tüm gruplar arasında anlamlı(p=0,014) farklılık saptandı. Kresentik GN ve DNP hastalarında glomerüler skleroz belirgin olarak daha fazla iken MN ve FSGS’de skleroz daha az görüldü. Fokal skleroz en yüksek IgAN ve FSGS grubunda iken en düşük Kresentik GN ve TIN grubunda görüldü.

**Tablo 4.9** Toplam grup ile triptaz, kimaz ve CD117'nin değişken parametrelerle korelasyonu.

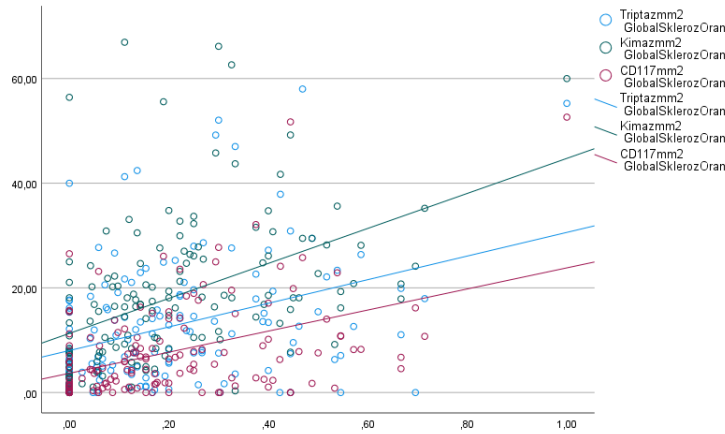
	<b>Triptaz /mm<sup>2</sup></b>	<b>Kimaz/mm<sup>2</sup></b>	<b>CD117/c- kit/mm<sup>2</sup></b>
<b>Yaş</b>	<b>r=0,269</b> <b>p=0,001</b>	<b>r=0,2224</b> <b>p=0,007</b>	<b>r=0,262</b> <b>p=0,001</b>
<b>BMI</b>	r= -0,003 p=0,976	r=0,032 p=0,704	r=0,06 p=0,476
<b>TA<sub>sis</sub></b>	r=0,215 <b>p=0,009</b>	r=0,153 p=0,066	r=0,153 p=0,066
<b>TA<sub>dias</sub></b>	r=0,03 p=0,716	-r=0,024 p=0,775	r=0 p=0,996
<b>Global Skleroz</b>	<b>r=0,338</b> <b>p&lt;0.001</b>	<b>r=0,540</b> <b>p&lt;0.001</b>	<b>r=0,349</b> <b>p&lt;0.001</b>
<b>Global Skleroz Oranı</b>	<b>r=0,345</b> <b>p&lt;0.001</b>	<b>r=0,568</b> <b>p&lt;0.001</b>	<b>r=0,398</b> <b>p&lt;0.001</b>
<b>Fokal Skleroz</b>	r=0,062 p=0,456	r=0,183 p=0,028	r=0,066 p=0,428
<b>Fokal Skleroz Oranı</b>	r=0,08 p=0,339	r=0,196 p=0,018	r=0,088 p=0,290
<b>Kreatinin</b>	<b>r=0,458</b> <b>p&lt;0.001</b>	<b>r=0,449</b> <b>p&lt;0.001</b>	<b>r=0,473</b> <b>p&lt;0.001</b>
<b>Proteinüri(ilk)</b>	<b>r= - 0,222</b> <b>p=0,007</b>	r= - 0,025 p=0,768	r= - 0,132 p=0,113
<b>eGFR(ilk)</b>	<b>r= - 0,507</b> <b>p&lt;0.001</b>	<b>r= - 0,476</b> <b>p&lt;0.001</b>	<b>r= - 0,477</b> <b>p&lt;0.001</b>
<b>ΔeGFR</b>	r= - 0,163 p=0,051	r= - 0,089 p=0,286	r= - 0,114 p=0,173
<b>ΔProteinüri</b>	r= - 0,144 p=0,085	r= - 0,008 p=0,925	r= - 0,018 p=0,827
<b>Hematüri</b>	r=0,040 p=0,632	r=0,032 p=0,702	r=0,006 p=0,942

*Verilerin dağılımı normal olmadığı için Spearman's rho Correlation kullanıldı.*

Mast hücre infiltrasyonunun (Triptaz, Kimaz, CD117) yaş, skleroz, proteinüri, eGFR gibi klinik değişkenlerle ilişkisi incelendi. Triptaz ile korelasyon incelendiğinde yaşla zayıf pozitif korelasyon gösterdi, yaş ilerledikçe triptaz seviyeleri arttı. Triptaz ile global skleroz (r=0.338, p<0.001) ve global kleroz oranı (r=0.345, p<0.001) orta derecede pozitif korelasyon görüldü. Triptaz ve eGFR (r= -0.507, p<0.001) arasında çok güçlü negatif korelasyon görüldü. Yüksek triptaz, eGFR düşüşü, yani böbrek fonksiyonlarının daha kötü olması ile ilişkili bulundu. Triptaz ile proteinüri arasında zayıf negatif korelasyon(r=-0.222, p=0.007) görüldü, yüksek triptaz olan hastalarda

proteinüri daha düşük saptandı. BMI, TAdiast, Fokal Skleroz,  $\Delta$ eGFR,  $\Delta$ Proteinüri, Hematüri ile triptaz arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Kimaz ile korelasyon incelendiğinde yaş ile birlikte kimaz sayısında anlamlı artış ( $r=0.2224$ ,  $p=0.007$ ) görüldü. Global skleroz ( $r=0.540$ ,  $p<0.001$ ) ve global skleroz oranı ( $r=0.568$ ,  $p<0.001$ ) ile kimaz arasında güçlü pozitif korelasyon görüldü. Fokal skleroz ( $r=0.183$ ,  $p=0.028$ ) ve fokal skleroz oranı ( $r=0.196$ ,  $p=0.018$ ) ile kimaz, arasında zayıf pozitif korelasyon görüldü. eGFR ( $r=-0.476$ ,  $p<0.001$ ) ve kimaz arasında ise güçlü negatif korelasyon görüldü. BMI, TAdiast, proteinüri,  $\Delta$ eGFR,  $\Delta$ Proteinüri, hematüri ile kimaz arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Yaş ( $r=0.262$ ,  $p=0.001$ ) ile CD117 arasında zayıf anlamlı korelasyon görüldü. Global skleroz ( $r=0.349$ ,  $p<0.001$ ) ve global skleroz oranı ( $r=0.398$ ,  $p<0.001$ ) ile CD117 arasında orta derecede pozitif korelasyon görüldü. eGFR ( $r=-0.477$ ,  $p<0.001$ ) ile CD117 arasında güçlü negatif korelasyon görüldü. CD117 yüksek olan hastalarda eGFR daha düşüktü. BMI, TAdiast, Fokal Skleroz, Proteinüri,  $\Delta$ eGFR,  $\Delta$ Proteinüri, Hematüri ile CD117 arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. CD117, triptaz ve kimaz, yaşlı hastalarda ve sklerotik böbreklerde daha fazla görüldü. Tüm mast hücre belirteçleri hastaların ilk eGFR değeri ile anlamlı güçlü negatif korelasyon gösterdi. Triptaz proteinüri ile anlamlı negatif korelasyon gösterirken kimaz ve CD117 ile korelasyon görülmedi.



**Şekil 4.3** Tüm hastalarda mast hücre belirteçlerinin skleroz ile korelasyonu

Grafikte tüm hasta grubunda mast hücre belirteçleri (Triptaz, Kimaz, CD117) ile global skleroz oranı arasındaki korelasyon incelendi. Kimaz, global skleroz oranı ile en güçlü korelasyonu sahip olduğu görüldü. Triptaz ve CD117 de global skleroz ile pozitif korelasyon gösterse de, kimaz kadar güçlü bir ilişki görülmedi.

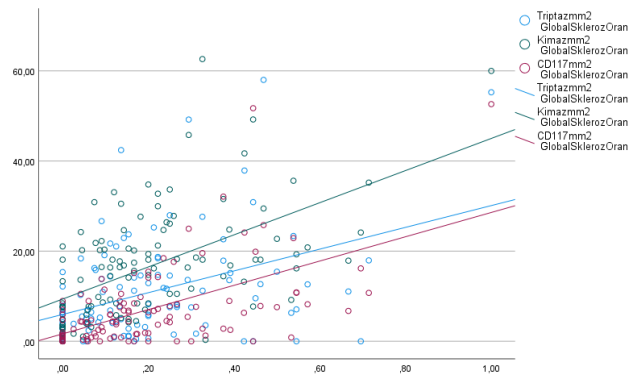
**Tablo 4.10** Subgruplarda değişken parametrelerle mast hücrelerin korelasyonu.

	Triptaz /mm <sup>2</sup>	Kimaz/mm <sup>2</sup>	CD117/c-kit/mm <sup>2</sup>
<b>FSGS</b>			
<b>Global Skleroz Oranı</b>	<b>r=0,44</b> <b>p=0,004</b>	<b>r=0,583</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>r=0,48</b> <b>p=0,001</b>
<b>Fokal Skleroz Oranı</b>	<b>r=0,417</b> <b>p=0,007</b>	<b>r=0,466</b> <b>p=0,002</b>	r=0,234 p=0,140
<b>Kreatinin</b>	<b>r=0,426</b> <b>p=0,005</b>	<b>r=0,458</b> <b>p=0,003</b>	<b>r=0,586</b> <b>p&lt;0,001</b>
<b>ΔeGFR</b>	r= - 0,163 p=0,051	r= - 0,089 p=0,286	r= - 0,114 p=0,173
<b>ΔProteinüri</b>	r= - 0,144 p=0,085	r= - 0,008 p=0,925	r= - 0,018 p=0,827
<b>IgAN</b>			
<b>Global Skleroz Oranı</b>	r=0,142 p=0,342	<b>r=0,548</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>r=0,492</b> <b>p&lt;0,001</b>
<b>Fokal Skleroz Oranı</b>	r=0,223 p=0,132	<b>r=0,351</b> <b>p=0,016</b>	r=0,102 p=0,495
<b>Kreatinin</b>	r=0,218 p=0,141	<b>r=0,544</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>r=0,470</b> <b>p=0,001</b>
<b>ΔeGFR</b>	r=0,106 p=0,476	r=0,169 p=0,255	r= - 0,046 p=0,760
<b>ΔProteinüri</b>	r= - 0,283 p=0,054	r= - 0,24 p=0,483	r= - 0,207 p=0,164
<b>Membranöz GN</b>			
<b>Global Skleroz Oranı</b>	<b>r=0,789</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>r=0,675</b> <b>p=0,001</b>	<b>r=0,529</b> <b>p=0,014</b>
<b>Fokal Skleroz Oranı</b>	r=0,245 p=0,284	r=0,256 p=0,263	r=0,049 p=0,832
<b>Kreatinin</b>	<b>r=0,579</b> <b>p=0,006</b>	<b>r=0,629</b> <b>p=0,002</b>	<b>r=0,646</b> <b>p=0,002</b>
<b>ΔeGFR</b>	<b>r= - 0,687</b> <b>p=0,001</b>	<b>r= - 0,593</b> <b>p=0,005</b>	<b>r=0, - 620</b> <b>p=0,003</b>
<b>ΔProteinüri</b>	r=0,086 p=0,712	r=0,186 p=0,418	r=0,176 p=0,446
<b>Kresentik GN</b>			
<b>Global Skleroz Oranı</b>	r=0,451 p=0,105	<b>r=0,807</b> <b>p&lt;0,001</b>	r=0,347 p=0,225
<b>Fokal Skleroz Oranı</b>	r= - 0,150 p=0,709	r=0,052 p=0,860	r= - 0,003 p=0,992
<b>Kreatinin</b>	r=0,191 p=0,513	r= - 0,002 p=0,994	r=0,042 p=0,887
<b>ΔeGFR</b>	r=0,257 p=0,375	r=0,499 p=0,069	r=0,574 p=0,032
<b>ΔProteinüri</b>	r= - 0,156 p=0,0594	r= - 0,029 p=0,923	r= - 0,002 p=0,994
<b>TIN</b>			
<b>Global Skleroz Oranı</b>	r=0,335 p=0,242	r=0,384 p=0,175	r= - 0,092 p=0,754
<b>Fokal Skleroz Oranı</b>	r= 0,103 p=0,726	r= 0,103 p=0,726	r= - 0,034 p=0,907
<b>Kreatinin</b>	<b>r= - 0,573</b> <b>p=0,032</b>	r= - 0,2 p=0,493	r= - 0,495 p=0,072
<b>ΔeGFR</b>	r=0,116 p=0,692	r= - 0,116 p=0,692	r= - 0,125 p=0,670
<b>ΔProteinüri</b>	r=0,09 p=0,759	r=0,508 p=0,064	r=0,051 p=0,764

DNP			
Global Skleroz Oranı	r=0,277 p=0,506	r=0,102 p=0,809	r= - 0,205 p=0,625
Fokal Skleroz Oranı	r=0,689 p=0,059	r=0,6 p=0,116	r=0,601 p=0,115
Kreatinin	r= - 0,269 p=0,519	r= - 0,219 p=0,602	r= - 0,369 p=0,369
$\Delta$ eGFR	r= - 0,134 p=0,752	r= - 0,248 p=0,553	r= - 0,021 p=0,960
$\Delta$ Proteinüri	r= - 0,698 p=0,054	r= - 0,792 p=0,019	r= - 0,747 p=0,033

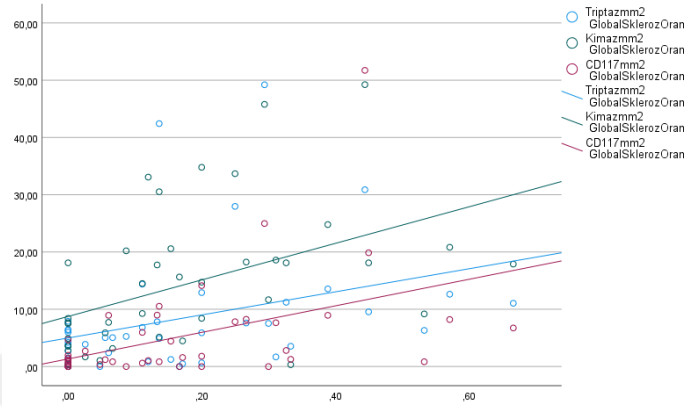
Farklı hastalık gruplarında mast hücre belirteçleri (Triptaz, Kimaz, CD117) ile glomerüler skleroz, fokal skleroz, kreatinin, eGFR ve proteinüri değişimleri arasındaki korelasyon karşılaştırıldı. FSGS grubunda triptaz ve CD117 global skleroz ile orta derecede korele, kimaz global skleroz ile güçlü korele saptandı. Kreatinin değeri ile triptaz ve kimaz arasında orta derecede korelasyon, CD117 ile güçlü korelasyon görüldü. IgAN grubunda kimaz ile global skleroz ve kreatinin arasında güçlü pozitif korelasyon görüldü. CD117 ile global skleroz ve kreatinin arasında orta derecede pozitif korelasyon görüldü. Ayrıca kimaz ve fokal skleroz arasında zayıf pozitif korelasyon görüldü.

Membranöz GN grubunda tüm mast hücre belirteçleri ile kreatinin ve global skleroz arasında güçlü pozitif korelasyon görüldü ( $r=0.579, 0.629, 0.646$  ve  $r=0.789, 0.675, 0.529$ ) Ayrıca yine tüm mast hücre belirteçleri ile eGFH arasında güçlü negatif korelasyon görüldü ( $r=-0.687, r=-0.593, r=-0.620$ ). Kresentik GN grubunda kimaz ve global skleroz arasında çok güçlü pozitif korelasyon ( $r=0.807$ ) görüldü. Kreatinin ve CD117 arasında güçlü pozitif korelasyon görüldü ( $r=0,574$ ). Diğer gruplardan farklı olarak TIN ile kreatinin arasında diğer gruplardan farklı olarak anlamlı ve güçlü negatif korelasyon görüldü. DNP grubunda anlamlı korelasyon görülmedi.



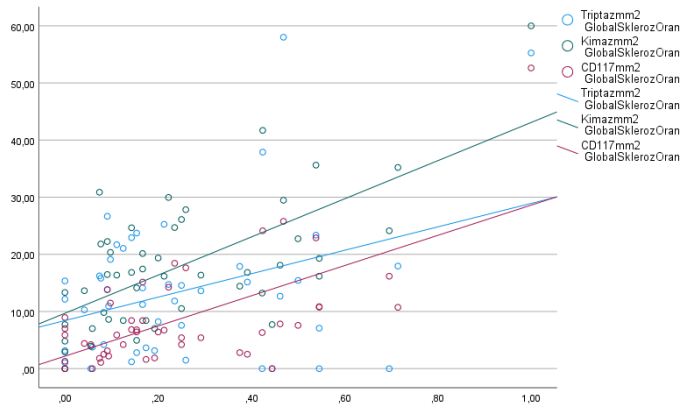
**Şekil 4.4** Primer glomerülo nefritlerde mast hücre belirteçlerinin skleroz ile korelasyonu

Grafikte primer GN( FSGS, IgAN, MN) grubunda mast hücre belirteçleri (Triptaz, Kimaz, CD117) ile global skleroz oranı arasındaki korelasyon incelendi. En güçlü korelasyon kimaz ile izlendi. Triptaz ve CD117’de de pozitif korelasyon görüldü fakat kimaz kadar belirgin değildi.



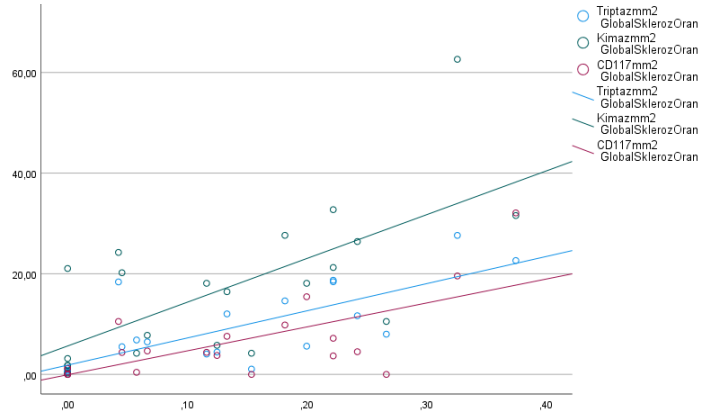
Şekil 4.5 FSGS hastalarında mast hücre biyobelirteçlerinin skleroz ile korelasyonu

Grafikte tüm hasta grubunda mast hücre belirteçleri (Triptaz, Kimaz, CD117) ile global skleroz oranı arasındaki korelasyon incelendi. En güçlü pozitif korelasyon kimaz grubunda görüldü. Triptaz ve CD117’de de pozitif korelasyon görülmekle birlikte kimaz kadar güçlü ilişki görülmedi.



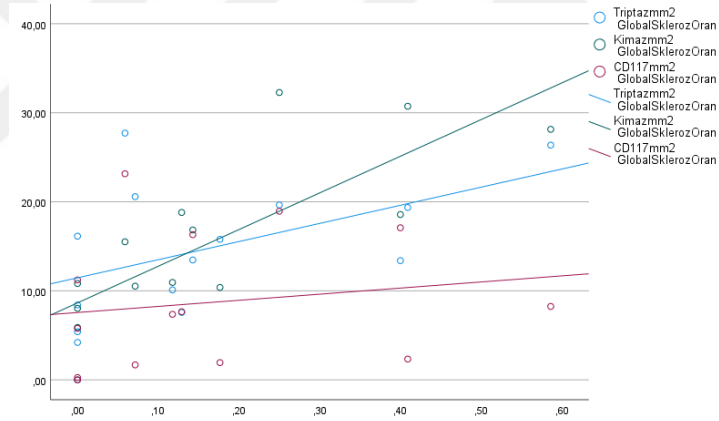
Şekil 4.6 IgAN hastalarında mast hücre biyobelirteçlerinin skleroz ile korelasyonu

Bu grafikte, IgA nefropatisi (IgAN) hastalarında mast hücre belirteçleri (Triptaz, Kimaz, CD117) ile global skleroz oranı arasındaki korelasyon incelendi. En güçlü korelasyon kimaz ile olmakla beraber daha zayıf oranda tüm belirteçlerle pozitif korelasyon görüldü.



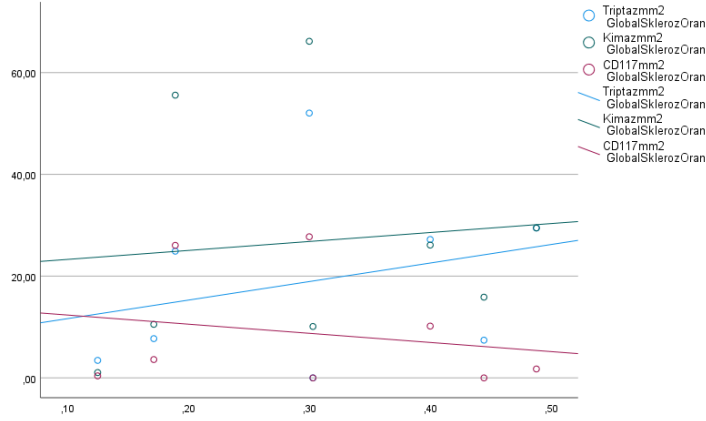
**Şekil 4.7** MN hastalarında mast hücre biyobelirteçlerinin skleroz ile korelasyonu

Bu grafikte, IgA nefropatisi (IgAN) hastalarında mast hücre belirteçleri (Triptaz, Kimaz, CD117) ile global skleroz oranı arasındaki korelasyon incelendi. Kimaz, global skleroz oranı ile en güçlü korelasyonu gösterdi. Triptaz ve CD117 de global skleroz ile pozitif korelasyon gösterse de, Kimaz kadar güçlü bir ilişki görülmedi.



**Şekil 4.8** Kresantik GN hastalarında mast hücre biyobelirteçlerinin skleroz ile korelasyonu

Bu grafikte, Kresantik GN hastalarında mast hücre belirteçleri (Triptaz, Kimaz, CD117) ile global skleroz oranı arasındaki korelasyon incelendi. Diğer gruplara benzer şekilde en güçlü korelasyon kimaz ile görüldü. Triptaz da anlamlı bir pozitif korelasyon gösterildi ancak Kimaz kadar güçlü değildi. CD117'nin skleroz ile ilişkisi zayıf saptandı.



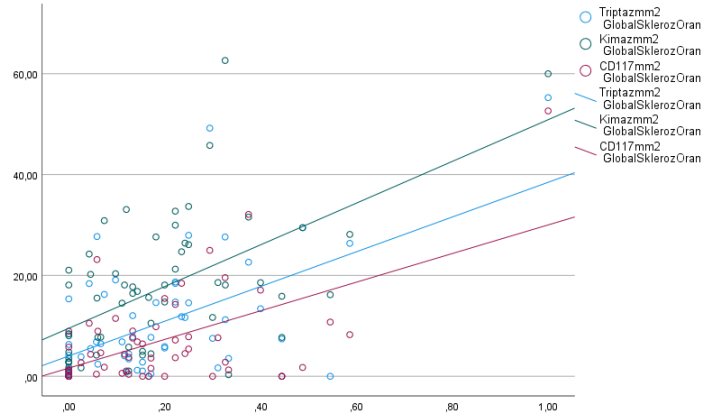
**Şekil 4.9** DNP hastalarında mast hücre biyobelirteçlerinin skleroz ile korelasyonu

Bu grafikte DNP tanısı alan hastalarda mast hücre biyobelirteçleriyle global skleroz oranı arasındaki ilişki incelendi. Triptaz ile hafif pozitif korelasyon görüldü. Kimaz ile hafif pozitif korelasyon gözlemlendi, ancak eğim diğer gruplara kıyasla daha düşüktü. CD117 ile ise diğer grupların aksine negatif korelasyon görüldü.

**Tablo 4.11.** Nefrotik proteinüri olanlarda mast hücre ve değişkenlerin korelasyonu.

	Triptaz /mm <sup>2</sup>	Kimaz/mm <sup>2</sup>	CD117/c-kit/mm <sup>2</sup>
<b>Global Skleroz Oranı</b>	<b>r=0,369</b> <b>p=0,005</b>	<b>r=0,513</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>r=0,339</b> <b>p=0,01</b>
<b>Fokal Skleroz Oranı</b>	r=0,066 p=0,628	r=0,249 p=0,062	r=0,003 p=0,981
<b>Kreatinin</b>	<b>r=0,535</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>r=0,424</b> <b>p=0,001</b>	<b>r=0,520</b> <b>p&lt;0,001</b>
<b>ΔeGFR</b>	r= - 0,224 p=0,094	r= - 0,172 p=0,201	r= - 0,252 p=0,058
<b>ΔProteinüri</b>	r= - 0,092 p=0,494	r= - 0,015 p=0,911	r= - 0,007 p=0,958

Bu tabloda, nefrotik proteinüri olan hastalarda mast hücre belirteçleri ile glomerüler skleroz, kreatinin, eGFR ve proteinüri değişimleri arasındaki korelasyon incelendi. Global skleroz ile triptaz ve CD117 arasında orta derecede, kimaz ile güçlü pozitif korelasyon görüldü. Kreatinin ile Triptaz ve CD117 arasında güçlü, kimaz ile orta derecede pozitif korelasyon vardı. eGFR ve proteinüri değişimiyle mast hücre belirteçleri arasında anlamlı ilişki görülmedi.



**Şekil 4.11** Nefrotik sendrom ile başvuran hastaların skleroz ile korelasyonu

Grafikte her bir mast hücre belirtecinin global skleroz oranı ile nasıl bir korelasyon gösterdiği çizgi regresyon eğrileriyle görselleştirildi. Korelasyon grafiğinde triptazın global skleroz oranı ile pozitif korelasyonu görüldü. Eğimin düşük olması, triptazın global skleroz artışıyla ilişkisinin var olduğunu ancak nispeten daha zayıf olduğunu gösterdi. En güçlü pozitif korelasyon kimaz ile görüldü. kimaz seviyesi arttıkça global skleroz oranının da belirgin şekilde arttığı gözlemlenebilir. CD117’de daha düşük eğimli bir pozitif korelasyon var.. Kimaz, global skleroz oranı ile en güçlü korelasyonu gösteriyor. Triptaz ve CD117 de pozitif korelasyon gösterdi ancak kimaz kadar belirgin değildi.

**Tablo 4.12** Sadece eGFR düşüşü olan hastalarda mast hücre ve değişkenlerin korelasyonu

	Triptaz /mm <sup>2</sup>	Kimaz/mm <sup>2</sup>	CD117/c-kit/mm <sup>2</sup>
Global Skleroz Oranı	r=0,447 p<0,001	r=0,602 p<0,001	r=0,550 p=0,01
Fokal Skleroz Oranı	r=0,262 p=0,01	r=0,358 p<0,001	r=0,221 p=0,032
Kreatinin	r=0,527 p<0,001	r=0,574 p<0,001	r=0,652 p<0,001
ΔeGFR	r= - 0,124 p=0,232	r= - 0,017 p=0,871	r= - 0,036 p=0,731
ΔProteinüri	r= - 0,219 p=0,033	r= - 0,077 p=0,459	r= - 0,006 p=0,955

Bu tabloda eGFR düşüşü olan hasta popülasyonunda mast hücre biyobelirteçleriyle değişkenlerin korelasyonu incelendi. Global skleroz oranı triptaz ile orta, kimaz ve CD117 ile güçlü pozitif korelasyon görüldü. Tüm mast hücre belirteçleri kreatinin ile güçlü pozitif korelasyon gösterdi.

## 5.TARTIŞMA

Bulgularımız, mast hücre infiltrasyonunun glomerüler skleroz ve azalmış böbrek fonksiyonları ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Literatürde, mast hücrelerinin inflamatuvar yanıtı ve fibrozisi düzenlemede önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Ancak, çalışmamızda mast hücre belirteçleri ile proteinüri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olup, bu durum literatürdeki bazı çalışmalarla uyumluysen, bazılarıyla çelişmektedir.

Mast hücrelerin glomerülonefritlerdeki etkisini inceleyen ilk çalışma Masugi ve ark. tarafından geliştirilen genetik olarak mast hücreden yoksun W/W<sup>v</sup> deney farelerine anti-glomeruler bazal membran(GBM) antikorlarının enjeksiyonunu izleyen deneysel hastalık modelidir. Bu modelde anti-GBM enjeksiyonu sonrası glomerül hasar ve proteinüri görüldü(144). Kanamuru ve ark.'larının benzer modelinde anti-GBM enjeksiyonunu takiben hızla hastalık gelişti, mast hücre eksikliği olan fareler 14 gün içerisinde ölürken mast hücre içeren vahşi tip farelerin hayatta kalma süresinin daha uzun olduğu görüldü(110).

Holdsworth ve ark'ı, mast hücrelerinin kronik böbrek hastalıklarında fibrozis ile ilişkili olduğunu ve fonksiyon kaybına katkı sağladığını belirtmiştir(132). Bizim çalışmamızda da mast hücre belirteçleri ile glomerüler skleroz arasında güçlü bir ilişki bulunmuş, bu da mast hücrelerinin böbrek fibrozisine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Hochegger ve ark.'nın çalışmasında da, mast hücreden yoksun farelerde diğerlerine kıyasla anti-GBM antikorlarının uygulanmasından sonra artan bir ölüm oranı bulundu. Ancak, ölüm oranındaki artış, hastalığın diğer modellere kıyasla nispeten geç dönemlerinde ortaya çıktı(145).

Timoshanko ve ark.'nın çalışmasında mast hücreden yoksun(W/W<sup>v</sup>) farelerin enjekte edilen antikorlara karşı aşırı duyarlılık tepkilerinin azaldığı, vahşi tip farelere kıyasla daha az sayıda kresent glomeruli, interstisyel infiltrat, glomerüler T hücreleri

ve makrofajlar olduğu bulundu. Böbrek parametrelerinin incelendiğinde W/W<sup>v</sup> farelerinde kontrol gruplarına kıyasla daha düşük serum kreatinini görüldü ancak proteinüride fark bulunmadı. Bu bulgulara dayanarak MH'lerin anti-GBM kaynaklı inflamatuvar yanıtı daha da kötüleştirdiğini öne sürdüler Mast hücrelerinin kresentik GN gelişiminde kritik bir rol oynadığı ve mast hücrelerinden yoksun farelerin kresent oluşumuna karşı korunduğu ifade edildi. Bizim çalışmamızda da kresentik GN hastalarında mast hücre infiltrasyonunun en yüksek olduğu gösterildi. Benzer modellerle yapılan üç farklı çalışmada mast hücre eksikliği olan fareler kullanılarak anti-GBM ile indüklenen glomerülonefritte MH'lerin rolünü analiz edildi ancak farklı sonuçlar ve çıkarımlar elde edildi. Bu çalışmalar MH'lerin benzer bir hastalık modelinde dahi korumadan şiddetlendirmeye kadar uzanan sürekli bir biyolojik aktivite spektrumuna neden olabileceğini gösterdi(5).

Böbrek interstisyumundaki mast hücre alt tiplerinin oranı normal böbrekte ve çeşitli böbrek hastalıklarında farklılık göstermektedir. Toth ve ark. Tarafından yapılan bir çalışmada farklı evrelerde hızlı ilerleyen glomerülonefrit(HİGN) olan hastalardan alınan biyopsi dokuları anti-triptaz ve anti-kimaz ile incelendi. MH kontrol dokuda nadiren görüldü. Buna karşılık kresentik GN gösteren böbrek interstisyumu çok sayıda triptaz pozitif (MH<sub>T</sub>) ve daha az sayıda triptaz ve kimaz pozitif (MH<sub>TC</sub>) hücre içeriyordu. Ancak glomerulusta hiçbir zaman MH görülmedi. Çift immün boyama,ile her iki MH fenotipinin de varlığı gösterildi. Ayrıca MH<sub>TC</sub> sayısı, interstisyel fibrotik alanın yüzdesi ile korele saptandı. Ayrıca, interstisyel MH<sub>TC</sub> birikimi ile kreatinin klirensi arasında anlamlı bir negatif korelasyon görüldü. MH<sub>TC</sub> yoğunluğu, fibrosellüler kresent ve interstisyel fibroz ile ilişkili ileri GN formlarında daha yüksekti. Bu sonuçlar, MH'nin HİGN'li hastaların böbrek interstisyumundaki fibroproliferatif süreçteki potansiyel katılımını gösterdi(11). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da her iki fenotip mast hücrelerinin varlığı böbrek dokusunda gösterildi ve glomerul içinde mast hücresi görülmedi. Görülen mast hücreleri tubulointerstisyel alandaydı. Tüm fenotiplerin sayısı sklerotik alanla korele saptandı. Yine benzer şekilde kreatinin klirensi ile orta derecede negatif korelasyon saptandı.

Takashi ve ark. Tarafından yapılan bir çalışmada IgA nefropati tanılı 67 hastanın anti-triptaz ve anti-kimaz monoklonal antikolarıyla incelendi. Mast hücrelerinin sayısının böbrek fonksiyonel parametreleriyle önemli ölçüde ilişkili olduğu görüldü. Elektron mikroskopik gözlemede ise mast hücrelerinin IgA nefritli hastaların fibröz

interstisyumunda lenfositler ve makrofajlarla işbirliği yapan fibroblast benzeri hücrelerle yakından ilişkili olduğunu ortaya koydu. Birlikte ele alındığında, bu veriler mast hücrelerinin IgA nefritindeki interstisyumda görülen lenfositler, makrofajlar ve fibroblastlarla birlikte fibrotik süreçte aktif olarak yer aldığını gösterdi(14).

Hiromura ve ark.'nın 107 hastanın biyopsi örneğini incelediği çalışmasında periglomerüler alan dahil renal kortikal tubulointerstisyumdaki mast hücrelerinin sayısı, glomerülo nefrit tipine bağlı olarak farklılık gösterdi. DNP hastalarda nispeten fazla sayıda mast hücresi gözlemlendi, MN olan hastalarda mast hücresi sayısı nispeten azdı. HİGN'li hastalar hariç tüm hastalarda kortikal tubulointerstisyumdaki infiltrat mast hücresi sayısı ile serum kreatinin ve idrar protein seviyeleri arasındaki ilişkileri değerlendirildiğinde, biyopsi sırasında mast hücresi sayısı ile serum kreatinin konsantrasyonu arasında anlamlı bir korelasyon bulunurken idrar proteini arasında bir korelasyon bulunmadı. IgAN olan hastalarda mast hücre sayısı ile serum kreatinin konsantrasyonu arasında daha büyük bir korelasyon gözlemlendi ancak bu hastalarda bile mast hücre sayısı ile idrar proteini arasında anlamlı bir ilişki yoktu. HİGN'i olmayan tüm hastalarda, tübülinterstiyel mast hücrelerinin sayısı ile tübülinterstiyel lökosit infiltrasyonunun ile tübülinterstiyel fibroz derecesi arasında anlamlı pozitif korelasyonlar gözlemlendi. IgA nefropatisi olan hastalarda daha yakın korelasyonlar görüldü.(92) Bizim çalışmamızda da mast hücre sayısı en fazla DNP ve TIN gruplarında saptandı. Benzer şekilde en az mast hücresi MN grubundaydı. FSGS, IgAN ve MN gruplarında serum kreatininini ve mast hücre sayısı arasında güçlü korelasyon görüldü. Yine benzer şekilde hiçbir hasta grubunda proteinüri ile anlamlı ilişki yoktu.

Robert ve Brechly'nin renal fibrozis ve mast hücrelerini incelediği çalışmasında MN ve DNP tanılı 34 hastanın biyopsi dokusu mast hücreleri, interstisyumda büyük sayılarda mevcuttu(21,7. (11,9-33,3), 29,2(3,2-34,3)). IgA nefropati biyopsilerinde, mast hücresi sayısı ile interstiyel fibrozun derecesi arasında yakın bir korelasyon görüldü. Bazı biyopsilerde mast hücreleri büyük ölçüde sağlamken, çoğu durumda bazılarında veya hepsinde degranülasyon kanıtı görüldü(108).

Wang ve ark.'larının çalışmasında IgAN tanılı hastaların biyopsilerinde mast hücre sayısının arttığı görüldü ve hastalar triptaz ekspresyonuna göre triptaz düşük/yüksek olarak iki gruba ayrıldı. Triptaz yüksek grupta çalışmamıza benzer şekilde ciddi klinik ve patolojik böbrek belirtileri görüldü. Hastaların 96 aylık takip verilerine göre, yoğun mast hücresi birikimi IgAN hastalarında böbrek fonksiyonunun

bozulmasıyla birlikte bağımsız bir prognostik faktör olarak değerlendirildi(146). Ayrıca IgAN'de mast hücre infiltrasyonunun proteinüri ile anlamlı korelasyon gösterdiği bulundu. Ancak bizim çalışmamızda proteinüri ile anlamlı ilişki saptanmadı. Bu farklılık mast hücrelerin farklı hastalık grupların değişen roller üstlenebileceğini düşündürmektedir.

Okoń ve Stachura'nın çalışmasında DNP ve primer GN tanılı 35 hastanın biyopsi örneği normal kontrol dokusu ile kıyaslandı. Mast hücrelerinin yoğunluğu hem triptaz hem kimaz pozitif hücreler için DNP'de en yüksek, membranöz GN'de ise en düşük saptandı. Ancak, membranöz GN'de bile mast hücre yoğunluğu kontrollerden daha yüksekti. Farklı gruplar arasındaki mast hücre yoğunluğundaki farklar hem kimaz pozitif hem de triptaz pozitif hücreler açısından istatistiksel olarak anlamlıydı. Sonuçlar mast hücrelerinin sadece diyabette değil aynı zamanda primer glomerüler hastalıklarda da renal interstisyumda bulunduğunu doğruladı. Mast hücrelerinin özellikle kimaz pozitif popülasyonun yoğunluğu interstisyel fibroz ve böbrek fonksiyonuyla ilişkili saptandı(147). Çalışmamızda da farklı hastalık gruplarında mast hücre yoğunluğu anlamlı olarak farklı görüldü. Tüm mast hücre belirteçleri sklerotik glomerül ve böbrek fonksiyonuyla ilişkili bulundu fakat skleroz ile en güçlü ilişki kimaz pozitif hücrelerde saptandı.

Ehara ve Shigematsu, mast hücrelerinin interstisyel bölgelerde yoğunlaştığını ve glomerüler skleroz ile doğrudan ilişkili olmadığını bildirmiştir(13). Ancak, bizim çalışmamızda mast hücrelerinin glomerüler skleroz oranı ile anlamlı bir korelasyon gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. Bu durum, mast hücrelerinin yalnızca interstisyel fibrozda değil, glomerüler düzeyde de etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Tanda ve ark.'nın yaptığı farelerde anti-GBM nefriti kullanan yakın tarihli bir çalışma, histamin ve histamin agonistlerinin böbrek iltihabını önemli ölçüde azaltabileceğini gösterdi. Bu modelde, histamin Th1'i indükleyen sitokin IL-12'nin ekspresyonunu azalttı. Deneysel inflamatuvar böbrek hastalığındaki çalışmalar sınırlıdır ancak mast hücreleri için hastalıktan korunmadan iyileştirmeye kadar çeşitli, aktif roller göstermektedir. Patolojik katılımlarını hangi faktörlerin yönlendirdiğini belirlemek için daha fazla çalışma gerekmektedir. Potansiyel terapötik hedefleri belirlemek ve mast hücreleri tarafından indüklenen potansiyel koruyucu düzenleyici yolları tanımlamak için başka yaklaşımlara da ihtiyaç vardır. Glukokortikoidler ve siklofosamid gibi immunsupresif ajanlar klinik olarak immün böbrek hasarının gelişimini önlemek için kullanılsa da, bu ilaçlar ciddi yan etkilere neden olur.

Histaminergic ligandlarla kombinasyon tedavisi anti-GBM glomerulonefrit gibi kresentik GN tedavisi için yeni bir strateji sağlayabilir(148).

Çeşitli renal lezyonların kronikleşmesi ve ilerlemesi sırasında mast hücrelerinin sayıca arttığı konusunda genel bir mutabakat vardır.(11) Deneysel ve insan GN çalışmaları, interstisyel mast hücrelerinin sayısı ile interstisyel hasarın şiddeti arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermiştir(11-14). Ancak, MH'nin GN'deki inflamatuvar ve fibrotik süreçleri modüle edip etmediği ve tedavi hedefi olup olmayacağı henüz aydınlatılmamıştır(11).

Spesifik mast hücre belirteçlerinin birlikte kullanılması mast hücre sayısının kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanıdı. Ayrıca doğrudan böbrek dokusunun incelenmesi, mast hücre infiltrasyonun objektif şekilde değerlendirilmesini sağladı. Kresentik GN, IgAN, FSGS ve MN gibi farklı hastalık gruplarında mast hücrelerinin dağılımını ve etkisini detaylı şekilde analiz edilmesini sağladı.

Çalışmanın yalnızca tek merkezde yapılması sonuçların genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır. Prospektif olarak uzun süre takip yapılamaması mast hücre ve hastalık progresyonunun değerlendirilmesini sınırlamaktadır. Ayrıca mast hücrelerin salgıladığı sitokinlerin ve biyolojik aktivitelerinin incelenememesi bu hücrelerin hastalığın ilerleyişindeki ve sklerozdaki spesifik rollerini anlamamızı kısıtlamaktadır. Bu çalışma, mast hücre infiltrasyonunun glomerüler skleroz ve böbrek fonksiyon kaybı ile ilişkisini destekleyen yeni bulgular sunmaktadır. Önceki çalışmalarla büyük ölçüde uyumlu sonuçlar elde edilmiş olsa da, proteinüri ile mast hücre belirteçleri arasındaki ilişkinin farklı çalışmalarda değişkenlik göstermesi, bu konunun daha detaylı araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Yapılacak daha ileri incelemelerde mast hücrelerinden salınan proinflamatuvar ve fibrojenik faktörlerin analiz edilmesi ve daha fazla hasta sayısı ile daha uzun takip süreli prospektif çalışmalar, daha net sonuçlar elde edilmesine katkıda bulunabilir.

## 6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda Ocak 2015- Ocak 2024 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi SUAM'de böbrek biyopsisi yapılan çeşitli hastalık gruplarında mast hücrelerinin infiltrasyonunu inceledik ve mast hücrelerinin klinik prognoz üzerindeki etkisini ortaya koymaya çalıştık. Bulgularımız, mast hücre infiltrasyonunun glomerüler skleroz ve böbrek fonksiyon kaybı ile anlamlı bir ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur. eGFR ve mast hücre belirteçleri arasında güçlü negatif korelasyon saptanmıştır, bu da yüksek mast hücre yoğunluğunun böbrek fonksiyon kaybı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Hastalık alt gruplarına göre mast hücre yoğunluğu değişiklik göstermiştir. Özellikle Kresantik GN, DNP ve TIN hastalarında mast hücre yoğunluğu daha yüksek saptanmıştır, bu da farklı glomerüler hastalık tiplerinde mast hücrelerinin değişen roller üstlenebileceğini düşündürmektedir. Özellikle kimaz pozitif mast hücrelerinin glomerüler skleroz ile en güçlü korelasyonu gösterdiği, triptaz ve CD117'nin ise orta derecede ilişki sergilediği belirlenmesi MH alt tiplerinin fibrotik süreç üzerindeki rolünün daha detaylı incelenmesi gerektiğini göstermektedir. Bu sonuçlar, mast hücrelerinin böbrek fibrotik sürecinde aktif bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. MH'lerden salınan proinflamatuvar ve fibrojenik faktörlerin etkisinin analiz edilmesi patogenezin daha net anlaşılmasına yardımcı olabilir. Ayrıca böbrek hastalıklarında mast hücreyi hedefleyen stabilizatörler veya antifibrotik ajanlar gibi tedavi yaklaşımlarının hastalık progresyonu üzerindeki etkilerinin incelenmesi gelecekte yeni tedavi modalitelerinin oluşmasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Bu çalışma mast hücrelerinin glomerüler skleroz ve böbrek fonksiyon kaybındaki rolüne dair literatüre de katkıda bulunmaktadır fakat mast hücrelerinin klinik sonuçlarla ilişkisinin kesin olarak ortaya koyulması için daha geniş hasta grubunda, çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Ateş K, Süleymanlar G, Seyahi N. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon-Registry 2016. Ankara: TC Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği. 2017:1-30.
2. Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. *The Lancet*. 2016;387(10032):2036-48.
3. Tisher CC, Brenner BM. Renal pathology with clinical and functional correlations. (No Title). 1994.
4. Öztürk S. Primer Glomerüler Hastalıkların Tanı ve Tedavisi: Türk Nefroloji Derneği Ulusal Uzlaşısı Raporu. 2019.
5. Timoshanko JR, Kitching AR, Semple TJ, Tipping PG, Holdsworth SR. A pathogenetic role for mast cells in experimental crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(1):150-9.
6. İrmak G, Kantarcı G, Topsever S. Nefrotik sendromda etiyoloji ve klinik takip. *Bezmialem Valide Sultan Vakıf Gureba Hastanesi Dergisi*. 1994;9:39-41.
7. Gül CB, Küçük M, Öztürk S, Demir E, Eren N, Şumnu A, et al. Trends of primary glomerular disease in Turkey: TSN-GOLD registry report. *International urology and nephrology*. 2022;54(9):2285-94.
8. Anders H-J, Kitching AR, Leung N, Romagnani P. Glomerulonephritis: immunopathogenesis and immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*. 2023;23(7):453-71.
9. Altunoren O, Bekfilavioğlu G, Önal C, Altun B, Akpolat T, Ok E, et al. Nefroloji Kitabı2021.
10. Benjamin IJ, Griggs R, Wing E, Fitz G. Cecil Essentials of Medicine. Μεταφρασμένο από Αγγλικά από Μ Αγγελάκη και άλλους Ιατρικές Εκδόσεις ΠΧ Πασχαλίδη. 2016.
11. Tóth T, Tóth-Jakatics R, Jimi S, Ihara M, Urata H, Takebayashi S. Mast cells in rapidly progressive glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(7):1498-505.
12. Lajoie G, Nadasdy T, Laszik Z, Blick KE, Silva FG. Mast cells in acute cellular rejection of human renal allografts. *Mod Pathol*. 1996;9(12):1118-25.
13. Ehara T, Shigematsu H. Mast cells in the kidney. *Nephrology (Carlton)*. 2003;8(3):130-8.
14. Ehara T, Shigematsu H. Contribution of mast cells to the tubulointerstitial lesions in IgA nephritis. *Kidney Int*. 1998;54(5):1675-83.
15. Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimbaldston MA, Piliponsky AM, Williams CM, Tsai M. Mast cells as “tunable” effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annu Rev Immunol*. 2005;23(1):749-86.
16. Kim DH, Moon S-O, Jung YJ, Lee AS, Kang KP, Lee TH, et al. Mast cells decrease renal fibrosis in unilateral ureteral obstruction. *Kidney international*. 2009;75(10):1031-8.
17. Lin L, Gerth AJ, Peng SL. Susceptibility of mast cell-deficient W/W<sup>v</sup> mice to pristane-induced experimental lupus nephritis. *Immunology letters*. 2004;91(2-3):93-7.
18. Johnson C. National Kidney Foundation.(K/DOQI) clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1-S266.
19. Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. *American journal of kidney diseases*. 2007;50(2):169-80.
20. Stevens LA, Levey AS. Current status and future perspectives for CKD testing. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;53(3):S17-S26.
21. Cattran DC, Feehally J, Cook HT, Liu ZH, Fervenza FC, Mezzano SA, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney International Supplements*. 2012;2(2):139-274.
22. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney international*. 2024;105(4):S117-S314.
23. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altiparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(6):1862-71.
24. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Jama*. 2007;298(17):2038-47.
25. Shlipak MG, Tummalapalli SL, Boulware LE, Grams ME, Ix JH, Jha V, et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney international*. 2021;99(1):34-47.

26. de Boer IH, Khunti K, Sadosky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes care*. 2022;45(12):3075-90.
27. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro III AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-12.
28. Levin A, Stevens P, Bilous RW, Coresh J, Francisco A, Jong PE, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3:1-150.
29. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(2):288-96.
30. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):19-62.
31. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*. 2005;67(6):2089-100.
32. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review. *Jama*. 2019;322(13):1294-304.
33. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The lancet*. 2020;395(10225):709-33.
34. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon-Registry 2012. *Türk Nefroloji Derneği Yayınları*, Ankara. 2013:743-800.
35. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication—worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. Oxford University Press; 2019. p. 1803-5.
36. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2016;11(7):e0158765.
37. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LY, Bhave N, Bragg-Gresham J, et al. US renal data system 2017 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018;71(3):A7.
38. Bello AK, Levin A, Tonelli M, Okpechi IG, Feehally J, Harris D, et al. Assessment of Global Kidney Health Care Status. *Jama*. 2017;317(18):1864-81.
39. Aboyans V, Collaborators CoD. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet (British edition)*. 2015;385(9963):117-71.
40. Rhee CM, Kovesdy CP. Spotlight on CKD deaths—increasing mortality worldwide. *Nature Reviews Nephrology*. 2015;11(4):199-200.
41. Kirsztajn GM, Salgado Filho N, Draibe SA, Netto MVdP, Thomé FS, Souza E, et al. Fast reading of the KDIGO 2012: guidelines for evaluation and management of chronic kidney disease in clinical practice. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2014;36:63-73.
42. Seyahi N, Süleymanlar G. Türkiye’de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2014 Yılı Özet Raporu Current Status of Renal Replacement Therapies in Turkey: Turkish Society of Nephrology Registry 2014 Summary Report. *Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 2018;27(2):133-9.
43. Levin A, Okpechi IG, Caskey FJ, Yang CW, Tonelli M, Jha V. Perspectives on early detection of chronic kidney disease: the facts, the questions, and a proposed framework for 2023 and beyond. *Kidney International*. 2023;103(6):1004-8.
44. Mh T. Kronik böbrek yetmezliği. *Konuralp Medical Journal*. 2010;2(2):27-32.
45. Charles C, Ferris AH. Chronic Kidney Disease. *Prim Care*. 2020;47(4):585-95.
46. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Archives of internal medicine*. 2004;164(6):659-63.
47. Tangri N, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Appel LJ, Astor BC, et al. Multinational assessment of accuracy of equations for predicting risk of kidney failure: a meta-analysis. *Jama*. 2016;315(2):164-74.

48. Ellis E, Mauer S, Sutherland D, Steffes M. Glomerular capillary morphology in normal humans. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*. 1989;60(2):231-6.
49. Daehn IS, Duffield JS. The glomerular filtration barrier: a structural target for novel kidney therapies. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(10):770-88.
50. Obeidat M, Obeidat M, Ballermann BJ. Glomerular endothelium: a porous sieve and formidable barrier. *Experimental cell research*. 2012;318(9):964-72.
51. Dickinson BL. Unraveling the immunopathogenesis of glomerular disease. *Clin Immunol*. 2016;169:89-97.
52. AE E. Hastalıkların Patofizyolojisi; Klinik Tıbbın Temelleri 2021.
53. Goldman L, Schafer AI *Cecil Medicine*. Ünal S (ed). 2011;24:810-26.
54. Ereğ E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Nephrology, dialysis and transplantation in Turkey. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002;17(12):2087-93.
55. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Johansen K, et al. US renal data system 2011 annual data report. *American journal of kidney diseases*. 2012;59(1):A7.
56. Kramer A, Stel VS, Abad Diez JM, Alonso de la Torre R, Bouzas Caamaño E, Čala S, et al. Renal replacement therapy in Europe—a summary of the 2010 ERA–EDTA Registry Annual Report. *Clinical kidney journal*. 2013;6(1):105-15.
57. Chugh KS. Renal disease in India. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(3):Ivii-Iix.
58. Fuiano G, Mazza G, Comi N, Caglioti A, De Nicola L, Iodice C, et al. Current indications for renal biopsy: a questionnaire-based survey. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(3):448-57.
59. Önen K. Böbrek hastalıklarının tanısı. *Klinik Nefroloji Çağlar Ş* (ed) Ankara: Medial. 1986:57-99.
60. Ghnaimat M, Akash N, El-Lozi M. Kidney biopsy in Jordan: complications and histopathological findings. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 1999;10(2):152-6.
61. Mitwalli AH, Al Wakeel JS, Al Mohaya SS, Malik HG, Abu-Aisha H, Hassan OS, et al. Pattern of glomerular disease in Saudi Arabia. *Am J Kidney Dis*. 1996;27(6):797-802.
62. Süleymanlar G. Primer glomerüler hastalıklar. *Nefroloji El Kitabı*. 2000;3:168-97.
63. Chadban SJ, Atkins RC. Glomerulonephritis. *Lancet*. 2005;365(9473):1797-806.
64. Neild GH. Primary renal disease in young adults with renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;25(4):1025-32.
65. Wetmore JB, Guo H, Liu J, Collins AJ, Gilbertson DT. The incidence, prevalence, and outcomes of glomerulonephritis derived from a large retrospective analysis. *Kidney international*. 2016;90(4):853-60.
66. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(2):414-30.
67. Briganti EM, Dowling J, Finlay M, Hill PA, Jones CL, Kincaid-Smith PS, et al. The incidence of biopsy-proven glomerulonephritis in Australia. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2001;16(7):1364-7.
68. Dieppe P, Wollheim FA, Schumacher HR. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference: Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CGM, McCluskey RT, Sinico RA, Rees AJ, van Es LA, Waldherr R, Wiik A. *Classic Papers in Rheumatology*: CRC Press; 2001. p. 208-9.
69. AlYousef A, AlSahow A, AlHelal B, Alqallaf A, Abdallah E, Abdellatif M, et al. Glomerulonephritis histopathological pattern change. *BMC nephrology*. 2020;21:1-7.
70. Walker PD. The renal biopsy. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2009;133(2):181-8.
71. Pirani CL. Evaluation of kidney biopsy specimens. *Renal pathology with clinical and functional correlation*. 1994:85-115.
72. Kaartinen K, Safa A, Kotha S, Ratti G, Meri S. Complement dysregulation in glomerulonephritis. *Semin Immunol*. 2019;45:101331.
73. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein: creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clinical chemistry*. 2005;51(9):1577-86.
74. Fine DM, Ziegenbein M, Petri M, Han EC, McKinley AM, Chellini JW, et al. A prospective study of protein excretion using short-interval timed urine collections in patients with lupus nephritis. *Kidney international*. 2009;76(12):1284-8.
75. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney international*. 2021;100(4):S1-S276.

76. AJ B. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephritic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(4):707-11.
77. Yamaguchi M, Ando M, Yamamoto R, Akiyama S, Kato S, Katsuno T, et al. Smoking is a risk factor for the progression of idiopathic membranous nephropathy. *PLoS One.* 2014;9(6):e100835.
78. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003;108(17):2154-69.
79. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N, et al. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy. *New England Journal of Medicine.* 2019;381(1):36-46.
80. Ramachandran R, Hn HK, Kumar V, Nada R, Yadav AK, Goyal A, et al. Tacrolimus combined with corticosteroids versus Modified Ponticelli regimen in treatment of idiopathic membranous nephropathy: Randomized control trial. *Nephrology.* 2016;21(2):139-46.
81. Scolari F, Delbarba E, Santoro D, Gesualdo L, Pani A, Dalleria N, et al. Rituximab or cyclophosphamide in the treatment of membranous nephropathy: the RI-CYCLO randomized trial. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2021;32(4):972-82.
82. Botev R, Mallié J-P, Schu O, Fauvel J-P, Wetzels JF, Lee N, et al. Estimating glomerular filtration rate: Cockcroft–Gault and Modification of Diet in Renal Disease formulas compared to renal inulin clearance. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2009;4(5):899-906.
83. Boyce JA. Mast cells: beyond IgE. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(1):24-32; quiz 3.
84. Welle M. Development, significance, and heterogeneity of mast cells with particular regard to the mast cell-specific proteases chymase and tryptase. *J Leukoc Biol.* 1997;61(3):233-45.
85. Kitamura Y. Heterogeneity of mast cells and phenotypic change between subpopulations. *Annual review of immunology.* 1989;7(1):59-76.
86. Galli SJ, Nakae S, Tsai M. Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nat Immunol.* 2005;6(2):135-42.
87. Sayed BA, Christy A, Quirion MR, Brown MA. The master switch: the role of mast cells in autoimmunity and tolerance. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:705-39.
88. Fong M, Crane JS. *Histology, Mast Cells: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2023* 2023.
89. Metcalfe DD, Baram D, Mekori YA. Mast cells. *Physiol Rev.* 1997;77(4):1033-79.
90. Vliagoftis H. Thrombin induces mast cell adhesion to fibronectin: evidence for involvement of protease-activated receptor-1. *J Immunol.* 2002;169(8):4551-8.
91. Galli SJ, Wershil BK. The two faces of the mast cell. *Nature.* 1996;381(6577):21-2.
92. Hiromura K, Kurosawa M, Yano S, Naruse T. Tubulointerstitial mast cell infiltration in glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(4):593-9.
93. Rao KN, Brown MA. Mast cells: multifaceted immune cells with diverse roles in health and disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1143:83-104.
94. Hu Z, Yamazaki T, Cai Z, Yoshida T, Shimamura T. Mast cells display natural suppressor activity partially by releasing transforming growth factor-beta. *Immunology.* 1994;82(3):482.
95. Johnson JL, Jackson CL, Angelini GD, George SJ. Activation of matrix-degrading metalloproteinases by mast cell proteases in atherosclerotic plaques. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 1998;18(11):1707-15.
96. Cairns JA, Walls AF. Mast cell tryptase stimulates the synthesis of type I collagen in human lung fibroblasts. *The Journal of clinical investigation.* 1997;99(6):1313-21.
97. Norrby K. Effect of heparin, histamine and serotonin on the density-dependent inhibition of replication in two fibroblastic cell lines. *Virchows Archiv B.* 1974;15:75-93.
98. Ferrao AV, Mason RM. The effect of heparin on cell proliferation and type-I collagen synthesis by adult human dermal fibroblasts. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease.* 1993;1180(3):225-30.
99. Kalesnikoff J, Galli SJ. New developments in mast cell biology. *Nature immunology.* 2008;9(11):1215-23.
100. Pejler G, Rönberg E, Waern I, Wernersson S. Mast cell proteases: multifaceted regulators of inflammatory disease. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2010;115(24):4981-90.
101. Mukai K, Tsai M, Saito H, Galli SJ. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Immunological reviews.* 2018;282(1):121-50.

102. Mashiko S, Bouguermouh S, Rubio M, Baba N, Bissonnette R, Sarfati M. Human mast cells are major IL-22 producers in patients with psoriasis and atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;136(2):351-9. e1.
103. Sillaber C, Baghestanian M, Bevec D, Willheim M, Agis H, Kapiotis S, et al. The mast cell as site of tissue-type plasminogen activator expression and fibrinolysis. *The Journal of Immunology*. 1999;162(2):1032-41.
104. Valent P, Baghestanian M, Bankl H, Sillaber C, Sperr W, Wojta J, et al. New aspects in thrombosis research: possible role of mast cells as profibrinolytic and antithrombotic cells. *Thrombosis and haemostasis*. 2002;87(05):786-90.
105. Silver RB, Reid AC, Mackins CJ, Askwith T, Schaefer U, Herzlinger D, et al. Mast cells: a unique source of renin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101(37):13607-12.
106. Chao J, Blanco G, Wood JG, Gonzalez NC. Renin released from mast cells activated by circulating MCP-1 initiates the microvascular phase of the systemic inflammation of alveolar hypoxia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2011;301(6):H2264-H70.
107. Mills SE. *Histology for Pathologists*: Wolters Kluwer Health; 2012.
108. Roberts I, Brenchley P. Mast cells: the forgotten cells of renal fibrosis. *Journal of clinical pathology*. 2000;53(11):858-62.
109. Caughey GH. Mast cell proteases as pharmacological targets. *Eur J Pharmacol*. 2016;778:44-55.
110. Blank U, Essig M, Scandiuzzi L, Benhamou M, Kanamaru Y. Mast cells and inflammatory kidney disease. *Immunological Reviews*. 2007;217(1):79-95.
111. Bengatta S, Arnould C, Letavernier E, Monge M, Werb Z, Ronco P, et al. MMP9 and SCF protect from apoptosis in acute kidney injury. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(4):787-97.
112. Galli SJ, Grimaldeston M, Tsai M. Immunomodulatory mast cells: negative, as well as positive, regulators of immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2008;8(6):478-86.
113. Pavone Macaluso M. [Research on the mast cells in various primary and secondary neoplasms of the kidney]. *Arch De Vecchi Anat Patol*. 1960;33:193-207.
114. Ruger B, Hasan Q, Greenhill N, Davis P, Dunbar P, Neale T. Mast cells and type VIII collagen in human diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 1996;39:1215-22.
115. Yamada M, Ueda M, Naruko T, Tanabe S, Han YS, Ikura Y, et al. Mast cell chymase expression and mast cell phenotypes in human rejected kidneys. *Kidney Int*. 2001;59(4):1374-81.
116. Roberts IS, Brenchley PE. Mast cells: the forgotten cells of renal fibrosis. *J Clin Pathol*. 2000;53(11):858-62.
117. Otsubo S, Nitta K, Uchida K, Yumura W, Nihei H. Mast cells and tubulointerstitial fibrosis in patients with ANCA-associated glomerulonephritis. *Clin Exp Nephrol*. 2003;7(1):41-7.
118. Kondo S, Kagami S, Kido H, Strutz F, Muller GA, Kuroda Y. Role of mast cell tryptase in renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(8):1668-76.
119. El-Koraie AF, Baddour NM, Adam AG, El Kashef EH, El Nahas AM. Role of stem cell factor and mast cells in the progression of chronic glomerulonephritides. *Kidney Int*. 2001;60(1):167-72.
120. El Kossi MM, El Nahas AM. Stem cell factor and crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(4):785-95.
121. Kurusu A, Suzuki Y, Horikoshi S, Shirato I, Tomino Y. Relationship between mast cells in the tubulointerstitium and prognosis of patients with IgA nephropathy. *Nephron*. 2001;89(4):391-7.
122. Danilewicz M, Wagrowska-Danilewicz M. Quantitative analysis of the interstitial mast cells in idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis type I. *Nefrologia*. 2001;21(3):253-9.
123. Jones SE, Gilbert RE, Kelly DJ. Tranilast reduces mesenteric vascular collagen deposition and chymase-positive mast cells in experimental diabetes. *J Diabetes Complications*. 2004;18(5):309-15.
124. Ruger BM, Hasan Q, Greenhill NS, Davis PF, Dunbar PR, Neale TJ. Mast cells and type VIII collagen in human diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 1996;39(10):1215-22.
125. Ishida T, Hyodo Y, Ishimura T, Takeda M, Hara I, Fujisawa M. Mast cell numbers and protease expression patterns in biopsy specimens following renal transplantation from living-related donors predict long-term graft function. *Clin Transplant*. 2005;19(6):817-24.
126. Pardo J, Diaz L, Errasti P, Idoate M, de Alava E, Sola I, et al. Mast cells in chronic rejection of human renal allografts. *Virchows Arch*. 2000;437(2):167-72.
127. Abo-Zenah H, Katsoudas S, Wild G, de Takats D, Shortland J, Brown CB, et al. Early human renal allograft fibrosis: cellular mediators. *Nephron*. 2002;91(1):112-9.
128. Colvin RB, Dvorak HF. Letter: Basophils and mast cells in renal allograft rejection. *Lancet*. 1974;1(7850):212-4.

129. Danilewicz M, Wagrowska-Danilewicz M. Quantitative analysis of interstitial mast cells in AA and AL renal amyloidosis. *Pathol Res Pract*. 2002;198(6):413-9.
130. Morikawa T, Imanishi M, Suzuki H, Okada N, Okumura M, Konishi Y, et al. Mast cell chymase in the ischemic kidney of severe unilateral renovascular hypertension. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(3):e45-50.
131. McPherson EA, Luo Z, Brown RA, LeBard LS, Corless CC, Speth RC, et al. Chymase-like angiotensin II-generating activity in end-stage human autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(2):493-500.
132. Holdsworth SR, Summers SA. Role of mast cells in progressive renal diseases. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(12):2254-61.
133. Austin HA, 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int*. 1994;45(2):544-50.
134. Bohle A, Mackensen-Haen S, von Gise H. Significance of tubulointerstitial changes in the renal cortex for the excretory function and concentration ability of the kidney: a morphometric contribution. *Am J Nephrol*. 1987;7(6):421-33.
135. Yong LC. The mast cell: origin, morphology, distribution, and function. *Exp Toxicol Pathol*. 1997;49(6):409-24.
136. Ribatti D, Crivellato E. The controversial role of mast cells in tumor growth. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2009;275:89-131.
137. Artuc M, Steckelings UM, Henz BM. Mast cell-fibroblast interactions: human mast cells as source and inducers of fibroblast and epithelial growth factors. *J Invest Dermatol*. 2002;118(3):391-5.
138. Fukushima H, Ohsawa M, Ikura Y, Naruko T, Sugama Y, Suekane T, et al. Mast cells in diffuse large B-cell lymphoma; their role in fibrosis. *Histopathology*. 2006;49(5):498-505.
139. Eddy AA. Molecular insights into renal interstitial fibrosis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1996;7(12):2495-508.
140. Eddy AA. Molecular basis of renal fibrosis. *Pediatric nephrology*. 2000;15:290-301.
141. Liu Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney international*. 2006;69(2):213-7.
142. Austin III HA, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney international*. 1994;45(2):544-50.
143. Puxeddu I, Piliponsky A, Bachelet I, Levi-Schaffer F. Mast cells in allergy and beyond. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2003;35(12):1601-7.
144. Nishihara T, Kusuyama Y, Gen E, Tamaki N, Saito K. Masugi nephritis produced by the antiserum to heterologous glomerular basement membrane: I. Results in mice. *Acta Pathologica Japonica*. 1981;31(1):85-92.
145. Hohegger K, Siebenhaar F, Vielhauer V, Heininger D, Mayadas TN, Mayer G, et al. Role of mast cells in experimental anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *Eur J Immunol*. 2005;35(10):3074-82.
146. Wang S, Hu D, Li Y-Q, Lei Q, Liu L, He X, et al. High Renal Mast Cell Density Is Associated with Poor Prognosis in Patients with Immunoglobulin A Nephropathy. *American Journal of Nephrology*. 2023;54(3-4):106-16.
147. Okon K, Stachura J. Increased mast cell density in renal interstitium is correlated with relative interstitial volume, serum creatinine and urea especially in diabetic nephropathy but also in primary glomerulonephritis. *Pol J Pathol*. 2007;58(3):193-7.
148. Tanda S, Mori Y, Kimura T, Sonomura K, Kusaba T, Kishimoto N, et al. Histamine ameliorates anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis in rats. *Kidney international*. 2007;72(5):608-13.

## 8. EKLER

### 8.1 Bilimsel Araştırma Projeleri(BAP) Kararına İlişkin Belgeler

Evrak Tarih ve Sayısı: 26.09.2024-166205



T.C.  
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Teknoloji Transfer Ofisi  
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi



Sayı : E-18245212-108.99-166205  
Konu : 20240612 Numaralı Proje BAP Onayı

26.09.2024

Sayın Doç.Dr. Ömer Celal ELÇİOĞLU

01.08.2024 tarihinde gerçekleştirilen Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Kurulu toplantısında tarafından yürütülen "Glomeruler hastalıklarda böbrek biyopsilerindeki mast hücre infiltrasyonunun klinik progresyon ile ilişkisi" başlıklı ve 20240612 numaralı projeniz değerlendirilmiş olup, desteklenmesine karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. Mehmet BİLGİN  
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon  
Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu :BSNBBPRYF4 Pin Kodu :85382

Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&eD=BSNBBPRYF4&eS=166205>

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Caddesi)

Fatih/İstanbul

Telefon No:0 (212) 523 22 88 Faks No:0 (212) 533 23 26

e-Posta:info@bezmialem.edu.tr İnternet Adresi:www.bezmialem.edu.tr

Bilgi için: Sude ÇALIŞKAN

Unvan: BAP Sekreteri





