



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK  
HASTALARINDA İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİNİN RENAL FONKSİYON  
İLE İLİŞKİSİ

Dr. Selime ERMURAT

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2012



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK  
HASTALARINDA İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİNİN RENAL FONKSİYON  
İLE İLİŞKİSİ

Dr.Selime ERMURAT

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof.Dr.Mustafa GÜLLÜLÜ

BURSA-2012

## İÇİNDEKİLER

Özet .....	iv
İngilizce Özet.....	vi
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	36
Bulgular.....	40
Tartışma ve Sonuç.....	49
Kaynaklar.....	56
Teşekkür.....	68
Özgeçmiş.....	69

## ÖZET

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) kalıtsal böbrek hastalıkları içinde en sık görülenidir. Böbrek dışında diğer organlar da etkilendiğinden sistemik bir hastalık olarak kabul edilir. %7-10 hastada son dönem böbrek yetersizliği ile sonuçlanabilir.

İskemik olaylar sonucunda metal bağlama kapasitesi azalan albumin İMA olarak adlandırılır. Birçok çalışmada oksidatif stres göstergesi olarak tanımlanmış olan İMA, akut koroner sendrom, diyabetik nefropati gibi patogeneizde iskeminin olduğu bir çok hastalıkta yüksek bulunmuştur. Ancak literatürde daha önce ODPBH'ında çalışılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda ODPBH'nda İMA düzeyinin iskemi markeri olarak kullanılıp kullanılmayacağını ve renal fonksiyonlardaki azalma ile korelasyon gösterip göstermediğini saptamayı amaçladık.

Çalışmamızda olgular ODPBH, hipertansiyonu olan ve sağlıklı kontrol olarak 3 gruba ayrılmış ve serum İMA düzeyleri karşılaştırılmıştır. ODPBH olanlar ise 6 aylık takibe alınıp, renal fonksiyonlardaki değişiklik ile serum İMA düzeyleri kıyaslanmıştır.

Serum İMA düzeyi sağlıklı grupta en yüksek, hipertansiyonu olan grupta ise en düşük saptanmıştır. ODPBH'larının 6. ayında ise 1. aydan daha düşük İMA izlenmiştir.

ODPBH'larının 1. ve 6. ay arasında üre, kreatinin, albumin, spot idrar Mikroalbumin/kreatinin (Ma/cr), Glomeruler filtrasyon hızı (GFR) arasında anlamlı fark saptanmazken, İMA 6. ayda daha düşük saptanmıştır ( $p=0,002$ ). ODPBH'larının 1. ve 6. ayları arasındaki tek fark 6.ayda daha yüksek doz ve oranda RAAS blokeri kullanmalarıdır. 6. aydaki İMA düzeyindeki düşüşün RAAS blokeri kullanımına bağlı olabileceği düşünülmüş ve %71,4'ü RAAS blokeri kullanan hipertansiyon grubunda daha da düşük İMA saptanması bu düşüncüyü desteklemiştir. İMA'nın ODPBH'larındaki düzeyi araştırılırken, RAAS blokajının oksidatif stresi azaltmadaki etkisi saptanmıştır. RAAS kullanım oranları aynı olan ODPBH ile hipertansiyonlu hastalar

kıyaslandığında ise ODPBH'nda her koşulda İMA daha yüksektir. Bu da ODPBH'nda İMA'nın iskemi markerı olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** ODPBH, İMA, RAAS Blokerleri, Oksidatif Stres

## **SUMMARY**

### **The Relationship Of Ischemia-Modified Albumin (IMA) With Renal Function In The Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)**

ADPKD is the most common seen hereditary kidney disease. It is considered as a systemic disease due to not only kidneys also the other organs were affected. For 7-10% of patients may be resulted with end-stage renal failure.

Albumin, metal binding capacity reduces as a result of ischemic events is named IMA. IMA, which was defined as an indicator of oxidative stress in many studies, was found high in many diseases such as acute coronary syndrome, diabetic nephropathy that ischemia has a role in the pathogenesis. However, IMA has not been studied previously in the literature for ADPKD. In the present study, we aimed that to determine whether IMA levels may be used as a marker of ischemia for ADPKD and shows a correlation with the decrease in renal function.

In our study, patients were separated into 3 groups as; the patients with ADPKD, hypertension and healthy controls and serum IMA levels were compared. ADPKD group have been followed 6-month and the changes in renal function have been compared with serum IMA levels.

Serum IMA levels were determined the highest in healthy control group, and the lowest in the group with hypertension. In the 6th month follow up of ADPKD group, the levels of IMA were observed lower than 1st months.

For ADPKD, between 1st and 6th month controls while there were no significant difference for urea, creatinine, albumin, spot urine microalbumin / creatinine ratio (Ma / cr), glomerular filtration rate (GFR), IMA was determined lower for 6. month ( $p=0,002$ ) The only difference determined for ADPKD, between 1st and 6th month is the higher dose and proportion of usage of RAAS blockers in 6th month. The reduction of IMA levels in 6th

month was thought to be due to the use of RAAS blockers and lower determination of IMA for the hypertension group in which 71.4% of the patients used RAAS blocers was supported this idea. While the levels of IMA for ADPKD has been invastigated, the effect of RAAS blockade in reducing oxidative stress were determined. IMA was determined higher in all conditions for ADPKD group, compared to the patients have the same use rates of RAAS blocers in ADPKD and hypertension group. This suggests that IMA may be used as a marker of ischemia for ADPKD.

**Key Words:** ADPKD, IMA, RAAS blocers, Oxidative stress

# GİRİŞ

## 1. Böbreğin Kistik Hastalıkları

Kistik hastalıklar, böbreğin içinde ve çevresinde içi sıvı dolu kistlerin gelişmesidir. Kalıtsal, gelişimsel, edinsel olabilirler. Bazıları tek, bazıları ise iki taraflıdır. Böbreğin korteksinde, medullasında veya her iki kısımda oluşabilirler (1). Tek ya da basit renal kistler edinsel olup, elli yaşından sonra daha sık görülür ve herhangi bir hastalıkla ilişkili değildir. Kistik böbrek hastalıklarının çoğu kalıtsal nedenlere bağlıdır. Kistik böbrek hastalıkları Tablo-1'de görülmektedir. Bunların arasında en yaygın görüleni otozomal dominant polikistik böbrek hastalığıdır (ODPBH).

**Tablo-1:** Kistik böbrek hastalıkları

<b>Genetik olmayan hastalıklar</b>
1-Gelişimsel
Meduller sünger böbrek
Kistik displazi
2-Edinsel
Böbreğin basit kistleri
Böbreğin edinsel (akiz) kistleri
<b>Genetik hastalıklar</b>
1-Otozomal dominant
Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı
Von Hippel-Lindau hastalığı
Tübero skleroz kompleksi
Meduller kistik hastalık
2-Otozomal resesif
Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı
Juvenil nefronitizi



### **1.1. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı**

ODPBH, kalıtsak böbrek hastalıkları arasında en sık görülenidir (2). Toplumda görülme sıklığı 1:400-1:1000 arasında değişmektedir (3). Hastaların %7-10'unda son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) önemli bir sebebidir(4). Hastalık otozomal dominant kalıttır. Polikistik böbrek hastalığında kistlerin gelişimi intrauterin hayatta başlar (5). Hastalık en sık yaşamın 3-4. dekatlarında ortaya çıkmaktadır. ODPBH'ında makroskopik olarak her iki böbrekte yaygın, irili ufaklı kistler mevcuttur. Kistler kortekste yer aldığı gibi medullada da yer alır. Mikroskopik incelemede ise kistlerin değişik epitelden oluştuğu dikkati çeker. Kistler, nefron boyunca herhangi bir yerden gelişebilir ancak sadece %25'i köken aldığı tubulus lümeni ile bağlantısını korur. Tüm nefronların sadece %1-5'inden kist gelişir (6, 7). Kistlerin çoğunluğu tek katlı az diferansiye kolumnar ya da kuboidal epitelle döşelidir. Kist duvarı ince ve şeffaftır, tek katlı basit epiteliumla kaplıdır. Kistler düz kas benzeri hücre demetlerini içeren fibröz bir stroma ile çevrelenmiştir. Mikroskopik incelemede kistler arasında normal böbrek parenkimi yer alır. ODPBH tanısını koymak için mutlaka normal yapıda parenkim dokusunun gösterilmesi gerekir, bu şekilde kistik displastik böbreklerden kesin ayırım yapılabilir. Bölgeden bölgeye normal dokunun kapladığı alan değişir ve bu bölgelerde genellikle sekonder glomeruler skleroz, tubuler atrofi, vasküler skleroz ve piyelonefrit zemininde interstisyel fibroz gelişimi izlenir (7, 8). Kist sıvısının kompozisyonu, kaynaklandığı nefron bölgesine göre değişkenlik gösterir. Proksimal tubulustan köken alan kistlere gradyantlı kist adı verilir ve kist sıvısındaki sodyum, potasyum, klor, hidrojen iyon, kreatinin, üre konsantrasyonları serum ile aynıdır. Distal tubulustan köken alan kistlere ise non-gradyantlı kistler adı verilir ve kist sıvısındaki sodyum, klor konsantrasyonları serumdan düşük, potasyum, hidrojen iyon, kreatinin ve üre konsantrasyonları ise serumdan yüksektir (7-9). Hastalık, sistemik karakter göstermesi dolayısıyla böbrek dışında da birçok organda patolojik klinik bulgular oluşturmaktadır (10).

### **1.1.2. Otozomal Dominant Böbrek Hastalığı Genetiği**

Hastalıktan sorumlu genin biri anneden, biri de babadan kalıtılan iki allelinden yalnızca birinde mutasyon vardır. Hem kadınlar hem de erkekler hastalığa yakalanabilir ve hastalığı çocuklarına % 50 olasılıkla geçirebilirler.

Bağlantı analizi çalışmaları, ODPBH'den en az 3 genin sorumlu olduğunu göstermiştir. Bunlardan PKD1 (OMIM 60313) geni, 16. kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır ve tüm ODPBH olgularının %85-90'ından bu gen sorumludur (Tip 1 ODPBH). Geriye kalan ailelerin tamamına yakınında 4q21-23 'te bulunan PKD2 (OMIM 173910) geni mutasyonları sorumludur (Tip 2 ODPBH). Bazı ailelerde hastalık fenotipi ile ne 4., ne de 16. kromozom arasında bağlantı gösterilebilmektedir. Bu da ODPBH'nin üçüncü bir formunun olduğunu düşündürmektedir (4,11). Ancak bu üçüncü form ile herhangi bir kromozomal bölge arasında hala bir bağlantı saptanamamış olması multifaktöryel kalıtım ya da bu formun genetik açıdan heterojen olduğunu düşündürmektedir (12,13). Böbrek dışı tutulumların sıklığı ve ciddiyeti ile genler arasında bir ilişki bilinmemektedir .

#### **PKD1 Geni**

1985 yılında PKD1 geninin alfa-globin lokusu ile yakın bağlantı gösterdiği bulunmuştur. PKD1 53kb'lık bir genomik bölgeye yayılmış olup 46 eksondan oluşmaktadır (14-16).

PKD1 geni üzerinde şimdiye kadar 200'den fazla mutasyon bildirilmiştir. Gendeki en çok mutasyonlar 3' yarımında gösterilmiştir. 5' yarımında mutasyonları olanlarda daha ciddi seyretmekte ve intraserebral anevrizma gelişme riski yüksek olmaktadır (17,18). PKD1 genindeki mutasyonların diğer özelliği hemen daima saptandıkları aileye özgü olmalarıdır (2).

#### **PKD2 Geni**

1996 yılında 4q22'de, PKD1 ile kısmi bir benzerliği olan PKD2 geni klonlanmıştır (13,19). Yapısının daha basit olması nedeniyle PKD1 genine göre çok daha kolay klonlanmıştır (20). Gen 15 eksondan oluşmaktadır; transkripti (mRNA'sı) yaklaşık 5.4 kb uzunluğundadır (21). PKD2 geni mutasyonları da PKD1 geni gibi saptandıkları aileye özgü olma

eğilimindedirler (11). PKD2 genindeki mutasyonların fenotiple olan ilişkisi, PKD1'dekinden zayıftır. Ancak genel olarak geç başlangıçlı ve böbrek yetersizliğine gidişin daha yavaş olduğu ailelerde PKD2 mutasyonlarına daha sık rastlanmıştır (22).

### **PKD1/PKD2 karşılaştırılması**

#### **PKD2'de hastalık daha hafiftir:**

- Son dönem böbrek yetersizliği (56,3'e 68,7 yıl) (22)
- Median yaşam süresi daha uzun(56,0'e 71,5 yıl) (22)
- Böbrek yetersizliği gelişme riski daha düşük (OR:0,35) (22)
- Hipertansiyon gelişme riski daha az (OR:0,29) (22)
- Tanı yaşı daha ileri (44,8'e 69,1 yıl) (22)
- Tanı sırasında renal kistlerin sayısı daha az (20-23)
- İntrakranial anevrizma gelişimi açısından fark yok (18)

#### **PKD3 Geni**

ODPBH'nin tipik özelliklerine sahip bazı hastalar PKD1 ve PKD2'de mutasyona sahip değildirler, daha tanımlanmamasına rağmen, şüphelenilen gen olarak PKD3 geni hastalığın seyrek görülen 3. formunun olabileceğini düşündürmektedir (11).

#### **PKD1 Gen Ürünü: Polisistin-1**

PKD1'in kodladığı polisistin-1 hücre membranında yerleşmiş bir protein olup 4303 aa'ten oluşmaktadır (24). Büyük bir ekstrasellüler amino terminal ve kısa bir sitoplazmik karboksi terminal ile birleşen, 11 tane olduğu öngörülen membran ayıran segmenti mevcuttur (15). Polisistin-1'in iki hücre arası veya hücre matriksi arası adezyonu sağlayan ve sinyal iletim fonksiyonuna da sahip olan çok fonksiyonlu motifleri olduğu düşünülmektedir. Bir 'mekanosensör' gibi davranan polisistin-1 hücre dışında değişik lokalizasyonlardan aldığı bir çok uyarıları hücre içine aktararak gen transkripsiyonu ile sonuçlanan sinyal iletimini başlatmaktadır. Polisistin-1 aşırı ekspresyonunun deney hayvanı böbrek hücrelerinde tubulogenezini uyardığı ve apoptozisi baskıladığı gösterilmiştir (4, 25).

### **PKD2 gen ürünü: Polisistin-2**

Polisistin-2, 968 aa içeren 110 kD ağırlığında bir integral membran proteindir. Hem amino hem de karboksil ucu sitoplazmada bulunmakta ve membranı 6 kez kat etmektedir (13). Polisistin-1 ve Polisistin-2'nin aminoasit dizilimleri arasında kısmi bir benzerlik vardır. Yapısı, voltaj ile aktive olan L tipi kalsiyum kanallarının bir alt ünitesi ile benzerlik göstermektedir. İşlevi kesin olarak anlaşılamamakla birlikte polisistin-2'nin kalsiyum kanalı aktivitesi olduğu düşünülmektedir (26).

Polisistin-1'in bir reseptör, polisistin-2'nin de muhtemelen bir kalsiyum kanalı olarak işlev görmesi ve PKD1 ve PKD2 mutasyonlarının aynı fenotipe yol açması her ikisinin de normal tubulus fonksiyonu ve morfogenezinde rol oynayan aynı sinyal iletim yolu içinde yer aldığını düşündürmektedir. Ancak immünohistokimyasal çalışmalar polisistin-2'nin esas olarak endoplazmik retikulumda yerleşimli olduğunu göstermiştir (27). Bu da polisistin-1'in yukarıda tanımlanan hücre içi dağılımı ile (siliyer, bazal ya da lateral) diskordans göstermektedir; yani aynı sinyal iletim yolunda olsalar bile polisistin-1 ve 2 aralarındaki etkileşimin dolaylı olduğu akla gelmektedir (28).

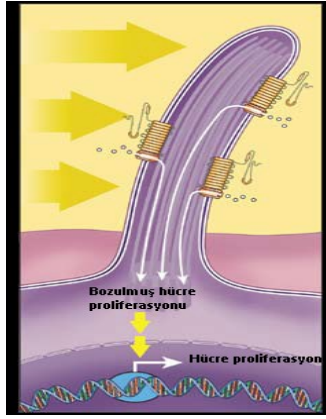
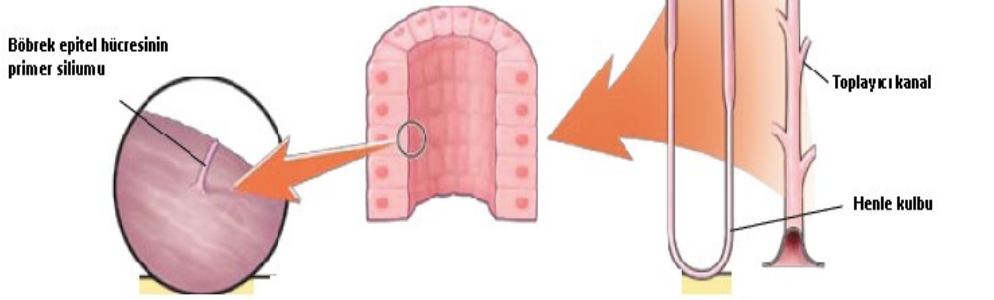
Deneysel çalışmalar, siliyumda bulunan polisistin-1 ve polisistin-2 kompleksinin tubulus içindeki akışa duyarlı bir tür 'mekanosensör' gibi işlev gördüğünü düşündürmektedir. Tubulus içindeki sıvı akışına gelişen duyarsızlığın (PKD1-2 mutasyonları) ise epitelyal transportu etkileyerek kist oluşumuna yol açabileceği iddia edilmektedir (29, 30) (Şekil-1).

### **ODPBH'de 'Çift vuruş' Hipotezi**

ODPBH, PKD1 ve PKD2 genlerindeki germline mutasyonlarla ortaya çıkmaktadır. Vücudun tüm hücrelerinde ve her iki böbrekteki nefronları oluşturan hücrelerin hepsinde aynı mutasyon heterozigot halde doğuştan itibaren mevcuttur. Ancak nefronların yalnızca %1-5'inde kist gelişmektedir. Bunun sebebi 'çift vuruş' hipotezi ile açıklanmıştır (30, 31). Burada ilk 'vuruş' DNA mutasyonunun olması, ikinci 'vuruş' ise mutasyonu taşıyan somatik hücrelerde normal allel genin kaybıdır (heterozigotluğun kaybı) (32-34). (Şekil-2)

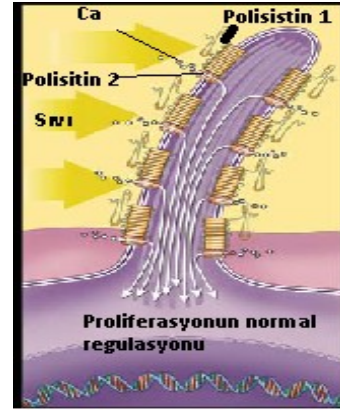
## POLİSİSTİN VE ODPBH

ODPBH,PKD1 ve PKD2'nin gen mutasyonu ile oluşur. PKD1 ve 2, transmembran proteinler olan polisistin 1 ve 2'yi kodlar. Polisistin 1 ve 2 tüm renal tübüler hücrelerde (interkale hücreler hariç) ve toplayıcı kanallarda bulunur. Polisistin 1 çoğunlukla distal kıvrımlı tubul ve toplayıcı tubullerde eksprese edilirken, polisistin 2 çoğunlukla distal kıvrımlı tubul ve henle kulbunda eksprese edilir.



**Resim-1:** Normal böbrek

**Metin-1 :**Normal böbrekte,kalsiyum girişini düzenleyen mekanoreseptör olarak görev yapan primer silium yüzündeki polikistin1 ve polikistin2

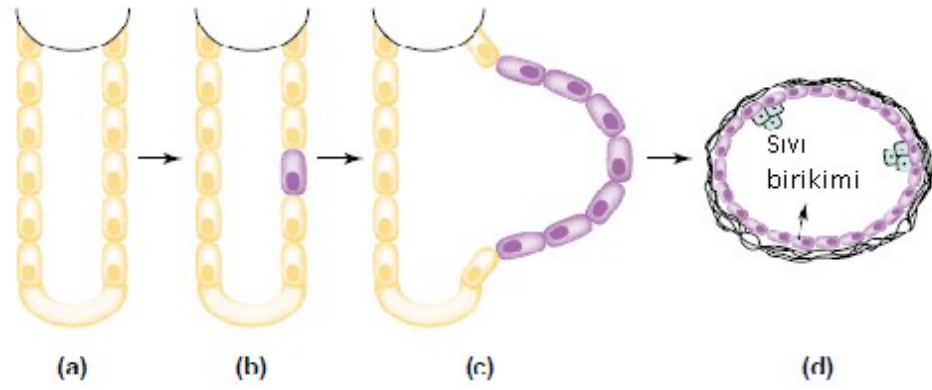


**Resim-2:** ODPBH

**Metin-2:** ODPBH'da kist gelişimi ve renal yetmezliğe neden olan hücre proliferasyonunun baskın olduğu anormal polikistin ve bozulmuş kalsiyum girişi

## Şekil-1: Polisistin1-2 ve ODPBH (30)

**ODPBH:** Otozomal Dominant Böbrek Hastalığı



TRENDS in Molecular Medicine

**Şekil-2:** ODPBH'de 'çift vuruş' hipotezi, (a) Renal tubuldeki tüm epitelyal hücreler aynı germline PKD mutasyonu içerir.(b) 'Wild tip' PKD allelinin somatik mutasyonu tek bir epitelyal hücre içinde meydana gelir.(c,d) Bu epitelyal hücrelerin klonal proliferasyonu tubuler dilatasyon ve kist formasyonu ile sonuçlanır (34).

ODPBH'de kistleri döşeyen epitel hücrelerinde PKD1 (ya da PKD2) geninin ikinci allelinin somatik bir mutasyon ile kaybedilmiş olması gerekir. Gerçekten de PKD1 mutasyonuna bağlı ODPBH'li hastaların kist epitelinden ayrıştırılan DNA'nın moleküler analizi bu epitel hücrelerinin monoklonal olduğunu ve PKD1 lokusunda heterojenite kaybının varlığını göstermiştir (35). Bu sonuç, incelenen kistlerin %17'sinde saptanabilmiştir. PKD2 mutasyonuna bağlı ODPBH'de benzer şekilde, %40'a varan oranlarda kistlerde intragenik mutasyon ve heterozigozite kaybı bildirilmiştir (33, 36).

Bütün bunlar birleştirildiğinde, çift vuruş hipotezi ODPBH'deki ekspresyon çeşitliliğine de açıklık getirebilir: İkinci vuruşun gerçekleşmesi şansa bağlı olduğuna göre aynı mutasyonu taşıyan aile bireylerinde hastalığın kendini ifadesi değişik 'şiddetlerde' (kistlerin sayısı, başlangıç yaşı, vs.) olabilir. PKD2 mutasyonuna bağlı ODPBH'nin nispeten daha hafif olması da aynı şekilde açıklanmaktadır (33,36).

### 1.1.3. Otozomal Dominant Böbrek Hastalığı'nda Kistogenez

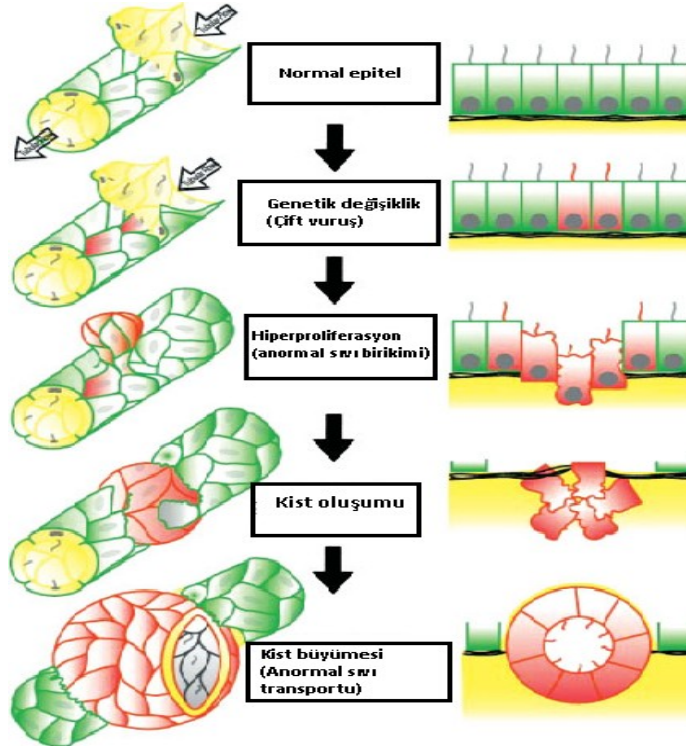
ODPBH'de kist gelişimi intrauterin hayatta başlar. Kistlerin patogeneğinde başlıca üç faktör sorumlu tutulmaktadır (4).

- 1-Tubulus hücrelerinde proliferasyon ve apoptoz;
- 2-Tubulus hücrelerinden sekresyon;

3-Ekstrasellüler matriks sentezinde ve metabolizmasında bozukluk

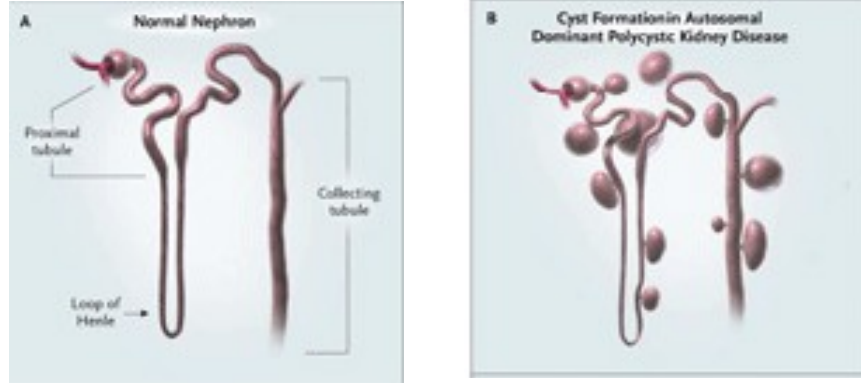
**1)Tubulus hücrelerinde proliferasyon ve apoptoz:** Böbrek dokusunun normal gelişimi, proliferasyon ile apoptoz arasındaki hassas bir denge sayesinde gerçekleşir. Polikistik böbrek hastalığında bu denge bozulmuştur (4, 26). Bütün kistik hastalıklardaki ortak bulgu epitel hücrelerinin hiperplazisidir. Deneysel çalışmalarda bu hücrelerin farklılaşmasını tamamlayamamış olduğu anlaşılmıştır. Tam farklılaşmamış aşamada kalan bu tubulus hücrelerinin aşırı proliferasyonu sonucunda kistler gelişir ve büyür (37, 39) (Şekil-3).

Polikistik böbreklerdeki kist epitel hücreleri epidermal büyüme faktörü uyarısına karşı aşırı derecede proliferasyon göstermektedir (2). Epidermal büyüme faktör reseptörlerinin anormal olarak epitel hücrelerinin apikal tarafında yer alması nedeniyle, kist sıvısındaki epidermal büyüme faktörünün otokrin ve parakrin uyarısı ile kist hücrelerinin proliferasyonu daha da artar (39, 40). Polikistik böbrek hastalığında hücre proliferasyonuna ek olarak apoptoz artışı da söz konusudur (41).



**Şekil 3:** Kist oluşum mekanizması

**2)Tubulus hücrelerinden sekresyon:** Kistlerin oluşmaya başladığı erken dönemde kistlerin içindeki sıvının kaynağı ultrafiltrattır. Zamanla kistler büyüdükçe, her iki taraftaki tubulus bağlantıları kesilir bu aşamadan sonra kistlerin büyümeye devam etmeleri, epitelden lümene sekresyon olduğunu göstermektedir.(42) (Şekil-4)



**Şekil-4:** Polikistik böbrek hastalığında kist oluşumunun mekanizması  
A-Kist renal tubulun genişlemesi ile oluşmaya başlar.  
B-Kistik genişlemeler tüm tübüllerde oluşur, kist büyürken tübülle olan bağlantısı kesilir.

Kist epiteli ile yapılan hücre kültürü çalışmalarında kist sıvısının sekresyonu uyardığı görülmüştür. Bu bulgu, kist sıvısında hücre sekresyonunu uyaran bir maddenin varlığını ortaya koymaktadır. Lipid yapısında olan bu maddeye "kist aktive edici faktör" adı verilmiştir. Bu faktör, böbrek epiteli hücre kültürlerinde siklik AMP (cAMP) sentezini uyarıcı etki gösterir. Bu uyarı, sıvı sekresyonuna ve hücre proliferasyonuna neden olur (43).

**3)Ekstraselüler matriks sentezinde ve metabolizmasında bozukluk:** Kistlerin bazal membranlarında ayrılma, dublikasyon ve lamelleşme gibi yapısal bozukluklar olduğu bilinmektedir (44). Kist gelişiminin ileri dönemlerinde bazal membranlarında kalınlaşma izlenir. Bazal membranda tarif edilen bu bozukluklar, kompiyans bozukluğuna yol açabilir. Kompiyans bozukluğu diğer organlarda kist oluşumu, intrakranial anevrizmalar, kolon divertikülleri, kalp kapak bozuklukları ve herni gelişimi gibi ekstrarenal bozuklukları da açıklar.



#### 1.1.4. Otozomal Dominant Böbrek Hastalığında Klinik Özellikler

ODPBH'da klinik özellikler böbreğe ait ve böbrek dışı bulgular olarak ikiye ayrılır (45, 46) (Tablo-2).

**Tablo-2:** ODPBH'da klinik bulgular

<b>Böbreğe ait klinik bulgular;</b>	<b>Böbrek dışı klinik bulgular;</b>
<b>Anatomik-Yapısal</b>	<b>Gastrointestinal sistem</b>
-Böbrek kistleri	-Karaciğer kistleri
-Nefromegali	-Kolon divertikülleri
-Adenomlar	-Pankreas kistleri
-Kist kalsifikasyonu	-Konjenital hepatik fibroz
-Böbrek karsinomu	-Kolanjiokarsinoma
<b>Fonksiyonel</b>	-İntra veya ekstrahepatik safra yolları dilatasyonu
-İdrar konsantrasyon yeteneğinde azalma	<b>Kardiyovasküler sistem</b>
-İdrar sitrat ekskresyonunda azalma	-Kalp kapak anomalileri
-İdrar asidifikasyon bozukluğu	-İntrakranial anevrizmalar
-Hormonal değişiklikler	-Dolikoektazi
-Renin üretiminde artış	-Torasik ve abdominal aort anevrizmaları
-Eritropoietin üretiminin korunması	-Koroner arter anevrizmaları
<b>Komplikasyonlar</b>	<b>Genital Sistem</b>
-Hipertansiyon	-Over kistleri
-Hematüri ve/veya hemoraji	-Testiküler kistler
-Akut veya kronik ağrı	-Vesiküla seminalis kistleri
-Üriner sistem enfeksiyonu	-Prostat kistleri
-Nefrolitiazis	-Epididimal kistler
-Böbrek yetmezliği	<b>Diğer Kistler(nadir)</b>
	-Araknoid kistler
	-Pineal kistler
	-Dalak kistleri
	-Meningeal kistler

#### **1.1.4.1. ODPBH'ında Böbreğe Ait Klinik Bulgular**

Böbreklerde anatomik, fonksiyonel ve hormonal değişiklikler ortaya çıktığı gibi komplikasyonların çoğu da böbrek tutulumuna bağlıdır (47-50).

##### **Böbrek Kistleri ve Nefromegali**

Hastalığın karakteristik bulgusu olan bilateral çok sayıda böbrek kisti yaşa bağlı olarak hastaların %100'ünde izlenir. Kistlerin sayısı arttıkça ve kistler büyüdükçe böbrek parankimi giderek kaybolur (45).

##### **Hipertansiyon**

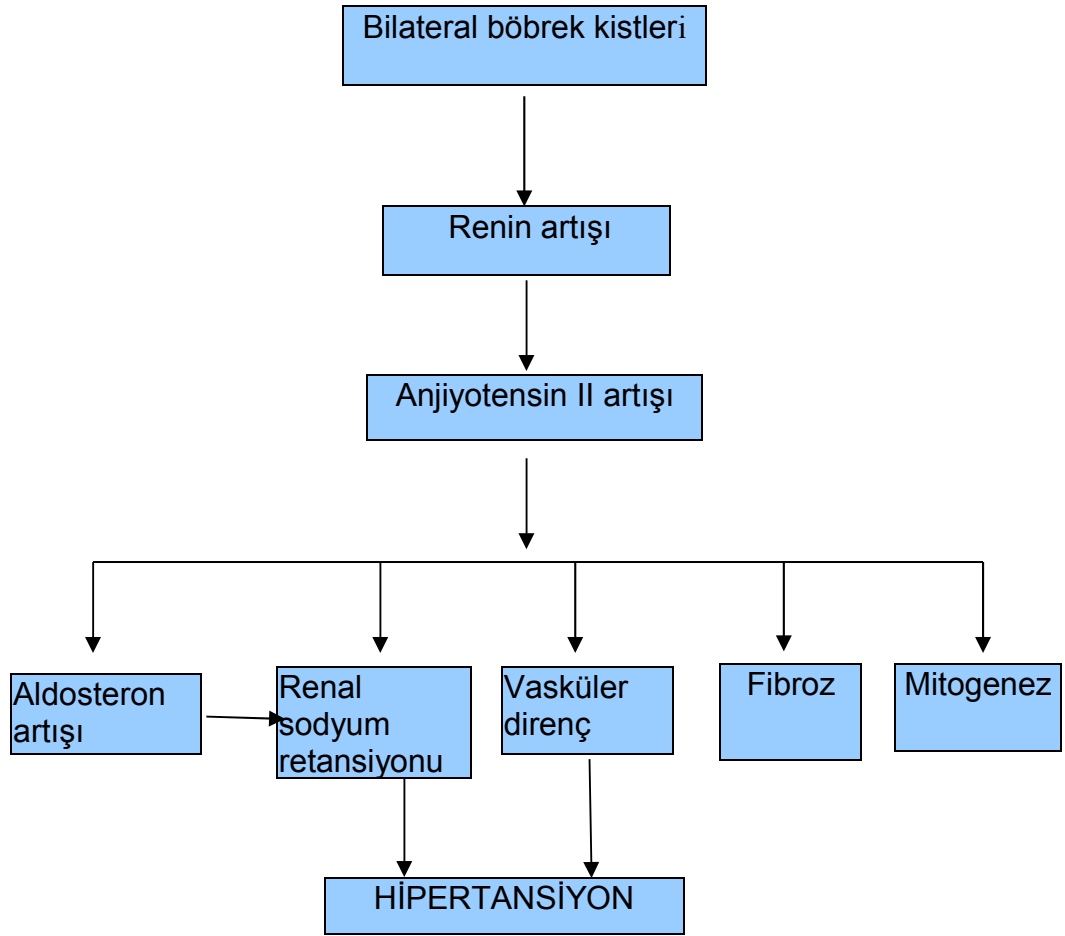
ODPBH'ın en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Hipertansiyon ise, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi artıran önemli bir risk faktörüdür. Hipertansiyon, hastaların yaklaşık %60'ında böbrek fonksiyonları bozulmadan önce ortaya çıkar (45). Böbrek yetersizliği görülen olguların ise %80'inden fazlasında hipertansiyon görülür. Hipertansiyonu olan polikistik böbrek hastalarında böbrek fonksiyonları daha hızlı bozulur (49).

Fazla sayıda kist nedeniyle böbrek boyutları büyümüş olan hastalarda hipertansiyon ile daha sık karşılaşılır. Büyüyen kistlerin intrarenal damarlara bası yaparak iskemiye yol açması, bunun sonucunda da renin-angiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivitesinin artışı hipertansiyondan sorumlu tutulmaktadır (50, 51). ODPBH'ında gözlenen RAAS'nin artmış aktivitesi sadece hipertansiyona yol açmakla kalmaz, aynı zamanda kist büyümesini de hızlandırabilir. Anjiyotensin-II'nin proksimal tubulus epitel hücreleri için büyüme faktörü olduğu gösterilmiştir (52). Ayrıca anjiyotensin-II "transforming" büyüme faktörü-beta salgılanmasına ve ekstrasellüler matriks birikmesine yol açarak, böbrekte fibrozis gelişimine katkıda bulunur (53). Bunlara ek olarak, polikistik böbrek hastalığında kistlerin büyümesi ile yapısal bozukluğun giderek artması, hipertansiyonun ciddiyetinin daha da artmasına, anjiyotensin II'nin daha da artarak bir kısır döngü ile kistlerin daha da büyümesine yol açar (50).

Hastalarda renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonunda artışa bağlı olarak sodyum retansiyonu gelişir. Bunun sonucu olarak da, sempatik sinir sistemi aktive olur. Sempatik hiperaktivite, ODPBH'ında

hipertansiyonun oluşumuna katkıda bulunur (54, 55). ODPBH hipertansiyon gelişimine katkıda bulunan diğer faktörler arasında endotelin sisteminde aktivasyon ve nitrik oksit sentezinde azalma sayılabilir (56).

Böbrek fonksiyonları normal olan normotansif ve hipertansif ODPBH'da , endotel disfonksiyonu ve karotis intima media kalınlığında artış olduğu tespit edilmiştir (57).



**Şekil 5:** Hipertansiyon oluşumunda renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin rolü

### **Ağrı**

ODPBH'da ağrıya neden olan birçok faktör vardır.(Tablo-3)Polikistik böbrek hastalığında ağrı akut ya da kronik karakterde olabilir. Hastaların yaklaşık %60'ında bazen oldukça şiddetli olabilen sırt, bögür veya karın

ağrısı izlenir. Akut ağrılar, kistlerde gelişen kist içi kanamalar, enfeksiyon veya taş gelişimine bağlı olabilir. Hastalarda ani başlayan böğür ağrısı ile birlikte ateş yükselmesi, gelişen kist enfeksiyonunun en belirgin bulgularından birisidir .(58, 59)

**Tablo-3:** ODPBH'da ağrı sebepleri:

-Kistlerin büyümesine bağlı böbrek kapsülünün gerilmesi -Kistlerin komşu organ ve dokulara bası yapması -Taş -Kist rüptürüne bağle oluşan pıhtının oluşturduğu obstrüksiyon ve renal kolik -Sırt ağrısı
Akut ağrılar: -Kist içine kanama -Kist enfeksiyonu -Taş -Kist rüptürü
Hematüri ile seyredenler -Kist rüptürü -Taş

ODPBH'larında ağrının en sık sebebi büyümüş kistlere bağlı böbrek kapsülünün gerilmesi ve kistlerin çevre dokuya bası yapmasıdır. Çoğu kez ağrının şiddeti kistin çapı ile orantılıdır.

Polikistik böbrek hastalıklı hastalarda gros hematüri ile birlikte şiddetli böğür ağrısının bir nedeni kistlerin rüptürüdür. Kistler, temasda buldukları toplayıcı kanallara açılmak suretiyle gros hematüriye ve ağrıya yol açabilir. Renal kistlerin kanamasına bağlı olarak oluşan pıhtı gelişimi, üriner traktus obstrüksiyonu ve şiddetli renal kolik tablosu yaratabilir.

Polikistik böbrek hastalarında ağrının önemli nedenlerinden bir tanesi de böbrek taşlarıdır. Bu taşlar kolik arzındaki ağrılara yol açabilirler. Taş bulunan bu hastalarda böbrek fonksiyonları taş bulunmayan hastalara göre çoğu kez daha bozuktur (60). Kistlerin genişlemesine bağlı olarak meydana gelen ağrıların böbrek fonksiyonları ile direk bir ilişkisi yoktur. Polikistik böbrek hastalıklı hastalarda karaciğer kistleri böbrek kistlerine oranla daha

fazla ağrıya neden olabilir. Multipar bayanlarda bu ağrılar daha fazla görülür (61).

### **Hematüri**

Mikroskopik veya makroskopik, ağrılı veya ağrısız hematüri polikistik böbrek hastalarının 2/3'de görülen bir belirtidir. Hematüri atakları, böbrek boyutları büyümüş olan hastalarda daha sıktır. Kist duvarının çatlaması, böbrek taşı ve üriner enfeksiyon başlıca hematüri nedenleridir. Sık tekrarlayan hematüri epizodları kronik renal yetersizlik progresyonunu hızlandırır (62).

### **Böbrek Taşları**

Böbrek taşları polikistik böbrek hastalarının %20'sinde görülmektedir. Bu taşlar, kalsiyum oksalat veya ürik asit taşlarıdır. Hastalarda bulunan kistlerin çapı ile böbrek taşı arasında direk bir ilişki yokken kistlerin sayısı ile taş oluşumu arasında ilişki mevcuttur. Kistlerin toplayıcı sisteme yaptığı bası sonucu mekanik bir etkiyle oluşturduğu idrar stazının taş insidansının artmasında rolü olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda, bu hastalarda saptanan hipositatüri, hiperoksalüri, hiperkalsiüri ve hiperürisemi de taş gelişimine katkıda bulunabilir. Ayrıca taş saptanan olgularda, saptanmayanlara göre idrar pH'ının daha düşük olduğu görülmüştür. İdrar pH'ının daha düşük olması ürik asit presipitasyonunu kolaylaştırarak ürik asit taşlarının sıklığında artışa yol açabilir (63).

### **Üriner Enfeksiyon ve Kist Enfeksiyonu**

Polikistik böbrek hastalıklı hastaların çok büyük bir kısmı yaşamları boyunca bir ya da daha fazla oranda üriner enfeksiyon geçirmişlerdir. Hastalarda kist enfeksiyonu gelişimine de rastlanılmaktadır. Kist enfeksiyonu gelişiminin muhtemel kaynağı alt üriner sistem enfeksiyonudur. Kist enfeksiyonuna neden olan patojen bakteriler, *E. Coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* ve *Proteus* türleridir (58). Nadiren streptokok ve stafilokoklar da kist enfeksiyonu gelişimine yol açabilirler. Kist enfeksiyonu olması durumunda eğer kistin toplayıcı kanallarla bir iştiraki yoksa idrar sedimenti normal bulunabilir. Kist enfeksiyonundan şüphelenilmesi durumunda ultrason eşliğinde ponksiyon yapılması tanıda yardımcıdır.

## **Böbrek Yetmezliği**

Son dönem böbrek yetmezliği gelişimi 40 yaşın altında nadiren görülür. 50 yaşına kadar hastaların yaklaşık %25'inde, 60 yaşına kadar ise %50'sinde son dönem böbrek yetmezliği görülür. PKD1 genini taşıyanlarda serum kreatinin düzeyinin 1.5 mg/dl'yi aşması ortalama 49 yaşında görülürken, PKD2 genini taşıyanlar 70 yaşından sonra bu düzeyi aşmaktadır. Belirtileri nedeniyle erken yaşta tanı konan hastalar, makroskopik hematüri atakları sık olanlar, fazla sayıda üriner sistem enfeksiyon hikayesi olan erkek hastalar ve 3-4 defadan daha fazla sayıda gebe kalan hipertansif kadın hastalarda son dönem böbrek yetersizliğine gidişin daha hızlı olduğu gözlenmiştir (64). Ayrıca, erkeklerde son dönem böbrek yetersizliği kadınlara göre 5-6 yıl daha önce görülür. Hipertansif hastalarda serum kreatinin düzeyinin 1.5mg/dl' yi aşması, normotansif hastalardan ortalama 19 yıl erken olur (49, 66). Ayrıca kadınlarda, hepatik kistik hastalık daha erken dönemde böbrek yetmezliği gelişimi ile ilişkilidir (48). Hipertansiyon olan hastalarda hem böbrek yetersizliği gelişimi daha hızlıdır, hem de en sık mortalite nedeni olan kardiyovasküler sorunlar daha sıktır.

## **Adenom Gelişimi**

Proliferasyon sürecine sekresyonun eşlik etmediği durumlarda adenom gelişimi beklenir. %21-22'sinde adenom saptanmaktadır. (47).

## **İdrar Konsantrasyon Yeteneğinde Azalma**

En erken ve kalıcı bozuklukların başında gelir. Burada sorumlu mekanizma hücrelerin arginin vasopressine (AVP) adenilat siklaz cevabındaki yetersizliktir (47,66). ODPBH'de izlenen ekstrasellüler matriks defekti, epitel transportunu ve vasopressine cevabı etkileyerek konsantrasyon defektine yol açmaktadır. Konsantrasyon defekti, tarama testi olarak kullanılmakla birlikte sensitivitesi %100 değildir (66).

## **Eritropoietin Üretiminin Korunması**

Nongradyent kistlerin eritropoietin içerdiği ve bu hormonun kist içindeki düzeyleri ile serum eritropoietin düzeyleri arasında anlamlı doğrusal ilişki olduğu gösterilmiştir (48). Kistlere komşu interstisyumdan da fazla miktarda eritropoietin sentezlenir (65). Eritrosit sayısı ve hematokrit düzeyi

normal değerlerinin üstünde olabilir ve son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda, diğer nedenlere bağlı böbrek yetmezliğinde izlenen derecede ağır anemi oluşmaz (47, 49).

#### **1.1.4.2. ODPBH'ında Böbrek Dışı Klinik Bulgular**

##### **Karaciğer Kistleri**

ODPBH'ında, en sık karşılaşılan ekstrarenal bulgu karaciğer kistleridir (12). Karaciğer kistleri safra kanallarından gelişir. Yaş ilerledikçe ve böbrek fonksiyonları azaldıkça karaciğer kistlerinin prevalansı artar. Böbrek kistlerinden daha sonra gelişir. Kırk yaşın altındaki hastalarda prevalansı %10-17 oranında iken, 60 yaşın üzerindeki hastalarda %70-75'e kadar ulaşır (67, 68). Son dönem böbrek yetersizliği gelişen hastalarda %60-75 oranında karaciğer kistleri bildirilmiştir (12, 69, 70). Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında, karaciğer kistleri kadınlarda daha sık görülür. Karaciğer kistleri erkeklere göre daha erken yaşlarda ortaya çıkar, daha büyük ve daha fazla sayıdadır. Gebeliklerin sayısına paralel olarak karaciğer kistlerinin sayısı artar. Östrojen kullanımı karaciğer kistlerinin gelişimi için risk faktörüdür.

Karaciğer kistleri hastaların çoğunda asemptomatiktir; karaciğer fonksiyon bozukluğuna neden olmaz. Buna karşılık çeşitli akut yada kronik komplikasyonlara neden olabilir. Karaciğer kistlerinin akut komplikasyonları arasında kist enfeksiyonu, kist içine kanama, kist rüptürü veya kist torsiyonu sayılabilir. Kist enfeksiyonu, ateş ve sağ üst kadranda ağrısı ile ortaya çıkar. Karaciğer kistlerinde kist içine kanama sonucunda ciddi karın ağrısı ortaya çıkabilir. Karaciğer kistlerinin çok sayıda olduğu hastalarda kistlerin mekanik basısına bağlı bazı kronik komplikasyonlar görülebilir. Hastalarda zaman zaman ya da sürekli karın ağrısı olabilir. Kistlerin etraf organlara mekanik basısı sonucunda midede dolgunluk hissi , dispne ve abdominal hernilerle karşılaşılabılır. Masif karaciğer kistleri olan hastalarda asit gelişimi, hepatik venöz obstrüksiyon, portal hipertansiyon, inferior vena kavaya bası ve safra yollarına bası nadir olarak görülebilen fakat ciddi sorunlar oluşturabilen komplikasyonlardır (69, 70).

### **Karaciğer Dışındaki Diğer Organlarda Kistler**

Karaciğer dışında pankreas, dalak, akciğer, tiroid, overler, seminal vezikül, testis, mesane, uterus ve araknoidal bölgelerde de kistler görülebilir.

#### **Pankreas Kistleri**

Pankreas kistleri, pankreasın herhangi bir bölgesinde olabilir. Çoğunlukla asemptomatiktir. Otuz yaşın üzerindeki hastalarda daha sıktır. Yapılan bir çalışmada %9 oranında bildirilmiştir. Hastaların çoğunda beraberinde karaciğer kistleri de vardır. Polikistik böbrek hastalığı olan bir hastada, karaciğerde kistlerin geri planda olup, yaygın pankreas kistlerinin olması, von Hippel-Lindau hastalığını akla getirmelidir (71).

#### **Seminal Vezikül Kisti**

Seminal veziküllerdeki kist prevalansı artmıştır. Seminal veziküllerdeki kistler ile karaciğer kistleri ve serum kreatinin değerleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu belirtilmiştir.(72)

#### **Araknoid Kistleri**

Hastaların yaklaşık %8'inde araknoid kistleri görülür. Bu kistler genellikle asemptomatiktir ve tedavi gerektirmez. Subdural hematom riskinde hafif bir artışa yol açabilirler (73).

#### **Kalp Kapak Bozuklukları**

ODPBH'ında mitral kapak prolapsusu en sık görülen kalp kapak bozukluğudur, %25'e varan oranlarda saptanabilir. Ayrıca, mitral yetersizliği de sık karşılaşılan bir kapak bozukluğudur (74).Kalp kapak yetersizliği olan hastalarda bakteriyel endokardit profilaksisi gereklidir. Diğer kardiak bulgular; aort yetersizliği, triküspit yetersizliği, triküspit kapak prolapsusu, aort kökünde dilatasyon, biküspit aort kapağı, aort koarktasyonu, koroner arter anevrizmasıdır.

#### **Anevrizmalar**

ODPBH olan hastalarda intrakranial arterlerde anevrizmalarla karşılaşılabilir. Genel popülasyonda intrakranial anevrizma sıklığı %1 civarında iken, ODPBH olanlarda %4-12 arasında oranlarda bildirilmiştir. Bu anevrizmaların rüptürü sonucunda subaraknoid kanamalar ortaya çıkabilir. %40'ında aile öyküsü vardır. (75)



ODPBH'da anevrizma için risk faktörleri:

- 1-Hemodinamik stres
- 2-Genetik faktörler
- 3-Sigara
- 4-Hipertansiyon
- 5-Östrojen eksikliği (76, 77)

ODPBH olan hastaların intrakranial anevrizma açısından rutin olarak taranması önerilmez.

**Asemptomatik bireylerin taranması:**

- Ailesinde intrakranial anevrizma rüptürü olanlar varsa
- Ailesinde 50 yaşından önce inme geçirenler varsa
- Eğer pilotluk veya şoförlük gibi meslekler seçilecekse
- Böbrek nakli yapılacaksa öncesinde (77)

Aile öyküsü olanlarda ilk tarama testi negatif çıksa bile 10 yıllık sürede yeni anevrizma saptanma riski %3'tür. Nörolojik semptomları olan tüm hastalarda akla gelmelidir (77).

Tarama, magnetik rezonans anjiyografi ile yapılmalıdır. Intrakranial anevrizmalar dışında abdominal aorta, koroner arter, splenik arter ve popliteal arter gibi diğer arterlerde de anevrizmalar bildirilmiştir (78, 79).

Anevrizma saptanan tüm hastalarda kan basıncı regülasyonu sağlanmalı ve sigaranın bırakılması gerekir.

**Kolon Divertikülleri**

ODPBH olan hastalarda kolon divertiküllerinin sıklığında artış bildirilmiştir. Bu hastalarda kolon divertikülleri ciddi seyredebilir; divertikülit ve perforasyonla sonuçlanabilir (80).

**Herniler**

ODPBH olan hastalarda karın duvarında herni görülme sıklığı artmıştır. Herniler, inguinal, umbilikal ya da insizyonel olabilir. Morris-Stiff ve arkadaşları (81) gerçekleştirdikleri retrospektif bir çalışmada, ODPBH'na bağlı böbrek yetersizliği nedeniyle diyaliz tedavisi gören hastalarda herni görülme sıklığını %45, diğer nedenlere bağlı böbrek yetersizliği olan

hastalarda %8 ve böbrek yetersizliği olmayan genel cerrahi hastalarında %4 olarak saptamışlardır. Bu çalışmada ODPBH olan hastalarda inguinal, insizyonel ve paraumbilikal hernilerin sıklığı diğer gruplardakilere göre anlamlı derecede fazla bulunmuştur.

### **Sol Ventrikül Hipertrofisi**

Sol ventrikül hipertrofisi, ODPBH'ında sık görülen ekstrarenal bulgulardan biridir. Kan basıncı yüksekliği ile korelasyon gösterir ve ODPBH için kötü prognostik özelliği olan bir durumdur. ODPBH olan çocuk ve erişkinlerde, hipertansiyon ile sol ventrikül kitle indeksi arasındaki ilişki gösterilmiştir (82). Ancak normotansif genç erişkinlerde de ekokardiyografi ile sol ventrikül hipertrofisi olduğu görülmüştür (83).

### **Diğer Böbrek Dışı Klinik Bulgular**

ODPBH'ında insülin direnci bulunabilir. Güncel bir çalışmada, PKD1 gen mutasyonu bulunan hastalarda insülin direncinin, sol ventrikül kitle indeksini artıran yaş, kilo, sistolik kan basıncı, albuminüri gibi diğer faktörlerden bağımsız olarak, sol ventrikül kitle indeksi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (84).

Over kisti, özellikle fertil ve gebe kadınlarda daha sık görülür. Ancak yapılan bir çalışmada, ODPBH olan kadınlarda, kontrollere göre over kistinde artış olmadığı görülmüştür (85). ODPBH olan erkeklerde de, sperm motilite bozukluğu daha sık görülmektedir (86).

#### **1.1.5. ODPBH'ında Tanı:**

ODPBH düşünülmesi gereken durumlar;  
1-Ailesinde bu hastalık olanlar;  
2-Bu hastalıktan şüphelenilmesi gereken klinik bulguları olanlar;  
3-Başka bir amaçla yapılan ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme tetkikleri sırasında böbreklerinde kistler saptananlar.

ODPBH'nda, tanının konmasında aile hikâyesi, fizik muayene, laboratuvar bulguları, görüntüleme yöntemleri ve nadiren genetik testlerden yararlanır. Fizik muayene ve laboratuvar bulguları duyarlı ve özgül değildir.

Tanı temel olarak görüntüleme yöntemleri ve aile hikâyesi ile konur. Aile hikâyesinin pozitif olması tanı için çok destekleyicidir. Fakat olguların sadece %60'ında aile hikâyesi pozitifdir. Bunun nedeni, bireylerin çoğu kez asemptomatik olmasıdır.

**Tablo-4:** ODPBH'ında tanı

Aile hikayesi (%60'ında vardır.)
Fizik muayene -Bilateral palpabl böbrek -Hepatomegali -Hipertansiyon -Kap kapak bozukluklarına bağlı oskultasyon bulguları -KRY gelişti ise anemi
Laboratuar -Hafif derecede hematüri, proteinüri ,piyüri (87) -İdrar konsantrasyon bozukluğu
Görüntüleme -Ultrasonografi -MR -BT
Genetik test (87)

#### **1.1.5.1. Asemptomatik Aile Bireylerinde Tanı;**

Prediktif tanı, görüntülemeye dayalı ya da molekuler genetik yolu ile konur. Aile öyküsü olanlara mutlaka genetik danışmanlık verilmelidir. Moleküler genetik test, anamnez, fizik muayene ve görüntüleme yöntemlerinden sonra gelir. Preseptomatik tanı, kişisel seçim ve potansiyel vericilerde önemlidir. Prenatal ve preimplantasyon genetik tanı da kullanılabilir. Prenatal tanı ; 15-18. haftalarda amniyosentez, 10-12. haftalarda koryonik villus örneklemesi ile yapılır (88, 89).

#### **1.1.5.2. Tanıda Görüntüleme Yöntemleri;**

Ultrasonografi, BT veya MR görüntüleme yöntemleri ile böbrek kistleri gösterilebilir. Tanı için tercih edilen yöntem ultrasonografidir; çünkü diğer yöntemlere göre daha ucuzdur, kontrast madde gerekmez, radyasyona maruz kalınmaz, çocuklarda ve gebelerde bile rahatlıkla uygulanabilir.

Ultrasonografi ile tanının konmasında hastanın yaşı mutlaka göz önüne alınmalıdır. Özellikle yaş ilerledikçe basit kistlerin gelişme insidansı arttığından dolayı, çocuklarda veya çok genç yaşlarda saptanan kist veya kistler ile ileri yaşlarda saptanan kistlerin tanı değerleri farklıdır. Özellikle ileri yaşta hastalarda multipl basit kistler, polikistik böbrek hastalığı ile karışabilir. ODPBH tanısı için Ravine'in ultrasonografik tanı kriterleri kullanılır.(90)

**Tablo-5:** Ravine'in tanı kriterleri

<b>YAŞ</b>	<b>AİLE ÖYKÜSÜ (+)</b>	<b>AİLE ÖYKÜSÜ (-)</b>
<b>&lt;30</b>	<b>Bilateral 2 kist (yada tek taraflı)</b>	<b>Bilateral 5 kist</b>
<b>30-60</b>	<b>Bilateral 4 kist</b>	<b>Bilateral 8 kist</b>
<b>&gt;60</b>	<b>Bilateral 8 kist</b>	<b>Bilateral 8 kist</b>

Ravine kriterleri, PKD1 genini taşıyan hastalar için tarif edilmiştir. PKD2 genini taşıyan hastalarda, bulguların daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilir. Ayrıca, pratik uygulamada, yukarıdaki kriterlere tam olarak uymayan ve kesin tanısı konamayan hastalar vardır. Bu hastalarda, ultrasonografi ile karaciğer gibi diğer organlarda da kistlerin görülmesi ODPBH tanısını kolaylaştırır (90). Bilgisayarlı tomografi, ultrasonografiye göre daha hassas bir yöntemdir. Şüpheli ultrasonografi bulguları olan ve kesin tanının mutlaka bilinmesi gereken olgularda, hemoraji, abse ve taş gibi komplikasyonların geliştiği hastalarda ve karsinom şüphesinde bilgisayarlı tomografiye başvurulur (91, 92). Magnetik rezonans görüntüleme yöntemi ile de kistler saptanabilir. Fakat diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha pahalı olması nedeniyle ilk tanı aracı olarak başvurulmaz (89, 93).

Gen analizi yöntemine çok pahalı olması nedeniyle bazı özel durumlar dışında pek başvurulmaz. Örneğin, genç yaşta olan ve ailesinde ODPBH nedeniyle SDBY gelişen bir yakınına böbrek vermek isteyen bir kişide ileride bu hastalığın gelişip gelişmeyeceği kesin olarak bilinmelidir. ODPBH olan bir

anne veya baba, doğacak çocuğunun aynı geni taşıyıp taşımadığını öğrenmek isteyebilir. (12, 89)

### 1.1.5.3. İzlemede Görüntüleme Yöntemleri;

ODPBH'nin izleminde, hastalığın seyrini etkileyen birçok faktörün yanı sıra son yıllarda renal hacim olarak ifade edilen böbrek boyutunun da hastalığın ilerlemesini etkileyen faktörler arasında olduğu bildirilmektedir. Görüntüleme ile yapılan takiplerde, böbreklerin ve kistlerin büyüme hızlarının tüm hastalarda kendi içlerinde zaman içinde artış gösterdiği saptanmıştır. Toplam böbrek ve kist hacmi artarken böbrek parankim hacmi azalmakta ve bu nedenle kist volumundeki artışa GFR'deki düşüş eşlik etmektedir.(94, 95)

Ultrasonografinin güvenilirlik açısından, MR ile karşılaştırıldığı bir çalışmada 200'den fazla ODPKB hastasının böbrekleri başlangıçta ve bir yıl sonra hem MR ile hem de ultrasonografik olarak değerlendirilmiş ve bulgular karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, sonografik değerlendirme sonucunda böbrek hacminin ölçülmesi için ister elipsoid formülü ister doğrudan ölçüm uygulansın, ölçüm sonuçları MR ile ölçülen hacimden %9-11 arasında daha fazla bulunmuştur. Başlangıç ölçümleri ile birinci yılın sonundaki ölçümler arasındaki farklara bakıldığında, yine ultrasonografide MR ile yapılan ölçümlere göre daha fazla fark saptanmakta, başka bir deyişle, ultrason ile var olandan daha fazla büyüme olmuş gibi gözükmektedir (96). Ultrason ODPKBH tanısında ve tarama testi olarak son derecede yararlı olmakla birlikte, kısa dönemli ilerlemeyi saptamada gerekli keskinlikten uzak gibi gözükmektedir. Ancak, yine de ultrasonografi ile hastaları böbrek hacimleri açısından belirli gruplara ayırmak mümkündür (97)

**Tablo-6:** Ultrasonografik böbrek hacim ölçümlerinin karşılık geldiği yaklaşık MR böbrek hacim ölçümler

Ultrasonografi	MR
< 500 cm <sup>3</sup>	< 800 cm <sup>3</sup>
<1000 cm <sup>3</sup>	<1250 cm <sup>3</sup>
>2000 cm <sup>3</sup>	>1250 cm <sup>3</sup>

### 1.1.6. ODPBH'nın Seyri

Hastaların çoğunda uzun yıllar içinde glomerüler filtrasyon hızında (GFR) progresif bir azalma gözlenir. Elli yaşına kadar hastaların yaklaşık %25'inde, 60 yaşına kadar ise %50'sinde SDBY tablosu görülür.(49, 87, 98) Böbrek kistleri doğumda mevcut olduğundan SDBY gelişene dek böbrek fonksiyonlarında doğumdan itibaren sabit hızda bozulma, yani GFR'da doğrusal bir azalma olması beklenmekle birlikte hastaların çoğunda böbrek fonksiyonları uzun süre sabit seyrederek. Bunu genellikle 40 yaş civarında hızlı bozulma dönemi izler yaklaşık 10 yıl içinde SDBY gelişir (98).

Hastalığın progresyonunu etkileyen birçok faktör söz konusudur (65, 89, 97,99-101 ). Tablo-7'de kötü prognostik faktörler gösterilmektedir.

**Tablo-7:** Kötü prognostik faktörler;

- PDK1 genine sahip olmak
- 35 yaşından önce hipertansiyon gelişmesi,
- Sol ventrikül kitlesinde aşikâr hematüri atakları olması,
- Büyümüş böbrek hacmi,
- Böbrek yetersizliğinin erken gelişmesi,
- Hiperlipidemisi ve düşük HDL düzeyi olması,
- Etkilenmemiş olan ebeveynde 60 yaşından önce ortaya çıkan hipertansiyon,
- Erkeklerde üriner sistem infeksiyonu,
- Artmış böbrek volumü,
- Azalmış renal kan akımı(CRISP)

### 1.1.7.ODPBH'nda Tedavi

Hastalığın genetik temeli ve kist oluşum mekanizmaları hakkında önemli bilgiler ortaya çıkarılmış olsa da halen özgül bir tedavisi yoktur.

#### 1.1.7.1. Hipertansiyon Tedavisi

Hipertansiyonu olan hastalarda hem böbrek yetersizliği gelişimi daha hızlıdır, hem de en sık mortalite nedeni olan kardiyovasküler sorunlar daha sıktır. Bu nedenle, bu hastalarda kan basıncının düşürülmesine büyük önem

verilmelidir. ODPBH'nın ileri dönemlerinde böbrek fonksiyonlarında oldukça hızlı bir kötüleşme görülebildiğinden dolayı, tedaviye erken dönemde başlamanın büyük önemi vardır. Hipertansiyonun etyolojisinde renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivitesinin artışının önemli rolü olduğundan dolayı, anjiyotensin konverting enzim inhibitörlerinin veya anjiyotensin II reseptör blokerlerinin kullanımı tercih edilmelidir. Bu tedaviler ile ayrıca sol ventrikül hipertrofisi de engellenebilmekte veya yavaşlatılabilmektedir (50, 102, 103). Kan basıncı kontrolü sağlamada bu tedavilerle yetersiz kaldığında diğer antihipertansif tedaviler de seçilebilir.

#### **1.1.7.2. Ağrı Tedavisi**

Ağrıların tedavisinde böbrek fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyebilecek olan nonsteroid antiinflatuvar ilaçlardan özellikle kaçınılmalıdır. Kronik ağrıların tedavisinde ilk seçilecek analjezik asetaminofen olmalıdır. İleri derecede büyümüş kistlerin yol açtığı ve analjezik tedavi ile kontrol altına alınamayan kronik ağrılı durumlarda, kistler cerrahi olarak açılıp boşaltılabilir (59, 104). Daha az invaziv bir yöntem olan perkütan veya laparoskopik kist dekompresyonu da uygulanabilir. Her yöntemde de, kistlerin boşaltılması sonrasında tekrar kist içine sıvı birikebilir. Sıvı birikimini önlemek için, aspirasyon sonrası, kist içine alkol gibi sklerozan bir madde injekte edilebilir (105).

#### **1.1.7.3. Hematüri Tedavisi**

Hematürinin kontrol altına alınması için fizik aktivitenin azaltılması ve yatak istirahati çoğu kez yeterlidir.

#### **1.1.7.4. Üriner Enfeksiyon Tedavisi**

Üriner enfeksiyon riskinin yüksek olması nedeniyle, kesin indikasyon olmadıkça, üriner sistem kateterizasyonundan kaçınılmalıdır. Tedavide; yağda erime özelliğine sahip noniyonize antibiyotikler, kist duvarını geçerek kist içine girebildikleri için kullanılırlar. Alt üriner sistemden kaynaklanan ve komplike olmayan basit enfeksiyonlarda tedavi önemli bir sorun teşkil etmezken kistlerden kaynaklanan enfeksiyonların tedavisi zordur. Enfekte kistlerin antibiyotiklerle tedavisinde bazen tedaviye hızlı yanıt alınabilirken bazen de enfeksiyon, kistin rezeksiyonunu gerektirecek kadar tedaviye

dirençli olabilir. Enfekte kistlerin tedaviye direncindeki ana sebep kist duvarının transport karakteristiklerinden kaynaklanmaktadır. Yüksek derecede iyonize olan, suda erime özelliğine sahip antibiyotikler kist duvarını yeteri kadar geçemezken lipide erime özelliğine sahip non iyonize antibiyotikler kist duvarını geçerek kist içinde birikebilir. Kist içine nüfus eden antibiyotikler klindamisin, trimetoprim sulfametozazol, metronidazol ve kinolon grubu antibiyotiklerdir (106, 107).

#### **1.1.7.5. Böbrek Taşı Tedavisi**

Hastalarda böbrek taşı oluşma insidensi yüksek olduğundan dolayı günde minimum iki litre idrar çıkaracak şekilde sıvı alımı önerilmelidir. Taşlar obstrüksiyona neden olabilir. Böbrek fonksiyonlarında akut olarak gelişen bir bozulma, oligüri veya anüri ile karşılaşıldığında, taş nedeniyle oluşmuş bir obstrüksiyon akla gelmelidir. Bu durumda cerrahi tedavi gerekebilir. Ekstrakorporal şok litotripsi ve perkütan nefrolitotomi ile başarılı sonuçlar alınabilir (108, 109).

#### **1.1.7.6. Anevrizma Tedavisi**

Çapı 1 cm'nin üzerinde olan anevrizmalarda rüptür riski artar. Çapı 1 cm'nin altında olan anevrizmalarda rüptür beklenmediğinden dolayı, sadece 1 cm'den büyük olan anevrizmalara profilaktik cerrahi girişim yapılmalıdır. Cerrahi girişim gerekmeyen anevrizmalar, 3-5 senede bir yapılacak manyetik rezonans anjiyografi ile takip edilmelidir. Anevrizma oluşumundaki risk faktörlerinden biri de kontrolsüz hipertansiyondur. Sistemik kan basıncının düşürülmesi, anevrizma rüptürü ihtimalini azaltabilir (75, 110)

#### **1.1.7.7. ODPBH ve Gebelik**

ODPBH olanlar gebe kalabilir. Fakat hipertansiyonu, proteinürisi veya böbrek yetersizliği olanlarda, fetal ve maternal komplikasyon gelişme ihtimali daha yüksektir. Böyle olgularda preeklampsi gelişebilir; hipertansiyonda artış ve böbrek fonksiyonlarında azalma gözlenebilir (111). Hastalara, bu hastalığın %50 olasılıkla çocukta da gelişebileceği hatırlatılmalıdır.

#### **1.1.7.8. Böbrek Yetmezliği**

Son dönem böbrek yetersizliği gelişen hastalarda tedavi olarak, hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek transplantasyonu yapılabilir (112).



Kistler nedeniyle böbrekleri ve karaciğeri ileri derecede büyük olan, divertikülleri olan ve abdominal duvar hernisi bulunan hastalarda, periton diyalizi önerilmez. Böbrek transplantasyonu, cerrahi girişim açısından sorunu olmayan ve immünsüpresif tedavi kullanabilecek hastalarda yapılmalıdır . Transplantasyon öncesi nefrektomi yapılması gerekli değildir. Ancak, tekrar eden ciddi böbrek infeksiyonu veya tekrarlayan masif hematüri olan olgularda transplantasyon öncesi nefrektomi yapılmalıdır (113).

ODPBH'da cerrahi endikasyonları:

- Üriner obstrüksiyon,
- Medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan şiddetli kanama,
- Medikal tedaviye yanıt vermeyen renal infeksiyon,
- Böbreklerin aşırı büyüklüğü nedeniyle hastanın günlük aktivitesinde azalma,
- Ağrı, huzursuzluk ve travma riski (113)

**1.1.7.9. Yeni Tedavi Seçenekleri**

ODPBH'da güncel tedavi renal ve ekstrarenal komplikasyonların önlenmesi böylece morbidite ve mortalitenin azaltılmasını hedeflemektedir. Oysa ki asıl tedavi komplikasyonların değil kist gelişiminin önlenmesi olmalıdır.

Yeni tedavi stratejileri ;

- Genetik olayı başlatan etmenin ortadan kaldırılması,
- Tübül dilatasyonunun önlenmesi,
- Kist proliferasyonu ve sıvı sekresyonunun önlenmesini içerir.

**Tablo-8:** Yeni tedavi seçenekleri

-V2 reseptör antagonistleri (Tolvaptan)
-Somatostatin
-mTOR inhibisyonu (Rapamisin)
-Roscovitine
-EGF reseptör blokajı
-Kist epitelinde intrasellüler kalsiyumun artırılması
-Triptolide
-CFTR inhibitörleri
-SRC inhibisyonu
-TNF alfa inhibitörü
-MAP/ERK kinaz inhibisyonu
-Glucosycceramid sentetaz inhibitörleri
-Metalloproteinaz inhibitörleri(Batimastat)
-Soya proteini
-Pioglitazon
-Taksol
-Statinler

### **V2 Reseptör Antagonistleri**

ODPBH'ında dolaşan AVP miktarı artmıştır. Hayvan modellerinde V2 reseptörü ve Aquaporin-2 ekspresyonu da artmıştır. Kistlerin çoğu toplayıcı kanaldan köken almaktadır. cAMP kist oluşumunda önemli bir role sahiptir. V2 reseptör antagonistleri tübülüs epitel hücrelerinde cAMP düzeyini azaltır. cAMP normal insan böbrek tübül hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder. Oysa ki ODPBH olanların kistlerinden elde edilmiş hücre kültürlerinde proliferasyonunu hızlandırır. Bu nedenle V2 reseptör antagonistleri ODPBH'ında uygun bir seçenek olabilir (114-116). V2 reseptör antagonisti olan Tolvaptan ile yapılan bir çalışmada kist gelişiminin gerilediği gösterilmiştir (117).

### **Somatostatin**

Renal kistleri dolduran sıvı, kistleri döşeyen epitel hücrelerinden klor transport yolu ile oluşmaktadır. Somatostatin inhibisyonu ile bunun

inhibisyonu kistlerin ufalmasına yol açtığı gösterilmiştir (118). Yapılan bir çalışmada somatostatin analogu olan octreotid'in ODPBH'ında böbrek ve kist büyümesini yavaşlattığı ancak böbrek fonksiyonları üzerine olumlu etkisi olmadığı gösterilmiştir. GFR'yi düşürücü bir etkiye de sahip olabileceği ve sağlam nefronlarda hiperfiltrasyon ve glomeruloskleroz sürecini de hızlandırabileceği düşünülmüştür (119).

### **mTOR İnhibisyonu**

mTOR protein kinaz yolu ile hücre büyümesi ve çoğalmasını düzenler. Polikistin-1 eksikliğinde Rheb inhibisyonu ortadan kalkar; mTOR üzerinden hücre büyümesi uyarılır. mTOR inhibitörü olan Rapamisin'in ratlarda S6K ekspresyonu ve fosforilasyonunu azaltıp kist progresyonunu azalttığı ve renal fonksiyon kaybını yavaşlattığı gösterilmiştir. Sirolimusun da hayvan modellerinde kist progresyonunu azalttığı görülmüştür (120-122).

### **Roscovitine**

Siklin bağımlı kinaz inhibitörüdür. Bir çalışmada roscovitinin nefronun değişik bölgelerinden köken alan kistlere etkili olduğu gözlemlenmiştir. Günlük tedaviye gerek yoktur, aralıklı inhibisyonla da aynı etkiyi gösterir. Hayat boyu tedavi için bu etki bir avantaj olabilir (123).

### **Epidermal Growth Faktörü Reseptör Blokajı**

Renal kist oluşumunda EGF'in rol oynadığı bilinmektedir. Hayvan deneylerinde EGF resptörünün tirozin kinaz aktivitesini bloke eden EKB-569'un kist oluşumunu azalttığı ve renal fonksiyonu koruduğu gösterilmiştir. EKB-569 ile birlikte TGF alfa'nın varlığını azaltıcı WTACE2 tedavisi kullanılırsa tedavinin etkinliği daha da artmaktadır. Böylece her iki ilacın da daha az dozda kullanılması ve yan etki gelişiminin azalması sağlanabilir (124).

### **Kist Epitelinde İntrasellüler Kalsiyumun Artırılması**

Wang ve ark. (125) yaptığı bir çalışmada kist hücrelerinde hücre içi Ca normal hücrelere göre 20 nM daha düşük olduğu ve bunun sonucunda cAMP'in, kistik hücrelerin proliferasyonunu hızlandırdığı görülmüştür. Polikistin-1 ve 2 eksikliğinde hücre içine kalsiyum geçişi azalır. Hücre içi kalsiyum düşüşü kistin büyümesine yol açar. ODPBH'da kist epitel hücre

kültürlerinde Ca seviyesi yükseltince cAMP'nin mitojenik etkisini ortadan kaldırır.

### **Triptolide**

Çin bitkisel ilaçlarından elde edilir. İnflamasyon ,otoimmunité ve tümör durumlarında kullanılmıştır. Birçok sitokini inhibe edici etkisi vardır. Polikistin -1 mutant farelerde yapılan çalışmalarda polikistin-2'e bağlanır; hücre içi kalsiyum miktarını artırarak cAMP inhibisyonu sağlar. Uzun dönemde karaciğer kistlerinde artış ve fibrozis yapabileceği düşünülmektedir (126).

### **CFTR İnhibitörleri**

CFTR hücre içine cAMP yoluyla klorür girişini sağlayan kanaldır; böylece kist büyümesinde rol oynar. Hayvan çalışmalarında CFTR inhibitörlerinin kist büyümesini yavaşlattığı gösterilmiştir (127).

### **SRC İnhibisyonu**

SRC inhibisyonu ,hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (128).

### **TNF -alfa İnhibitörü( Etanercept)**

Li X ve ark. (129) yaptığı bir çalışmada etanercept'in polikistin-2 mutant farelerde kist oluşumunu önlediği gösterilmiş.

### **MAP/ERK Kinaz İnhibisyonu**

MAP/ERK kinaz inhibisyonu cAMP yolağının sonlarında olduğu için kist oluşumunu engellemede daha spesifik ve daha etkili olabileceği düşünülmektedir. Lovastatin ve probukol de ERK inhibisyonu yapar (130).

### **Glucosyramid Sentetaz İnhibitörleri**

GlcCer ve gangliozide GM 3 seviyeleri polikistik böbrek dokularında normalden yüksek saptanmıştır. GlcCer sentetaz inhibitörü olan Genz -123346'ün farelerde kist gelişimini önlediği gösterilmiştir (131).

### **Metalloproteinaz İnhibitörleri (Batimastat)**

ODPBH'de kistlerin genişlemesi ile selim tümörlerin ekstrasellüler invazyonu arasında benzerlikler vardır. Bir çalışmada kistleri döşeyen epitel hücrelerinden ekstrasellüler matris yıkıcı metalloproteinaz salgılandığı hipotezinden yola çıkarak, polikistik böbrekli ratlara metalloproteinaz

inhibitörü olan batimastat vererek gelişen kist sayısında ve böbrek ağırlığında azalma meydana geldiğini gözlemlenmiştir (132).

### **Soya Proteini**

Yapılan çalışmalarda soya proteini ile beslenen polikistik böbrekli ratlarda epitel hücre proliferasyonunun ,kistik değişimin, makrofaj infiltrasyonunun ,fibrozisin dolayısıyla renal hasarın azaldığını göstermiştir (133, 134). Bu olumlu etkiler, doymamış yağ asitleri metabolizmasında olan değişikliklerle ilişki bulunmuştur (133).

### **Pioglitazon**

Homozigot Pkd-1 delesyonlu farelerde renal kistler geliştiği gösterilmiş. Pioglitazon uygulaması ile ratların survilerinin uzadığı, renal kist gelişiminde azalma olduğu gözlenmiştir. PPRgama agonistleri (pioglitazon ,rosiglitazon ) böbrek kültür hücrelerinde, Cl (-) transport proteini mRNA seviyelerini ve vazopressine bağlı Cl(-) sekretuarını azaltır. Ratlarda böbrek ve karaciğer kistlerinde büyümeyi inhibe ettiği gösterilmiştir (135).

### **Taksol**

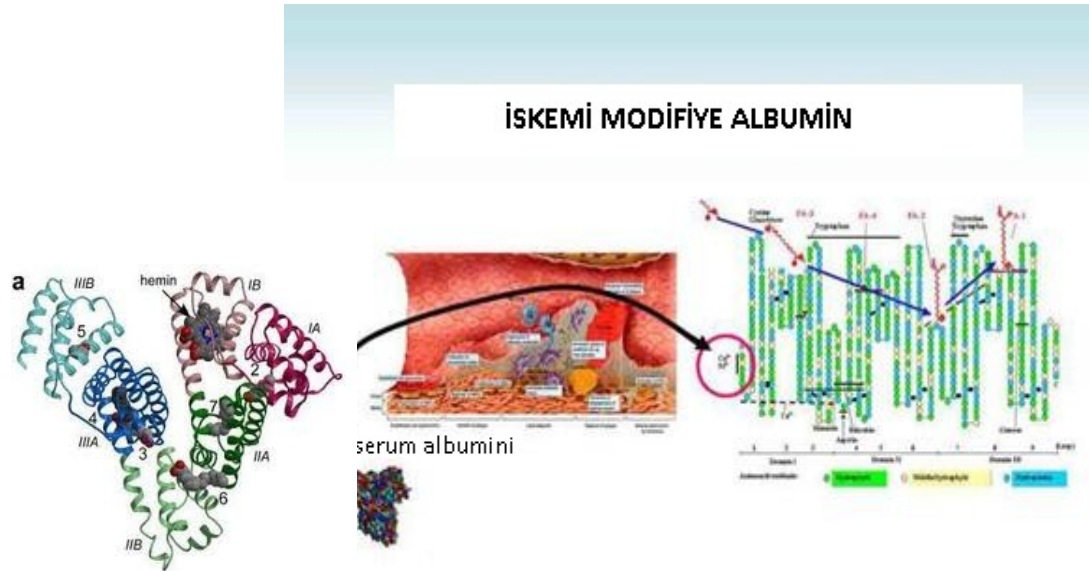
Bir mikrotubul stabilizatörü olan taksolün (paklitaksel) hızlı ilerleyici polikistik böbrek hastalığı modeli olan C57BL/6j-cpk ratlarda renal fonksiyon kaybını azalttığı ve böbrek kitle artışını kısıtladığı gösterilmiştir (136).

### **Statinler**

Statinlerin antilipemik etkisi HMG-KoA redüktaz enzimini inhibe etmeleri ile oluşur. Kolesterol sentezinin azalması yanında hücre proliferasyonu için gerekli olan farnasil ve dolikolun de sentezi azalır.(137) Statinlerin endotel fonksiyonlarını düzelttiği ve endotel nitrik oksit sentetazı arttırdığı, bunun sonucunda böbrek kan akımını ve glomeruler filtrasyon değerini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca spontan hipertansif ratlarda hipertansiyon gelişimini önlediği gösterilmiştir. Mevolonat yoluna etkisi sonucu mezengial hücre proliferasyonu, mezengial matriks artışı ve monosit invazyonu azalır. Proksimal tubulus hücrelerinde apoptozisi artırır. Tüm bu yollar ile ODPBH'ına bağlı böbrek yetmezliğini yavaşlattığı bilinmektedir.(137-140).

## 2.İskemi Modifiye Albumin

İnsan serum albumini 585 aminoasit içeren peptittir. Albumin sadece insanlarda bulunan amino terminaline sahiptir (141). İnsan serum albüminin N-terminal bölgesini içeren Asp-Ala-His-Lys aminoasit sırası, Co, Cu ve Ni gibi geçiş metal iyonlarına kuvvetle bağlanan bir yer meydana getirir. İskemi sırasında üretilen reaktif oksijen türleri, albüminin N-ucuna özgü N-Asp-Ala-His-Lys dizinini değiştirerek varyant bir albumin oluşumuna yol açar. Yapısında değişiklik meydana gelmiş bu albumine " İskemi Modifiye Albumin" (İMA) denilmektedir (142, 143)(Şekil-6).

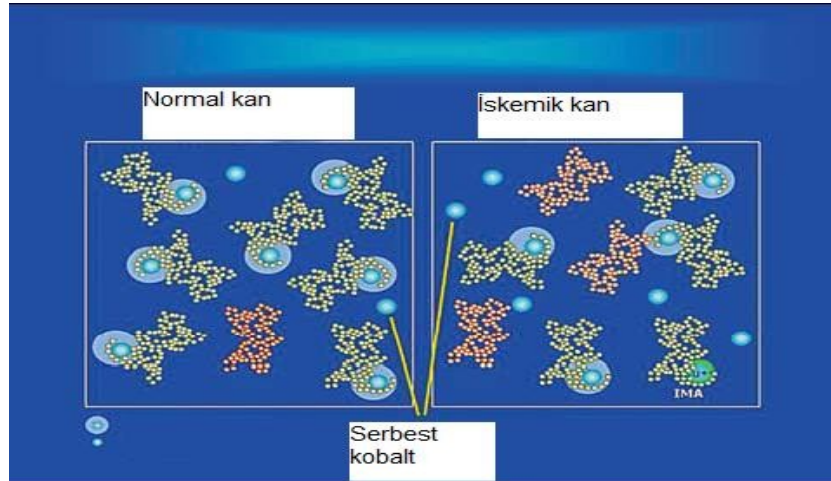


**Şekil-6:** İMA oluşumu .İMA; albuminin hipoksik kapiller yatakta N-terminalinin modifiye olması ile oluşur.

Normal şartlarda serum İMA düzeyi ,total albumin konsantrasyonunun %1-2'sini oluşturmaktadır. İskemik şartlarda %6-8'e kadar yükselebilmektedir. İMA oluşabilmesi için reaktif oksijen türlerinin (hidrojen peroksit, süperoksit, hidroksil radikali...) oluşması gereklidir. İMA düzeyi, iskemiden sadece birkaç dakika sonra artmaya başlar (144, 145). Endotelial ve ekstraselüler hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı, sodyum ve kalsiyum pompası bozuklukları gibi iskemik olaylar dakikalar içinde albüminin N-terminal bölgesindeki değişiklikleri başlatır. İskemide proteinlere bağlı veya intrasellüler ortamda

bulunan bağlı demir ,bakır ,nikel gibi redoks aktif metal iyonları dolaşıma salınır ve serbest konsantrasyonları artar .Bunların oksijene etkileri sonucunda reaktif oksijen ürünleri meydana gelir. İndirgeyici maddelerin varlığında  $Cu^{+2}$ 'dan  $Cu^{+}$ 'a indirgenir. İndirgenen bakır ortamdaki oksijenlerin süperoksid radikallerine dönüşmesine neden olur. Sonuçta artan serbest oksijen radikalleri ve okside metal iyonları albuminin metal bağlayan kısımlarını bölgesel zarara uğratar ve diğer protein, nükleik asit ve lipidlerin de hasara uğramasına neden olur. Tüm bunların sonucunda İMA oluşur. İMA oluşmasında  $OH^-$  serbest radikalının daha çok etkisi olduğu bilinmektedir. N-terminal bölgesi hasara uğramış olan albuminin (İMA'nın) metal bağlama kapasitesi azalmaktadır. Bu durumda albumine bağlı olmayan serbest metallerin dolaşımdaki miktarı artmaktadır (146-150).

Serum İMA düzeyi , insan albüminin N-terminaline bağlanabilen hücre dışı kobaltı ölçen Albümin kobalt bağlayıcı (ACB: Albümin Cobalt Binding) test ile ölçülür (Şekil-7). David Bar-Or ve ark .(142, 143) tarafından 2000 yılında geliştirilen bu testin temeli, insan serum albümini N terminal bölgesinin; iskeminin patofizyolojik olayları sonucu bakır, nikel ve kobalt gibi geçiş metalleri için metal bağlama kapasitesinin azalması ve iskemi-modifiye albümin (İMA) olarak bilinen varyant protein oluşumu prensibine dayanmaktadır.



**Şekil-7:** Albumin kobalt bağlayıcı testi (ACB testi) (İskemik kan örneğinde İMA artışı serbest kobalt artışı ile ilişkilidir.

Hastaların serum örneklerine kobalt eklenerek, ortamdaki albuminlerin kobalt bağlama kapasitesi ölçülür. Serbest kobalt dithiothreitol (DTT) isimli proteinle boyanarak spektrofotometrik olarak ölçülür. Ortamdaki serbest Co miktarı İMA değeri olarak belirlenir (Şekil-7). DTT albümine bağlanmış Co ile reaksiyona giremez (146, 151). Albümine kobalt iyonlarını bağlayarak kullanılan test ve metot, dolaylı olarak kalorimetriye bağlıdır. Seruma kobalt solüsyonu eklendiği zaman, kobalt albümine bağlanır ve serbest kobalt konsantrasyonu azalır (152).

İMA sonuçları hastanın albümin değeri ve o grubun (hasta grubunun) median albümin değeri kullanılarak düzeltilir. Çünkü albümin düzeyi düştükçe İMA artar. Bu İMA değerine albümine göre düzeltilmiş ya da uyarlanmış İMA düzeyi (D-İMA) denir. Uyarlanmış İMA (D-İMA), Lippi ve arkadaşlarının önerdiği formüle göre hesaplanır (153).

$$D-İMA = \frac{İMA \times \text{Albumin}}{\text{Grubun Albumin Ortancası}}$$

Çıkan sonuç ABSU (adsorbans birimi) olarak ifade edilir.

İMA düzeyi ilk olarak miyokardial iskeminin markerlarından biri olarak kabul edilmiştir. İskemide serumda 10 dakikada artar. Bu, troponin ve kreatin kinaz gibi diğer belirteçlerden çok daha hızlı bir süredir. İMA'nın akut koroner sendromda troponin ve EKG ile birlikte %95'lik bir tanısal değeri olduğu çalışmalarda saptanmıştır (154). İMA serum düzeyi 2-4 saatte pik yapar, 6 saatte normale döner. Hücrel nekroz belirteci olan kardiyak biyomarkerların aksine İMA kardiyak iskemi belirteci olarak kullanılmak üzere FDA tarafından onay almış bir moleküldür. İMA, miyokardial nekrozun gelişmesinden önce iskeminin erkenden belirlenmesini sağlar (155). Fakat yalnızca koroner iskemide değil hipoksi, asidoz ve serbest radikal oluşumu ile sonuçlanan birçok durumda serum İMA düzeyinin arttığı gösterilmiştir.



<b>Kardiak nedenler dışında serum İMA düzeyini yükselten nedenler;</b>
1-Son Dönem Böbrek Hastalığı
2-Koroner Arter Hastalığı
3-Karaciğer yetmezliği
4-Serebrovasküler hastalıklar
5-Maligniteler
6-Ciddi enfeksiyonlar
7-Aşırı travmalar

Türedi S. ve ark. (156, 157) yaptıkları iki çalışmada pulmoner tromboemboli'de 0, 1, 3 ve 6. saatlerde bakılan İMA düzeylerinde anlamlı yükselme saptanmıştır.

Mezenter arter iskemisi olan hastalarda da istatistiksel olarak anlamlı İMA yüksekliği saptanmıştır. Hayvan deneylerinde de mezenter iskemisindeki yükseklik desteklenmiştir (158, 159).

İMA, akut strok'ta erken tanı biyomarkerı olarak kullanılabilir. Nörolojik semptom ile başvuran, 118 hastayı içeren bir çalışmada 24 saatlik takipte beyin enfarktı geçiren 84'ünün serum İMA düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği görülmüştür (160).

Bir çalışmada diyabetik hastalarda İMA yüksek bulunmuştur. Kan şekeri yüksek seyredenlerde İMA düzeyi, kan şekerleri regüle olanlara göre daha yüksek saptanmıştır. HbA1c ve İMA arasında da korelasyon bulunmuştur (161).Tip 2 DM'u olan hastalarda tokluk kan şekeri, glikolize albumin, trigliserit, kreatinin, hs-CRP ile İMA yüksekliği ile korelasyon saptanmıştır. Başka bir çalışmada total kolesterol, LDL, ox-LDL ve İMA arasında da korelasyon olduğu belirtilmiştir. Hiperglisemi, hiperlipidemi ve enflamasyonun oksidatif stresi arttırdığı ve kronik hipoksinin albumini modifiye edip kobalt bağlama kapasitesini azalttığı ve sonuç olarak serum İMA düzeyini arttırdığı düşünülmüştür (162).

Sağlıklı gebeler ile kıyaslandığında preeklampsili gebelerde tüm süreçte hem İMA hem de İMA/alb anlamlı yüksek bulunmuştur (163). 1. trimestr median İMA düzeyleri sonrasında preeklampsi gelişen gebelerde

daha yüksek saptanmıştır. İMA'daki bu yükselmenin yüksek intrauterin hipoksi ile ilgili olduğu düşünülmüştür (164).

Aran T. ve ark (165) over torsiyonu olan hastalardaki İMA yüksekliğinin göstermiştir. Türedi S ve ark. (166) ise karbonmonoksit zehirlenmesi olan hastalarda İMA'nın yükseldiğini görmüştür.

Son dönem böbrek yetersizliğinde İMA'nın artışı ve artışın mortalite ile ilişkili olduğu Sharma R. ve ark.(167) tarafından gösterilmiştir. Türedi S ve ark (168) yaptığı bir çalışmada da hemodializ tedavisi olan ESRD'li hastalarda hem predializ hem de post dializ serum İMA düzeylerinin kontrol grubu ile kıyaslandığında belirgin yüksek olduğu saptanmıştır.

İMA, son dönem böbrek yetmezliğine bağlı anemi (169), sistemik skleroz (170), endometriozis gibi intrauterin patolojiler (171), prostat hiperplazisi ve kanseri (172), derin ven trombozu-arteryel tıkanıklık gibi periferik vasküler hastalıklar (173), intrakranial ve subaraknoidal kanama, iskemik stroke gibi serebrovasküler hastalıklar (174) ve obezite de (175) yüksek saptanmıştır.

Biz de bu çalışmamızda polikistik böbrek hastalarında iskemi markerı olarak İMA'nın önemini ve renal fonksiyonlar ile İMA arasındaki ilişkiyi saptamayı hedefledik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun **11 Ocak 2011 tarih ve 2011-2/18** no'lu kararı ile usul ve esas yönünden uygun görüldü ve "Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalarında İskemi Modifiye Albuminin Renal Fonksiyon İle İlişkisi" konulu tez olarak başlatıldı. Çalışmaya Ocak 2011–Ocak 2012 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'na başvuran, ODPBH tanısı olan 50 hasta ve 2 kontrol grubu dahil edildi.

Çalışmaya alınan otozomal dominant polikistik böbrekli 50 hasta 6 ay süre ile takibe alındı. Sağlıklı kontrol grubu olarak UÜTF genel dahiliye polikliniğine başvuran ve herhangi bir sağlık sorunu saptanmamış 50 gönüllü alındı. Bir diğer kontrol grubu da, nefroloji polikliniğine başvuran hipertansiyon tanısı olup tedavi alan ve almayan toplam 35 hastadan oluşturuldu.

Çalışma grubu hasta seçiminde aşağıdaki kriterler kullanıldı.

### **Araştırmaya alınma (kabul edilme) kriterleri:**

#### **ODPBH olan grup için:**

1. 18 yaşından büyük olmak
2. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı tanısı olmak
3. Son dönem böbrek yetmezliği olmamak
4. Akut böbrek yetmezliği olmamak

#### **Hipertansiyonu olan grup için:**

1. Hipertansiyon nedeniyle takip edilmek
2. Ek sistemik hastalığı olmamak
3. Herhangi bir böbrek hastalığı olmamak
4. Tetkiklerinde proteinüri,üre,kreatinin yüksekliği saptanmaması

#### **Sağlıklı kontrol grubu için:**

1. 18 yaşını doldurmuş olmak
2. Sistemik hastalığı olmamak

**Araştırmaya alınmama (hariç tutulma) kriterleri:**

1. 18 yaş altı olmak
2. Karaciğer yetmezliği
3. Akut koroner sendrom
4. Kardiyopulmoner arrest
5. Malignite
6. Akut enfeksiyon

ODPBH tanısı olan 50 hastanın anamnezi alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Aile öyküsü, hastalığın süresi, eşlik eden hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı varlığı, sigara kullanımı, kullandığı ilaçlar sorgulandı. Hastalardan kan üre azotu, serum kreatinin, serum albümin ,serum total kolesterol, LDL, trigliserit (TG), hematolojik tetkikler ve idrar analizi yapıldı. Spot idrarda mikroalbumin ve kreatinin ölçülerek, mikroalbumin / kreatinin (Ma/Cr) formülü ile günlük albuminüri miktarı araştırıldı. Glomeruler filtrasyon hızı (GFR) MDRD formülü ile hesaplandı. Serum İMA çalışılmak üzere kan örneği alındı. Hasta grubu 6 ay sonra aynı parametreler çalışılmak üzere kontrole çağrıldı.

Sağlıklı kontrol grubu ve hipertansiyonu olan gruptan da serum kan üre azotu, serum kreatinin ,spot idrarda mikroalbumin ve kreatinin çalışıldı. MDRD formülü ile GFR hesaplandı. Serum İMA çalışılmak üzere kan örneği alındı. Her iki grup da ek hastalıklar ve kullandığı ilaçlar açısından sorgulandı.

Her üç gruptan serum İMA çalışılmak üzere alınan kan örnekleri -80°C'de saklandı. Serum elde etmek için antikoagülansız vaküeynerli tüpler kullanıldı. İMA seviyelerini belirlemek için albumin kobalt bağlama testinden faydalanıldı, albumine kobaltın azalan bağlanma kapasitesi, hızlı ve kolometrik tayin metoduyla değerlendirildi. 200 µl hasta serumuna 1 g/l kobalt klorür çözeltisinden 50 µl eklendi, karıştırıldı ve oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi. Daha sonra 1,5 g/l DTT çözeltisinden 50 µl eklendi ve karıştırıldı. Sonra oda sıcaklığında 2 dakika inkübe edildi. % 0,9 g/l NaCl çözeltisinden 1 ml eklendi. Numune körleri de benzer şekilde DTT

eklenmeden hazırlandı. Test karışımlarının absorbanları 470 nm'de okundu. Her hastanın IMA ve albümine göre düzeltilmiş D-IMA düzeyleri  $[D-IMA = IMA \times (Albumin / Grubun\ Albumin\ Ortancası)]$  formülü ile hesaplanarak, ABSU (absorbans birimi) olarak verildi.

## Yöntem

Hasta ve kontrol gruplarından alınan venöz kanlar +4 derecede 3000 rpm de 10 dakika santrifuj edildikten sonra elde edilen serumlar tüplere konularak analiz gününe kadar derin dondurucuda -80 derecede muhafaza edildi.

IMA düzeylerinin ölçümünde Sigma ve Merck marka analitik saflıkta kimyasal maddeler, spektrofotometre (Shumadzu U.V. Visible 1601), hassas tartı (OHAUS analytical plus), santrifuj (Sanyo Mistral 2000 R ve Hettich Rotofix 32), karıştırıcı (Vorteks) (Elektro-mag SPEED M16), değişik ölçülerde otomatik pipetler (Eppendorf), cam pipetler, balon joleler, mezür, polistren tüpler ve beherler kullanıldı. Analiz aşamasında günde 150 örnek çalışıldı.

Çalışmalarda kullanılan çözeltiler tridistile su ile hazırlandı. Dayanıklılık süresi sınırlı olan çözeltiler her çalışmadan önce taze olarak hazırlandı.

Çalışmalarda kullanılan tüm camlı malzemeler deiyonize su ile yıkandıktan sonra 1 gün boyunca %20'lik HNO<sub>3</sub> içerisinde bekletildi ve sonrasında deiyonize su ile yıkanarak tekrar kullanıldı.

Albumin düzeyi ise ARCHITECT C 16000 (Abbott) otoanalizör cihazında Bromcresol Green (BCG) metodu ile spektrofotometrik olarak ölçüldü.

İdrarda mikroalbumin İmmulite 2000 cihazında Chemiluminescent İmmunassay yöntemi ile çalışıldı.

Serum üre, kreatinin, total kolesterol, trigliserit, HDL-K, LDL-K ARCHITECT C 16000 (Abbott) otoanalizör cihazında çalışıldı. Üre enzimatik, spektrofotometrik, kinetik yöntemle, kreatinin spektrofotometrik, kinetik, renk testi yöntemiyle, total kolesterol spektrofotometrik, enzimatik, endpoint

yöntemiyle, trigliserit spektrofotometrik,enzimatik, endpoint yöntemiyle, HDL-K, spektrofotometrik, end point yöntemiyle, LDL-K Friedwild formulu (Tg<400 iken) ve direk olarak ( TG > 400 iken) spektrofotometrik, enzimatik , endpoint yöntemiyle çalışıldı.

### **İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler SPSS 13.0 for Windows istatistiksel analiz paket programında yapılmıştır. Betimleyici değerler olarak n, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler verilmiştir. Verilerin normal dağılıp dağılıma uyup uymadığı Shapiro Wilks testiyle test edilmiştir. Normal dağılıma uyan değişkenler için bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında t-testi, bağımlı iki grubun karşılaştırılmasında eşleştirilmiş örneklem t-testi; normal dağılıma uymayan değişkenler için, bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney –U testi, bağımlı iki grubun karşılaştırılmasında ise Wilcoxon testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $\alpha=0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

### Cinsiyet

ODPBH'nın % 54'ü (n=27) kadın ,% 46'sı (n=23) erkekti. Hipertansiyonu olan grubun %45,7'si (n=16) kadın, %54,3'ü (n=19) erkekti. Sağlıklı kontrol grubunun ise % 52'si (n=26) kadın, %48'i (n=24) erkek idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu. (p>0,05)

### Yaş

ODPBH'nın yaşları 19 ile 78 arasında değişmekte idi. Ortalama yaş ise 43,8±14,3 idi. Hipertansiyonu olan grubun yaşları 24 ile 70 arasında değişirken ortalama yaş 43,9±12,4 idi. Sağlıklı kontrol grubunda yaş 21 ile 73 arasında değişirken yaş ortalaması 34,8±10,2 olarak saptandı. ODPBH ile hipertansiyonu olan gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark bulunmazken ,sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması diğerlerinden daha düşük bulundu.

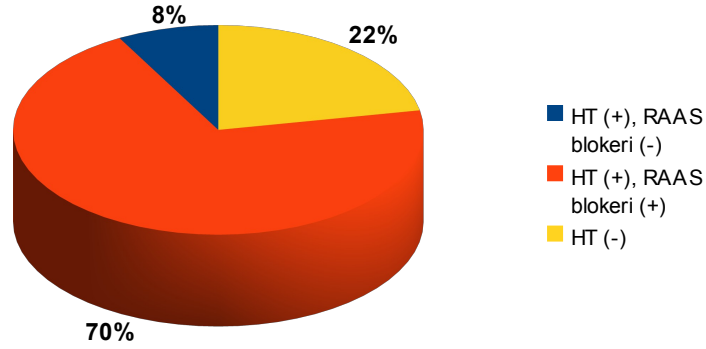
### Eşlik Eden Hastalıklar

Polikistik böbrek hastalarının % 78' inde (n=39) hipertansiyon (HT), %8'inde (n=4) diyabet mevcuttu. Hastaların %10' una (n=5) daha önce renal transplantasyon yapılmıştı. Son dönem böbrek yetmezliği olan hasta yoktu.

### Kullanılan İlaçlar

Polikistik böbrek hastalarının % 78'inde (n=39) hipertansiyon olup, hipertansiflerin tamamı antihipertansif ilaç kullanmakta idi. Tedavi alanların %89,7'si tek başına veya diğer antihipertansiflerle kombine olarak RAAS

blokeri alırken, %10,3'ü RAAS blokeri dışında antihipertansif kullanmakta idi. Hastaların toplamda %70'i RAAS blokeri almakta idi (Şekil-8).



**Şekil-8:** ODPBH'da hipertansiyonu olan/olmayan ve RAAS blokeri kullanan/kullanmayanların yüzdesi

**HT:** Hipertansiyon, **RAAS:** Renin anjiyotensin aldosteron sistem, **ODPBH:** Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı

**Tablo-9:** ODPBH'larının kullandığı antihipertansif ilaçlar

İlaçlar	n=sayı	%=yüzde
<b>ACEi</b>	n=9	%23,07
<b>ARB</b>	n=5	%12,8
<b>ACEi+diüretik</b>	n=4	%10,25
<b>ARB+diüretik</b>	n=3	%7,69
<b>ACEi+KKB</b>	n=3	%7,69
<b>ARB+KKB</b>	n=3	%7,69
<b>ACEi+BB</b>	n=2	%5,12
<b>ARB+BB</b>	n=1	%2,56
<b>ACEi+KKB+diüretik</b>	n=1	%2,56
<b>ACEi+BB+diüretik</b>	n=1	%2,56
<b>ACEi+KKB+ABB</b>	n=1	%2,56
<b>ACEi+KKB+ABB+diüretik</b>	n=2	%5,12
<b>TOPLAM</b>	n=35	%89,7
<b>KKB</b>	n=2	%5,12
<b>KKB+ABB</b>	n=2	%5,12

**ODPBH:** Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, **ACEi:** Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü, **ARB:** Aldosteron reseptör blokeri, **BB:** Beta bloker, **KKB:** Kalsiyum kanal blokeri, **ABB:** Alfa beta bloker



**Tablo-10:** Hipertansiyonlu grupta kullanılan antihipertansif ilaçlar

İlaçlar	n=sayı	%=yüzde
<b>ACEi</b>	n=5	%20
<b>ARB</b>	n=3	%12
<b>ACEi+diüretik</b>	n=5	%20
<b>ARB+diüretik</b>	n=2	%8
<b>ACEi+KKB</b>	n=1	%4
<b>ARB+KKB</b>	n=2	%8
<b>ACEi+BB</b>	n=2	%8
<b>ARB+BB</b>	n=1	%4
<b>ACEi+KKB+diüretik</b>	n=3	%12
<b>ACEi+BB+diüretik</b>	n=1	%4

**ACEi:** Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü, **ARB:** Aldosteron reseptör blokeri, **BB:** Beta bloker, **KKB:** Kalsiyum kanal blokeri, **ABB:** Alfa beta bloker

Hipertansiyonu olan grupta hastaların %71,4'ü (n=25) antihipertansif ilaç kullanırken, %28,6 'sı tedavisiz izlenmekte idi. Antihipertansif ilaç kullananların tamamı tek başına veya diğer antihipertansiflerle kombine olarak RAAS blokeri almakta idi. (Tablo-10)

### Laboratuvar

ODPBH'larının, hipertansiyonu olan hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun bazal laboratuvar değerleri tablolarda belirtilmiştir (Tablo 11-13)

**Tablo-11:** Hipertansiyon grubunun bazal laboratuvar değerleri

Parametre	Minimum	Maximum	Ort±SD
<b>Serum üre (mg/dl)</b>	13	46	28±8,4
<b>Serum kreatinin (mg/dl)</b>	0,5	1,0	0,71±0,09
<b>GFR (ml/dak/1,73m<sup>2</sup>)</b>	76	139	108,2±17,4
<b>Serum albumin (g/dl)</b>	4	5	4,4±0,21
<b>Serum İMA (ABSU)</b>	0,04	0,51	0,27±0,1
<b>Spot idrar Ma/cr(mg/g)</b>	3	24	8,5±5,1

**GFR:**Glomeruler filtrasyon hızı, **İMA:** İskemi modifiye albumin, **Ma/cr:** Mikroalbumin/kreatinin

**Tablo-12:** ODBPH'larının bazal laboratuvar değerleri

<b>Parametre</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Ort±SD</b>
<b>Serum üre (mg/dl)</b>	17	106	36,9±16,1
<b>Serum kreatinin (mg/dl)</b>	0,6	2,3	1,02±0,44
<b>GFR (ml/dak/1,73m<sup>2</sup>)</b>	22	142,5	84,8±31
<b>Serum albumin (g/dl)</b>	3,4	5,4	4,25±0,31
<b>Serum İMA (ABSU)</b>	0,17	0,80	0,43±0,15
<b>Spot idrar Ma/Cr (mg/g)</b>	4	1150	130,3±248,4
<b>Serum T-kolesterol (mg/dl)</b>	130	297	191±34,6
<b>Serum LDL (mg/dl)</b>	54	279	120,3±37,1
<b>Serum TG(mg/dl)</b>	31	511	139,6±86,5
<b>Serum HDL(mg/dl)</b>	27	91	46±12,6

**ODPBH:** Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, **GFR:**Glomeruler filtrasyon hızı, **İMA:** İskemi modifiye albumin, **Ma/cr:** Mikroalbumin/kreatinin

**Tablo-13:** Sağlıklı kontrol grubunun bazal laboratuvar değerleri

<b>Parametre</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Ort±SD</b>
<b>Serum üre (mg/dl)</b>	12	46	26,6±7,5
<b>Serum kreatinin (mg/dl)</b>	0,5	1,1	0,71±0,11
<b>GFR (ml/dak/1,73m<sup>2</sup>)</b>	82	137	111,2±16,3
<b>Serum albumin (g/dl)</b>	3,9	5	4,4±0,23
<b>Serum İMA (ABSU)</b>	0,23	0,84	0,48±0,11
<b>Spot idrar Ma/cr (mg/g)</b>	3	368	19,1±52,8

**GFR:**Glomeruler filtrasyon hızı, **İMA:** İskemi modifiye albumin, **Ma/cr:** Mikroalbumin/kreatinin

## Grupların Karşılaştırılması

ODPBH ile hipertansiyonu olanlar kıyaslandığında yaş açısından anlamlı fark bulunmazken, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması diğer gruplara göre anlamlı düşük bulundu ( $p<0,001$ ). Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında fark yoktu. ( $p>0,05$ ). Gruplar arasında serum üre, serum kreatinin, serum albumin, serum İMA, spot idrar Ma/cr ve GFR açısından anlamlı fark saptandı. (Her biri için  $p<0,001$ )

### ODPBH ve HT'u Olan Hastaların Karşılaştırılması

ODPBH olan hasta grubu ile hipertansiyonu olan hasta grubu kıyaslandığında yaş ve cinsiyet açısından fark izlenmedi. İki grup arasında serum üre, kreatinin, albumin, İMA, idrar Ma/cr ve GFR açısından anlamlı fark saptandı. ODPBH olan grupta, hipertansiyonu olan grup ile karşılaştırıldığında serum üre, kreatinin ve İMA düzeyi ile idrar Ma/cr daha yüksek, serum albumin ve GFR değeri anlamlı düşük bulundu (Tablo-14)

**Tablo-14:** ODPBH ve HT'u olan hastaların karşılaştırılması

	<b>ODPBH</b> (n: 50, ort±SD)	<b>HT</b> (n: 35, ort±SD)	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	43,8±14,3	43,9±12,4	0,961
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	27/23	16/19	0,815
<b>Serum üre (mg/dl)</b>	36,9±16,1	28±8,4	<b>0,006*</b>
<b>Serum kreatinin (mg/dl)</b>	1,02±0,44	0,71±0,09	<b>&lt;0,001*</b>
<b>GFR (ml/dak/1,73m<sup>2</sup>)</b>	84,8±31	108,2±17,4	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Serum albumin (g/dl)</b>	4,25±0,31	4,4±0,21	<b>0,001*</b>
<b>Serum İMA (ABSU)</b>	0,43±0,15	0,27±0,1	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Spot idrar Ma/cr</b>	130,3±248,4	8,5±5,1	<b>&lt;0,001*</b>

**ODPBH:** Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, **HT:** Hipertansiyon, **GFR:** Glomeruler filtrasyon hızı, **İMA:** İskemi modifiye albumin, **Ma/cr:** Mikroalbumin/kreatinin, **K:** Kadın, **E:** Erkek

### ODPBH ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

ODPBH olan hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu kıyaslandığında yaş açısından anlamlı fark bulundu. Cinsiyet açısından fark saptanmadı. İki grup arasında serum üre, kreatinin, albumin, İMA ,spot idrar Ma/cr ve GFR açısından anlamlı fark saptandı. ODPBH olanlarda serum üre, kreatinin ve idrar Ma/cr düzeyi anlamlı yüksek bulundu. Serum albumin ve İMA ile GFR anlamlı düşük bulundu. Beklenenin aksine sağlıklı kontrol grubunda serum İMA düzeyi daha yüksekti (Tablo-15)

**Tablo-15:** ODPBH ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılması

	<b>ODPBH</b> (n: 50, ort±SD)	<b>SAĞLIKLI KONTROL</b> (n: 50, ort±SD)	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	43,8±14,3	34,8±10,2	<b>0,001</b>
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	27/23	26/24	0,815
<b>Serum üre (mg/dl)</b>	36,9±16,1	26,6±7,5	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Serum kreatinin (mg/dl)</b>	1,02±0,44	0,71±0,11	<b>&lt;0,001*</b>
<b>GFR (ml/dak/1,73m<sup>2</sup>)</b>	84,8±31	111,2±16,3	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Serum albumin (g/dl)</b>	4,25±0,31	4,4±0,23	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Serum İMA (ABSU)</b>	0,43±0,15	0,48±0,11	<b>0,039*</b>
<b>Spot idrar Ma/cr</b>	130,3±248,4	19,1±52,8	<b>&lt;0,001*</b>

**ODPBH:** Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, **GFR:**Glomeruler filtrasyon hızı, **İMA:** İskemi modifiye albumin, **Ma/cr:** Mikroalbumin/kreatinin, **K:** Kadın, **E:** Erkek

### HT'u Olan Grup İle Sağlıklı Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

Hipertansiyonu olan grup ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında yalnızca yaş ve serum İMA düzeyi açısından anlamlı fark saptandı. Diğer parametreler arasında anlamlı fark izlenmedi. Hipertansiyonu olan grupta serum İMA düzeyi belirgin düşük bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa bile hipertansiyonu olan grupta spot idrar Ma/cr daha düşük bulundu (Tablo-16).

**Tablo-16:** HT'u olan grup ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılması

	<b>HT</b> (n: 35, ort±SD)	<b>SAĞLIKLI KONTROL</b> (n: 50, ort±SD)	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	43,9±12,4	34,8±10,2	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	16/19	26/24	0,815
<b>Serum üre (mg/dl)</b>	28±8,4	26,6±7,5	0,552
<b>Serum kreatinin (mg/dl)</b>	0,71±0,09	0,71±0,11	0,694
<b>GFR (ml/dak/1,73m<sup>2</sup>)</b>	108,2±17,4	111,2±16,3	0,396
<b>Serum albumin (g/dl)</b>	4,4±0,21	4,4±0,23	0,867
<b>Serum İMA (ABSU)</b>	0,27±0,1	0,48±0,11	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Spot idrar Ma/cr</b>	8,5±5,1	19,1±52,8	0,509

**HT:**Hipertansiyon, **GFR:**Glomeruler filtrasyon hızı, **İMA:** İskemi modifiye albumin, **Ma/cr:** Mikroalbumin/kreatinin, **K:** Kadın, **E:** Erkek

### **ODPBH 1.ay ve 6.ay Karşılaştırması**

ODPBH'larının 6 aylık takibinde, başlangıç ve 6. ay değerleri karşılaştırıldığında serum üre, kreatinin, albumin ,total kolesterol, LDL, TG, HDL ve GFR ile idrar Ma/cr düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmedi. Yalnızca serum İMA düzeyleri açısından fark saptandı. Serum İMA düzeyi hastaların 6. ayında anlamlı olarak daha düşük bulundu.(p=0,002) (Tablo-17)

ODPBH'larının 6. ayında ve hipertansiyonu olan hastalarda serum İMA düzeyi daha düşük bulundu. Kullanılan RAAS blokerinin her iki grubun ortak noktası olduğu fark edildi. Hipertansiyonu olan grubun %71,4'ü antihipertansif ilaç kullanmakta olup tamamı RAAS blokeri almakta idi. ODPBH'larının 6. ayında ise hastaların toplam %70'inin RAAS blokeri aldığı saptandı. Polikistik böbrekli hastaların 6. aylarındaki tedavi 1. aylarından farklı idi. Hastaların 6'sı 1. aya göre daha yüksek dozda RAAS blokeri alırken, daha önce RAAS blokeri almayan 15'ine RAAS blokeri eklenmişti.

**Tablo-17:** ODPBH 1.ay ve 6.ay karşılaştırması

Parametre	1.ay (ort±SD)	6.ay (ort±SD)	p
Serum üre (mg/dl)	36,9±16,1	36±13,5	0,641
Serum kreatinin (mg/dl)	1,02±0,44	1,06±0,5	0,07
GFR (ml/dak/1,73m <sup>2</sup> )	84,84±31	83,81±30,9	0,473
Serum albumin (g/dl)	4,27±0,34	4,25±0,2	0,811
Serum İMA (ABSU)	0,43±0,15	0,35±0,14	<b>0,002*</b>
Spot idrar Ma/cr (mg/g)	130±248	117,7±189	0,824
Serum T-kolesterol (mg/dl)	191,34±34,6	196,16±33,6	0,210
Serum LDL (mg/dl)	120,3±37,1	121,3±28,7	0,295
Serum TG(mg/dl)	139,6±86,5	136,6±75,5	0,231
Serum HDL(mg/dl)	46±12,6	47,4±10,6	0,127

**ODPBH:** Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, **GFR:**Glomeruler filtrasyon hızı, **İMA:** İskemi modifiye albumin, **Ma/cr:** Mikroalbumin/kreatinin,

ODPBH ve hipertansiyonu olan grupta hastalar RAAS blokeri alan ve almayan şeklinde sınıflandırılıp serum İMA düzeyi açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptandı. RAAS blokeri alanlarda serum İMA düzeyi anlamlı olarak düşük bulundu. (p=0,004) (Tablo-18)

**Tablo-18:** RAAS blokeri alan ve almayanların serum İMA düzeyi açısından karşılaştırılması

	Ort ± SD
<b>RAAS blokeri alan</b>	0,23±0,09
<b>RAAS blokeri almayan</b>	0,35±0,11

**RAAS:** Renin anjiyotensin aldosteron sistem

1. ve 6.ay serum İMA düzeyi ile serum üre, kreatinin, albumin, total kolesterol, LDL, HDL düzeyleri ile GFR arasında korelasyon saptanmadı. 1. ay serum İMA düzeyi ile idrar Ma/cr arasında pozitif yönde korelasyon vardı. 6. ay serum İMA düzeyi ile TG arasında negatif yönde korelasyon saptandı (Tablo-19)

**Tablo-19:** 6 aylık takipte İMA ile diğer parametreler arasındaki korelasyon sonuçları

	<b>1.ay</b>	<b>6.ay</b>
<b>Serum üre (mg/dl)</b>	r= 0,05 p=0,730	r= -0,69 p=0,634
<b>Serum Kreatinin (mg/dl)</b>	r=0,42 p=0,770	r= -0,227 p=0,113
<b>Serum albumin (g/dl)</b>	r=0,272 p=0,056	r=0,005 p=0,973
<b>GFR (ml/dak/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	r=-123 p=0,394	r=0,163 p=0,259
<b>Spot idrar Ma/cr (mg/g)</b>	r=365 <b>p=0,009*</b>	r=0,18 p=0,9
<b>Serum T. kolesterol (mg/dl)</b>	r=0,03 p=0,984	r=0,98 p=0,498
<b>Serum LDL (mg/dl)</b>	r=0,075 p=0,605	r=0,265 p=0,063
<b>Serum TG (mg/dl)</b>	r=-0,023 p=0,873	<b>r=-0,403</b> <b>p=0,004*</b>
<b>Serum HDL (mg/dl)</b>	r=0,113 p=0,433	r=0,169 p=0,239

**GFR:**Glomeruler filtrasyon hızı, **İMA:** İskemi modifiye albumin, **Ma/cr:** Mikroalbumin/kreatinin,

## TARTIŞMA VE SONUÇ

ODPBH dünyada olduğu gibi, ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur. Toplumda en sık görölen hereditör renal kistik hastalıktır. Bu nedenle, ülkemizde ODPBH ile ilgili sorunların araştırılmasının ve bu konuda bilimsel çalışmalar yapılmasının büyük önemi vardır.

Böbrek hastalıklarının patogeneğinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Polikistik böbrek hastalarında da patogeneindeki etkisi yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

Biz bu çalışmamızda, iskemi markerı olan İMA düzeyinin, polikistik böbrek hastalarında renal fonksiyonlardaki bozulma ile korelasyon gösterip göstermediğini saptamayı amaçladık.

ODPBH'da oksidatif stresin ve buna bağlı olarak oksidatif stres markerlarının arttığını gösteren birçok çalışma vardır. Polikistik böbrek hastalarında iskeminin önemini gösteren ve renal kan akımının MR ile ölçümünün yapıldığı bir çalışmada (100), hastalığın oldukça erken döneminde renal kan akımının azaldığı, küçük arter ve arteriol sayısının azaldığı, intima mediada kalınlaşma olduğu, küçük arterlerde ve arteriollerde duvar/lümen oranında artma olduğu gösterilmiştir. ODPKBH'nda glomerüler hipertrofi ve segmental glomeruloskleroz olmaksızın, ciddi nefroangioskleroz ve global glomerulosklerozun varlığı, ODPKBH'nda, kronik böbrek yetersizliğinin ilerlemesinde iskeminin önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

ODPBH'da enflamasyon, oksidatif stres ve insülin direnci ile ilgili yapılan bir çalışmada oksidatif stres markerı olarak 8-epi-PGF(2 $\alpha$ ) daha yüksek ve süperoksit dismutaz daha düşük bulunmuştur (176).

Böbrek fonksiyonları normal olan ODPBH'larını içeren bir başka çalışmada da nitrik oksit sentaz inhibitör markerı olan asimetrik dimetilarginin (ADMA) yüksek ve bir lipid peroksidasyon ürününün düşük olduğu gözlenmiştir. (177)



Farelerde yapılan bir başka çalışmada ise polikistik böbrekli olanlarda hem-oksijenazın arttığı, antioksidan enzimlerin (glutatyon peroksidaz...) azaldığı saptanmıştır (178).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda İMA, oksidatif stres belirteci olarak kullanılmış ve değerli bir oksidatif stres belirteci olarak yorumlanmıştır. Fakat literatürde polikistik böbrek hastalarında İMA ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

İMA ilk olarak akut koroner sendromlarda miyokardiyal iskemi tanısında acil servislerde kullanılabileceği konusunda onay almıştır. Özellikle kardiyak nekroz gelişiminden önce iskeminin varlığını tespit etmede başarılı bulunmuştur (145). Daha sonra birçok iskemik süreçte üzerinde çalışılmış, pulmoner emboli ,son dönem böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, malignite, periferik arter hastalığı, dislipidemi, ciddi enfeksiyonlar ,aşırı travma, mesenter arter iskemisi gibi durumlarda da yüksek saptanmıştır.

Sharma ve ark.(167) , İMA'nın ESRD'li hastalarda artabildiği ve İMA konsantrasyonunun, bu hastaların prognozunun takibinde yardımcı olabileceğini bildirmiştir . Türedi S. ve ark. (168) yaptığı başka bir çalışmada da hemodializ tedavisi olan ESRD'li hastalarda hem predializ hem de post dializ serum İMA düzeylerinin kontrol grubu ile kıyaslandığında belirgin yüksek olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ESRD'li hastalar çalışmaya dahil edilmemiş ve hastaların takiplerinde ESRD'e giren hasta olmamıştır.

Bizim çalışmamızda olgular ODPBH olan, hipertansiyonu olan ve sağlıklı kontrol grubu olarak 3 gruba ayrılmış ve serum İMA düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. ODPBH olanlar ise 6 aylık takibe alınıp, renal fonksiyonlar ile serum İMA düzeyi arasındaki ilişki açısından değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Çalışmamızda serum İMA düzeyi sağlıklı kontrol grubunda en yüksek saptanırken, hipertansiyonu olan grupta ise en düşük düzeyde saptanmıştır.

ODPBH'larının 6. ayında ise 1.aydan daha düşük İMA düzeyi izlenmiştir

ODPBH'larının 6 aylık takibinde 1. ve 6. ay arasında üre, kreatinin, albumin, spot idrar Ma/cr, GFR, T. kolesterol, LDL, TG, HDL düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmazken, serum İMA düzeyleri arasında anlamlı

fark bulunmuş ve 6. ay İMA değeri daha düşük saptanmıştır. 1. ve 6. ay arasındaki tek farkın hastaların aldığı tedavi olduğu fark edilmiştir. Hastaların 1. ayında 15'ine RAAS blokeri eklenirken, 6'sının RAAS bloker dozu artırılmıştır. 6. ayda toplam %70'i RAAS blokeri kullanmıştır. Serum İMA düzeyindeki düşüşün kullanılan RAAS blokerleri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Hipertansiyonu olan gruptaki hastalara bakıldığında %71,4'ünün RAAS blokeri kullandığı görülmüştür. Bu da, daha düşük İMA düzeyinin RAAS blokeri kullanımı ile ilişkili olabileceği düşüncesini desteklemiştir.

Gruplar kendi aralarında karşılaştırılmıştır. ODPBH olan grupta, hipertansiyonu olan grup ile karşılaştırıldığında serum üre, kreatinin ve İMA düzeyi ile idrar Ma/cr daha yüksek, serum albumin ve GFR değeri anlamlı düşük bulunmuştur. Hipertansiyonu olan grupta serum İMA düzeyi daha düşük saptanmıştır.

ODPBH olanlar sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında ise, ODPBH olanlarda serum üre, kreatinin ve idrar Ma/cr düzeyi anlamlı yüksek iken serum albumin ve İMA ile GFR anlamlı düşük bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubunda serum İMA düzeyi daha yüksek saptanmıştır.

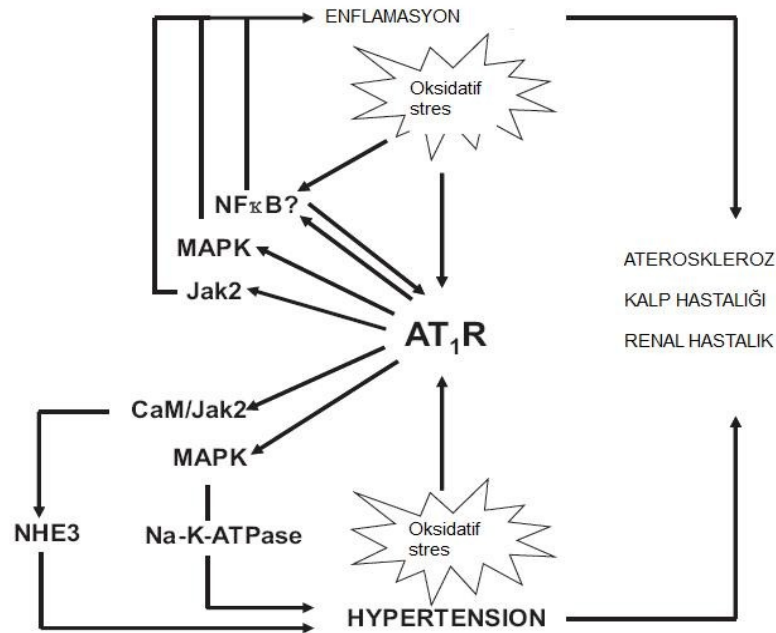
Sağlıklı kontrol grubu hipertansiyonu olan grup ile kıyaslandığında ise her iki grupta serum üre, kreatinin, albumin, idrar Ma/cr ve GFR açısından fark olmamasına rağmen hipertansiyonu olan grupta serum İMA düzeyi daha düşük izlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa bile hipertansiyonu olan grupta idrar Ma/cr oranı daha düşük saptanmıştır.

ODPBH olanlara eklenen veya dozu artırılan RAAS blokerleri sonrasında 6. ay serum İMA değerinin daha da düşük saptanması ve ayrıca %71,4'ü RAAS blokeri kullanan hipertansiyonlu grupta serum İMA düzeyinin hepsinden düşük bulunması RAAS blokerlerinin etkisini desteklemektedir.

Hastalar RAAS blokeri kullanan ve kullanmayanlar şeklinde sınıflandırıldıklarında ise yine bunu destekleyecek şekilde RAAS blokeri kullananların serum İMA düzeyi anlamlı düşük bulunmuştur. RAAS blokeri alanlarda serum İMA ortalama  $0,23 \pm 0,09$  ABSU iken, almayanlarda  $0,35 \pm 0,11$  ABSU saptanmıştır. ( $p=0,004$ )

RAAS blokeri kullananlarda daha düşük İMA düzeyi saptanması, oksidatif stresin azalmasına bağlanmıştır. Birçok çalışmada oksidatif stresin renin anjiyotensin sistemini aktive eden bir faktör olduğu ve RAAS blokajının oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir (179-184).

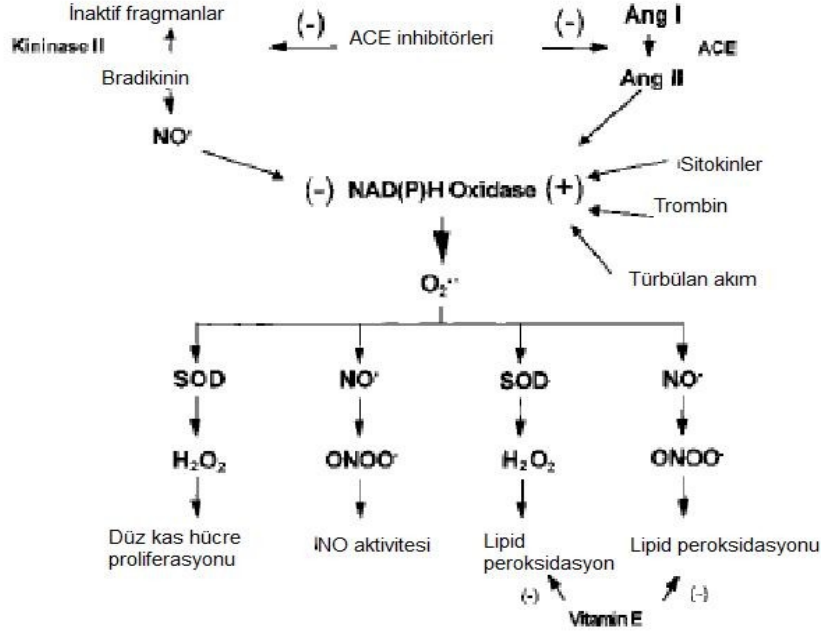
James EA. ve ark. (179) ile Banday AA. ve ark. (180) yaptıkları çalışmalarda Anjiyotensin II 'nin AT1 reseptörleri üzerinden stimülasyonunun mesengial hücrelerde süperoksit anyonları oluşturduğu görülmüştür. NfκB'in de oksidatif stres ile uyarılıp AT1 reseptörlerini aktive ettiği düşünülmüştür (181) Sonuç olarak bunlara bağlı hipertansiyon ve oluşan enflamasyona bağlı ateroskleroz, kalp ve renal hastalık oluştuğu gösterilmiştir. (Şekil-9)



**Şekil-9:** Renin anjiyotensin sistemi ve oksidatif stres arasındaki ilişki (182)

Münzel T. ve ark. (182) yaptıkları bir çalışmada ACE inhibitörlerinin vasküler oksidatif stresi azaltmadaki önemini göstermişlerdir. Lokal veya sistemik olarak renin anjiyotensin sistemi aktive olduğunda süperoksit ürünlerin arttığı deneysel ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir. NADPH oksidaz aktivasyonu, süperoksit radikallerin oluşumunda rol oynayan temel faktördür (182, 183). ACE inhibitörlerinin, NADPH oluşumunu ve buna

bağlı serbest oksijen radikallerinin oluşumunu engellediği gözlemlenmiştir. (183, 184) (Şekil-10).



**Şekil-10:** ACE inhibitörleri ve oksidatif stres arasındaki ilişki

Tüm bu çalışmalarla RAAS blokerlerinin oksidatif stresi azaltmadaki etkisi gösterilmiştir. Bizim çalışmamız da bu sonucu desteklemektedir. Çalışmamızda RAAS blokeri kullananlarda İMA düzeyindeki düşüş ve RAAS blokeri kullanımı olmayan sağlıklı kontrol grubunda daha yüksek İMA düzeyi saptanması buna bağlanmıştır.

RAAS oksidatif stres üzerine çok etkili bir faktör olsa da polikistik böbrek hastalığının kendisinin de oksidatif stres üzerine etkili olduğu düşünülmektedir. RAAS kullanım yüzdesi açısından eşit dağılım gösteren ODPBH ve hipertansiyonlu grup kıyaslandığında, ODPBH'larında her koşulda serum İMA düzeyi daha yüksek bulunmuştur. ODPBH'larının hem 1. ay hem de 6. ay İMA düzeyi hipertansiyonlu gruptan daha yüksektir. Bu da polikistik böbreğin de oksidatif stres ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Polikistik böbrek hastalarının 6 aylık takibinde renal fonksiyonlarda anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Renal fonksiyonların İMA ile korelasyonuna bakıldığında serum üre, kreatinin, GFR ve spot idrar Ma/cr ile İMA arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu da hastaların takip süresinin kısa olmasına bağlanmıştır.

ODPBH'larının 6. ayında serum İMA düzeyinin daha düşük bulunmasının bir diğer nedeni, istatistiksel olarak ilişkili bulunmasa da proteinürisi olan hasta sayısının daha az olması olarak düşünölmüştür. 6 aylık takipte normoalbuminürik olan hasta sayısında artış olmuş ve mikroalbuminürisi olan hastaların sayısında ise azalma olmuştur. 1.ayda aşikar proteinürisi olan 6 hasta varken 6.ayda ek olarak sadece 1 kişide aşikar proteinüri gelişmiştir.

Çoğunluğun spot idrar Ma/cr düzeyinin azalmasının hastalara başlangıçta başlanan veya dozu artırılan antihipertansif tedavilerin antiproteinürik etkilerine bağlanmıştır. 6. ay serum İMA düzeylerindeki azalmanın hem spot idrar Ma/cr düzeyindeki azalmaya hem de kullanılan RAAS blokerlerinin oksidatif stresi azaltmadaki etkilerine bağlı olduğu düşünölmüştür.

Hipertansiyonlu grupta daha yüksek çıkması beklenen spot idrar Ma/cr düzeyi, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hipertansiyonu olanlarda daha düşük bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile RAAS blokerlerinin mikroalbuminüriyi azaltmadaki etkisi burda da görölmüştür.

### **Sonuç olarak;**

Çalışmamızda oksidatif stres markerı olan İMA'nın ODPBH'larındaki düzeyi araştırılırken, RAAS blokeri alan tüm gruplarda daha düşük İMA düzeyi izlenmiş ve oksidatif stresi azaltmada rolü olduğu bilinen RAAS blokajının bu etkisi bizim çalışmamızda da saptanmıştır.

Sağlıklı kontrol grubuna göre ODPBH ve hipertansiyonu olan grupta daha düşük İMA düzeyi saptanmasının, RAAS blokeri kullanımı ile ilişkili olabileceği kuvvetle düşünölmüştür. ODPBH'larının 6. ayında daha düşük

İMA düzeyi saptanması da, 6. ayda daha yüksek doz ve oranda RAAS blokeri kullanılmasına bağlanmıştır.

RAAS kullanım oranı aynı olan ODPBH ve hipertansiyon grubu kıyaslandığında ODPBH olanlarda her koşulda serum İMA düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Bu da bize, RAAS blokeri almamış olsalardı ODPBH'larının serum İMA düzeyinin daha yüksek çıkabileceğini ve polikistik böbrek hastalığının kendisinin de oksidatif stres ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür.

RAAS blokeri kullanımı ile İMA ve mikroalbuminürinin azalması, yani oksidatif stresin azalması ODPBH'larında RAAS blokeri kullanımının renal progresyonu azaltmada etkili bir faktör olduğunu da düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda ODPBH'larının renal fonksiyon azalmasını ve bununla ilişkili İMA düzeyleri değişikliğini saptamak takip süresinin kısalığı nedeniyle mümkün olmamıştır. Bu takibi yapabilmek için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Sungur C. Böbreğin Kistik Hastalıkları. İçinde İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G (editörler). Temel İç Hastalıkları 2.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd.Şti. 2003; 1439-44.
2. Germino GG, Chapman AB. Autosomal dominant polycystic kidney disease. In: Scriver CS, Beaudet AL, Sly WS, (eds). The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease 8<sup>th</sup> edition. MacGraw-Hill, New York 2001:5467-89.
3. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. NEJM 1993;329:332.
4. Wilson PD. Polycystic kidney disease. NEJM 2004;350:151.
5. Grantham JJ. Polycystic kidney disease. In: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (eds) The Principles and Practice of Nephrology 1<sup>st</sup> edition. Hamilton, Ontario, B.C.Decker, 1991;370-3.
6. Avner ED. Renal developmental diseases. Semin Nephrol 1993; 13: 427-35.
7. Brenner BM, Rector FC. Cystic and Developmental Diseases of the Kidney. In: Cowley BD, Gudapaty S, Kraybill AL et al. The Kidney 4<sup>th</sup> edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1991; 1657-70.
8. Torres VE. Polycystic Kidney Disease Autosomal Dominant and Recessive Forms. Annu Rev Med. 2009; 60: 321–37.
9. Ye M, Grantham JJ. The secretion of fluid by renal cysts from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. NEJM 1993;329:310-13.
10. Cheauveau D, Pirson Y, Le Moine A et al. Extrarenal manifestations in autosomal dominant polycystic kidney disease. Adv Nephrol Necker Hosp 1997; 26: 265-89.
11. Daoust MC, Reynolds DM, Bichet DG, Somlo S. Evidence for a third genetic locus for autosomal dominant polycystic kidney disease. Genomics 1995; 25: 733-6.
12. Fick-Brosnahan GM, Ecker T, Schrier RW. Polycystic kidney disease. In: Schrier RW. (eds). Diseases of the Kidney and Urinary Tract 7<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins 2001: 547-88
13. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T (eds). PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membran protein. Science 1996; 272: 1339-42.
14. Reeders ST, Breuning MH, Corney G et al. Two genetic markers closely linked to adult polycystic kidney disease on chromosome 16. BMJ 1986; 292: 851-3.
15. The International Polycystic Kidney Disease Consortium. Polycystic kidney disease: The complete structure of the PKD1 gene and its protein. Cell 1995; 81: 289-98.

16. Peral B, Gamble V, Strong C, et al. Identification of mutations in the duplicated region of the polycystic kidney disease 1 gene (PKD1) by a novel approach. *AJHG* 1997; 60: 1399-410.
17. Rossetti S, Burton S, Strmecki L, et al. The position of the polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene mutation correlates with the severity of renal disease. *JASN*. 2002;13:1230-7.
18. Rossetti S, Chauveau D, Kubly V, et al. Association of mutation position in polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene and development of a vascular phenotype. *Lancet* 2003;361:2196-201.
19. Peters DJM, Spruit L, Saris JJ, et al. Chromosome 4 localization of a second gene for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nature Genet* 1993; 5: 359-62.
20. Bear JC, Parfrey PS, Morgan JM, Martin CJ, Cramer BC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: New information for genetic counseling. *Am J Med Genet* 1992; 43: 548-53.
21. Hayashi T, Mochizuki T, Reynolds DM, et al. Characterization of the exon structure of the polycystic disease 2 gene (PKD2). *Genomics* 1997; 44: 131-6.
22. Hateboer N, Van Dijk MA, Bogdanova N, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet* 1999; 353: 103-7.
23. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *JASN*. 2009; 20: 205-12.
24. The American PKD1 Consortium. Analysis of the genomic sequence for the autosomal polycystic kidney disease gene. *Mol Genet* 1995; 4:575-8.
25. Newby LJ, Streets AJ, Zhao Y, et al. Identification, characterization and localization of a novel kidney polycystin-1-polycystin-2 complex. *J Biol Chem* 2002; 277: 20763-73.
26. Igarashi P, Somlo S. Genetics and a pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2384-98.
27. Cai Y, Maeda Y, Cedzich A, et al. Identification and characterization of polycystin-2, the PKD2 gene product. *J Biol Chem* 1999; 274: 28557-65.
28. Yoder BK, Hou X, Guay-Woodford LM. The Polycystic kidney disease proteins, polycystin-1, polycystin-2, polaris and cystin, are co-localized in renal cilia. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2508-16.
29. Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y, et al. Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nat Genet* 2003; 33: 129-37.
30. William E, Braun MD. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Emerging concepts of pathogenesis and new treatments. *CCJM*: 2009; 2; 97-104.
31. Reeders ST. Multilocus polycystic disease. *Nat Genet* 1992; 1: 235-7
32. Germino GG, Somlo S. A positional cloning approach to inherited renal disease. *Semin Nephrol* 1992; 12: 541-53.
33. Pei Y. A "two hit" model of cystogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease? *Trends Mol Med* 2001; 7: 151-6.



34. A 'two-hit' model of cystogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease? *Trends Mol Med* 2001;7:4.
35. Quian F, Watnick TJ, Onuchic LF, Germino GG. The molecular basic of focal cyst formation in human autosomal dominant polycystic kidney disease type 1. *Cell* 1996; 87: 979-87.
36. Wu G, D'Agati V, Cai Y, et al. Somatic inactivation of PKD2 results in polycystic kidney disease. *Cell* 1998; 93: 177-88.
37. Nadasdy T, Laszik Z, Lajoie G, et al. Proliferative activity of cyst epithelium in human renal cystic diseases. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1462-8.
38. Surya M, Jing Zhou. Polycystins and mechanosensation in renal and nodal cilia. *Wiley Periodicals* 2004: 26:844-56.
39. Du J, Wilson PD. Abnormal polarization of EGF receptors and autocrine stimulation of cyst epithelial growth in human ADPKD. *Am J Physiol* 1995; 269: 487-95.
40. Richards WG, Sweeney WE, Yoder BK, et al. Epidermal growth factor receptor activity mediates renal cyst formation in polycystic kidney disease. *J Clin Invest* 1998; 101: 939-39.
41. Woo D. Apoptosis and loss of renal tissue in polycystic kidney diseases. *N Engl Med* 1995; 333: 18-25.
42. Patricia D. Wilson, Ph.D, et al. Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2004; 350:151-64.
43. Grantham JJ, Ye M, Davidow C. Holub BJ, Sharma M. Evidence for a potent lipid secretagogue in the cyst fluids of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *JASN* 1995; 6: 1242-9.
44. Grantham JJ. The etiology, pathogenesis and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease: Recent advances. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 788-803.
45. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 333-42.
46. Fick GM, Gabow PA. Hereditary and acquired cystic disease of the kidney. *Kidney Int.* 1994; 46: 951-64.
47. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. More than a renal disease. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 403-13.
48. Gabow AP, Bennet WM. Renal manifestations: Complication management and long-term outcome of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Semin Nephrol* 1991; 11: 643-52.
49. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992;41:1311-9.
50. Ecdar T, Schrier RW. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: Early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12: 194-200.
51. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA, Schrier RW. The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990; 323: 1091-6.

52. Wolf G, Neilson EG. Angiotensin II induces cellular hypertrophy in cultured murine proximal tubular cells. *Am J Physiol* 1990; 259:768-77.
53. Ruiz-Ortega M, Egido J. Angiotensin II modulates cell growth-related events and synthesis of matrix proteins in renal interstitial fibroblasts. *Kidney Int* 1997;52:1497-510.
54. Cerasola G, Vecchi ML, Mule G, et al. Sympathetic activity and blood pressure pattern in autosomal dominant polycystic kidney disease hypertensives. *Am J Nephrol* 1998;18:391-8.
55. Klein IHHT, Ligtenberg G, Oey PL, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2427-33.
56. Hocher B, Zart R, Schwarz A et al. Renal endothelin system in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1169-77.
57. Giusti R, Neri M, Angelini D et al. Plasma concentration of endothelin and arterial pressure in patients with ADPKD. *Contrib Nephrol* 1995;115:118-21.
58. Gibson P, Watson ML. Cyst infection in polycystic kidney disease a clinical challenge. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2455-7.
59. Bajwa ZH, Gupta S, Warfield CA, Steinman TI. Pain management in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2001; 60: 1631-44.
60. Grampsas SA, Chandhoke PS, Fan J, et al. Anatomic and metabolic risk factors for nephrolithiasis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 53-7.
61. Qian Q, Li A, King BF, et al. Clinical profile of autosomal dominant polycystic liver disease. *Hepatology*. 2003;37:164-71.
62. Dedi R, Bhandari S, Turney JH, Brownjohn AM, Eardley I. Lesson of the week: Causes of haematuria in adult polycystic kidney disease. *BMJ*. 2001;323:386-7.
63. Ng CS, Yost A, Streem SB. Nephrolithiasis associated with autosomal dominant polycystic kidney disease: contemporary urological management. *J Urol*. 2000;163:726-9.
64. Fourtounas C, Panteris V, Valis D. Survival after end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 660
65. Watson ML. Complications of polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1997; 51: 353-65.
66. Gabow PA, Kaehny WD. The clinical utility of renal concentrating capacity in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1989; 35: 675-80
67. Kaehny WD, Everson GT. Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Semin Nephrol* 1991;11:661-70.
68. Perrone RD. Extrarenal manifestations of ADPKD. *Kidney Int* 1997;51:2022-36.
69. Everson GT. Hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1993;22:520-5.
70. Chauveau D, Fakhouri F, Grünfeld J-P. Liver involvement in autosomal-dominant polycystic kidney disease: Therapeutic dilemma. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1767-75.

71. Torra R, Nicolau C, Badenas C, et al. Ultrasonographic study of pancreatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Nephrol* 1997;47:19-22.
72. Danaci M, Akpolat T, Bastemir M, et al. The prevalence of seminal vesicle cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2825-8.
73. Wijdicks EFM, Torres VE, Schievink WI. Chronic subdural hematoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2000;35:40-3.
74. Lumiaho A, Ikaheimo R, Miettinen R, et al. Mitral valve prolapse and mitral regurgitation are common in patients with polycystic kidney disease type 1. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1208-16.
75. Chapman AB, Rubinstein D, Hughes R, et al. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1992;327:916-20.
76. Haque A, Moatasim A. Adult Polycystic Kidney Disease: A Disorder of Connective Tissue? *Int J Clin Exp Pathol.* 2008; 1: 84–90.
77. Clarke M. Systematic review of reviews of risk factors for intracranial aneurysms. *Neuroradiology*:2009;50; 653-64.
78. Torra R, Nicolau C, Badenas C, et al. Abdominal aortic aneurysms and autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2483-6.
79. Kanagasundaram NS, Perry EP, Turney JH. Aneurysm of the splenic artery in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:183-4.
80. Scheff RT, Zuckerman G, Harter H, Delmez J, Koehler R. Diverticular disease in patients with chronic renal failure due to polycystic kidney disease. *Ann Intern Med* 1980;92:202-4.
81. Morris-Stiff G, Coles G, Moore R, Jurewicz A, Lord R. Abdominal wall hernia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Br J Surg* 1997;84:615.
82. Chapman AB, Johnson AM, Rainguer S, et al. Left ventricular hypertrophy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1292.
83. Bardaji A, Vea AM, Gutierrez C, et al. Left ventricular mass and diastolic function in normotensive young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Kidney Dis* 1998;32:970.
84. Vareesangthip K, Tong P, Wilkinson R, et al. Insulin resistance in adult polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1997;52:503.
85. Stamm ER, Townsend RR, Johnson AM, et al. Frequency of ovarian cysts in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1999;34:120.
86. Saeki H, Kondo S, Morita T, et al. Immotil cilia syndrome associated with polycystic kidney. *J Urol* 1984;132:1165.
87. Ecker T, Fick-Brosnahan GM, Schrier RW: Polycystic kidney disease, In: Schrier RW (ed): *Disease of the Kidney and Urinary Tract* 8<sup>th</sup> edition. Chapter 18, Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2007, 502.

88. Torres V, Scheinman S. Genetic Diseases of the Kidney Disease NephSAP 2004; 3: 15-28
89. Parfrey PS, Bear JC, Morgan J, et al. The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990; 323: 1085-90.
90. Ravine D, Gibson RN, Walker GR, et al. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1 *Lancet*. 1994;343:824-27.
91. Levine E, Hartman DS, Meilstrup JW, et al. Current concepts and controversies in imaging of renal cystic diseases. *Urol Clin North Am* 1997;24:523.
92. Sise C, Kusaka M, Wetzel LH, et al. Volumetric determination of progression in autosomal dominant polycystic kidney disease by computed tomography. *Kidney Int* 2000;58:2492.
93. Chapman AB, Guay-Woodford M, Grantham JJ. 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.
94. King FB, Reed JE, Bergstralh EJ, et al. Quantification and longitudinal trends of kidney, renal cyst and renal parenchyma volumes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1505-11.
95. Frick-Brosnahan GM, Belz MM, Mc Fahn KK, et al. Relationship between renal volume growth and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease: A Longitudinal Study. *Am J Kid Dis*. 2002;39:1127-34.
96. King FB, Torres VE, Brummer ME, et al. Magnetic resonance measurements of renal blood flow as a marker of disease severity in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2003; 64:2214-21.
97. O'Neill WC, Robbin ML, Bae KT, et al. Sonographic assessment of the severity and progression of autosomal dominant polycystic kidney disease: The consortium of renal imaging studies in polycystic kidney disease (CRISP). *Am J Kid Dis*. 2005;46: 1058-1064.
98. Geberth S, Ritz E, Zeier M, Stier E. Anticipation of age at renal death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1603-6.
99. Asplin JR, Coe FL. Hereditary tubular disorders. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th edition. 2001;1598-9.
100. Odabaş AR. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında klinik özellikler. *Türk nefroloji, Diyaliz ve transplantasyon* 2004;13:11-8.
101. Johnson AM, Gabow PA. Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1560-7.
102. Watson M, Macnicol AM, Allan PL et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition in adult polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992;41:206.

103. Schrier RW. Optimal care of autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Nephrology* 2006;11:124-30.
104. Steinman TI. Pain management in polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2000;35:770.
105. Flewing TW, Barry JM. Bilateral open transperitoneal cyst reduction surgery for autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Urol* 1998;159:44.
106. Schvab SJ, Bander SJ, Klahr S, et al. Renal infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Med* 1987;82:714.
107. Chapman AB, Thickman D, Gabow PA. Percutaneous cyst puncture in the treatment of cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1990;16:252.
108. Chen WC, Lee YH, Huang JK, et al. Experience using extracorporeal shock-wave lithotripsy to treat urinary calculi in problem kidneys. *Urol Int* 1993;51:32.
109. Delakas D, Daskalopoulos G, Cranidis A. Extracorporeal shockwave lithotripsy for urinary calculi in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Endourol* 1997;11:167.
110. Huston J III, Torres VE, Sullivan PP, et al. Value of magnetic resonance angiography for the detection of intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1871.
111. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA. Pregnancy outcome and its relationship to progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:1178.
112. Singh S, Hariharan S. Renal replacement therapy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron* 1991;57:40.
113. Hadimeri H, Norden G, Friman S, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease in a kidney transplant population. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1431.
114. Gattone WH, Wang X, Haris PC, et al. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 2003;9:1323.
115. Yamaguchi T, Nagao S, Wallace DP, et al. Cyclic AMP activates B-Raf and ERK in cyst epithelial cells from autosomal-dominant polycystic kidneys. *Kidney International* 2003;63, 1983–94.
116. Meijer E, Gansevoort RT, de Jong PE, et al. Therapeutic potential of vasopressin V2 receptor antagonist in a mouse model for autosomal dominant polycystic kidney disease: optimal timing and dosing of the drug. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011;6:2445-2453.
117. Torres VE, Meijer E, Bae KT, et al. Rationale and Design of the TEMPO (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes) 3-4 Study. *Am J Kidney Dis.* 2011.
118. Ruggenti P. Safety and efficiency of long acting somatostatin treatment in AKPKD. *Kidney Int.* 2005;68:206-16.

119. Caroli A, Antiga L, Cafaro M, et al. Reducing Polycystic Liver Volume in ADPKD: Effects of Somatostatin Analogue Octreotide. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5;5:783-9.
120. Wahl PR. Inhibition of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han:SPRD with AKPKD. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:598-604.
121. Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, et al. The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *PNAS* 2006;103: 5466-71.
122. Perico N, Antiga L, Caroli A, et al. Sirolimus Therapy to Halt the Progression of ADPKD. *JASN* 2010; 21; 6: 1031-40.
123. Nikolay O, Bukanov, Laurie A, et al. Long-lasting arrest of murine polycystic kidney disease with CDK inhibitor roscovitine. *Nature* 2006;444, 949-95.
124. Torres VE, Sweeney WE, Wang X, et al. EGF receptor tyrosine kinase inhibition attenuates the development of PKD in Han:SPRD rats. *Kidney Int* 2003;64,1573–9.
125. Wang X, Harris PC, Torres VE. Effect of calcium-sensing receptor activation in models of autosomal recessive or dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24; 528-34.
126. Leuenroth SJ, Okuhara D, Shotwell JD, et al. Triptolide is a traditional Chinese medicine-derived inhibitor of polycystic kidney disease. *PNAS* 2007;104;4389-94.
127. Yang B, Sonawane ND, Zhao D, et al. Small-molecule CFTR inhibitors slow cyst growth in polycystic kidney disease. *JASN* 2008;19:1300-10.
128. Sweeney WE, O. von Vigier R, Frost P, et al. Src Inhibition Ameliorates Polycystic Kidney Disease. *JASN* 2008;19:1331-41.
129. Li X, Magenheimer BS, Xia S, et al. A tumor necrosis factor- $\alpha$ -mediated pathway promoting autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nature Medicine* 2008;14,863–8.
130. Omori S, Hida M, Fujita H, et al. Extracellular Signal-Regulated Kinase Inhibition Slows Disease Progression in Mice with Polycystic Kidney Disease. *JASN* 2006;17:1604-14.
131. Natoli TA, Smith LA, Rogers KA, et al. Inhibition of glucosylceramide accumulation results in effective blockade of polycystic kidney disease in mouse models. *Nature Medicine* 2010;16,788–92.
132. Obermüller N, Morente N, Krazlin B, et al. A possible role for metalloproteinases in renal cyst development. *Am Physiological Soc* 2001;280:540-50.
133. Ogborn MR, Nitschmann E, Weiler HA, Bankovic-Calic N. Modification of polycystic kidney disease and fatty acid status by soy protein diet. *Kidney Int*. 2000;57:159-66.
134. Ogborn MR, Bankovic-Calic N, Shoesmith C, Buist R, Peeling J. Soy protein modification of rat polycystic kidney disease. *Am J Physiol*. 1998 ;274:541-9.
135. Muto S, Aiba A, Saito Y, et al. Pioglitazone improves the phenotype and molecular defects of a targeted Pkd1 mutant. *Hum Mol Genet*. 2002 15;11: 1731-42.

136. Wood DD, Miao SY, Pelayo JC, Woolf AS. Taxol inhibits progression of congenital polycystic kidney disease. *Nature*. 1994; 368:750-3.
137. Gile RD, Cowley BD., Gattone VH, et al. Effect of lovastatin on the development of polycystic kidney disease in the Han: SPRD rat. *AJKD* 1995;26: 501-7.
138. Van Dijk MA, Kamper Am, Veen SV, et al. Effect of simvastatin on renal function in autosomal polycystic kidney disease. *NDT* 2001;16 2152-7.
139. O'Donnell MP, Kasiske BL, Kim Y, et al. Lovastatin inhibits proliferation of rat mesangial cells. *JCI*. 1993;9:83-7.
140. Limura O, Vrtovnik F, Terzi F, Friedlander G. HMG-CoA reductase inhibitors induce apoptosis in mouse proximal tubular cells in primary cultur. *Kidney Int*. 1997;52:962-72.
141. Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K. Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution. *Protein Eng*. 1999; 12:439-46.
142. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV: A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia preliminary report. *J Emerg Med*. 2000;19:311-5.
143. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem*. 2003;49:581-5.
144. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, et al. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J* 2001;141: 985–9.
145. Sinha MK, Gaze DC, Tippins JR, Collinson PO, Kaski JC. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2003;107:2403–5.
146. Christenson RH, Duh SH, Wendy R, et al. Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for Assessment of Acute Coronary Syndrome Patients: A Multicenter Study, *Clinical Chemistry*. 2001;47:3464–70.
147. Bar-Or D, Curtis G, Rao N, Bampos N, Lau E. Characterization of the Co<sup>2+</sup> and Ni<sup>2+</sup> Binding Amino Acid Residues of the N-terminal Human Albumin. *Eur J Biochem*. 2001;268: 42-7.
148. Fagan GJ, Wayment PH, Morris DL, et al. The Albumin Cobalt Binding Test: Analytical Performance of a New Automated Chemistry Assay for the Detection of Ischemia Modified Albumin (IMA™) *Journal of Clinical Ligand Assay*. 2002;25: 178–87
149. Marx G, Chevion M: Site-specific modification of albumin by free radicals. *Biochem J*. 1985;236:397–400.
150. Nor Roy D, Quiles J, Gaze DC, et al. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischemia modified albumin. *Heart* 2006;92:113–4.

151. Kalay N, Çetinkaya Y, Gül Ğ, et al. Koroner arter hastalığı tanısında efor testi ve iskemi-modifiye albüminin birlikte kullanımı, Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Kardiyoloji ABD, Kayseri, 2006.
152. Kösem Arzu, Haklıgör A, Yücel D. Effect of Calcium (II), Magnesium (II), Copper (II) and Iron (II) ions on ischemia modified albümin. Turk J Biochem. 2008; 33; 31–4.
153. Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC. Standardization of ischaemia-modified albümin testing: adjustment for serum albümin. Clin Chem Lab Med. 2007;45: 261–2.
154. Dusek J, Stasek J, Tichy M, et al. Prognostic significance of ischemia modified albümin after percutaneous coronary intervention. Clin Chim Acta. 2006; 367; 77- 80.
155. Pantazopoulos I, Papadimitriou L, Dontas I, et al. Ischaemia-modified albümin in the diagnosis of acute coronary syndromes, Resuscitation. 2009; 80: 306–10
156. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, et al. Value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism. Am J Emerg Med 2007;25:770-3.
157. Turedi S, Patan T, Gunduz A, et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism: An experimental study. Am J Emerg Med 2009;27; 35-40.
158. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: A preliminary study. Am J Emerg Med 2008;26:202-5.
159. Gunduz A, Turkmen S, Turedi S, et al. Time-dependent variations in ischemia modified albumin levels in mesenteric ischemia. Acad Emerg Med 2009;16:539-43.
160. Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, et al. Ischemia-modified albumin in acute stroke. Cerebrovasc Dis 2007;23:216-20.
161. Kaefer M, Piva SJ, De Carvalho JA, et al. Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. Clin Biochem 2010;43:450-4.
162. Duarte MM, Rocha JB, Moresco RN, et al. Association between ischemia-modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia. Clin Biochem 2009;42:666-71.
163. Gafsou B, Lefèvre G, Hennache B, et al. Maternal serum ischemia-modified albumin: A biomarker to distinguish between normal pregnancy and preeclampsia? Hypertens Pregnancy 2010;29:101-11.
164. Papageorghiou AT, Prefumo F, Leslie K, et al. Defective endovascular trophoblast invasion in the first trimester is associated with increased maternal serum ischemia-modified albumin. Hum Reprod 2008;23:803-6.
165. Aran T, Guven S, Unsal MA, et al. Serum ischemia-modified albumin as a novel marker of ovarian torsion: An experimental study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010;150:72-5.
166. Turedi S, Cinar O, Kaldirim U, et al. Ischemia-modified albumin levels in carbon monoxide poisoning. Am J Emerg Med 2011;29:675-81.



167. Sharma R, Gaze DC, Pellerin D, et al. Ischemia-modified albumin predicts mortality in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006;47:493-502.
168. Türedi S, Cınar O, Yavuz İ, et al. Differences in ischemia-modified albumin levels between end stage renal disease patients and the normal populatio. *J Nephrol* 2010;23:335–40.
169. Cichota LC, Moresco RN, Duarte MM, da Silva JE. Evaluation of ischemia modified albumin in anemia associated to chronic kidney disease. *J Clin Lab Anal.* 2008;22:1-5.
170. Borderie D, Allanore Y, Meune C, et al. Hifh ischemia-modified albumin concentration reflects oxidatie stress but not myocardial involvement in systemic sclerosis. *Clin Chem.* 2004;50:2190-3.
171. Lambrinouadaki IV, Augoulea A, Christodoulakos GE, et al. Measurable serum markers of oxidative stress response in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2009 ;91:46-50.
172. Mastella AK, Moresco RN, da Silva DB, et al. Evaluation of ischemia-modified-albumin in myocardial infarction and prostatic diseases. *Acad Emerg Med.* 2009 ;16:539-43.
173. Hacker M, Hoyer HX, la Fougère C, et al. Effects of peripheral vascular intervention on ischemia-modified albumin. *Coron Artery Dis* 2007;18:375-9.
174. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, et al. Ischemia-modified albumin levels in cerebrovascular accidents. *Am J Emerg Med.* 2008 ;26:874-8.
175. Piva SJ, Duarte MM, Da Cruz IB, et al. Ischemia-modified albumin as an oxidative stress biomarker in obesity. *Clin Biochem.* 2011; 44:345-7.
176. Menon V, Rudym D, Chandra P, et al. Inflammation, oxidative stress, and insulin resistance in polycystic kidney disease. *CJASN* 2011;6: 7-13
177. Wang D, Strangaard S, Borresen ML, et al. Asymmetric dimethylarginine and lipid peroxidation products in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *AJKD* 2008;51:184-191.
178. Maser RL, Vassmer D, Magenheimer BS, Calvet JP. Oxidant stress and reduced antioxidant enzyme protection in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:991-9.
179. Jaimes EA, Galceran JM, Raij L. Angiotensin II induces superoxide anion production by mesangial cells. *Kidney Int.* 1998;54:775–84.
180. Banday AA, Lokhandwala MF. Oxidative stress causes renal angiotensin II type 1 receptor upregulation, Na /H exchanger 3 overstimulation, and hypertension. *Hypertension.* 2011;57:452– 9.
181. Fanelli C, Zatz R. Linking Oxidative Stress, the Renin-Angiotensin System, and Hypertension. *Hypertension* 2011, 57:373-4:
182. Münzel T, Keaney JF. Are ACE Inhibitors a "Magic Bullet" Against Oxidative Stress? *Circulation* 2001, 104:1571-4.
183. Warnholtz A, Nickenig G, Schulz E, et al. Increased NADH oxidase–mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the renin-angiotensin system. *Circulation* 1999;99:2027–33.

184. Wiemer G, Linz W, Hatik S, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition alters nitric oxide and superoxide release in normotensive and hypertensive rats. *Hypertension* 1997;30:1183–90.

## TEŞEKKÜR

Öğrenciliğim ve asistanlığım süresince kişiliğı ve mesleki tecrübesiyle örnek aldığım, tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ'ye, bana emeğı geçen hocalarım Prof. Dr. Mustafa YURTKURAN'a, Prof. Dr. Kamil DİLEK'e, Prof. Dr. Mahmut YAVUZ'a ve Prof. Dr. Alparslan ERSOY'a, tüm nefroloj uzmanlarına, çalışmamda bana sonsuz desteğı olan arkadaşım Dr. Ebru AÇIKGÖZ'e, Dr. Burak ASILTAŐ'a ve tüm Biyokimya ABD çalışanlarına, her anımda bana destek olan çok sevdiğim dostlarıma çok teşekkür ederim.

Sevgisi, desteğı ve tüm fedakarlıkları ile her zaman yanımda olan canım eşim Ünsal Ermurat'a, tüm özverileriyle beni bugünlere getiren, bana her zaman güç veren annem, babam ve bitanecik kardeşim Dr.Gülay Mor'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZGEÇMİŞ

Mayıs 1983 yılında Bulgaristan'da doğdum. 1989 yılında İlkokul eğitimime başladım. 1994 yılında Yenişehir Aydoğdu Bey ilkokulundan mezun oldum. Ortaokul ve lise öğrenimime Bursa Nilüfer Milli Piyango Anadolu Lisesi'nde devam ettim. 2001 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde lisans eğitimime başladım ve 2007 yılında Tıp Doktoru ünvanı ile mezun oldum. Kasım 2007 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Araştırma görevlisi Doktor olarak ihtisasa başladım. Halen aynı bölümde göreve devam etmekteyim.