

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ERİŞKİN TIP
OTOZOMAL DOMİNANT
POLİKİSTİK BÖBREK HASTALARINDA
BÖBREK SAĞKALIMI ÜZERİNE
ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. YAŞA GÜL MUTLU

İZMİR-2019

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ERİŞKİN TIP
OTOZOMAL DOMİNANT
POLİKİSTİK BÖBREK HASTALARINDA
BÖBREK SAĞKALIMI ÜZERİNE
ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. YAŞA GÜL MUTLU

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. CANER ÇAVDAR

İZMİR-2019

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, uzmanlık tezimin oluşturulma sürecinde sabır ve özen ile çalışmanın planlanması, yürütülmesi ve tamamlanmasında desteğini sürdüren çok değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Caner Çavdar'a

Çalışmaktan keyif aldığım, hekimlik anlayışları ile örnek olan Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları Nefroloji Kliniği öğretim üyeleri hocalarım; başta Prof. Dr. Taner Çamsarı olmak üzere Prof. Dr. Ali Çelik, Prof. Dr. Aykut Sifil ve Uzm. Dr. Serkan Yıldız'a

Uzmanlık eğitimim boyunca üyesi olmaktan gurur duyduğum, Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ailesinde desteklerini her zaman hissettiğim, bilgi ve tecrübeleriyle üzerimde emeği olan, başta ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Fatoş Önen olmak üzere tüm hocalarıma

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimimin bir kısmını tamamlama imkanı bulduğum, mesleki eğitim ve öğretimime büyük katkısı olan, Çukurova Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma

Tez yapım süresince yardım ve desteğini esirgemeyen, her aşamada değerli tecrübelerini benimle paylaşan Uzm. Dr. Mehmet Ası Oktan'a

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, hekimlik anlayışı ile örnek aldığım, desteğini her zaman hissettiğim çok kıymetli hocam ve mentörüm Prof. Dr. Birol Güvenç'e

Hayatımın her aşamasında çok büyük emekleri olan, varlıkları ile bana güç veren, her zaman yanımda hissettiğim canım aileme ve emeği geçen herkese sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Yaşa Gül MUTLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
TABLO LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
GENEL BİLGİLER	5
1.1 EPİDEMİYOLOJİ	5
1.2 GENETİK ÖZELLİKLER	5
1.2.1 PKD1 GENİ	5
1.2.2 PKD2 GENİ	6
1.2.3 GANAB	6
1.3 PATOGENEZ	7
1.4. TANI.....	9
1.5. KLİNİK	10
1.5.1. Renal Bulgular.....	10
1.5.2. Böbrek Dışı Bulgular.....	11
1.6. KLİNİK SEYİR VE PROGNOZA ETKİ EDEN FAKTÖRLER	12
2. MATERYAL VE METOD	18
3. BULGULAR.....	22
4. TARTIŞMA.....	37
5. SONUÇ	42
6. KAYNAKLAR	43

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Polikistik böbrek hastalığında kistogenez.....	9
Şekil 2. MAYO sınıflaması	14
Şekil 3. Hipertansiyon ve RAS blokajı alan hasta oranları	27
Şekil 4. JNC VII' ye göre hastaların HT dağılım evreleri.....	28
Şekil 5. AHA 2017'ye göre hastaların HT dağılım evreleri.....	28
Şekil 6. Son GFR ile ortalama sistolik kan basıncı arasındaki korelasyon	31
Şekil 7. HT varlığına göre son GFR değerleri	34
Şekil 8. Cinsiyete göre proteinüri değişiminin karşılaştırılması	36

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların demografik parametreleri.....	19
Tablo 2. Hastaların klinik, laboratuvar parametreleri ve araştırmanın birincil sonlanım noktaları.....	20
Tablo 3. Takip başlangıcında hastaların kan basıncı, GFR, proteinüri ve USG verileri.....	23
Tablo 4. Takip sonunda hastaların kan basıncı, GFR değişimi, proteinüri ve USG verileri.....	24
Tablo 5. Takip sonunda hastaların klinik ve böbrek dışı tutulum verileri	25
Tablo 6. Araştırmanın sonlanım noktaları.....	26
Tablo 7. Takip süresince değerlendirilen klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının ortalama kan basıncı ve ortalama proteinüri ile korelasyonu ..	30
Tablo 8. Son GFR ile proteinüri, kan basıncı ve VKİ korelasyonu.....	32
Tablo 9. Son GFR ile ek hastalık varlığının karşılaştırılması	33
Tablo 10. Cinsiyete göre sistolik kan basıncı değişimi.....	35
Tablo 11. Cinsiyete göre diyastolik kan basıncı değişimi.....	35
Tablo 12. Cinsiyete göre proteinüri değişimi.....	36

KISALTMALAR

ODPBH	: Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı
GANAB	: Glukozidaz Alfa Nötral
TRP	: Transient Receptor Potential
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
DM	: Diabetes Mellitus
HT	: Hipertansiyon
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
RAS	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
JNC VII	: Joint National Committee VII
AHA	: American Heart Association
MVP	: Mitral Valv Prolapsusu
USG	: Ultrasonografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
DEÜTFH	: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
PKD1	: Polycystic Kidney Disease 1
PKD2	: Polycystic Kidney Disease 2
erbB2	: Receptor Tyrosine Kinase 2
Na-ATPaz	: Sodyum-Adenozin Trifosfataz
Wnt	: Wingless int-1
JAK/STAT	: Janus Kinase/Signal Transducer and Activator Transcription
Ca	: Kalsiyum

V2R	: Vasopressin 2 Reseptör
FGF23	: Fibroblast Growth Factor 23
DKK3	: Dickkopf
ACE	: Dönüştürücü Enzim
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokörü
ERK	: Extracellular Signal-Regulated Kinase
RAF	: Ras Associated Factor
PI3-K	: Fosfoinozidid-3-Kinaz
AMPK	: Aktive Edilmiş Protein Kinaz
mTOR	: Mammalian Target of Rapamycin

ERİŞKİN TIP OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALARINDA BÖBREK SAĞKALIMI ÜZERİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Erişkin Tip Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı (ODPBH) kalıtsal böbrek hastalıkları içinde en sık görülenidir. Bazı hastalarda son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) gelişimi daha hızlı olmaktadır. Tanı anında SDBY gelişimi bakımından yüksek riskli olan hastaların tanınması tedavi yönetimi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (DEÜTFH) Nefroloji kliniğince takip edilmekte olan Erişkin Tip ODPBH'ı olan 196 hastanın demografik ve klinik özelliklerinin yanında böbrek yetersizliğinin ilerleyişini öngörmede kıymetli olabilecek iki yeni parametrenin (ortalama proteinüri ve ortalama kan basıncı) araştırılması amaçlanmıştır.

METOD: Çalışmaya dahil edilen 116 hastanın, demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri poliklinik dosyalarından incelendi. Hastaların ilk ve son vizitte ölçülen glomerüler filtrasyon hızı (GFR), yıllık GFR değişiklikleri, USG ile ölçülen böbrek aks uzunlukları değerlendirildi. Her vizitte ölçülen kan basıncı ve proteinüri değerlerinin ortalaması alınarak SDBY gelişimi ile ilişkisi incelendi.

BULGULAR: Araştırmada en sık görülen klinik bulgu hipertansiyon oldu. Hastaların %71'i RAS (renin anjiotensin aldosteron sistemi) blokajı tedavisi almakta idi. Karaciğer kistleri en sık böbrek dışı organ tutulumu olarak saptandı. Ortalama sistolik kan basıncı ile ultrasonografi (USG) ile ölçülen sağ ve sol böbrek aksı uzunluğu ($p=0,004$) ve son GFR ($p=0,002$) arasında anlamlı korelasyon tespit edildi. Ayrıca ortalama proteinüri miktarı ile renal replasman tedavisine (RRT) ihtiyaç duyulmasına kadar geçen süre ve son GFR arasında anlamlı korelasyon tespit edildi.

SONUÇ: Ortalama proteinüri ve ortalama kan basıncı düzeyinin ODPBH'ında progresyon öngörmede kullanılan 'USG ile ölçülen böbrek aksı' ve 'RRT ihtiyacı oluşana kadar geçen süre' ile korelasyon göstermesi; bu parametrelerin yüksek riskli hastaların tanınmasında kullanılması için umut vaat etmektedir.

FACTORS AFFECTING RENAL SURVIVAL IN ADULT TYPE AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE

ABSTRACT

INTRODUCTION and AIM Adult Type Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) is the most common hereditary renal disease. End-stage renal failure (ESRD) is more rapid in some patients. Recognition of high-risk patients at the time of diagnosis is of paramount importance for treatment management. In this study, we aimed to investigate two new parameters (mean proteinuria and mean blood pressure) which may be valuable in predicting the progression of renal failure besides the demographic and clinical features of 196 patients with adult-type ADPKD which are followed up by Dokuz Eylul University Medical Faculty Hospital (DEUTF) Nephrology clinic.

METHOD: Demographic, clinical, laboratory and imaging data of 116 patients included in the study were retrospectively analyzed. Demographic, clinical, laboratory and imaging features of the patients were examined from the outpatient clinic files. GFR, annual GFR changes measured at the first and last visit, and renal axis lengths measured by USG were evaluated. The mean blood pressure and proteinuria values were measured at each visit and their relationship with the development of ESRD was examined.

FINDINGS: The most common clinical finding was hypertension. 71% of patients were receiving RAS (renin angiotensin aldosterone system) blockade treatment. Liver cysts were the most common extrarenal organ involvement. Significant correlation was found between mean systolic blood pressure and ultrasonography (USG) and right and left renal axis length ($p = 0,004$) and final GFR ($p = 0002$). In addition, there was a significant correlation between mean proteinuria and renal replacement therapy (RRT) and the final glomerular filtration rate (GFR).

RESULT: Mean proteinuria and mean blood pressure level correlated with the renal axis measured by USG used in predicting progression and the time until the need for RRT, therefore these parameters are promising for high-risk patients.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Erişkin Tip ODPBH böbreğin kistik hastalıkları arasında en sık görülenidir. Hastalık 1/400-1/1000 prevalans ile en sık görülen hereditör böbrek hastalığıdır¹. ODPBH bilateral renal kistler ve ilerleyici kist büyümesine ikincil gelişen böbrek hasarı ile karakterizedir. ODPBH ile takipli hastaların %45-70'inde 65 yaşına kadar SDBY gelişir².

ODPBH'nda SDBY ilerlemede klasik kötü prognostik faktörler; erkek cinsiyet, Polycystic kidney disease 1 (PKD1) mutasyonu, artmış total böbrek hacmi (600 cc/m üzeri), erken başlangıçlı hipertansiyon (35 yaş altında başlayan HT), hastalığın 30 yaş altında tanı alması, 30 yaşından önce makroskopik hematuri ve tekrarlayan üriner olay öyküsü olarak sayılabilir³. Tanımlanan faktörler dışında proteinüri, azalmış sıvı alımı, artmış serum kopeptin düzeyi, yüksek kafein alımı, sigara kullanımı, artmış protein alımı da daha az bilinen prognostik faktörler arasında sayılabilir⁴⁻⁵.

Hipertansiyon ODPBH' lığında sık görülen bir bulgudur ve genelde hastaların yaklaşık %60 kadarında böbrek işlev bozukluğundan önce görülür⁶. Hipertansiyonun erken başlangıcı, hastalığın kronik böbrek hasarına ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir⁷. Hipertansiyon ODPBH'lığı olan yetişkinlerde %80-90 oranında eşlik eder. Hipertansiyonun eşlik etmediği %10-20' lik kısımda prognoz daha iyidir⁸. Ortalama kan basıncı hastaların her vizitte ölçülen kan basınçlarının toplanıp toplam vizit sayısına bölünerek ortalamasının alınması ile elde edilir. Ortalama kan basıncı glomerülonefritlerde yapılan çalışmalarda gündeme gelmiş bir ölçüm yöntemidir¹⁰.

ODPBH'nda albuminüri ve proteinüri ile ilgili sınırlı sayıda veri mevcuttur. Yapılan çalışmaların çoğu kesitseldir ve sınırlı sayıda veri sunmaktadır. Proteinüri hastalarda daha yüksek arteriyel kan basıncı, artmış total böbrek hacmi ve düşük GFR ile ilişkili bulunmuştur⁹. Proteinürinin optimal metrik ölçümü glomerülonefritler ile yapılan çalışmalarla belirlenmeye çalışılmıştır. Barbour J. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ortalama proteinüri (hastaların her vizitte ölçülen kan basınçlarının toplam

vizit sayısına bölünmesi ile elde edilen) ve değişken proteinüri ideal metrik yöntem olarak irdelenmiştir¹⁰.

Biz de bu çalışmada ODPBH'nda klasik olarak renal progresyonu öngörmede kullanılan prognostik faktörlerin yanında ortalama proteinüri ve ortalama kan basıncı parametresini iki yeni parametre olarak irdelemeyi planladık.



GENEL BİLGİLER

1.1 EPİDEMİYOLOJİ

ODPBH, tüm dünyada en sık rastlanan kalıtsal hastalıklardan biridir. Orak hücreli anemiden 10 kat, kistik fibrozisten 15 kat ve Huntington hastalığından 20 kat daha sık görülür¹¹. Toplumda görülme sıklığı 1/400-1/1000 olup erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta izlenir¹². Son dönem böbrek yetmezliklerinin Kuzey Amerika'da %6'sı, Avrupa'da ise %9'undan sorumludur¹³. Türk Nefroloji Derneği 2015 verilerine göre böbrek yerine koyma tedavisi başlanan hastaların %3.8'inde etyolojik neden olarak saptanmaktadır. Hastalık DM, HT ve glomerülofritlerden sonra 4. sırada gelmektedir¹⁴.

1.2 GENETİK ÖZELLİKLER

ODPBH, yavaş ya da hızlı klinik seyir ile geniş bir yelpazede böbrek tutulumu gösteren sistemik bir hastalıktır. Renal hasarlanma sürecindeki farklılıklar hastalığın genetik heterojenitesi ile açıklanmaktadır. Hastaların %85'inde PKD1 ve %15'lik kısmında ise PKD2 (Polycystic kidney disease 2) gen mutasyonu bulunmaktadır¹⁵. Yakın zamanda böbrek dışı organ tutulumu ile ilgili GANAB (Glukozidaz Alfa Nötral AB) isimli glukozidaz IIa subunitini kodlayan yeni bir mutasyon tanımlanmıştır¹⁶. Hastaların çoğu ailesel olarak tanımlansa da %10-25 hastada pozitif aile öyküsü yoktur. Bu hasta grubunun %10-15'i *de-novo* hastalık olarak açıklanırken diğer kısmı kayıp medikal kayıtlar, germline veya somatik mozaizm, hipomorfik PKD1 veya PKD2 mutasyonuna bağlı ılımlı hastalık olarak açıklanmaktadır¹⁷⁻¹⁸.

1.2.1 PKD1 GENİ

PKD1 geni 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) yer alan polisistin 1 proteinini kodlayan bir gendir. ODPBH'larının %85'inde bulunan mutasyondur. PKD1 geni 46 ekzondan oluşur ve 4303 aminoasitten oluşan polisistin 1 proteinini kodlar¹⁹. Polisistin 1 proteini 4303 aminoasitten oluşan, yaklaşık 460 kDa ağırlığında, polipeptit yapıda bir transmembran proteinidir. Hücre dışına uzanan N

terminal uca ve hücre içinde sonlanan C-terminal uca sahiptir. Tübül epitel hücresinde primer silia dışında, membranda fokal adezyon, desmozom ve hücre-hücre bağlantı bölgelerinde bulunur.

PKD1 mutasyonuna sahip hastalarda, PKD2 mutasyonu taşıyanlara göre; hastalık başlangıcı daha erken yaşta olur; hipertansiyon ve hematüri daha sıktır. Son dönem böbrek yetmezliği ortalama 20 yıl erken gelişir⁶². Her iki mutasyonu birlikte bulunduran bireylerde ise tek mutasyon barındıranlara göre hastalık progresyonu daha hızlıdır. Bu durum PKD1 ve PKD2 mutasyon birlikteliğinin sinerjistik etkisi ile açıklanmaktadır²⁰.

ODPBH aynı aile bireyleri içerisinde bile farklı klinik gidiş gösterebilir. Bu varyasyon genetik modifiye edici faktörler ve hastalığı oluşturan farklı genetik mutasyonlarla açıklanmaya çalışılmıştır. Mayo klinik tarafından PKD1 geni için 298 farklı mutasyon bildirilmiştir²¹. 2002 yılında J Am Soc Nephrology dergisinde yayınlanan çok merkezli çalışmada PKD1 geninde 5' trunkat mutasyon taşıyanların, 3' mutasyon taşıyanlara göre SDBY'ne 3 yıl erken ulaştığı bildirilmiştir⁶².

1.2.2 PKD2 GENİ

PKD2 4. kromozom kısa kolunda (4q21) lokalize 15 eksondan oluşan ve polisistin 2 proteinini kodlayan bir gendir. Polisistin 2 proteini 968 aminoasiten oluşan ve iyon kanalı olarak görev yapan bir proteindir. ODPBH'larının %15'inde tanımlanmış mutasyon olarak karşımıza çıkar. Mayo Kliniğin ODPBH araştırmasında PKD2 geninde 106 farklı mutasyon tanımlanmıştır⁶⁴. Mutasyon yeri ve tipine göre ise klinik farklılık saptanmamıştır.

1.2.3 GANAB

ODPBH'larında oldukça nadir görülen, yeni keşfedilmiş üçüncü bir gen lokusudur. GANAB 11. kromozomda yer alır (11q12.3) ve hastaların %0.3'ünde bulunur²². Bu mutasyona sahip ailelerin 11'inden 4'ü predominant karaciğer kistlerine sahiptir²². GANAB mutasyonu olan hastalarda renal hasarlanma ılımlı düzeyde seyreder ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme beklenen bir bulgu değildir.

1.3 PATOGENEZ

ODPBH her iki böbreğin normalden büyük olduğu, değişik büyüklükte çok sayıda kist ile karakterize bir hastalıktır. Kistler tek bir epitel tabakası ile çevrilidir. Bazı kistlerde lümen içine doğru epitel hiperplazisi görülür. Bazal membranda kalınlaşma, ayrışma ve duplikasyon dikkati çeker. İlerlemiş olgularda intertisyel fibrozis görülür.

Kistler nefron boyunca herhangi bir yerden gelişebildiği gibi medulla ve/veya korteks yerleşimli olabilir. Kisti çevreleyen epitel hücreleri transport fonksiyonunu koruduğundan kistik sıvının içeriği bulunduğu nefron segmentini yansıtır.

Yapılan çalışmalarda tüm nefronların %1-2'sinden kist geliştiği gösterilmiştir. Bütün hücrelerin hastalığa sebep olan geni taşımasına rağmen hastalığın sadece bazı hücrelerde gelişmesi ikinci vuruş hipotezinin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Bu hipoteze göre, hücrede sadece bir allelde patolojik gen olduğu zaman herhangi bir fenotipik değişiklik olmamakta; fakat bir somatik mutasyon sonucu diğer alleldeki gende bozukluk olduğunda hücrede patolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır. PKD1 geninin üçlü heliks yapısı içermesi, hatalı onarım ihtimalinin artışına ve bu genin somatik mutasyon hızının yüksek olmasına neden olmaktadır²³⁻²⁴. Sonrasında yapılan hayvan deney çalışmaları ile üçlü vuruş (three-hit) hipotezi ortaya atılmıştır. Bu hipoteze göre böbreklerde hızlı ve şiddetli kist gelişimi için üçüncü bir vuruş gerekmektedir. Kistogeneze yönelik yapılan çalışmalar sonuç olarak eşik (threshold) hipotezini benimsemiştir. Bu hipoteze göre PKD1 ve PKD2 fonksiyonel aktivitesi belirli bir hücrede eşik değerin altına düştüğünde kistogenezin ortaya çıktığını kabul etmektedir. Bu eşik modelde Gallagher ve arkadaşları kritik seviyenin böbrek gelişim evresi, çevresel etkiler, böbrek lezyonu tarafından indüklenen artan fonksiyonel talepler ve modifiye edici lokustaki genetik varyantlar da dahil olmak üzere bir dizi faktöre göre değişebileceğini öne sürmektedir⁶³.

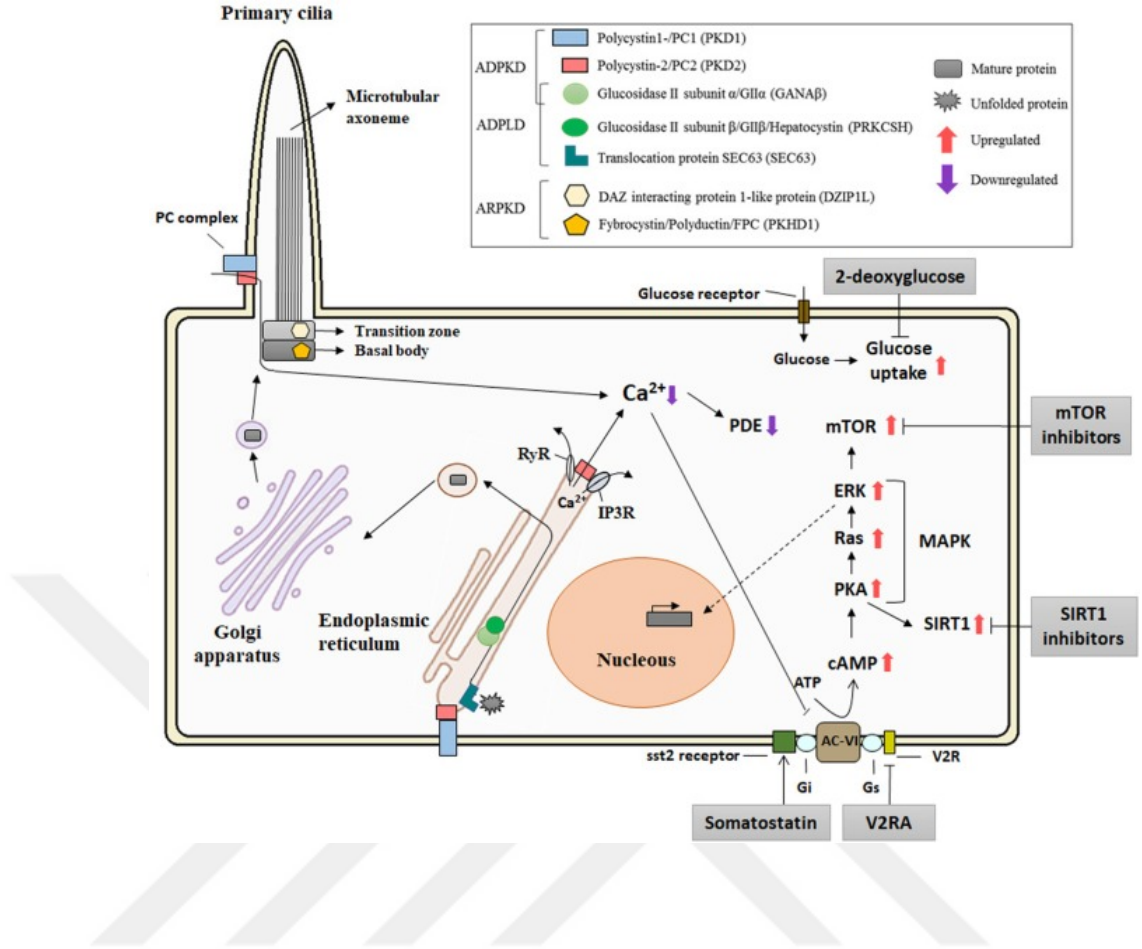
ODPBH belirtileri polisistin 1 ve 2 proteinlerinde meydana gelen genetik bozukluk sonucu oluşur. Bu proteinlerin herhangi birindeki eksiklik birincil siliyer işlev bozukluğuna yol açar; bu da kist gelişimi ve büyümesi ile sonuçlanan hücre

sinyal yollarında bozukluk, anormal hücre proliferasyonu ve sıvı sekresyonuna neden olur²⁵.

Polisistin1'in böbreklerin gelişim sürecinde üreterik tomurcuk epitelyum hücrelerinin metanefrik böbrek mezenşiyumunda, uyum içerisinde konumlanmasını sağladığı düşünülmektedir²⁶. Polisistin1 hücre membran proteinlerinin polarizasyonunda da etkin rol oynar.²⁷

Polisistin 2 “transient receptor potential” (TRP) benzeri Ca^{+2} (kalsiyum) kanalıdır. Polisistin 1 ve polisistin 2 hücre içi kalsiyum dengesinin düzenlenmesi ve korunmasında önemli rol oynar. Polisistin 1'in plazma içerisindeki C-terminal ucu polisistin 2 ile etkileşerek onun fonksiyonunu düzenler ve birçok hücre içi yolları (G protein, Wnt (Wingless int-1) ve JAK/STAT (Janus Kinase/Signal Transducer and Activator Transducer) sinyali) aktive eder. Böylece endoplazmik retikulum içindeki polisistin 2 TRP kanal-1 ile etkileşerek hücre içi Ca^{+2} serbestleşmesini tetikler²⁸.

Polisistin 1 ve 2 fonksiyon kaybı primer apikal silyum ve endoplazmik retikulumun aracılık ettiği geçici kalsiyum yanıtını bozar. Bozulmuş kalsiyum homeostazisi sonucu oluşan artmış cAMP'ye (siklik adenosin monofosfat) yanıt olarak proliferatif hücrel yanıt başlar. V2R (Vazopressin Reseptör 2) aktivasyonu sonucu cAMP üretimi ODPBH'ında tedavide önemli hedeflenebilir moleküldür²⁹ (Şekil 1).



Şekil 1. Polikistik böbrek hastalığında kistogenez

(Hücre içi azalmış kalsiyum akışı, artan cAMP seviyeleri ve renal epitel hücrelerinde RAS-RAF-ERK (Ras associated factor-Extracellular signal-regulated kinase) sinyallerinin anormal aktivasyonu, kist büyümesinin önemli araçlarıdır. Kistogenezi düzenleyen diğer mekanizmalar ise G proteinleri, rapamisin mekanik hedefi mammalian target of rapamisin (mTOR), fosfoinositid 3-kinaz (PI3K)-AKT, AMP-aktif edilmiş protein kinaz (AMPK) ve Janus kinaz yoludur.)

1.4 TANI

ODPBH tanısı pozitif aile hikayesi olan bir hastada görüntüleme tetkiki yapılmasına dayanır. Genelde tercih edilen yöntem maliyet etkinliği ve güvenliği nedeni ile batın USG'dir. Sonografik kriterler yaşa göre değişkenlik gösterir. Aile öyküsü varlığında 30 yaş altı bireylerde unilateral veya bilateral en az bir kist, 30-

59 yaş arası her iki böbrekte ikişer kist, 60 yaş ve üzerinde ise her iki böbrekte dörder kist bulunması anlamlıdır. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) USG'den daha duyarlıdır³⁰.

Genetik testler görüntüleme yöntemleri şüpheli olduğunda veya etkilenmiş aile bireyi olan böbrek vericisi olması planlanan hastalarda önerilir. 55-58 yaş öncesi en az bir aile bireyinde son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme olmasının PKD1 mutasyonu için pozitif prediktif değeri %100'e yakındır. Yine en az bir aile bireyinde 68-70 yaş üzerinde son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme olmasının PKD2 mutasyonu açısından pozitif prediktif değeri %100'e yakındır².

1.5 KLİNİK

ODPBH bilateral renal kistler ve kist büyümesine ikincil gelişen böbrek yetmezliği ile karakterize multisistem bir hastalıktır. Böbrek boyutları normalin 5 katına kadar artış gösterebilir. Hastalık böbrek ve böbrek dışı bulgular ile ortaya çıkar.

1.5.1 Renal Bulgular

ODPBH, kistlerde görülen ilerleyici büyüme nedeniyle böbrek yetmezliğine neden olmaktadır. Böbrek ile ilişkili diğer belirtiler arasında hipertansiyon, idrar yolu enfeksiyonu, idrar konsantrasyon defekti, hematüri, böbrek taşı, proteinüri, akut veya kronik yan ağrısı sayılabilir.

Hematüri, ODPBH hastalarının %35-50'sinin hayatında en az bir defa olan ve genellikle makroskopik vasıfta oluşan bir semptomdur³¹. Bazen başvuru semptomu olarak bulunabilir. Kistin toplayıcı sisteme rüptüre olmasının hematüriye yol açtığı düşünülmektedir. Hematürinin bir diğer sebebi de nefrolitiazistir; genellikle mikroskopik hematüriye sebep olur.

İdrar konsantrasyon defekti ODPBH olan birçok hastada ılımlı düzeyde izlenmektedir. Poliüri veya polidipsi dışında klinik olarak belirgin semptom olmayabilir³². Altta yatan neden bilinmemektedir; ancak tübüler yapıda bozulma, esas hücre fonksiyonunda bozulma ya da erken tübülointertisyel hastalık gibi birçok etmen öne sürülmüştür. Vazopresin düzeyleri polikistik böbrek hastalarında santral

kaynaklı neden olmadan da yüksek bulunur³³. İdrar dilüsyon kapasitesi ODPBH'da genel olarak bozulmamıştır³⁴.

Böbrek taşları, ODPBH olanların %25'inde görülür³⁵. Taşların yarısından fazlası ürik asitten oluşur; geri kalanların büyük bir kısmı ise kalsiyum oksalat içeren taşlardır³⁶. Artmış böbrek hacminin ODPBH'lı hastalarda nefrolitiazis için risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Taş hastalığına yatkınlık yaratan diğer anormallikler; düşük idrar hacmi, düşük üriner sitrat ve daha az sıklıkta ise artmış idrar ürik asit atılımı ve artmış idrar kalsiyum atılımıdır³⁷.

İdrar yolu enfeksiyonu hastaların %30-50'sinde görülmektedir. Özellikle kadınlarda daha yaygındır. Basit bir alt üriner sistem enfeksiyonundan komplike piyelonefrit veya kist enfeksiyonuna kadar ciddi tablolarla karşımıza gelebilir.

Yan ve karın ağrısı ODPBH olanlarda sık görülen bir sorundur; böbrek veya böbrek dışı nedenlere bağlı olabilir. Böbrekle ilişkili akut ağrı, enfeksiyon (kistik veya parankimal), nefrolitiazis, ya da kist kanamasından kaynaklanıyor olabilir. Kronik yan ağrısı, büyümüş böbrekleri olan hastalarda ve ilerlemiş hastalıkta yaygın görülür. Genellikle künt ve devamlıdır. Böbrek pedikülündeki kapsül gerilmesi veya çekme sonucunda oluştuğu düşünülmektedir³¹

1.5.2 Böbrek Dışı Bulgular

ODPBH böbreklerde ve çoğu vakada karaciğer ve pankreasta asemptomatik kistlerle karakterizedir. Karaciğer ve pankreastaki kistler tanının kesinleştirilmesinde yardımcı olabilir. Hastalardaki epitelyal hücre farklılaşması ve ekstraselüler matriks fonksiyonundaki defekt sonucu farklı diğer anormallikler ortaya çıkabilir³⁵.

ODPBH'nın ana böbrek dışı bulguları; serebral anevrizmalar, hepatik ve pankreatik kistler, kalp kapak hastalığı, kolon divertikülleri ve umbilikal ve inguinal herni olarak sayılabilir. İntrakraniyal anevrizma ve aort kökü dilatasyonu arteriyel düz kas hücreleri ve miyofibroblastlardaki PKD gen fonksiyon değişimi ile ilişkili olabilir³⁸.

1.6 KLİNİK SEYİR VE PROGNOZA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

ODPBH heterojen bir hastalıktır ve farklı ailelerde farklı klinik görünümlere sahiptir. Hastalık aynı aile bireyleri içerisinde bile farklı klinik görünümlerle seyredebilir. Elli yaşına kadar hastaların %25'inde; altmış yaşına kadar ise %50'sinde SDBY tablosu görülür²⁴. Hastaların çoğunda dördüncü dekata kadar renal fonksiyonlar korunur. GFR düşmeye başladıktan sonra ortalama yıllık GFR azalması 4.4 ila 5.9 mL / dk'dır³⁹.

Hastalığın progresyonunu etkileyen birçok faktör bulunmaktadır.

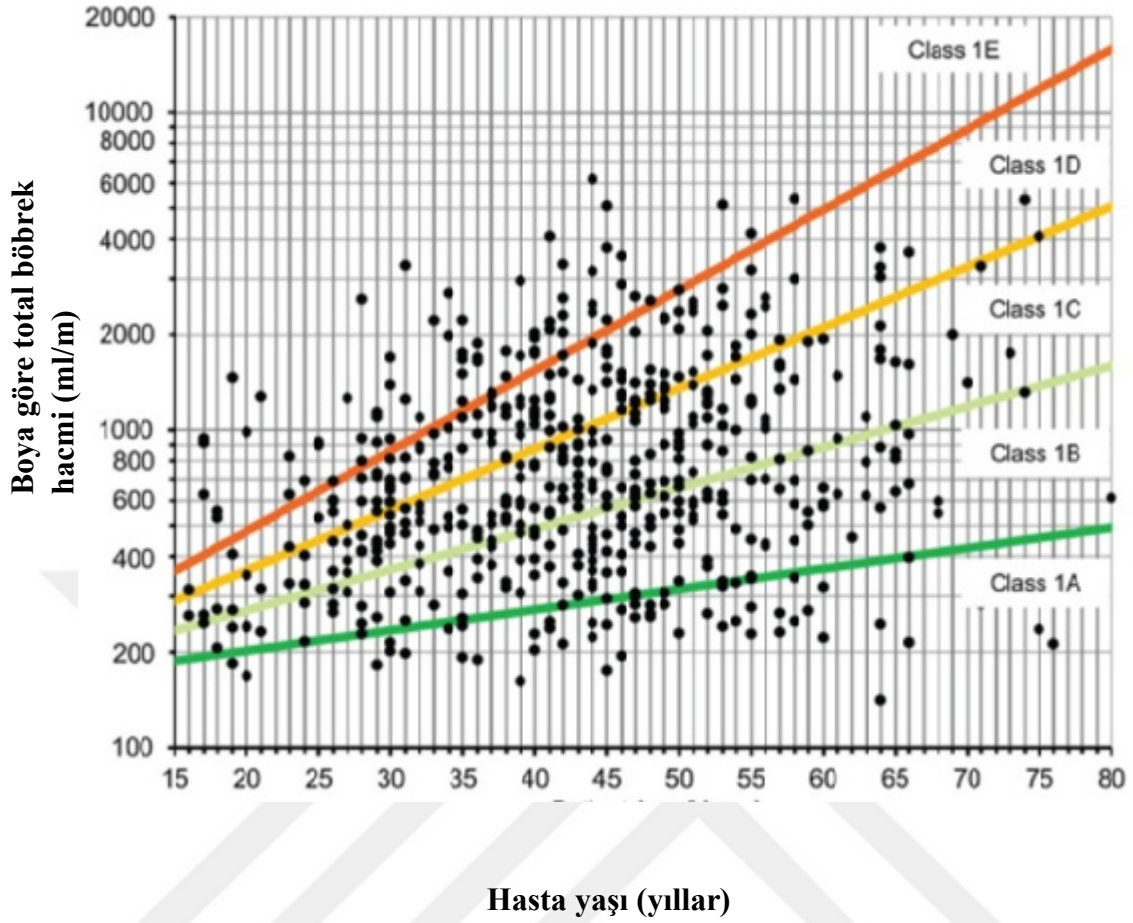
- Genetik faktörler (PKD1 ve PKD2 mutasyonu)
- Total böbrek hacmi⁴⁰
- Hipertansiyon
- Hastalığın genç yaşta başlaması (30 yaş altı)³
- Erkek cinsiyet³
- 35 yaşından önce makroskopik hematüri görülmesi³
- Artmış sol ventrikül kitlesi
- Proteinüri
- Artmış serum kopeptin düzeyleri (vazopresin öncülü)⁴¹
- Artmış serum fibroblast growth factor 23 (FGF 23) düzeyleri⁴²

ODPBH'nda ilerleme hızını belirleyen en önemli faktör hastalığa neden olan gen mutasyonudur. PKD1 mutasyonuna sahip hastalar PKD2 mutasyonu olanlara göre daha hızlı progresyon göstermektedir. 333 PKD1 mutasyonu ve 291 PKD2 mutasyonu olan ODPBH hastasının, 398 kişilik kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmasında SDBY'ne ilerleme yaşını PKD1 mutasyonu için ortalama 54 bulurken, PKD2 mutasyonu için ortalama 74 yaş olarak bulmuştur⁴³. Ayrıca mevcut mutasyonun gen içerisindeki yeri ve tipi de hastalığın ciddiyetine katkıda bulunabilmektedir. PKD2 mutasyonu ile ilgili böyle bir faktör tanımlanmamış olmakla birlikte PKD1 geninde 5. eksondaki mutasyonların 3. eksondakilere göre daha erken başlangıçlı SDBY ve daha ciddi böbrek dışı bulgularla seyrettiği gösterilmiştir⁴⁴.

Hastalığın genetik heterojenitesi PKD1 geni somatik mozaizmi ya da PKD geninden bağımsız kalıtımla geçen genlerle açıklanmaktadır. Modifikasyon yapma adayları olan genler; Anjiyotensin 1 enzim dönüştürücü geni, kistik fibrozis transmembran iletkenlik regülatör geni, endotelial nitrik oksit sentaz geni ve Dickkopf 3 (DKK3) genidir⁴⁵⁻⁴⁶⁻⁴⁷.

GFR'deki düşüşün artmış böbrek boyutları ve kist hacmi ile birlikte böbrek kan akımında azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur⁴⁸. CRISP çalışmasında MRG ile ölçülen total böbrek hacminin GFR azalmasını öngördüğü bildirilmiştir. Boya göre total böbrek hacminin 600 cc/m'i geçmesi GFR'nin 60 ml/dk altına inmesinde bazal serum kreatinini, üre ve proteinüriye göre sekiz yıl daha erken bir öngördürücüdür⁴⁹. Bununla birlikte, klinik çalışmalarda risk sınıflandırması için yararlı olsa da, MRG ile toplam böbrek boyutunu ölçmek klinik uygulamada yaygın değildir. USG ile yapılan ölçümler de MRG kadar yararlıdır. CRISP çalışmasına göre 16.5 cm üzeri olan böbrek boyutlarında GFR arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir.

MAYO klinik tarafından ODPBH için bir görüntüleme sınıflandırması geliştirilmiş ve bu CRISP çalışması katılımcıları üzerinde doğrulanmıştır. Bu sınıflandırma sistemi hastaları 1A, 1B, 1C, 1D ve 1E olmak üzere beş farklı prognostik sınıfa ayırmıştır (Şekil 2). Sınıflandırma sistemi yaş, total böbrek hacmi ve boya göre total böbrek hacmi parametrelerini içerir. Sınıf 1C, 1D ve 1E hızlı progrese olan hasta grubunu temsil eder. Bu klinik sınıflama hem klinik çalışmalardaki yüksek riskli grupları belirlemek hem de yüksek maliyetli tedavilere uygun hastaları seçmede faydalı olacaktır⁴⁸.



Şekil 2. MAYO sınıflaması

(MAYO sınıflaması yaş ve boya göre total böbrek hacmi parametrelerini içerir. Sınıf 1C, 1D ve 1E’de yer alan hastalar hızlı progresyon göstermektedir.)

Hipertansiyon çoğu kronik ilerleyici böbrek hastalığında yaygındır. Ancak, ODPBH’nda patogenezi biraz farklıdır. Hastaların %50-70’inde, ortalama 30 yaş civarı ve henüz GFR’de düşme olmadan meydana gelir⁵⁰. SDBY gelişen hastaların neredeyse tamamında hipertansiyon mevcuttur. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sisteminin (RAS) aktivasyonu ve ekstraselüler hacim genişlemesi sıklıkla erken bulgu olarak karşımıza çıkar ve hipertansiyon gelişiminde önemli rol oynar.

ODPBH’nda görülen hipertansiyonun patogenezinde böbreğin yapısal olarak etkilenmesinin önemi vardır. Gabow ve arkadaşlarının ODPBH olan 147 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hipertansif hastalardaki böbrek hacminin, normotansif olanlara göre belirgin derecede fazla olduğunu göstermişlerdir⁵¹. Böbrekteki yapısal anormallikler ve hipertansiyon arasındaki bu ilişkinin

saptanması nedeniyle, kist basısı sonucunda oluşan lokal renal iskeminin RAS sistemini uyararak hipertansiyona yol açtığı hipotezi ortaya atılmıştır.

Hipertansiyon patogeneğinde RAS sistemi dışında sempatik sistemin aktivasyonunun da sorumlu olabileceğini düşündüren çalışmalar da vardır⁵². Ayrıca ODPBH olanların böbrek dokularındaki kistik epitelin artmış endotelin I ekspresyonu gösterdiği bildirilmiştir⁵³.

Hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi ODPBH’nda en önemli kardiyovasküler risk faktörüdür. Ayrıca hipertansiyon renal sağkalımın en önemli belirleyicilerindendir. Eder T ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmanın cox regresyon analizlerinde hipertansiyon renal yetmezlik gelişiminde bağımsız risk faktörlerinden biri olarak bulunmuştur⁵⁴. Çalışmada hipertansiyon sıklığı %78 sıklıkla en sık görülen klinik bulgu olarak bulunmuş ve böbrek sağkalımını etkileyen en önemli klinik bulgu olarak sunulmuştur.

Kan basıncı ölçüm yöntemi için ofis ölçümleri, ev ölçümleri veya 24 saatlik ambulator kan basıncı ölçümleri tercih edilebilir. Ambulator kan basıncı ölçümü altın standart kan basıncı ölçüm yöntemi olsa da maliyetinin yüksekliği nedeni ile genelde tercih edilmez. Esansiyel hipertansiyonu olan hasta grubunda yapılan çalışmalarda ambulator ve ev ölçümü kan basınçlarının kıyaslanabilir olduğu ve ofis ölçümlerine kıyasla daha doğru olduğunu göstermektedir.

ODPBH’nda ambulator kan basıncı ölçümü, hipertansiyonun teşhisi ve prehipertansif durumun takibinde ofis ölçümüne üstündür⁵⁵. ODPBH ile takipli, genç, normal renal fonksiyona sahip ve kan basıncı 140/90 mmHg altında olan hasta grubunda yapılan bir çalışmada ambulator kan basıncı sonucuna göre hastaların %16.7’sinde yüksek kan basınçları tespit edilmiştir. Ambulator ölçüm uç organ hasarını en iyi yansıtan nokturnal hipertansiyonun en iyi belirleyicisidir.

Ambulator kan basıncı ölçümü kan basıncı takibinde ofis ve ev ölçümlerine göre daha ideal gibi görünse de maliyet ve uygulama yetersizlikleri nedeniyle kullanımı yaygın değildir. Ortalama kan basıncı kavramı Ig A nefriti olan hasta grubu ile yapılmış bir çalışmada kan basıncı ölçüm yöntemi olarak kullanılmıştır⁵⁶. Ortalama kan basıncı hastaların her muenesinde ölçülen sistolik ve diyastolik kan basınçlarının tümünün ortalaması alınarak hesaplanmıştır. Bu yöntemle tek bir

ölçüm yerine birden fazla ölçüm değerlendirilerek muayene sırasında hekim tarafından yapılan ölçümlerin hata oranı azaltılabilir.

Sıkı kan basıncı kontrolü, böbrek hastalığının ilerlemesini önleyebilir ve kronik böbrek hastalığı olan tüm hastalarda en önemli mortalite ve morbidite sebebi olan kardiyovasküler riski azaltılabilir⁵⁷. HALT A-PKD çalışması sonuçlarına göre kan basıncı 110/75 mmHg altında olan hastalarla, kan basıncı 120-130/70-80 mmHg olan hasta gruplarının karşılaştırılmasında kan basıncı düşük olan grupta daha düşük total böbrek hacmi, daha düşük proteinüri ve daha düşük sol ventrikül kitle indeksi tespit edilmiştir. Her ne kadar bu hasta gruplarının ilk dört aylık GFR düşüş hızında anlamlı fark izlenmese de beş yıllık takipte düşük kan basıncı olan grupta GFR düşüşünün daha yavaş olduğu izlenmiştir⁶⁵.

ODPBH’nda hipertansiyon tedavisinde kontraendikasyon yok ise ilk tercih edilecek ajanlar Anjiotensin converting enzyme (ACE) inhibitörleri ve Anjiotensin reseptör blokörleridir (ARB). Son olarak güncellenen American College of Cardiology/American Heart Association kılavuzuyla kan basıncı hedef değerlerinde yeni bir güncelleme yapılmıştır. Yeni kılavuza göre 120-129/<80 mmHg kan basıncı değerlerini yükselmiş, 130-139/80-89 mmHg arası değerleri Evre I, >140/90 mmHg olan kan basınçlarını da Evre II hipertansiyon olarak sınıflamıştır. Bu kılavuz kan basıncı hedeflerini daha aşağı değerlere taşımıştır. Hipertansiyonun hem patogenezi hem de sağ kalımda önemli bir parametre olduğu ODPBH’nda yeni kılavuz güncellemesi ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada kan basıncı parametresi yeni ve eski kılavuzlar eşliğinde irdelenmiştir.

Proteinüri ODPBH’nda sık görülen bir bulgu değildir. Chapman A.B ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 270 ODPBH ile takipli hastada ortalama proteinüriyi 259 mg/gün olarak tespit etmiştir. Hastaların yalnızca %18’inde 300 mg/gün üzeri proteinüri izlenmiştir. Bununla birlikte proteinüri olan hasta grubunda daha ciddi etkilenme bulguları izlenmiştir⁹. Proteinürisi olan hasta grubunda daha yüksek arteriyel kan basıncı, daha yüksek böbrek boyutları ve daha düşük kreatinin klirensi izlenmiştir. Yine Ecdar T ve arkadaşları 323 ODPBH hastasında yaptıkları bir çalışmada ortalama 100 aylık hasta takibinde proteinürideki her 1 g/günlük artışın böbrek işlevlerinde hızlı azalma riskini 2.35 kat arttırdığını bildirmişlerdir⁵⁴.

Proteinüri takibinde ideal metrik yöntem olarak ortalama proteinüri kavramı Barbour J ve arkadaşlarının glomerülonefritlerde yaptığı çalışma ile gündeme geldi¹⁰. Çalışmada ortalama proteinüri miktarı hastaların 6 aylık ara ile değerlendirilen proteinürilerinin ortalamasının alınması ile hesaplandı ve glomerülonefritlerde ideal proteinüri metrik değerlendirme yöntemlerinden biri olarak çalışıldı. ODPBH’nda ortalama proteinüri kavramı ile yapılmış bu şekilde bir çalışma literatürde mevcut değildir. Çalışmamızda klasik prognostik faktörleri irdelerken proteinüri kavramını yeni bir metrik yöntem ile değerlendirdik.

Ayrıca erken yaşta semptomatik olan hastalarda SDBY gelişme olasılığı daha fazla olduğu bildirilmiştir. Otuz yaşından önce semptomların başlaması ile tanı alan hastaların, otuz yaşından sonra tanı alan hastalara göre 10 yıl daha erken son dönem böbrek yetmezliğine ulaştıkları gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda, erkek cinsiyet daha hızlı son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme ile ilişkili bulunurken; bu görüşü desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur.

ODPBH ile birliktelik gösteren hepatik kistler bilindiği üzere kadınlarda daha yaygındır. Gabow ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hepatik kistleri olan hastaların daha ciddi seyrettiğini bildirmişlerdir³.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar yüksek FGF 23 düzeylerinin GFR’de hızlı düşüş ile korele olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca yapılan çalışmalar yüksek FGF 23 düzeylerinin artmış total böbrek hacmi ile ilişkili olduğunu göstermiştir⁴².

2. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak gerçekleştirilmiştir (Karar No: 2018/19-20-Girişimsel Olmayan Araştırmalar). Etik kurul onayı sonrası retrospektif araştırmamız için bütçe talebinde bulunulmamıştır. Hastaların bilgileri, klinik verilerle ilgili geçmiş değerlendirmelerin yeniden gözden geçirilmesi ve tüm verilerin çalışma amacına uygun şekilde değerlendirilmesi için DEÜTFH'nin sırasıyla Nefroloji ve Arşiv kayıt bölümlerinin yazılı olarak izinleri alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar DEÜTFH Nefroloji Bilim Dalı Polikliniği'ne davet edilerek, klinik, laboratuvar ve hastalık öyküsüne ilişkin bilgilerin kullanılması konusunda kendilerinden gönüllü bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır.

Çalışmamızda DEÜTFH Nefroloji Kliniğinde, ODPBH tanısı ile takipli hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. İnceleme poliklinik dosyalarına kayıtlı 196 hasta üzerinde yapıldı. 1 yıldan kısa süre takip edilen ve verilerine ulaşılamayan 80 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların yaş, cinsiyet, HT ve DM öyküsü, sigara içimi ve VKİ gibi demografik verileri incelendi. İlk ve son vizitte ölçülen kan basıncı (mmHg), ortalama kan basıncı (mmHg), JNC VII ve AHA 2017'ye göre HT evreleri, RAS blokajı, üriner enfeksiyon öyküsü, böbrek taşı öyküsü, makroskopik hematüri, inguinal/umbilikal herni, serebral anevrizma, karaciğer kistleri, mitral kapak prolapsusu gibi klinik verileri araştırıldı. Tanı anında, yıllık ve son takipte GFR, CKD-EPI'ye göre belirlendi. Tanı anında ölçülen proteinüri, son vizitte ölçülen proteinüri ve ortalama proteinüri (mg/gün) miktarı her hasta için hesaplandı. Hastaların takip başlangıcında ve sonunda USG ile ölçülen böbrek aksı uzunlukları cm cinsinden kaydedildi. Böbrek sağkalım belirleyicileri olarak son ölçülen GFR, kreatinin iki katına çıkmasına kadar geçen süre, SDBY gelişene kadar geçen süre ve renal replasman tedavi ihtiyacı alındı (Tablo 1 ve 2).

Kan basıncı her vizitte Omron marka dijital kan basıncı ölçer ile hasta en az 15 dakika dinlendirildikten sonra, tek kol ölçümü yapılarak ölçüldü. En az iki ölçümde 140/90 mmHg üzeri kan basıncı varlığı HT olarak kabul edildi. Hastaların son vizitte ölçülen kan basınçları JNC VII ve AHA 2017 hipertansiyon kılavuzlarına göre evrelendirildi. ODPBH progresyonunda önemli faktörlerden kabul edilen

hipertansiyonun, son vizitte ölçülen kan basıncı değerleri JNC VII ve AHA 2017' ye göre sınıflaması ve karşılaştırması yapıldı. Hastaların her vizitte ölçülen kan basınçlarının toplanarak toplam vizit sayısına bölünmesi ile ortalama kan basıncı parametresi hesaplandı ve sağkalım üzerine etkisi araştırıldı.

Proteinüri 24 saatlik idrar ile mg/gün cinsinden değerlendirildi. Ayrıca glomerülonefritlerde ideal metrik yöntem arayışı ile gündeme gelen ortalama proteinüri kavramının sağ kalım üzerine etkisi incelendi. Hastaların her vizitte ölçülen proteinüri miktarları toplanarak toplam vizit sayısına bölünmesi ile ortalama proteinüri değeri hesaplandı.

Demografik parametreler
Yaş
Cinsiyet
Hipertansiyon öyküsü
Diyabetes Mellitus öyküsü
Sigara kullanımı
VKİ

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların demografik parametreleri

Klinik ve Laboratuvar Parametreleri
GFR (CKD-EPI'ye göre)
Son vizitte ölçülen kan basıncı (mmHg cinsinden)
Ortalama kan basıncı (mmHg cinsinden)
JNC VII'ye göre HT evresi
AHA 2017'e göre HT evresi
Proteinüri miktarı (mg/gün)
Ortalama proteinüri (mg/gün)
Böbrek taşı öyküsü
Üriner enfeksiyon öyküsü
USG' de ölçülen böbrek uzunluğu (cm cinsinden)
RAS blokajı kullanımı
Böbrek Dışı Bulgular
Karaciğer kisti
Kolonik divertikül
Mitral valv prolapsusu (MVP)
Serebral anevrizma
İnguinal/umbilikal herni
Makroskopik hematüri öyküsü
Sonlanım Noktaları
Kreatinin iki katına çıkana kadar geçen süre
eGFR'de %50 azalma olana kadar geçen süre
SDBY olana kadar geçen süre
Renal replasman tedavisi gereksinimi
Mortalite

Tablo 2. Hastaların klinik, laboratuvar parametreleri ve araştırmanın birincil sonlanım noktaları

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum-maximum değerler kullanılmıştır. 2x2 gözlerde Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri ile karşılaştırıldı. Normal dağılım gösteren (parametrik) değişkenler gruplar arasında değerlendirilirken bağımsız gruplarda t testi; normal dağılım göstermeyenler (nonparametrik) gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanılmıştır. Korelasyon katsayısına göre 0-0,24 arası zayıf ilişki, 0,25-0,49 arası orta ilişki, 0,50-0,74 arası güçlü ilişki, 0,75-1,00 arası çok güçlü ilişki olarak değerlendirilmiştir. Tekrarlı ölçümlerin analizi Tekrarlayan Ölçümler Testi ile incelenmiştir. p değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 116 hastanın 66'sı kadın (%56,9) ve 50'si (43,1) erkek idi. Hastaların takip anında yaş ortalaması ortalama 45 olarak bulundu. Median takip süremiz 60 ay idi.

Takip başlangıcında hastaların sistolik kan basıncı ortalaması 131 mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması ise 83 mmHg olarak bulundu. Tanı anındaki ortalama GFR 78 ml/dk idi. Bu sırada değerlendirilen başlangıç proteinüri ortalaması 228 mg/gün olarak bulundu. Hastaların başlangıçta USG ile ölçülen sağ ve sol böbrek aksı uzunluk ortalamaları sırası ile 14,4 ve 14,9 cm idi. Takip başlangıcındaki demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme verileri Tablo 3'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Hastaların takip sonunda son vizitte değerlendirilen sistolik kan basıncı ortalaması 127 mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması ise 78 mmHg olarak bulundu. Tüm vizitlerde ölçülen kan basınçlarının toplam vizit sayısına bölünmesi ile elde edilen ortalama kan basıncı değerinin ortalaması 129/82 mmHg olarak bulundu. Takip sonunda değerlendirilen GFR ortalaması 67,7 ml/dk idi. Son vizitte ölçülen proteinüri ortalaması 435 mg/gün olarak bulundu. Hastaların tüm vizitlerde ölçülen proteinürilerinin toplam vizit sayısına bölünmesi ile hesaplanan ortalama proteinürinin ortalama değeri 348 mg/gün idi. Hastaların sağ ve sol böbrek aks uzunluğu sırası ile 14,3 ve 15,4 cm olarak bulundu. Takipte hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme verileri Tablo 4'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Takip sonunda klinik bulgular yönünden hastaların 88'inde (%75,8) hipertansiyon vardı. Bu hastaların 82'si (%71,9) RAS blokajı almaktaydı (Şekil 3). 10 hastada (%8,6) DM mevcuttu. Hastaların %25,8'i sigara içmiş veya içmekte idi. Hastaların 34'ünde (%29,3) böbrek taşı, 20'sinde (%17,24) üriner enfeksiyon öyküsü mevcuttu. 13 hastada (%11,2) makroskopik hematüri öyküsü mevcuttu. Böbrek dışı tutulum açısından değerlendirildiğinde 65 hastada (%56) en sık rastlanan böbrek dışı bulgu karaciğer kisti olarak tespit edildi. Bunun dışında 17 hastada (%14,65) inguinal/umbilikal herni, 2 hastada (%1,7) kolonik divertikül, 5 hastada (%4,3) MVP, 8 hastada (%6,9) serebral anevrizma olduğu saptandı. Hastaların klinik ve böbrek dışı organ tutulum verileri Tablo 5'te özetlenmiştir.

	Ort	s.s.	Min	Max
Yaş (yıl)	45,09	±14,77	18	84
Sistolik kan basıncı (mmHg)	131,47	±16,39	100	180
Diastolik kan basıncı (mmHg)	83,66	±11,25	40	110
GFR (ml/dk)	78,27	±34,65	11	145
Proteinüri (mg/gün)	228,50	±182,59	30	1261
USG sağ böbrek aksı (cm)	14,40	±2,69	10,40	20
USG sol böbrek aksı (cm)	14,90	±2,56	10	20

Tablo 3. Takip başlangıcında hastaların kan basıncı, GFR, proteinüri ve USG verileri

	Ort	s.s.	Min	Max
Son sistolik kan basıncı (mmHg)	127,64	±19,45	88	180
Son diyastolik kan basıncı (mmHg)	78,98	±13,84	55	123
Ortalama sistolik kan basıncı (mmHg)	129,56	±14,1	99	163
Ortalama diyastolik kan basıncı (mmHg)	82,94	±31,15	54	390
VKİ	26,93	±4,69	18,4	38
1. yıl GFR (ml/dk)	77,29	±34,26	8	137
2. yıl GFR (ml/dk)	73,48	±36,45	10	135
3. yıl GFR (ml/dk)	73,48	±36,52	8	131
4. yıl GFR (ml/dk)	68,29	±31,7	11	128
5. yıl GFR (ml/dk)	61,61	±29,89	14	135
6. yıl GFR (ml/dk)	53,79	±29,71	10	127
7. yıl GFR (ml/dk)	58,08	±34,15	11	132
8. yıl GFR (ml/dk)	58,82	±33,41	10	133
9. yıl GFR (ml/dk)	51,23	±25,39	12	85
10. yıl GFR (ml/dk)	54,67	±30,79	10	96
Son GFR (ml/dk)	67,7	±39,29	7	137
Son proteinüri (mg/gün)	435,72	±579,36	60	3760
Ortalama proteinüri (mg/gün)	348,89	±429,78	36	2543
USG son böbrek aks sağ (cm)	14,36	±3,2	9,5	22
USG son böbrek aksı sol (cm)	15,47	±2,97	10	24

Tablo 4. Takip sonunda hastaların kan basıncı, GFR değişimi, proteinüri ve USG verileri

		n	%
Cinsiyet	Erkek	50	(43,1)
	Kadın	66	(56,9)
DM	Yok	106	(91,38)
	Var	10	(8,62)
HT	Yok	27	(23,27)
	Var	88	(75,8)
	Bilinmiyor	1	(0,93)
Böbrek taşı	Yok	55	(47,4)
	Var	34	(29,3)
	Bilinmiyor	27	(23,3)
Üriner enfeksiyon	Yok	68	(58,62)
	Var	20	(17,24)
	Bilinmiyor	28	(24,14)
RAS blokajı	Yok	32	(27,59)
	Var	82	(70,68)
	Bilinmiyor	2	(1,73)
Sigara	Yok	41	(35,34)
	Var	30	(25,86)
	Bilinmiyor	45	(38,8)
Umbilikal/inguinal herni	Yok	70	(60,34)
	Var	17	(14,65)
	Bilinmiyor	29	(25,01)
Makroskopik hematüri	Yok	68	(58,62)
	Var	13	(11,2)
	Bilinmiyor	35	(30,18)
Kolonik Divertikül	Yok	15	(12,93)
	Var	2	(1,72)
	Bilinmiyor	99	(85,35)
MVP	Yok	30	(25,87)
	Var	5	(4,31)
	Bilinmiyor	81	(69,82)
Karaciğer kisti	Yok	42	(36,2)
	Var	65	(56,03)
	Bilinmiyor	9	(7,77)
Serebral anevrizma	Yok	47	(40,51)
	Var	8	(6,9)
	Bilinmiyor	61	(52,59)

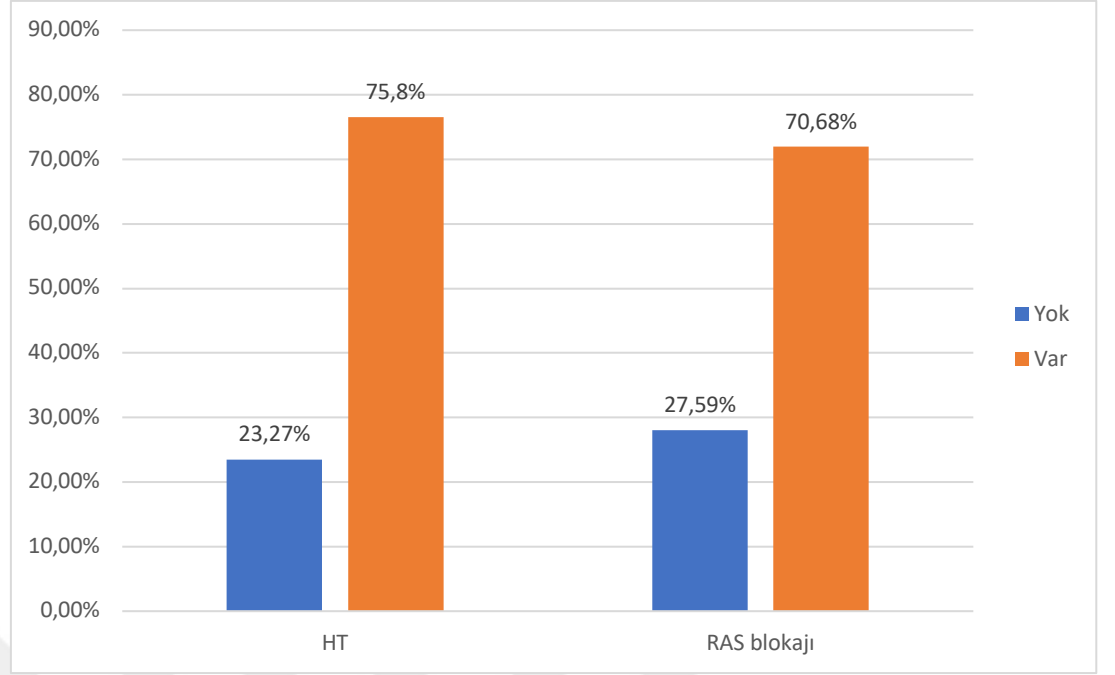
Tablo 5. Takip sonunda hastaların klinik ve böbrek dışı tutulum verileri

Takipte kreatinin iki katına ulaşmasına kadar geçen ortalama süre ortalama 62 ay, GFR yarıya düşene kadar geçen süre ortalama 59 ay ve SDBY ve RRT ihtiyacı oluşana kadar geçen süre ise ortalama 52 ay olarak bulundu. RRT gereksinimi olan 12 hastadan (%10,3), 10'una hemodiyaliz ve 1 hastaya periton diyalizi tedavisi verilirken; 1 hastaya da böbrek nakli yapılmıştır. Araştırmanın sonlanım noktaları Tablo 6'da verilmiştir.

	Ort	s.s.	min	max
Kreatinin iki katına ulaşana kadar geçen süre (ay)	62,27	±22,59	25	92
GFR yarıya düşene kadar geçen süre (ay)	59,06	±27,16	20	101
RRT ihtiyacı gelişene kadar geçen süre (ay)	52,08	±24,12	12	87

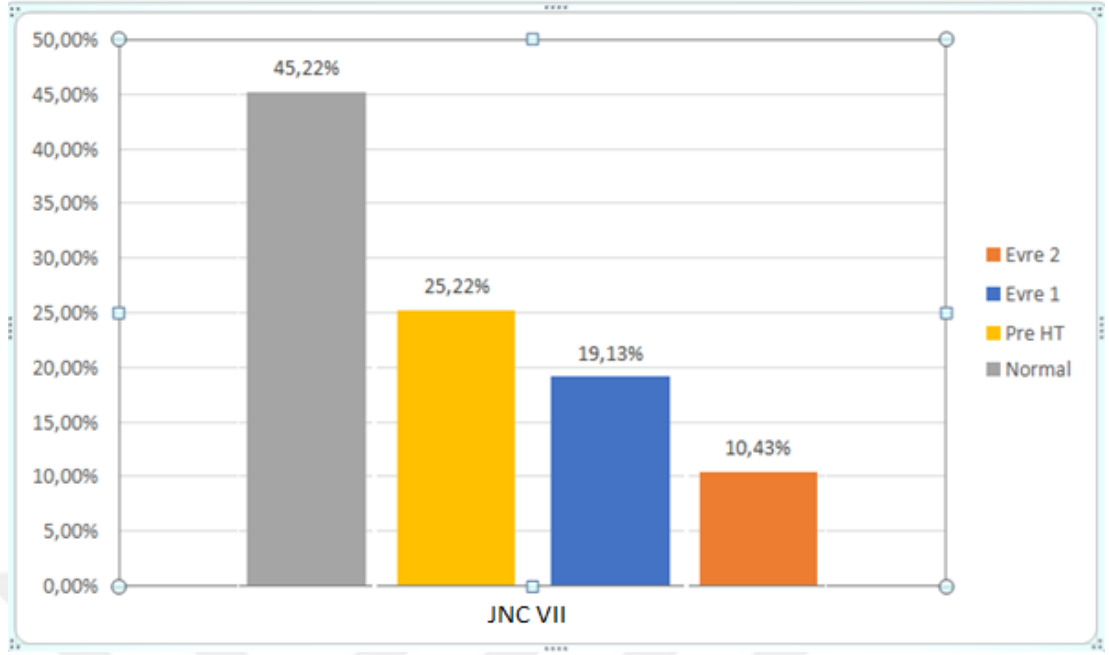
Tablo 6. Araştırmanın sonlanım noktaları

Takip sonunda hastaların %75,8'inde (en az iki 140/90 mmHg üzeri kan basıncı değeri varlığı) hipertansiyon mevcuttu, bu hastaların %71'i RAS blokajı almaktaydı. HT ve RAS blokajı tedavisine ait grafik Şekil 3'te gösterilmiştir.

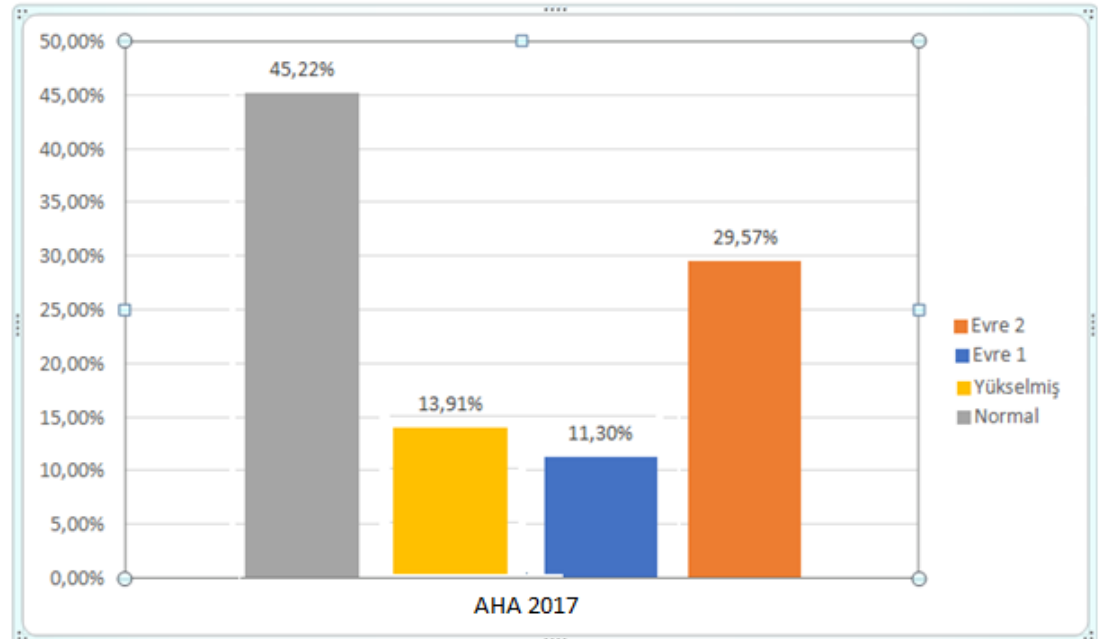


Şekil 3. HT (≥140/90 mmHg kan basıncı) ve RAS blokajı alan hasta oranları

JNC VII'ye göre hastaların son vizitte ölçülen kan basıncı evrelerine bakıldığında; 52 hasta (%45,22) normal, 29 hasta (%25,22) pre HT, 22 hasta (%19,13) Evre 1, 12 hasta (%10,43) Evre 2 HT olarak bulunmuştur. AHA 2017 sınıflamasına göre ise hastaların kan basıncı evrelerine bakıldığında; 52 hasta (%45,22) normal, 16 hasta (%13,91) yükselmiş, 13 hasta (%11,30) Evre 1, 34 hasta (%29,57) Evre 2 HT olarak bulunmuştur. AHA 2017' ye göre yapılan sınıflama ile daha alt sınırlara çekilen hipertansiyon eşiklerinin kliniğe kan basıncı hedefine ulaşamamış Evre 1 ve 2 hasta sayısının artması olarak yansıdığını görüyoruz. JNC VII ve AHA 2017'ye göre evrelere ayrılan hastaların grafiği Şekil 4 ve 5'de gösterilmiştir.



Şekil 4. JNC VII' ye göre hastaların HT dağılım evreleri
(Normal: <120/80, Pre HT: 121-139/81-89, Evre 1:140-159/90-99 Evre 2: >160/100)



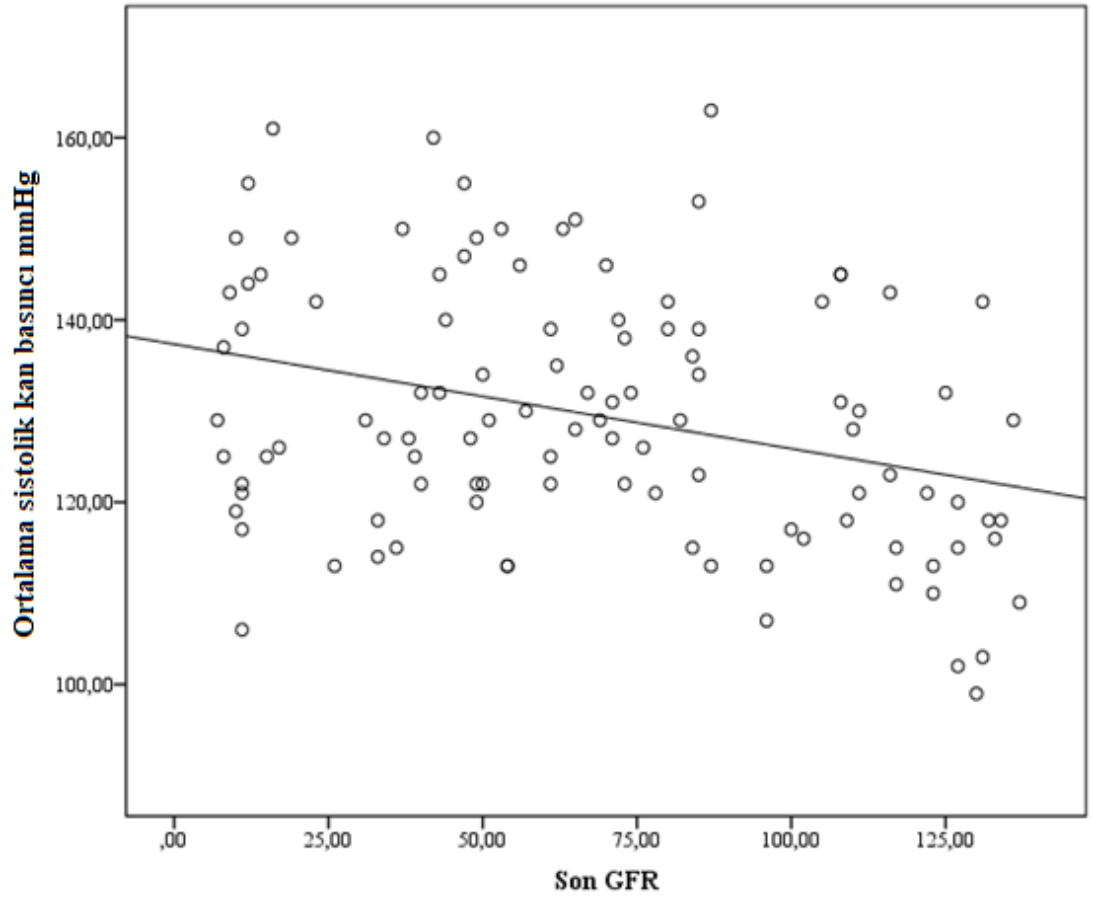
Şekil 5. AHA 2017'ye göre hastaların HT dağılım evreleri
(Normal: <120/80, Yükselmiş: 121-129/80, Evre1: 130-139/ 81-89, Evre 2: >140/90)

Ortalama kan basıncı ve ortalama proteinüri parametrelerinin klasik prognostik faktörlerle olan ilişkisi incelendiğinde ortalama sistolik kan basıncı ile takip anındaki yaş, USG ile son takipte ölçülen sağ ve sol böbrek aksı uzunluğu arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı korelasyon vardır. Ortalama sistolik kan basıncı ile geliş, 1. yıl, 2. yıl, 4. yıl, 8. yıl, 10. yıl ve son GFR arasında negatif yönde zayıf derecede anlamlı korelasyon vardır. Ortalama proteinüri ile geliş, on yıllık ve son GFR arasında negatif yönlü anlamlı bir korelasyon vardır. Bahsedilen bulguların ayrıntılı analizi Tablo 7’de ve Şekil 6’da verilmiştir.



		Ortalama sistolik kan basıncı	Ortalama diyastolik kan basıncı	Ortalama proteinüri
Takip anındaki yaşı	r	0,341	0,129	0,331
	p	<0,001	0,180	0,001
Takip süresi/ ay	r	0,073	-0,015	-0,046
	p	0,453	0,881	0,646
GFR takip başlangıcında	r	-0,329	-0,215	-0,541
	p	0,001	0,025	<0,001
1. yıl GFR ml/dk	r	-0,319	-0,214	-0,511
	p	0,001	0,030	<0,001
2. yıl GFR ml/dk	r	-0,304	-0,185	-0,597
	p	0,009	0,119	<0,001
3. yıl GFR ml/dk	r	-0,240	-0,113	-0,501
	p	0,067	0,395	<0,001
4. yıl GFR ml/dk	r	-0,352	-0,190	-0,496
	p	0,010	0,177	<0,001
5. yıl GFR ml/dk	r	-0,152	-0,019	-0,588
	p	0,350	0,908	<0,001
6. yıl GFR ml/dk	r	-0,257	-0,170	-0,723
	p	0,114	0,300	<0,001
7. yıl GFR ml/dk	r	-0,206	-0,083	-0,707
	p	0,250	0,644	<0,001
8. yıl GFR ml/dk	r	-0,426	-0,187	-0,783
	p	0,048	0,403	<0,001
9. yıl GFR ml/dk	r	-0,349	-0,066	-0,564
	p	0,243	0,830	0,045
10. yıl GFR ml/dk	r	-0,943	-0,543	-0,886
	p	0,005	0,266	0,019
Son GFR ml/dk	r	-0,290	-0,167	-0,524
	p	0,002	0,083	<0,001
USG başlangıç sağ böbrek aksı (cm)	r	0,289	0,035	0,380
	p	0,070	0,829	0,017
USG başlangıç sol böbrek aksı (cm)	r	0,232	0,005	0,386
	p	0,144	0,975	0,014
USG son sağ böbrek aksı (cm)	r	0,522	0,033	0,256
	p	0,004	0,864	0,181
USG son sol böbrek aksı (cm)	r	0,513	-0,078	0,225
	p	0,004	0,689	0,240
VKİ	r	0,136	0,095	0,065
	p	0,269	0,440	0,601
Kreatininx2 kadar geçen süre/ ay	r	-0,036	-0,738	0,079
	p	0,920	0,015	0,829
GFR/2 olana kadar geçen süre/ay	r	-0,309	-0,302	-0,229
	p	0,262	0,274	0,412
RRT ihtiyacına kadar geçen süre/ay	r	0,368	-0,225	0,700
	p	0,239	0,483	0,036

Tablo 7. Takip süresince değerlendirilen klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının ortalama kan basıncı ve ortalama proteinüri ile korelasyonu



Şekil 6. Son GFR ile ortalama sistolik kan basıncı arasındaki korelasyon

Son GFR ile ortalama ve son proteinüri arasında negatif yönde orta kuvvette anlamlı bir korelasyon vardır. Son GFR ile son sistolik kan basıncı arasında negatif yönlü zayıf korelasyon vardır (Tablo 8).

		Son GFR
Ortalama proteinüri	r	-0,524
	p	<0,001
Son proteinüri	r	-0,542
	p	<0,001
Son sistolik kan basıncı	r	-0,254
	p	0,006
Son diyastolik kan basıncı	r	-0,135
	p	0,150
VKİ	r	-0,088
	p	0,467

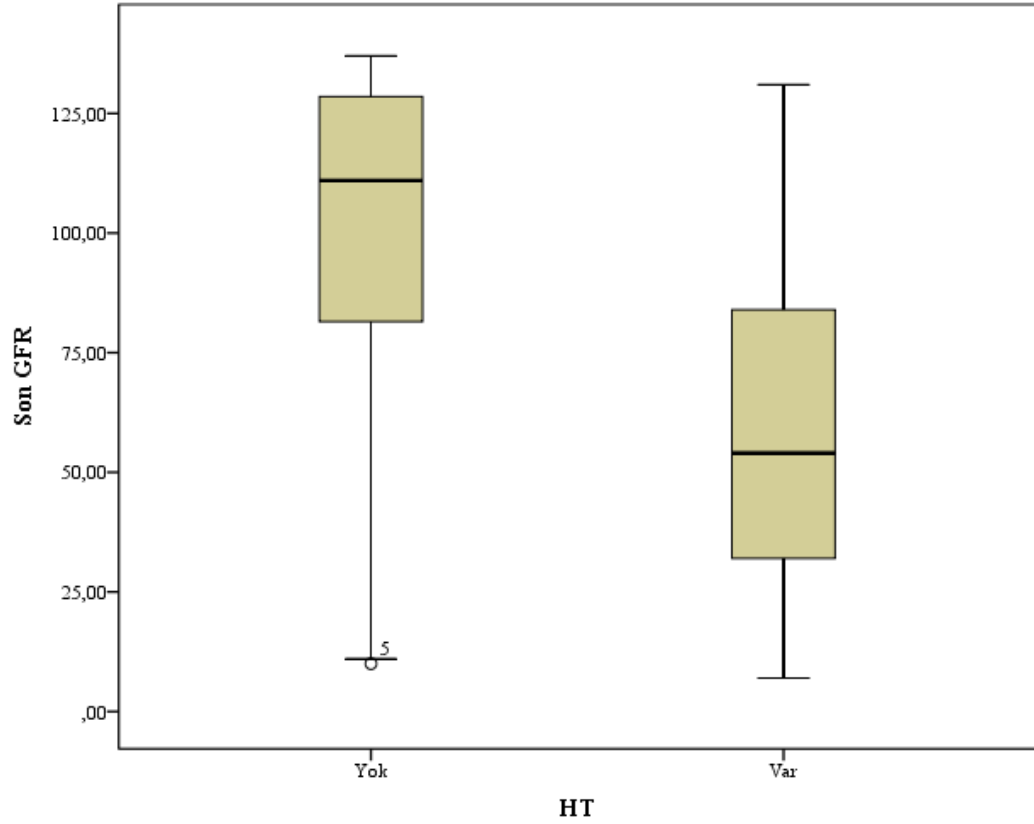
Tablo 8. Son GFR ile proteinüri, kan basıncı ve VKİ korelasyonu

Hastalık varlığına göre son GFR değerleri karşılaştırılmıştır. HT olan hastaların son GFR ortalaması (58,24±34,55) HT olmayanlara göre (99,78±37,69) daha düşüktür ($p<0,001$). Divertikül olan hastaların son GFR ortalaması (22,50±10,61) diğerlerine göre (75,60±30,96) daha düşüktür ($p:0,015$). Bulgular ayrıntılı şekilde Tablo 9’da verilmiştir.

		Son GFR		p
		Ort.	s.s.	
HT	Yok	99,78	±37,69	<0,001
	Var	58,24	±34,55	
Böbrek taşı	Yok	70,62	±40,03	0,261
	Var	60,59	±36,67	
Üriner enfeksiyon	Yok	68,91	±38,74	0,727
	Var	64,70	±41,42	
Makroskopik hematüri	Yok	72,93	±36,92	0,625
	Var	66,00	±36,93	
Serebral anevrizma	Yok	66,06	±39,32	0,474
	Var	72,88	±26,89	
Umbilikal/inguinal herni	Yok	68,84	±40,26	0,090
	Var	52,24	±34,16	
Sigara	Yok	77,85	±37,87	0,069
	Var	61,10	±35,42	
Karaciğer Kisti	Yok	75,79	±42,50	0,126
	Var	63,38	±36,25	
MVP	Yok	52,83	±33,64	0,086
	Var	85,00	±30,37	
Divertikül	Yok	75,60	±30,96	0,015
	Var	22,50	±10,61	

Tablo 9. Son GFR ile ek hastalık varlığının karşılaştırılması

Takip sırasında en az iki ölçümde 140/90 mmHg ve üzerinde kan basıncına sahip hastalar hipertansiyonu olan hastalar olarak değerlendirilmiştir. Hipertansiyonu olan hastaların son GFR değerlerinin daha düşük olduğu Şekil 7’de grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 7. HT varlığına göre son GFR değerleri

Demografik veriler cinsiyete göre karşılaştırıldığında; HT varlığı ve sigara kullanımı ile cinsiyet arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür. Erkeklerde HT oranı (%86,00) kadınlara göre (%69,23) daha yüksektir ($p:0,035$). Sigara kullanma oranı da erkeklerde (%61,29) kadınlara göre (%27,50) daha yüksektir ($p:0,004$).

Hastaların klinik bulguları cinsiyete göre karşılaştırıldığında erkeklerin takibe alınma yaşı ($48,76 \pm 14,48$) kadınlara göre ($42,30 \pm 14,48$) daha yüksektir ($p:0,019$). İlk ve son takipte ölçülen GFR değeri erkeklerde kadınlara göre daha düşüktür ($p<0,050$). Son sistolik ve diyastolik kan basıncı ile ortalama sistolik kan basıncı erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir ($p<0,05$). Son ve ortalama proteinüri erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir ($p<0,05$). Kreatinin iki katına çıkana kadar geçen süre ve GFR yarı hıza düşene kadar geçen süre erkeklerde kadınlara göre daha kısadır ($p<0,05$) (Tablo 10,11,12; Şekil 8).

Cinsiyete göre ilk ve son sistolik kan basıncı arasındaki değişim karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ($p>0,05$) (

Tablo 10).

	Erkek		Kadın		p
	Ort	s.s.	Ort	s.s.	
İlk sistolik Kan basıncı	132,36	$\pm 14,79$	130,82	$\pm 17,55$	0,120
Son sistolik kan basıncı	132,02	$\pm 18,97$	124,39	$\pm 19,3$	

Tablo 10. Cinsiyete göre sistolik kan basıncı değişimi

Cinsiyete göre ilk ve son diyastolik kan basıncı arasındaki değişim karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Tablo 11).

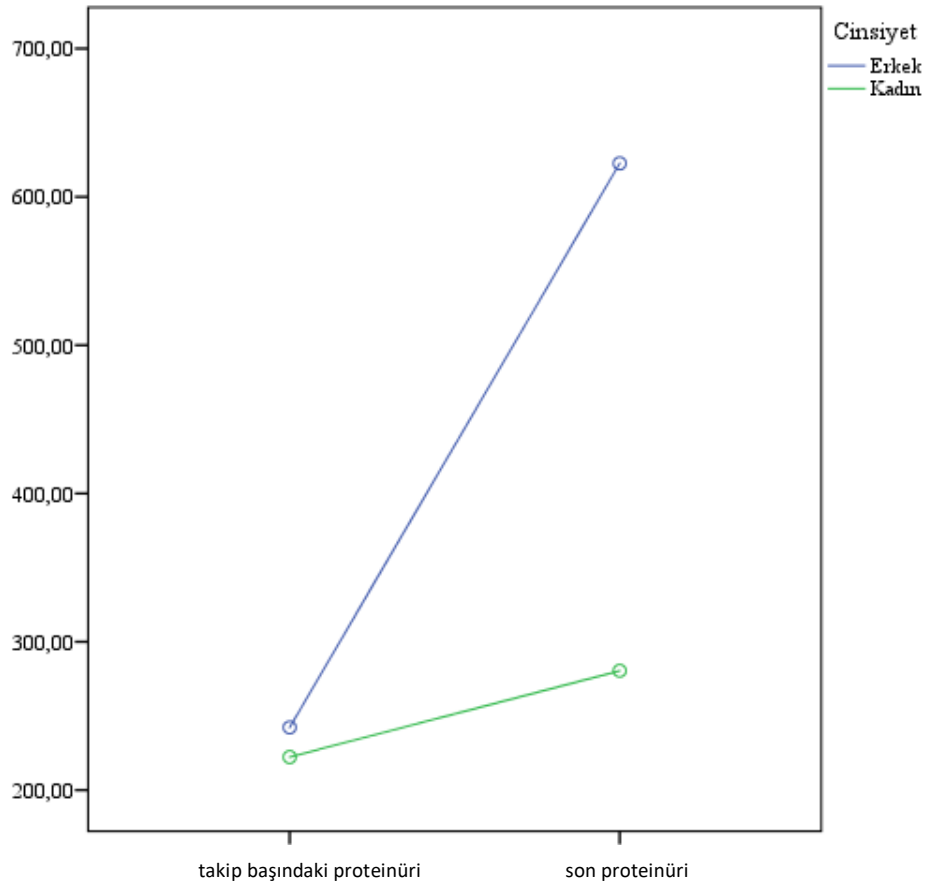
	Erkek		Kadın		p
	Ort	s.s.	Ort	s.s.	
İlk diyastolik kan basıncı	85,32	$\pm 10,54$	82,46	$\pm 11,68$	0,233
Son diyastolik kan basıncı	82,51	$\pm 14,73$	76,36	$\pm 12,61$	

Tablo 11. Cinsiyete göre diyastolik kan basıncı değişimi

Cinsiyete göre proteinüri değişiminin karşılaştırılmasına bakıldığında; erkeklerdeki proteinüri artışının kadınlara göre daha fazla olduğu görülmüştür ($p:0,009$) (Tablo 12).

	Erkek		Kadın		p
	Ort	s.s.	Ort	s.s.	
Takip başlangıcında proteinüri	235,54	±212,94	223,27	±158	0,009
Son takipte proteinüri	627,65	±811,68	300,43	±264,64	

Tablo 12. Cinsiyete göre proteinüri değişimi



Şekil 8. Cinsiyete göre proteinüri değişiminin karşılaştırılması

4. TARTIŞMA

Sunulan bu çalışmada ODPBH'larında böbrek sağ kalımı üzerine etkili faktörler araştırılmıştır. Bölümümüzde takip edilen hastalarda özellikle erkek cinsiyet, HT ve proteinürinin literatür ile uyumlu bir şekilde önemli klasik prognostik faktörler olduğu saptanmıştır. Hipertansiyon farkındalığını arttırmak amacı ile hastaların kan basınçları JNC VII ve AHA 2017'ye göre yeniden değerlendirilmiş olup; AHA 2017 sınıflandırmasına göre Evre 1 ve 2 hipertansif hasta oranlarında %11 artış tespit edilmiştir. Ortalama kan basıncı (129,56/82,94 mmHg) ve ortalama proteinüri (348,89 mg/gün) değerleri fazla olan hastalarda renal progresyonun daha hızlı olabileceği öngörülmüş olup; bu son iki bulgu ODPBH'larında ilk kez çalışılmıştır.

ODPBH, SDBY'nin başta gelen nedenleri arasında sayılmaktadır. Her hastada genetik özelliklerin farklı olmasından ötürü kimi hastalarda daha erken yaşta SDBY gelişirken kimi hastalarda doğal seyre yakın bir böbrek sağkalımı gözlenir. Prognozu hızlı olacak hastaların belirlenmesi ve SDBY'nin ötelenmesi için geliştirilen tedavilere aday hastaların tespit edilmesi oldukça önemlidir. Klinik seyri ağır olacak hastaların belirlenmesinde klinik prognoz öngördürücüler klinisyenlere yardımcı olmaktadır. ODPBH'nda hipertansiyon yüksek oranda saptanmakta; SDBY'ne gidişi hızlandırmakta; kardiyovasküler olay gelişme riskini de artırmaktadır. Türkiye genelinde polikistik böbrek hastalarında, Ecdar T ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipertansiyon varlığının böbrek yetersizliği riskini artırdığı, hipertansiyonun etkili bir biçimde kontrol altına alınmasının da böbrek yetersizliği gelişimini yavaşlattığı gösterilmiştir ⁶¹.

Hipertansiyonun monitorizasyonu ve doğru şekilde takip edilmesi tedaviye uyumun sağlanmasında önemlidir. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü, gece kan basıncı düşmeyen hastaları belirleyerek yoğun tedaviden fayda görecektir hastaları seçmekte kıymetlidir; fakat maliyeti yüksek ve uygulaması zordur. Ortalama kan basıncı kavramı hastanın her vizitte kaydedilen kan basınçlarının toplam vizit sayısına bölünmesi ile elde edilen, bu açıdan hastanın kan basıncı profilini yansıtan bir parametre olarak düşünülebilir. Literatürde glomerülonefritli hastaların takibinde yararlanıldığını gösteren çalışmalar bulunmakta ancak ODPBH'nda ortalama kan

basıncının hastalık prognozuna etkisinin değerlendirildiği bir araştırma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda değerlendirilen ortalama sistolik kan basıncı ile ODPBH klinik prognoz belirleyicilerinden olan USG ile ölçülen böbrek aksı uzunluğu ve son ölçülen GFR ile anlamlı korelasyon bulunduğu tespit edilmiştir. Ortalama kan basıncı yüksek seyreden hastaların son ölçülen böbrek aksı uzunluklarının daha fazla arttığı ve GFR'lerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu doğrultuda ortalama kan basıncı parametresi SDBY gelişim riski yüksek hastaların veya tolaptan gibi moleküler mekanizmaları hedefleyen yeni nesil ilaçlara aday hastaların seçiminde yardımcı olabilecek bir parametre olabilir.

ODPBH'nda HT patogeneğinde RAS aktivasyonun önemli rolü olduğunu biliyoruz. RAS aktivasyonunun, hastalık sonucu gelişen kistlerin vasküler ağaçta meydana getirdiği bası ve iskemiye bağlı olduğu düşünülüyor. Ayrıca hayvan deneyleri ile desteklendiği üzere RAS aktivasyonunun böbrek kistleri üzerinde mitojenik etkisi bilinmektedir. Bu koşullarda ODPBH'nda HT tedavisinde, RAS blokajının yeri oldukça önemlidir. Bizim çalışmamızda da hipertansif hastaların %71'i RAS blokajı almakta idi.

ODPBH'nda hedef kan basıncı konusunda yakın zamana kadar oluşturulmuş bir fikir birliği mevcut değildi. 2014 yılında HALT-PKD çalışmasının A kolu ile ODPBH'nda sıkı kan basıncı kontrolü incelendi. Bu çalışmada kan basıncı 110/75mmHg altı olan hastaların total böbrek hacminde artmanın daha yavaş olduğu görüldü. Biz de çalışmamızda hastaların son klinik vizitteki ölçülen kan basınçlarını, HT eşik değerlerini daha düşük değerlere çeken AHA 2017 kılavuzuna göre evreledik. AHA 2017'ye göre hastaların %40'ı Evre 1-2 hipertansiyona sahipken, JNC VII'ye göre ise %29'unun Evre 1-2 hipertansiyonu vardı. Bizim çalışmamızda da bu sınıflama ile Evre 1 ve 2 hipertansif hasta sayısında JNC VII'ye göre %11'lik bir artış olmuştur. Klasik olarak ODPBH'nda hedef kan basıncı 110/75 mmHg gibi normal popülasyona göre daha düşük değerler hedeflendiğinden, sınıflamalardaki bu değişiklik tedavi ihtiyacı olan ODPBH sayısını değiştirmemiştir. Ancak kan basıncı konusunda farkındalığı ve hassasiyeti arttırmıştır. Araştırmamızda hastaların kan basıncı değerleri yükseldikçe böbrek boyutlarının artıyor ve böbrek işlevlerinin azalıyor olması; bu

hasta grubunda daha düşük eşik değerlere göre kan basıncı kontrolü sağlanması gerektiğini düşündürmektedir.

Proteinüri otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında sık görülen bir bulgu değildir ancak prognostik faktörler arasında yer almaktadır. Chapman A.B ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 270 ODPBH ile takipli hastada ortalama proteinüriyi 259 mg/gün olarak tespit etmiştir. Hastaların yalnızca %18'inde 300 mg/gün üzeri proteinüri izlenmiştir. Bununla birlikte proteinüri olan hasta grubunda daha ciddi etkilenme bulguları izlenmiştir⁹. Proteinürisi olan hasta grubunda daha yüksek arteriyel kan basıncı, daha yüksek böbrek boyutları ve daha düşük kreatinin klirensi izlenmiştir. Yine Ecdar T ve arkadaşlarının 323 ODPBH ile takipli hastanın ortalama 100 aylık takibinde proteinürideki her 1 g/günlük artış böbrek işlevlerinde hızlı azalma riskini 2.35 kat arttırdığını bildirmişlerdir⁵⁴. Çalışmamızda hastaların başlangıç proteinüri miktarı ortalaması 228,5 mg/gün, takip sonu ulaşılan proteinüri ortalaması ise 435 mg/gün olarak bulunmuştur. Ortalama 60 aylık takipte hastaların proteinüri miktarlarında anlamlı artış olmuştur. Ortalama proteinüri kavramı glomerülofritlerde ideal proteinüri takibinde kullanılabilecek proteinüri ölçüm yöntemi arayışında gündeme gelmiştir. Anlık ya da dönemsel değerlendirmeden ziyade tüm vizitlerde ölçülen proteinüri miktarlarının ortalamasının alınması, bütünsel olarak bakıldığında hastalık projeksiyonunu daha doğru yansıtabilir. Çalışmamızda da ortalama proteinüri kavramı kullanılmıştır. Literatürde ODPBH'ında ortalama proteinüri kavramı kullanılarak yapılmış çalışma yoktur. Çalışmamızda hastaların ortalama proteinüri miktarı 348 mg/gün olarak bulundu. Son GFR ile ortalama proteinüri arasında negatif yönde orta kuvvette anlamlı bir korelasyon tespit edildi. Ortalama proteinüri ODPBH'ında klasik prognostik belirteçlerin yanında prognoz öngördücü olarak kullanılabilir fakat bu konuda daha fazla hasta sayısı ile yapılmış destekleyici çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Hastalarımızın takip anında ortalama yaşı 45 idi. Bizim bulduğumuz ortalama tanı yaşı ülkemizde ODPBH'nin demografik ve klinik özelliklerinin saptanması için daha önce yapılmış olan geniş çaplı bir araştırmanın ortalama yaşına göre daha yüksekti.⁵⁸ Bunun hastaların bir kısmının geç tanı alması ile ilgili olabileceğini

düşünüyoruz. Her iki cinsiyeti de eşit sıklıkla etkilediğini bildiğimiz ODPBH, çalışmamızda %56 oran ile kadınlarda daha sık rastlanmıştır.

Literatürde ODPBH'lı erkeklerde kadınlara göre hipertansiyon sıklığının ve ciddiyetinin daha fazla olduğu, SDBY'nin daha erken geliştiği yönünde yayınlar mevcuttur.⁴⁰ 580 hastalık bir retrospektif kohort çalışmasında 25 yıldan uzun süre takip edilen ODPBH hastalarında erkeklerin kadınlara göre daha erken yaşta SDBY geliştirdiği saptanmıştır⁴⁰. Bizim çalışmamızda da cinsiyete göre yapılan analizlerde erkeklerde HT varlığının kadınlara göre daha fazla olduğu, takip anında ve son vizitte değerlendirilen GFR'nin kadınlara göre erkeklerde daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca kreatinin iki katına çıkana kadar geçen süre ve GFR yüzde elli azalana kadar geçen süre erkeklerde kadınlara göre daha kısa saptanmıştır.

Böbrek dışı bulgular açısından incelendiğinde 65 hastada (%56) en sık rastlanan böbrek dışı bulgu literatür ile benzer şekilde karaciğer kisti olarak tespit edildi. Sıklığı cinsiyete göre farketmese de kadınlarda daha çok sayıda, büyük ve agresif seyirli olma eğilimindedir. Karaciğer kistleri istatistiksel anlamlılığı zayıf olmakla birlikte kadınlarda daha sık görülmüştür. Karaciğer kistlerinden sonra görülen böbrek dışı bulguların sıklığı sırası ile üriner sistem taşı, üriner enfeksiyon, makroskopik hematüri, herni, MVP, divertikül ve serebral anevrizma olarak bulundu.

Semptomatik alt üriner sistem enfeksiyonu, ODPBH olan hastaların %50-75'inde herhangi bir zamanda görülebilir⁵⁹. Bizim çalışmamızda bu oran %17,2 olarak bulundu. Literatürde kadın cinsiyette sıklığı artmış olarak bulunan üriner enfeksiyonların, cinsiyete göre sıklığında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı.

Obezite ve ODPBH progresyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada artmış kilo ve obezitenin ODPBH'da son zamanlarda progresyonu öngörmede kullanılan total böbrek hacmi artışı ile korele olduğu tespit edilmiştir⁶⁰. Bizim çalışmamızda son GFR ile VKI arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir. Çalışmamızda veriler retrospektif olarak incelendiğinden güncel VKI' sine ulaşılabilen hasta sayısı sınırlı sayıda idi. VKI ile progresyon arasındaki ilişki bu sebeple net olarak kurulamamıştır.

Sigara içimi ile ODBPH'nın seyri arasında ilişki net olarak bilinmemektedir. Sigaranın böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkilediği ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Poliklinik kayıtlarında sigara ile ilgili kayıtlar yeterli değildi. 215 hastadan ancak 71'i hakkında bilgi mevcuttu. 71 hastanın da 30'u sigara içmekteydi. Bu bilgiler ışığında yapılan değerlendirmede sigara ile böbrek fonksiyonları hakkında net bir ilişki saptanmadı.

ODPBH ile takipli hastaların neredeyse %50'sinde ortalama 60 yaşında SDBY gelişmektedir. PKD1 geni varlığı, genç yaşta tanı alma, erkek cinsiyet, HT, sol ventrikül hipertrofisi varlığı, kadınlarda hepatik kist varlığı, 3'ten fazla gebelik, makroskopik hematüri, üriner enfeksiyon öyküsü, artmış böbrek hacmi SDBY progresyonunda önemli faktörlerdir⁴⁰. Bizim çalışmamızda hastaların 12'sinde (%10) RRT ihtiyacı gelişmiştir. 11 hasta hemodiyaliz ile izlenirken, 1 hasta periton diyalizi ile takip edilmiş, 1 hastaya ise böbrek nakli yapılmıştır. Bizim araştırmamızda oldukça az hastada SDBY geliştiğini görüyoruz. Bunun nedenini hastaların ortalama yaşının genç ve takip süresinin kısa olması gibi gözükmemektedir.

5. SONUÇ

ODBPH'nda prognozu öngörmek; hastaların SDBY'ne ilerlemesinin önlenmesi ve yeni gündeme gelen tedavilere uygun hastaların seçilmesi açısından oldukça önemlidir. Hipertansiyon ODPBH'nda oldukça sık görülen, kontrol edilebilen bir risk faktörüdür. Ortalama kan basıncı parametresi de bu hastaların kan basıncı profillerinin izlenmesi ve hastalığın gidişatının ön görülebilmesi açısından kullanılabilecek yeni bir parametre olabilir. Literatürde ODPBH'nda ortalama kan basıncı parametresi ve prognoz ilişkisi ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır. Proteinüri ODPBH hastalığında sık görülen bir bulgu olmamakla beraber prognoz ile ilişkilendirilmiş bir parametredir. Ortalama proteinüri kavramı glomerülonefritlerle yapılmış çalışmalarda gündeme gelmiştir, ODPBH'nda prognoz öngördürücü olarak kullanılabilir fakat destekleyici başka çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

6. KAYNAKLAR

- 1) Torres V.E and Bankir L: A case for water in the treatment of polycystic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1140– 1150.
- 2) Soroka S, Alam A, Beavilacqua M, Girard LP et al: Assessing risk of disease progression and pharmacological management of autosomal dominant polycystic kidney disease: A Canadian Expert Consensus. Can J Kidney Health Dis. 2017; 4: 1-12.
- 3) Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Kimberling WJ et al: Factors affecting the progression of renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. Kidney Int 1992; 41(5): 1311—1319.
- 4) Schrier RW, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA, Chonchol M et al: Predictor of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. J Am Soc Nephrol 2014; 25(11): 2399-2418.
- 5) Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, Birn H et al: Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2016; 31(3): 337-348.
- 6) Ecker T. and Schrier RW: Cardiovascular abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2009; 5(4): 221–228.
- 7) Sans-Atxer L. and Torra R: Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin Kidney J 2013; 6: 457–463
- 8) Schrier RW, McFann KK: Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. Kidney Int 2003; 63: 678–685
- 9) Chapman AB, Johnson AM: Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease: Am Soc Nephrol 1994; 5: 1349-1354
- 10) Sean J. Barbour and Daniel C: Identifying the ideal metric of proteinuria as a predictor of renal outcome in idiopathic glomerulonephritis, Kidney Int. 2015; 88(6):1392-1401
- 11) Patricia A. and Gabow PA: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. N Engl J Med 1993; 329:332-342.

- 12) Dalgaard OZ: Bilateral polycystic disease of the kidneys; a follow-up of two hundred and eighty-four patients and their families. *Acta Med Scand Suppl.* 1957; 328:1–255.
- 13) Patrick S and Bear JC: The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease *N engl J Med* 1990; 323 (16):1085-90.
- 14) Seyhani N and Ateş K: Current Status of Renal Replacement Therapies in Turkey: Turkish Society of Nephrology Registry 2015 Summary Report. *Turk Neph Dial Transpl* 2015; 24 (01): 10-16.
- 15) Torra R and Badenas C: Linkage, clinical features, and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease types 1 and 2. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2142–2151.
- 16) Porath B and Gainullin VG: Mutations in GANAB, encoding the glucosidase II alpha subunit, cause autosomal-dominant polycystic kidney and liver disease. *Am J Hum Genet* (2016) 98:1193–207.
- 17) Reed B and McFann K: Presence of de novo mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease patients without family history. *Am J Kidney Dis* (2008) 52:1042–50.
- 18) Iliuta IA and Kalatharan V: Polycystic kidney disease without an apparent family history. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:2768–76.
- 19) Rosetti S and Harris P: The polycystic kidney *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1374–1380.
- 20) Perrone RD and Raby BA: Genetics of autosomal dominant polycystic kidney disease and mechanisms of cyst growth. *Up to Date*; Nov 2018.
- 21) Rosetti S, Harris PC: Genotype–phenotype correlations in autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007 18: 1374–1380.
- 22) Cornec-Le Gall and Torres VE: Genetic complexity of autosomal dominant polycystic kidney and liver diseases. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(1): 13-2.
- 23) Besse W, Dong K, Choi J, Punia S et al: Isolated polycystic liver disease genes define effectors of polycystin-1 function. *J Clin Invest* 2017; 127(9): 1772–1785.

- 24) Feehally J and Floege J: Autosomal dominant polycystic kidney disease. Richard Johnson (ed): Comprehensive Clinical Nephrology, 3rd Edition, 2007 P:505-517.
- 25) Harris PC and Torres VE: Genetic mechanisms and signaling pathways in autosomal dominant polycystic kidney disease. J. Clin. Invest. 2014; 124(6): 2315–2324.
- 26) Ong AC and Harris PC: Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex. Kidney Int 2005; 67:1234-1247.
- 27) Du J and Wilson PD: Abnormal polarization of EGF receptors and autocrine stimulation of cyst epithelial growth in human ADPKD. Am J Physiol 1995;269: C487–C495.
- 28) Tsiokas L and Arnold T: Specific association of the gene product of PKD2 with the TRPC1 channel. Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96:3934-3939.
- 29) Ferreira FM and Watanabe EH: Polycystins and molecular basis of autosomal dominant polycystic kidney disease, Molecular basis of ADPKD,2005 Chapter 7 140-167.
- 30) Torres VE and Harris PC: Autosomal dominant polycystic kidney disease. The Lancet 2007; 369: 1287-130.
- 31) Gabow PA: Autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 1993; 329:332-342.
- 32) Seeman T and Dusek J: Renal concentrating capacity is linked to blood pressure in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. Physiol Res 2004; 53:629-34.
- 33) Torres VE: Vasopressin antagonists in polycystic kidney disease. Kidney Int 2005; 68:2405-18.
- 34) Martinez-Maldonado M and Yium JJ; Adult polycystic kidney disease: studies of the defect in urine concentration. Kidney Int 1972; 2:107-13.
- 35) Gabow PA: Autosomal dominant polycystic kidney disease--more than a renal disease. Am J Kidney Dis 1990; 16:403-13.
- 36) Torres VE and Wilson DM: Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. Am J Kidney Dis 1993; 22:513-9.

- 37) Grampsas SA and Chandhoke PS: Anatomic and metabolic risk factors for nephrolithiasis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:53-7.
- 38) Griffin MD and Torres VE: Vascular expression of polycystin. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:616-26.
- 39) Torres VE and Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int* 2009; 76:149.
- 40) Grantham JJ and Torres VE: Volume progression in polycystic kidney disease: *N Engl J Med* 2006; 354:2122-2130.
- 41) Boertien WE and Meijer E: Copeptin, a surrogate marker for vasopressin, is associated with kidney function decline in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:4131.
- 42) Chonchol M and Gitomer B: Fibroblast growth factor 23 and kidney disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12:1461.
- 43) Hateboer N and Dijk MA: Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *The Lancet* 1999; 353:103.
- 44) Rossetti S and Harris PC: Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1374.
- 45) O'Sullivan DA and Torres VE: Cystic fibrosis and the phenotypic expression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:976.
- 46) Persu A and Devuyst O: CF gene and cystic fibrosis transmembrane conductance regulator expression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:2285.
- 47) Liu M and Shi S: Genetic variation of DKK3 may modify renal disease severity in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1510.
- 48) Chapman AB and Guay-Woodford LM: Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The consortium for radiologic imaging studies of polycystic kidney disease (CRISP) cohort. *Kidney Int* 2003; 64:1035.

- 49) Chapman AB and Bost JE: Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:479.
- 50) Bell PE and Hossack KF: Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1988; 34:683.
- 51) Gabow PA and Chapman AB: Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1990; 38:1177.
- 52) Cerasola G, Vecchi, Mule G, Cottone S et al: Sympathetic activity and blood pressure pattern in autosomal dominant polycystic kidney disease hypertensives. *Am J Nephrol* 1998; 18(5) 391-8.
- 53) Hoher B, Zart R, Schwarz A, Vogt V et al: Renal endothelin system in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 1998; 9(7):1169-77.
- 54) Ozkok A, Akpınar TS, Tufan F, Ecder T et al: Clinical characteristics and predictors of progression of chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: a single center experience. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17(3):345-51.
- 55) de Almeida EA, de Oliveira EI, Lopes JA, Almedia AG et al: Ambulatory blood pressure measurement in young normotensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Rev Port Cardiol* 2007; 26:235-43.
- 56) Segarra A, Romero K, Agraz I, Ramos N: Mesangial C4d deposits in early Ig A nephropathy: *Clin J Am Nephrol* 2017; 13(2): 258-264
- 57) Schrier R, McFann K, Johnson A, Chapman A: Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal dominant polycystic kidney disease: result of a seven year prospective randomized study. *J Am Soc Nephrol*, 2002; 13(7):1733-9.
- 58) Kazancıoğlu R and Ecder T: Demographic and clinical characteristics of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a multicenter experience. *Nephron Clin Pract.* 2011;117(3):270–275.
- 59) Gibson P and Watson ML: Cyst infection in polycystic kidney disease: a clinical challenge. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13: 2455–2457.

- 60) Nowal KL, You Z, Gitomer B, Brosnahan G: Overweight and obesity are predictors of progression in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2017; 29(2):571-578.
- 61) Ecder T, Ecder SA: Türkiye'deki otozomal dominant polikistik böbrek hastalarının demografik ve klinik özellikleri, TND Polikistik Böbrek Hastalığı Çalışma Grubunun Raporu. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2004;13 Ek 1:39.
- 62) Rosetti S, Burton S: The Position of the polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene mutation correlates with the severity of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(5): 1230-1237.
- 63) Gallagher AR, Hidaka S: Molecular basis of autosomal- dominant polycystic kidney disease. *Cell Mol Life Sci* 2002, 59 (4): 682-93.
- 64) Cornec-Le Gall E, Audrezet MP, Renaudineau E, Hourmant M et al: PKD2-related autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence, clinical presentation, mutation spectrum, and prognosis. *Am J Kidney Dis* 2017; 70(4): 476–485.
- 65) Schrier RW, Kaleab Z, Ronald D, Torres V et al: Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Eng J Med* 2014; 371(24): 2255-2266.