



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

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN  
HASTALARIN KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN  
RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Gülçin BULUT

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2019



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

**OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN  
HASTALARIN KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN  
RETROSPEKTİF ANALİZİ**

**Dr. Gülçin BULUT**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Doç. Dr. Abdülmecit YILDIZ**

**BURSA-2019**

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet .....	iv
Giriş .....	1
Genel Bilgiler.....	1
Kistik Böbrek Hastalıkları.....	1
Genetik Özellikler.....	2
Patoloji ve Patogenez.....	3
Kistogenez.....	4
Klinik Belirti ve Bulgular.....	5
Ağrı ve Hematüri.....	6
Üriner Sistem Taşları.....	7
Üriner Sistem Enfeksiyonları.....	7
Hipertansiyon.....	7
Ekstrarenal Bulgular.....	9
Materyal ve Metot .....	12
Bulgular.....	14
Tartışma ve Sonuç.....	25
Kaynaklar .....	31
Teşekkür .....	35
Özgeçmiş.....	36

## ÖZET

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı (ODPBH) en sık görülen kalıtsal böbrek hastalığı olup böbrek ve böbrek dışı bulgularla birlikte seyreder. Hastalık genellikle Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) ile sonuçlanır. Bu çalışmada takibimizde olan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri retrospektif olarak irdelenmiştir.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji ve Hipertansiyon Polikliniği'ne son beş yıl içerisinde başvuran, ODPBH tanısı koyulan 267 hasta incelendi. Demografik veriler ile birlikte hastaların böbrek ve böbrek dışı saptanan patolojileri kayıt edildi.

Araştırmaya dâhil edilen 267 ODPBH tanılı hastadan 128 (% 47,9) hasta erkek, 139 (% 52,1) hasta kadındı. Erkeklerin yaş ortalaması  $45 \pm 14,4$ , kadınların yaş ortalaması  $47 \pm 13,3$  idi. Genel yaş ortalaması  $46 \pm 13,8$  bulundu. Hastalarda hipertansiyonla, obezite ve hiperlipidemi arasında anlamlı ilişki bulundu. Obez olanlarda hipertansiyon görülme oranı, obez olmayanlara göre 4 kat fazla bulundu. Hiperlipidemisi olanlarda hipertansiyon görülme oranı hiperlipidemisi olmayanlara göre 5 kat daha fazlaydı. Azot retansiyonu ile hipertansiyon arasında da anlamlı ilişki bulundu. Hipertansiyonu olan hastalarda azot retansiyonu görülme oranı hipertansiyonu olmayanlara göre 8 kat daha fazla bulundu. İdrar yolu enfeksiyonu ile azot retansiyonu arasında bulunan anlamlı ilişkide; idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda azot retansiyonu gelişme oranı, idrar yolu enfeksiyonu olmayanlara göre 2 kat daha fazla bulundu. Ayrıca hastalığın böbrek dışı bulgularından olan karaciğer kistlerinin kadınlarda görülme oranı erkeklere göre 2 kat daha fazla olarak tespit edildi.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarının klinik ve demografik özellikleri incelendiğinde en sık klinik bulgunun hipertansiyon olduğu görülmektedir. Hipertansiyon obezite ve hiperlipidemi arasındaki anlamlı

ilişkinin hastalığın doğasından mı yoksa böbrek fonksiyon bozukluğunun sonucu mu olduğu daha büyük çalışmalarla test edilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, kalıtsal böbrek hastalığı, klinik ve demografik özellikler.



## SUMMARY

### RETROSPECTIVE ANALYSIS OF CLINICAL AND DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease is the most common hereditary kidney disease with renal and non-renal findings. In this study, we retrospectively evaluated the clinical and laboratory features of patients.

In this study; we included 267 patients with autosomal dominant polycystic kidney disease who were admitted to the Nephrology and Hypertension Outpatient Clinic of Uludağ University Medical Faculty for the last 5 years. Renal and extrarenal features of the patients with demographic data were recorded.

Of the 267 ADPKD patients included in the study, 128 (%47,9) were male and 139 (%52,1) were female. The mean age of the males was  $45 \pm 14,4$ , and the mean age of the females was  $47 \pm 13,3$  years. The mean age was  $46 \pm 13,8$  years. There was a significant relationship between hypertension and obesity and hyperlipidemia in the patients. The incidence of hypertension in obese patients was 4 times higher than those without obesity. The incidence of hypertension in patients with hyperlipidemia was 5-fold higher than in those without hyperlipidemia. A significant correlation was found between nitrogen retention and hypertension. Nitrogen retention rate was 8 times higher in patients with hypertension compared to those without hypertension. In the significant relationship between urinary tract infection and nitrogen retention; the rate of development of nitrogen retention in patients with urinary tract infection was 2 times higher than in patients without

urinary tract infection. In addition, the incidence of liver cysts, which is a non-renal manifestation of the disease, was 2 times higher in women than men.

When the clinical and demographic characteristics of autosomal dominant polycystic kidney patients are examined, the most common clinical finding was hypertension. It should be treated aggressively with both obesity and hyperlipidemia, which is a serious risk factor for both renal progression and cardiovascular disease.

**Key words:** Autosomal dominant polycystic kidney disease, hereditary kidney disease, clinical and demographic characteristics.



## GİRİŞ

Böbreğin kistik hastalıkları; herediter veya edinsel olabilen, tek veya çift taraflı renal kistlerle karakterize heterojen bir hastalık grubudur ve böbrek tubul sisteminin herhangi bir yerinden gelişebilir. Kistik böbrek hastalıklarının çoğu kalıtsal nedenlere bağlıdır. Bunların arasında en yaygın görüleni Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı (ODPBH) dir (prevelans 1/400-1/1000). Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) olgularının da %8-10'nundan sorumludur (1).

ODPBH'nda, böbrek haricinde diğer duktal organlarda da kistler geliştiğinden ve değişik sistemlere ait başka patolojiler de görülebileceğinden ekstrarenal bulgularla sık karşılaşılır (2). ODPBH çoğunlukla asemptomatiktir. Semptomatik olgularda en sık rastlanan semptomlar ve bulgular; kist basısına, kist içi kanamaya ve enfeksiyonlara bağlı karın ağrısı ve yan ağrısı, idrar yolu enfeksiyonunun semptom ve bulguları, makroskopik veya mikroskopik hematüri atakları, böbrek taşları ve hipertansiyondur (HT). Hastalığın en sık görülen böbrek dışı bulgusu karaciğer kistleridir. Karaciğer dışında dalakta, pankreasta, akciğerde, testis ve veziküla seminaliste de kistler görülebilir. ODPBH'nda inguinal herni, kolon divertikülleri, mitral kapak prolapsusu, sol ventrikül hipertrofisi, intrakraniyal anevrizmalar, koroner arter ve disekan aort anevrizmaları gelişimi normal popülasyona göre daha siktir (3).

### Genel Bilgiler

#### Kistik Böbrek Hastalıkları

Kistik böbrek hastalıkları; herediter veya edinsel olabilen, unilateral veya bilateral renal kistlerle karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Tek ya da az sayıda, herhangi bir ek patolojinin eşlik etmediği durumlarda basit



kistler olarak adlandırılırlar ve bu kistler 40 yaşın üzerindeki kişilerin %50'sinde bulunur (4).

Basit kistler böbrek yüzeyinden kabarıklık yaparak çıkma eğiliminde loküle olmayan kistik yapılardır. ODPBH ise; genetik geçiş gösteren bilateral renal kistlerle karakterize klinik açıdan önem arz eden bir hastalıktır. Olguların %90'ı otozomal dominant geçerken, %10'nunda spontan mutasyonlar olabileceği bildirilmiştir (5).

Hastalık çoğunlukla 30-40 yaşına kadar klinik semptom oluşturmada kistlerin intrauterin dönemde bile oluşabileceği gösterilmiştir. Daha önce "erişkin" tipte polikistik böbrek hastalığı olarak adlandırılmaktayken hastalığın hayatın çok erken dönemlerinde bile görülebileceğinin anlaşılması üzerine eski ismi terk edilmiştir ve günümüzde yaygın olarak geçiş şekli ile (otozomal dominant) anılmaya başlanmıştır (7).

Prevelansı 1/400-1/1000 arasında değişmektedir ve insanlarda en sık görülen monogenik hastalıktır. SDBY'nin de %8-10'unu oluşturur (1). Hastalık, irksal farklılık göstermeyip her iki cinste de eşit oranlarda rastlanır. Erkeklerde SDBY'ne progresyon biraz daha hızlıdır (4).

### **Genetik Özellikler**

Hastalıktan sorumlu genler; PKD-1 ve PKD-2 olup genlerdeki heterojen mutasyonlar ODPBH gelişimine neden olur. Olguların yaklaşık %85' inde sorumlu olan PKD-1 (polycystic kidney disease-1) geni 16. kromozomun kısa kolunda (16.p13.3) yerleşmiştir. Geri kalan hastalarda ise defekt 4. kromozomun uzun kolunda (4q13-23) olup bu gene PKD-2 (polycystic kidney disease-2) geni adı verilmiştir. Son yıllardaki yoğun çalışmalar sonucunda, her iki gen de klonlanabilmiştir. Seyrek olarak, bu iki geni de taşımayan ODPBH'na sahip ailelerin de olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle ayrıca PKD-3 (polycystic kidney disease-3) geninin varlığına da inanılmaktadır fakat bu gen henüz izole edilememiştir (8).

Hastalıktan sorumlu genlerin ekspresyon değişkenliği belirgin olup aynı mutasyonu taşıyan bireyler bulguların çeşitliliği ve şiddeti açısından farklılık gösterir. Gerek değişik aileler arasında, gerekse de aile içindeki

değişik fertler arasında fenotip farklılıklar dikkati çeker. Bu farklılıklar PKD-1 ve PKD-2 mutant allellerinin bilineal kalıtımı ya da her iki genin hipomorfik varyantları ile ilişkili olabilir. Anormal gen olarak PKD-1 genini taşıyan hastalarda, PKD-2 genini taşıyanlara göre, hastalığın ortaya çıkış yaşı, HT görülmesi ve SDBY gelişme süresi daha erkendir. Yapılan bir çalışmada, PKD-1 genini taşıyan hastalarda SDBY'ne erişme yaşı ortalaması 57 iken, PKD-2 genini taşıyanlarda 69 olarak bulunmuştur (9). Fakat patolojik geni taşıyanların tamamında böbrek kistleri gelişmektedir (10).

Hastaların %80'ninde ODPBH ile uyumlu aile hikâyesi vardır. Aile hikâyesinin olmaması, spontan mutasyon ya da çevresel veya epidemiyolojik faktörlerin gen ekspresyonunu etkilemesi ile ilişkili olabilir (1).

### **Patoloji ve Patogenez**

Hastalıkta kist oluşum mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte PKD-1 ve PKD-2 genlerindeki mutasyon bu genlerin ürünü olan polikistin-1 ve polikistin-2 proteinlerinde defekte neden olur.

Polikistin-1 büyük bir plazma membran proteindir, büyük bir ekstrasellüler kuyruğu ve kısa bir stoplazmik karboksi terminal ile birleşen 11 tane transmembran segmenti mevcuttur. Polikistin-1'in ekstrasellüler kuyruğunun; iki hücre arası veya hücre matriks arası adezyonu sağlayan çok fonksiyonlu motifler içerdiği düşünülmektedir. Polikistin-2 de polikistin-1 gibi bir plazma membran proteindir ve altı transmembran segmentten oluşur ki stoplazmik amino ve karboksi terminalleri ile birlikte nonselektif, voltaj bağımlı, kalsiyum geçirgen iyon kanalı gibi davranmaktadır. Polikistin-1 ve polikistin-2'nin sitoplazmadaki karboksil grubu taşıyan uçları birbiri ile etkileşim halindedir. Bu etkileşim polikistin-2'nin kanal aktivitesini stabilize etmek ve plazma membranındaki translokasyonu sağlamak için gereklidir. Polikistin-1; ara filamanlarla, E-cadherin, fokal adhezyon proteinleri, B-catenin ve tüberin ile etkileşir. Polikistin-1 ve polikistin-2 ayrıca diğer birçok proteinlerle de etkileşir ve bu etkileşimlerin her biri polikistin fonksiyolarını düzenleyici etkiye sahiptir. Polikistinler, temel olarak böbrek tubulusları,

pankreas ve safra kanalları başta olmak üzere birçok doku ve hücre tipinde de eksprese olurlar (11,12).

Polikistin-1 ve 2 böbrek tübül epitel hücresinde, başlıca hücre bağlantı bölgesi, matriks bağlantı bölgesi ve siliyada bulunur. Bulunduğu bu bölgelerde aldığı uyarıları intraselüler kaskada aktarır, bu da proliferasyon, adezyon, migrasyon, diferansiyasyon ve matürasyon gibi normal tübül yapısı için gerekli aşamaların düzenini ve böbrek morfolojisinin korunmasını sağlar. Gen mutasyonları sonucunda proliferasyon ve apoptoziste artış, anormal sıvı sekresyonu ve farklı bir ekstraselüler matriks oluşmasına neden olur ve bunun sonucunda kistler meydana gelir. Bu değişiklikler sonucunda interstisyel inflamasyon ve ardından da interstisyel fibrozis ve böbrek yetersizliği ortaya çıkar (13,14).

### **Kistogenez**

ODPBH'nda her iki böbrek normalden büyüktür ve değişik büyüklükte çok sayıda kistler taşır. Kistlerin gelişimi intrauterin hayatta başlar ve nefronun herhangi bir segmentinde gelişebilmekle birlikte nefronun ancak %2'sinden geliştiği gösterilmiştir (5).

Kistlerin patogeneğinde başlıca 3 faktör sorumlu tutulmaktadır;

- (1) Tubulus hücrelerinin hiperplazisi
- (2) Tubulus hücrelerinden aşırı sekresyon
- (3) Ekstraselüler matriks sentezinde ve metabolizmasında bozukluk (15).

ODPBH'nda genetik mutasyon gelişen genlerin ürünü olan polikistin proteinleri renal tubul epitelinde primer siliyalarda yoğun olarak bulunmaktadır. Buradaki proteinlerde gelişen patolojiler siliar disfonksiyona neden olmakta ve bunun sonucunda bozulan hücreler arası iletişim hücre proliferasyon ve sentez regulasyonunu bozmaktadır. Deneysel veriler, siliar kayıp ya da polikistin-1 inaktivasyonu ne kadar erken olursa kist gelişim hızı ve hastalık progresyonunun o kadar hızlı olacağını göstermektedir. Ayrıca iskemi ve reperfüzyon hasarı kist oluşumunu uyarmaktadır (16,17)

Polikistik böbreklerde hücre proliferasyonu ve apoptozis arasındaki denge bozulmuştur. Kist oluşumu ve genişlemesi için epitel hücre

proliferasyonunun artmasına ihtiyaç vardır. Polikistik böbreklerin epitel hücre kültürlerinde aşırı bir üreme potansiyeli olduğu ve c-myc, c-fos, c-jun ve c-ras gibi protoonkojenlerin fazla miktarda eksprese edildiği de gösterilmiştir. Hücre proliferasyonu ve kistlerin büyümesinde hormonların ve büyüme faktörlerinin de rolünün olduğu anlaşılmıştır. İnsan renal kist sıvısında biyolojik olarak fazla miktarda epidermal büyüme faktörü, hepatosit büyüme faktörü ve endotelinin bulunduğu gösterilmiştir (18).

Hücre proliferasyonunda artışa ek olarak hem kist epitelinde hem de kist gelişiminin olmadığı normal tubulusların epitelinde apoptozis artışı bildirilmiştir. Bu durum normal nefronların apoptozis nedeniyle progresif olarak ortadan kalkabileceğini düşündürmektedir (19).

Tübülden ayrılan kistin içeriği, epitelden lümene doğru olan solüt ve su sekresyonundan kaynaklanır. Büyük kistlerin perkütan olarak boşaltıldığı olgularda, kısa sürede kist boşluğunda tekrar sıvı birikiminin olması sekresyonun önemli rolünü göstermektedir. Bir çalışmada kist sıvısının ve siklik adenozin monofosfat agonistlerinin sıvı sekresyonuna yol açtığı gösterilmiştir (20, 21).

Elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalarda, kistlerin bazal membranlarında kalınlaşma gibi yapısal bozukluklar da gösterilmiştir (22). Mitral kapak prolapsusu, karın duvarı fıtıkları ve serebral arter anevrizması gibi diğer ekstraselüler matriks bozuklukları da kist oluşumunda ekstraselüler matriksin önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir (23).

## **Klinik Belirti ve Bulgular**

ODPBH intrauterin dönemde başlasa da hastaların bulguları ilerleyen dekatlarda ortaya çıkar ve erken yaşlarda genellikle asemptomatiktir. En sık rastlanan böbreğe ait başlangıç semptom ve bulgular karın ağrısı ve yan ağrısı, üriner sistem infeksiyonunun semptom ve bulguları, hematüri atakları, çoğunlukla tesadüfi saptanan hipertansiyon, nefrolitiazis ve böbrek yetmezliğidir (24).

Hastalığın en sık görülen ekstrarenal bulgusu, %50'ye varan oranlarda saptanan karaciğer kistleridir. Karaciğer dışında daha seyrek olarak, dalak ve pankreasta da kistler görülebilir. Ayrıca akciğer, testis, araknoid ve vezikula seminalis kistleri, kolon divertikülleri ve herniler bu hastalarda normal populasyona göre daha sık olarak bildirilmiş olup genellikle asemptomatik seyreder (3).

**Tablo-1:** Renal ve ekstrarenal bulgular

<b>Renal bulgular</b>	<b>Ekstrarenal bulgular</b>
<b>Karın ağrısı ve yan ağrısı</b>	Karaciğer kistleri ve hepatomegali
<b>Hipertansiyon</b>	Pankreas ve dalak kistleri
<b>Makroskopik ve mikroskopik hematüri</b>	Prostat ve epididim kistleri
<b>Renal konsantrasyon bozukluğu</b>	Karın duvarı fıtıkları
<b>Palpe edilebilir böbrekler</b>	Over kistleri
<b>Piyüri</b>	Kolon ve duodenum divertikülleri
<b>Proteinüri</b>	Aort genişlemesi
<b>Nefrolitiazis</b>	Sol ventrikül hipertrofisi
<b>Kronik renal yetmezlik</b>	Mitral kapak prolapsusu
<b>Hipositratüri</b>	İntrakranial anevrizmalar

### **Ağrı ve Hematüri**

Ağrı ve hematüri en sık görülen klinik bulgulardır. Erişkinlerin yaklaşık %60'ında, en sık yakınma bel ağrısı ve yan ağrısıdır. Ağrı akut veya kronik olabilir. Kistlerin büyümesi sonucu böbrek kapsülünün gerilmesi veya etraf organlara bası yapması ağrı nedeni olabilir. Ayrıca kist içine kanama ve kist infeksiyonları sonucu da ağrı olabilir. Bir diğer ağrı nedeni, taş veya pıhtı nedeniyle gelişen obstrüksiyondur. Bu durumlarda ağrı kolik şeklindedir ve genellikle akut olarak ortaya çıkar. Kronik ağrı ise sürekli ve künt bir ağrıdır. Kistlerin büyümesi sonucu böbrek kapsülünün gerilmesi veya etraf organlara bası yapması sonucu olduğu düşünülen ağrı genellikle bu vasıftadır (25).

Mikroskopik veya makroskopik, ağırlı veya ağırsız hematüri de sık görülen bir diğerklinik belirtidir. Hematüri atakları, böbrek boyutları büyümüş olan hastalarda daha sıktır. Kist duvarının çatlaması hematüri ataklarından sorumlu tutulmuştur. Böbrek taşı da hematüri nedeni olabilir (6).

### **Üriner Sistem Taşları**

ODPBH'nda üriner sistem taşı sıklığında artış söz konusudur. Olguların %20'sinde böbrek taşı görülür. Bu taşlar, kalsiyum oksalat veya ürik asit taşlarıdır. Kistlerin toplayıcı sisteme yaptığı bası sonucu gelişen idrar stazının taş insidansının artmasında önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda, bu hastalarda saptanan hipositratri, hiperoksalüri ve hiperüriseminin de taş gelişimine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. 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 (26,27).

### **Üriner Sistem Enfeksiyonları**

Üriner sistem enfeksiyonları, ODPBH olan kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür. Üriner sistem enfeksiyonları içinde en sık görüleni sistittir. Bununla birlikte, piyelonefrit ve kist enfeksiyonları da görülebilir. Patojen ajanlar, sıklıkla Escherichia coli, Proteus, Klebsiella ve diğergram negatif enterik mikroorganizmalardır. Piyelonefrit ile kist enfeksiyonlarının ayrımı zordur. Her ikisinde de karakteristik olarak ateş ve yan ağrısı vardır. Kist enfeksiyonuna ait semptomların başlangıcı sinsidir ve ateş, piyelonefrite göre daha düşük derecededir. Piyelonefritte idrar kültürü sıklıkla pozitif iken, kist enfeksiyonunda ise çoğunlukla negatiftir.

### **Hipertansiyon**

ODPBH'nda renal progresyonu etkileyen en önemli faktörlerden biri olan ve kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artışa sebep olan HT, erişkinlerin %60'ında böbrek yetersizliği gelişmeden önce ortaya çıkar. Böbrek yetersizliği gelişenlerin ise %80'inden fazlasında HT görülür (28). Fazla sayıda kist nedeniyle böbrek boyutları büyümüş olan hastalarda HT ile

daha sık karşılaşılr. Büyüyen kistlerin intrarenal damarlara bası yaparak iskemiye yol açması, bunun sonucunda da renin-anjiyotensin-aldosteron (RAS) sisteminin aktivitesinin artışı hipertansiyondan sorumlu tutulmaktadır. Aşırı derecede büyümüş kistlerin yaptığı ağrı nedeniyle kist dekompresyonu yapılan bazı olgularda hipertansiyonun geçici de olsa düzelmesi, bu görüşü desteklemektedir (29). Ayrıca, anjiyografi yapılan hastalarda intrarenal damarlara kistlerin yaptığı bası net olarak görülebilmektedir. Böbrek fonksiyonları normal ODPBH olan hastaların, benzer böbrek fonksiyonları ve benzer kan basıncı düzeyi olan esansiyel hipertansiyonlu hastalara göre plazma renin düzeyleri daha yüksektir. Ayrıca, RAS sisteminin uyarıldığını daha belirgin gösteren bir yöntem olan kaptopril uygulamasına renin cevabı, bu hastalarda, esansiyel hipertansiyonu olan hastalara göre daha fazladır. Bu hastalarda, kaptopril uygulaması sonrası renal vasküler dirençte azalma ve renal kan akımında artış gösterilmiştir. Hastalık her iki böbreği etkilediği için kist basısı sonucu gelişen iskemi de bilateraldir. Bu açıdan bu hastalık, bilateral renal arter stenozuna benzetilebilir. Gerçekten de, bilateral renal arter stenozunda olduğu gibi, anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörü ile akut böbrek yetersizliği gelişen olgular bildirilmiştir (30).

ODPBH'nda, HT gelişimine katkıda bulunan diğer faktörler arasında endotelin sisteminde aktivasyon ve nitrik oksit sentezinde azalma olduğu da düşünülmüştür.

Bazı çalışmalar HT patogenezinde endotelin düzeyindeki artış üzerinde durmuştur. Endotelinin başlıca sentez ve sekresyon yeri endotel hücreleridir. Endotelin, peptid yapılı bir hormon olup en önemli etkisi vazokonstrüksiyondur. Yapılan çalışmalar normotansif ve hipertansif polikistik böbrek hastalarında endotelin düzeyinin yüksek olduğunu göstermiş ancak her iki grup arasında endotelin düzeyleri açısından fark saptanmamıştır. Bunun sonucunda da endotelin artışının polikistik böbrek hastalarında oluşan yapısal değişiklik sonucunda olduğu ancak arteryel hipertansiyonla arasında ilişki olmadığı düşünülmüştür (31).

Hastalıkta HT patogenezinde üzerinde durulan bir diğer molekül nitrik oksittir (NO). NO L-Arjininden NO sentetaz aracılığıyla sentezlenir. Böbrek kanlanması, glomerüler hemodinami ve sodyum ekskresyonu üzerine etkilidir. NO ayrıca vazodilatasyon, trombosit agregasyonu inhibisyonu, inflamatuvar ve immün süreçte düzenleme yapar. ODPBH'nda kistik epitel hücrelerinde NO sentetaz düzeyi düşük bulunmuştur. Endotelial NO sentetaz (eNOS) düzeyindeki düşüklük ve salvage eNOS aktivasyonunun polikistik böbrek hastalığında renal fonksiyonların bozulmasında ve hipertansiyon mekanizmasında etkili olduğu düşünülmüş, ancak NO düzeyi hipertansif ve normotansif polikistik böbrek hastalarında benzer bulunmuştur (31,32).

### **Ekstrarenal Bulgular**

DPBH sıklıkla böbrekleri etkilemekle birlikte başta kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem olmak üzere diğer sistemleri de etkileyebilen sistemik bir hastalıktır. Hastalığın en sık görülen ekstrarenal bulgusu %50'ye varan oranlarda saptanan karaciğer kistleridir. Karaciğer kistleri safra kanallarından kaynaklanır ve kadınlarda daha sıktır. Karaciğer kistlerinin büyümesinde ve sayılarının artmasında gebeliğin olumsuz etkileri vardır. Buna ek olarak, östrojen tedavisi gören kadınlarda karaciğer kistlerinin daha yaygın olarak görülmesi, etyolojide östrojenin önemli rol oynadığını düşündürmektedir (3,33). Karaciğer kistlerinin ileri derecede arttığı olgularda bile parankim yetersizliği ile çok nadir karşılaşılır ve karaciğer fonksiyonları genellikle bozulmaz. Yaş ilerledikçe karaciğer kistlerinin sayısı ve büyüklüğü artar. Karaciğer kistleri tıpkı böbrek kistleri gibi enfekte olabilir ve kist içine kanama görülebilir. Ayrıca, karaciğerdeki kistlerin masif derecede büyümesi sonucu portal hipertansiyon ve abdominal ağrı, kitle hissi, karın çevresinde artış ve erken doyumluk hissi gibi bası semptomları ve şikayetleri ile karşılaşılabilir. Budd-Chiari sendromu ve asit gelişimi olabilir. Bu olgularda, ileri derecede büyümüş kistlerin cerrahi olarak boşaltılması gerekebilir. İleri derecede kistik gelişim nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılan olgular da bildirilmiştir (34,35).



Karaciğer dışında, daha seyrek olarak, dalak ve pankreasta da kistler görülebilir. Ayrıca; akciğer kistleri, araknoid kistleri, testis ve vezikula seminalis kistleri bu hastalarda normal popülasyona göre daha sık olarak bildirilmiştir. İnguinal herni gelişimi de normal popülasyona göre daha sıktır (3,24).

Hastalıkta diğer sık görülen ekstrarenal bulgulardan biri de kolon divertikülleridir. Divertiküller perforasyon ve intraabdominal abse gelişimine neden olabilir. Yapılan bir çalışmada, ODPBH'na bağlı SDBY gelişen hastalarda baryumlu lavman opak tetkiki ile %83 oranında divertikül saptanmıştır. Oysa bu oran, başka nedenlere bağlı SDBY olan hastalarda %32 olarak bulunmuştur (24).

Özellikle kasık fıtığı olmak üzere, karın duvarı fıtıklarının da ODPBH'nda sıklığı artmıştır. Fıtık oluşumu, sadece büyümüş böbreklere bağlı karın içi basınç artışı ile açıklanamaz. Çünkü fıtıklar herhangi bir yaşta ve böbrek boyutlarından ilişkisiz olarak oluşur (36).

Kardiyovasküler (KV) hastalıklar ODPBH'ında en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. ODPBH'nda görülen en sık KV anormallikler hipertansiyon ve mitral kapak prolapsusudur. Aort kökünde dilatasyon, biküspid aort kapağı ve aort koarktasyonu gibi bozukluklar da görülebilir (37). KV risk belirteçlerinden olan sol ventrikül hipertrofisi de (SVH) bu hastalarda sık görülür. SVH'nin etyolojisinde en önemli risk faktörü hipertansiyon (HT) olmakla birlikte, normotansif ve üremik olmayan ODPBH olan hastalarda SVH artmış oranda bildirilmiştir (38,39).

ODPBH olan bireylerde intrakraniyal anevrizma riski normal popülasyona göre 5 kat artmıştır. Rüptür riski anevrizmanın çapı ile yakından ilişkili olup 5 mm den küçük anevrizmalarda kanama riski %0,5'dir. Hipertansiyonu olanlarda rüptür riskinin daha yüksek olduğu bilinmekle birlikte, normotansif hastalarda da rüptür olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Anevrizmalarda aile öyküsü belirgindir. Anevrizma saptanan hastaların %40'ında aile öyküsü pozitifdir. Hastaların %5-10'unda görülen bu anevrizmalar genellikle küçük çaplı olduğundan ve rüptür risklerinin düşük

olması nedeniyle tüm hastaların rutin olarak taranması önerilmez. Hastada veya ailesinde geçirilmiş intrakraniyal anevrizma rüptürü hikayesi varsa veya yüksek risk grubundaki bir mesleğe mensupsa (örneğin pilotlar) kraniyal magnetik rezonans ile vasküler görüntüleme önerilir (40,41).

Intrakraniyal anevrizmalar dışında, başka organlarda da anevrizma insidansının artmış olduğu düşünülmektedir. Disekan aort anevrizmalarının görüldüğü olgular bildirilmektedir. Ayrıca koroner arter anevrizmaları da bildirilmiştir (38).

ODPBH'nda over kisti özellikle gebe ve doğurganlık çağındaki kadınlarda görülebilir. Erkeklerde sperm motilite bozuklukları normal populasyona oranla artmıştır. ODPBH'nda insülin direnci de görülebilmektedir ve bir çalışmada sol ventrikül kitle indeksi ile ilgili olduğu gösterilmiştir. (42-44).

## MATERYAL VE METOT

Çalışma 10/07/2018 tarihinde 2018-13/13 karar no ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Bu tez çalışmasında; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji ve Hipertansiyon Polikliniği'ne son 5 yıl içerisinde başvurmuş, tarafımızca tanı konan ve takip edilen ODPBH tanılı 267 hasta çalışmaya alındı ve retrospektif olarak incelendi.

Hastalar ODPBH'nda görülebilen HT, karaciğer kisti, karaciğer dışı organlarda görülebilen kistler, nefrolitiazis, idrar yolu enfeksiyonu (İYE), kist komplikasyonları, idrar yollarına yönelik (İYY) operasyon, makroskopik ve mikroskopik hematüri, intrakranial anevrizma (İKA), serebrovasküler olay (SVO), divertikül, herni, sol ventrikül hipertrofisi (SVH), mitral kapak prolapsusu (MKP), azot retansiyonu gelişmesi gibi özellikler açısından incelendi.

Hastalarda HT kriterinin tanımı, 140 mmHg sistolik veya 90 mmHg diyastolik tansiyon ve üzerindeki değerlere sahip olma olarak belirlendi. Antihipertansif tedavi alanlar da HT grubuna dahil edildi. Hastalarda tansiyon regülasyonunun sağlanması 130 mmHg sistolik ve 80 mmHg diyastolik değer ve altındaki değere sahip olma olarak belirlendi. Yine hastalarda azot retansiyonu gelişmiş olması kriteri için en az 3 aylık zaman diliminde CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) ile hesaplanan glomeruler filtrasyon hızının (GFR) 60 ml/dakika/1.73 metrekare ve altında seyretmesi koşulu arandı. Hiperlipidemi ve diyabet gibi yandaş hastalıklar için de tarafımızca primer olarak tanı konmadı, zaten tanısı olup medikal tedavi alan hastalar belirlendi.

Hastaların beden kitle indexi, kilo/(boy)<sup>2</sup> formülü ile kg/metrekare olarak hesaplandı. Hastalar beden kitle indexine (BMI) göre kategorize edildi ve 210 hastanın boy ve kilo verilerine göre hesaplanan BMI'ne göre kilo sınıflaması yapıldı.

Karaciğer kisti, başka organlarda görülebilen kistler, intrakranial anevrizma, divertikül, sol ventrükül hipertrofisi, mitral kapak prolapsusu, mikroalbuminüri gibi özellikler polikliniğe başvuran hastalarda rutin olarak araştırılan özellikler olmadığı için, klinik şüphe varlığında araştırılan yahut başka bir sağlık sorununu aydınlatmak için yapılan ek tetkiklerde tespit edilen hastalarda değerlendirildi.

İdrar yolu enfeksiyonu için kültürle belgelenmiş olma şartı, nefrolitiazis için de görüntüleme yöntemleriyle tespit edilme yahut düşürülme yoluyla tespit edilme şartı arandı.

Tanı, Pei ve arkadaşlarının belirlediği tanı kriterlerine göre koyuldu. Hastalar poliklinik veya klinik dosyalarında kayıtlı olmama ihtimaline karşı serebrovasküler olay geçirme hikayesi açısından da sorgulandı.

Azot retansiyonu gelişimine katkılarının araştırılması kapsamında hastaların sigara öyküleri de kayıt edildi. Ayrıca kadın hastalar karaciğer kistinin gelişimine östrojenin katkısının analizi açısından oral kontraseptif kullanımı açısından sorgulandı.

### **İstatiksel Analiz**

Kategorik değişkenler n (%) ile ifade edilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Pearson ki-kare ve Fisher's exact testleri kullanılmıştır. Hastalarda azot retansiyonu ve hipertansiyon arasındaki ilişkide, azot retansiyonu ve hipertansiyona etki eden faktörlerin değerlendirilmesinde odds oranları verilmiştir. İstatiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statisticsfor Windows, Version 21.0 Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup  $p < 0,05$  değeri istatiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

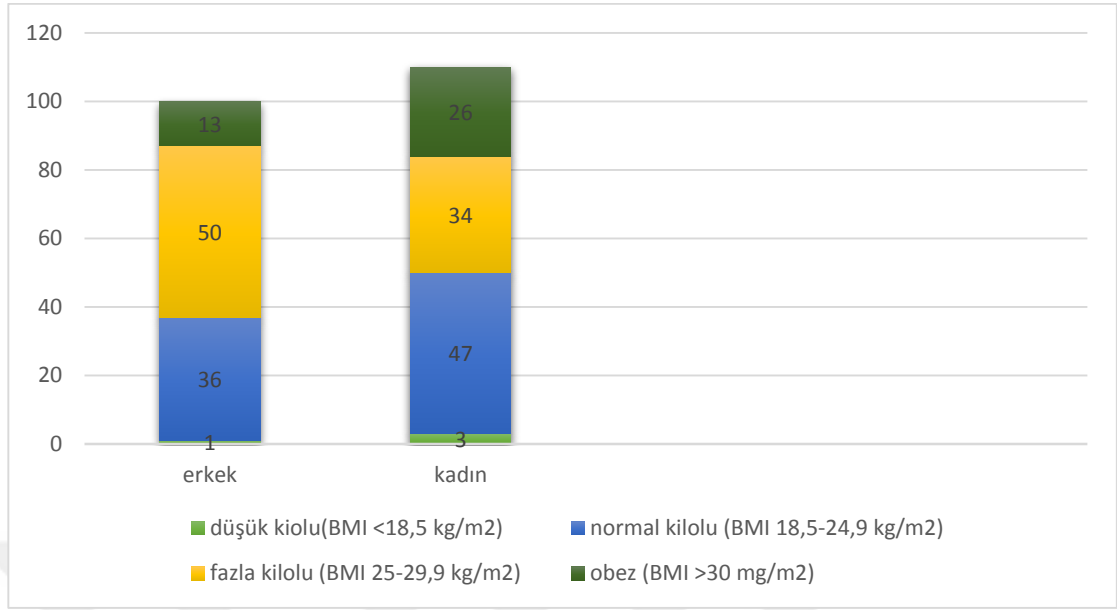
Araştırmaya dahil edilen 267 ODPBH tanılı hastadan 128 hasta erkek (% 47,9), 139 hasta kadındı (% 52,1). Erkeklerin yaş ortalaması  $45 \pm 14,4$  kadınların yaş ortalaması  $47 \pm 13,3$  idi. Genel yaş ortalaması  $46 \pm 13,8$  olarak bulundu.

Sorgulanan 224 hastadan 196 (%87,5) hastada ailede ODPBH hikâyesinin olduğu görüldü.

Sigara kullanımı 221 hastada sorgulandı ve 126 (%57) hastada sigara kullanımının olmadığı, 95 (%43) hastada sigara kullanım anamnezi yahut halen kullanıyor olma tespit edildi. 106 erkek hastanın 66 (%62,3) tanesinde, 115 kadın hastanın 29 (%25,2) tanesinde sigara kullanımı olduğu görüldü.

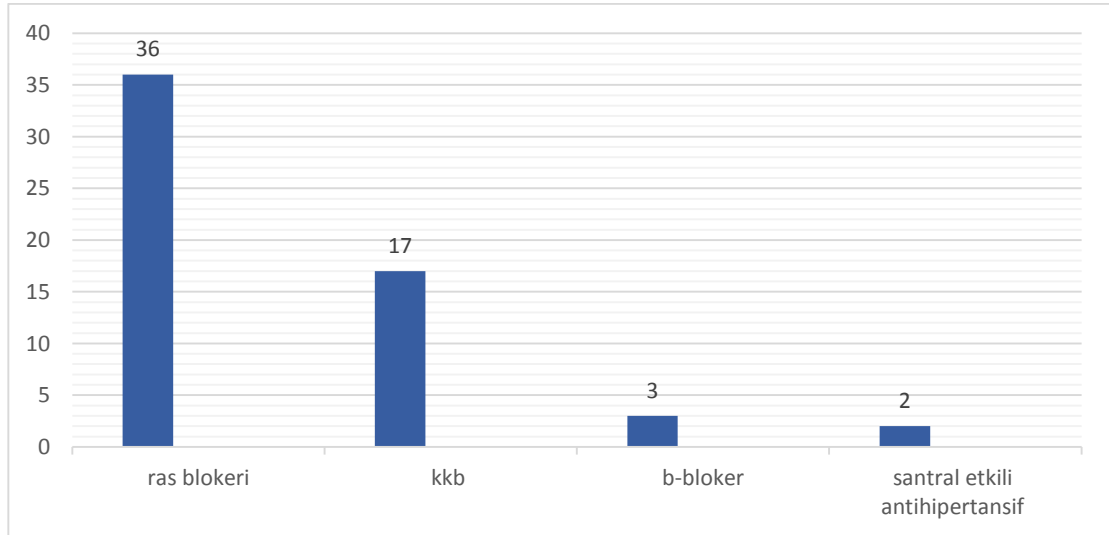
Düşük kilolu (BMI<18,5) hasta sayısı 4 (%1,9), normal kilolu (BMI=18,5-24,9) hasta sayısı 83 (%39,5), fazla kilolu (BMI=25-29,9) hasta sayısı 84 (%40), hafif obez (BMI=30-34,9) grubundaki hasta sayısı 31 (%11,6), orta derecede obez (BMI=35-39,9) grubundaki hasta sayısı 8 (%3,8) idi. İki yüz on hasta ayrıca obez ve obez olmayan olarak ta kategorize edildi ve obez olanların sayısı 39 (%18,6), obez olmayanların sayısı 171 (%81,4) olarak bulundu. Obez olan kadın sayısı 26 (kadın cinsiyet içinde %23,6), obez olan erkek sayısı 13 (erkek cinsiyet içinde %13) olarak tespit edildi (Şekil-1).

Yüz sekiz kadın hastadan 15 (%13,9) tanesinde oral kontraseptif (OKS) kullanımı olduğu görüldü. İki yüz altmış beş hastanın 11 (%4,2) tanesine diyabetes mellitusun, 34 (%12,8) tanesine hiperlipidemi, 11 (%4,2) tanesine koroner arter hastalığı, 2 (%0,8) tanesine kalp yetmezliğinin eşlik ettiği görüldü. İki yüz elli dört hastadan, 103 (%40,6) hastada ise tansiyonun regüle olmadığı görüldü. Tansiyonu regüle olan erkek sayısı 70 (%59,3), regüle olan kadın sayısı 81 (%59,6) idi.



**Şekil-1:** Vücut kitle indexine göre hastalar

Antihipertansif olarak monoterapide en sık renin anjiyotensin aldesteron sistemi (RAS) blokeri kullanılmaktaydı. RAS blokeri kullananların sayısı 36 (%62,1), kalsiyum kanal blokeri (KKB) kullananların sayısı 17 (%29,3), B-bloker kullananların sayısı 3 (%5,2), santral etkili antihipertansif kullananların sayısı 2 (%3,4) idi (Şekil-2).



**Şekil-2:** Monoterapide kullanılan ilaçlar

Kombineterapide en sık görülen kombinasyon 36 (%21,7) RAS blokeri ve diüretik kullanımı olarak tespit edildi. 18 (%10,8) hastada RAS

blokeri ve KKB kullanımı mevcuttu. Üçüncü sıklıkta, 11 (%6,6) kişide RAS blokeri ve B-bloker kullanımı olduğu görüldü. Tedavi alan 166 hastanın 32 (%19,2) tanesinde 3 ve üzeri antihipertansif kullanımı olduğu görüldü.

Antihipertansif tedavi alan 69 erkekte tedaviyle tansiyon regülasyonunun 35 (%50,7) kişide sağlandığı, 88 kadın hastada tedaviyle tansiyon regülasyonunun 44 (%50) kişide sağlandığı görüldü.

Hematüri açısından taranan 262 hastanın 40'ında (%15,3) makroskopik veya mikroskopik hematüri olduğu görüldü.

Dökümente edilmiş idrar yolu enfeksiyonu 260 hasta için incelendi ve 51 hastada (%19,6) olduğu görüldü.

Nefrolitiazis 250 hastada tarandı ve 66 (%26,4) hastada taş öyküsü mevcuttu.

251 hastada üriner sisteme yönelik operasyon sorgulandı ve 20 (%8) hastada olduğu tespit edildi. 20 hastadan 9 tanesinde eswl (extracorporeal shock wave litotripsi), 3 tanesinde kistektomi, 3 tanesinde kist drenajı, 1 tanesinde böbrek taşı sebebiyle operasyon, 4 tanesinde de kist komplikasyonlarına sekonder nefrektomi yapıldığı tespit edildi.

Araştırılan 196 hastanın 108'ine (%55,1) karaciğer kistinin eşlik ettiği görüldü. Karaciğer kistinin erkeklerdeki sayısı 39 (erkek cinsiyet içinde %40,6), kadınlardaki sayısı 69 (kadın cinsiyet içinde %69) olarak görüldü. Araştırılan 241 hastadan; 2 epididim kisti, 3 dalak kisti, 3 pankreas kisti, 1 prostat kisti, 1 araknoi kist olmak üzere 10 hastada başka organlarda kiste rastlandı.

Araştırılan 213 hastanın 17 tanesi inguinal, 6 tanesi umbilikal herni olmak üzere toplam 17 (%8) tanesinde herni olduğu tespit edildi.

Özellikle araştırılmayıp dosya taramasında saptanan toplamda 14 hastanın (kontrastlı görüntülemeler yahut kolonoskopi sonucuna göre) 5 (%35,7) tanesinde divertikül olduğu görüldü.

Araştırılan 30 hastanın 6 (%20) tanesinde intrakranial anevrizma tespit edildiği görüldü. Serebrovasküler olay sorgulanan 251 hastadan 7 (%2,8) tanesinde hemorajik SVO geliştiği görüldü.

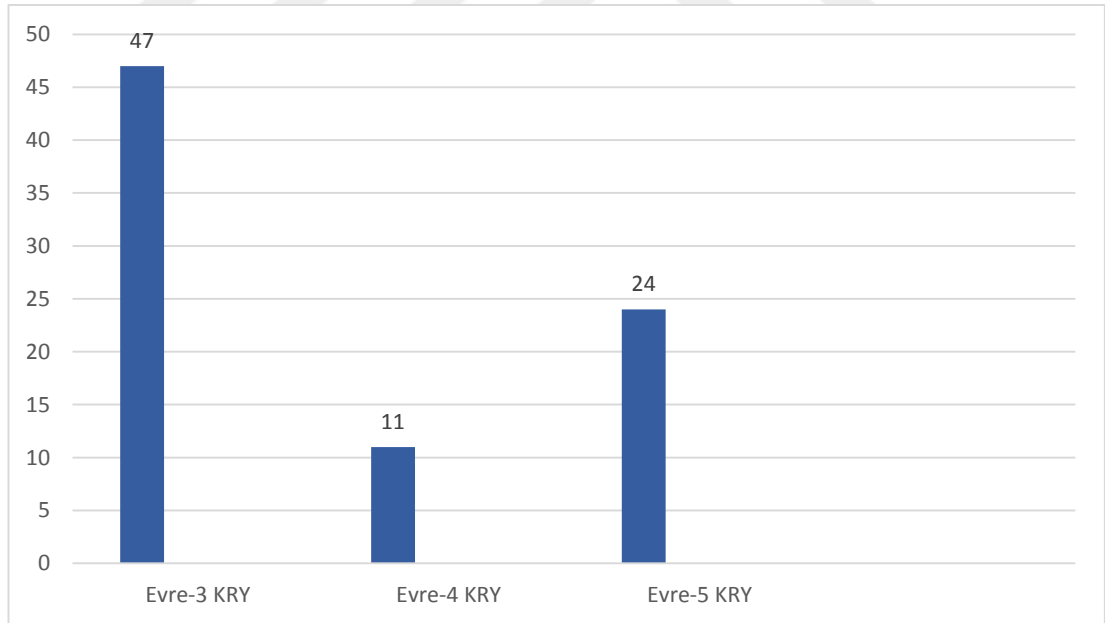
Özellikle taranmadığı halde 71 hastada yapılan EKO sonucuna göre 12 (%16,9) hastada mitrak kapak prolapsusu olduğu ve 42 hastanın 9 tanesinde (%21,4) sol ventrikül hipertrofisi olduğu tespit edildi.

ODPBH'nda sık görülen semptomlardan olan ağrı 72 hastada sorgulandı ve 32 hastada (%44,4) görüldü.

Kist komplikasyonlarına yönelik 73 kişide yapılan araştırmada 65 (%89) kişide kist komplikasyonu olmadığı, hepsi de kist rüptürü olmak üzere 8 (%5, 5) hastada kist komplikasyonu geliştiği görüldü.

267 hastanın 39 (%14,6) tanesinde mikroalbuminüri geliştiği, 228 tanesinde mikroalbuminüri olmadığı yahut araştırılmadığı görüldü.

248 hastanın 166 (%66,9) tanesinde GFR değeri >60 ml/dk olarak bulundu. 47 tanesi Evre-3 kronik renal yetmezlik (KRY) (GFR 30-59 ml/dk), 11 tanesi Evre-4 KRY (GFR 15-29 ml/dk), 24 tanesi Evre-5 KRY (GFR <15 ml/dk ) olmak üzere 82 (%33,1) hastada azot retansiyonu geliştiği tespit edildi. Azot retansiyonu gelişen erkek sayısı 35, kadın sayısı 47 idi (Şekil-3).



**Şekil-3:** Azot retansiyonunun evreleri



**Tablo-2:** Klinik özellikler

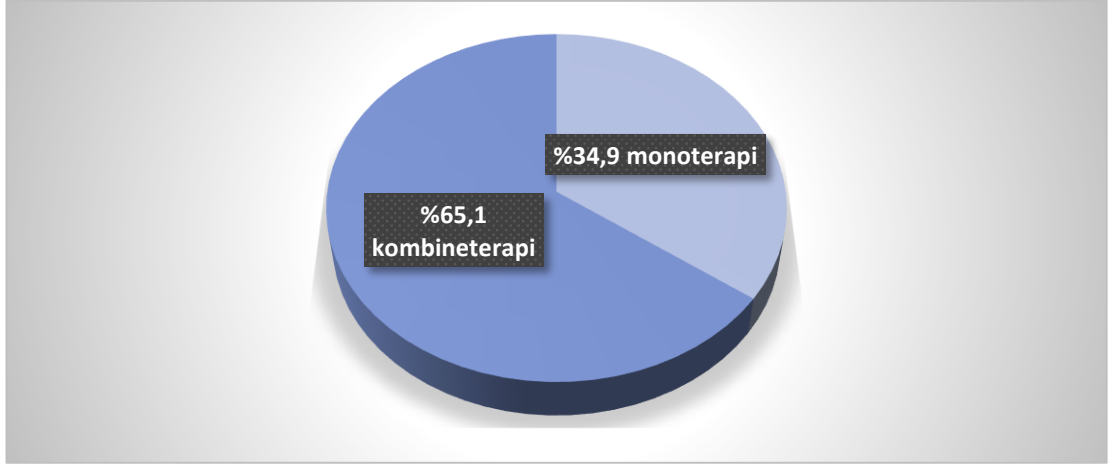
<b>Klinik özellikler</b>	<b>Var n (%)</b>	<b>Yok n (%)</b>
<b>Sigara kullanımı</b>	95 (%43)	126 (%57)
<b>Obezite</b>	39 (%18,6)	171 (%81,4)
<b>OKS kullanımı</b>	15 (%13,9)	93 (%86,1)
<b>Ailede ODPBH</b>	196 (%87,5)	28 (%12,5)
<b>HT</b>	179 (%69,6)	78 (%30,4)
<b>Tansiyon regülasyonu</b>	151 (%59,4)	103 (%40,6)
<b>Hematüri</b>	40 (%15,3)	222 (%84,7)
<b>İYE</b>	51 (%19,6)	209 (%80,4)
<b>Nefrolitiazis</b>	66 (%26,4)	184 (%73,7)
<b>İYY operasyon</b>	20 (%8)	231 (%92)
<b>Karaciğer kisti</b>	108 (%55,1)	88 (%44,9)
<b>Herni</b>	17 (%8)	196 (%92)
<b>Divertikül</b>	5 (%35,7)	9 (%64,3)
<b>SVO</b>	7 (%2,8)	244 (%97,2)
<b>İKA</b>	6 (%20)	24 (%80)
<b>MKP</b>	12 (%16,9)	59 (%83,1)
<b>SVH</b>	9 (%21,4)	33 (%78,6)
<b>Ağrı</b>	32 (%44,4)	40 (%55,6)
<b>Kist rüptürü</b>	8 (%5,5)	65 (%89)
<b>Azot retansiyonu</b>	82 (%33,1)	166 (%66,9)
<b>SDBY</b>	24 (%9,7)	224 (%90,3)
<b>Mikroalbuminüri</b>	39 (%14,6)	228*

\*: Yok ya da araştırılmamış, **OKS**: Oral kontraseptif, **ODPBH**: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, **HT**: Hipertansiyon, **İYE**: İdrar yolları enfeksiyonu, **İYY**: İdrar yollarına yönelik, **SVO**: Serebrovasküler olay, **İKA**: İntrakranial anevrizma, **MKP**: Mitral kapak prolapsusu, **SVH**: Sol ventrikül hipertrofisi, **SDBY**: Son dönem böbrek yetmezliği

**Tablo-3:** Klinik özelliklerin cinsiyetler arası dağılımı

Klinik özellikler	Erkek (n=128)	Kadın (n=139)	P değeri
HT	83	96	0,468
Sigara	66	29	<0,001
Obezite	13	26	0,048
İYE	9	42	<0,001
Böbrek taşı	41	25	0,009
Diyabet	7	4	0,299
Hiperlipidemi	16	18	0,877
KAH	7	4	0,299
Ailede PKBH	94	102	0,840
Hematüri	24	16	0,091
İYY operasyon	11	9	0,560
Karaciğer kisti	39	69	<0,001
Başka organlarda kist	4	3	0,677
Herni	11	6	<0,001
Divertikül	5	yok	0,145
İKA	1	5	0,068
SVO	3	4	0,774
MKP	3	9	0,016
SVH	7	2	0,158
Ağrı	15	17	0,493
Kist komplikasyonları	5	3	0,606
Azot retansiyonu	35	47	0,366
Tansiyon regülasyonu	70	81	0,969
Mikroalbuminüri	17	22	0,556

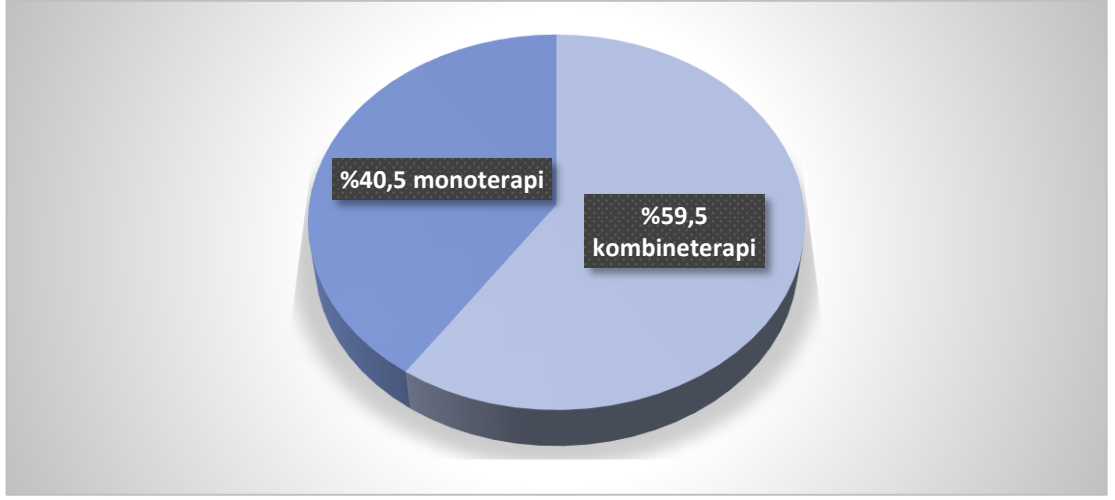
HT: Hipertansiyon, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, KAH: Koroner arter hastalığı, PKBH: Polikistik böbrek hastalığı, İYY: İdrar yollarına yönelik, İKA: İntrakraniyal anevrizma, SVO: Serebrovasküler olay, MKP: Mitral kapak prolapsusu, SVH: Sol ventrikül hipertrofisi



**Şekil-4:** Antihipertansif tedavi alan 166 hastada monoterapi ve kombineterapi

Tansiyonu kontrol altında olduğu bilinen 79 hastadan 32 hastanın (%40,5) tansiyonunun monoterapi ile kontrol altında olduğu, 47 hastanın da (%59,5) kombineterapi ile tansiyonunun kontrol altında olduğu görüldü. Monoterapi ile tansiyon regülasyonu sağlanan hastaların en çok kullandığı ilaç 17 kişiyle (%53,1) ACE inhibitörü/Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) olarak tespit edildi. Monoterapide 2.sıklıkta kullanılan ilaç 10 kişiyle (%31,3) KKB olarak belirlendi. Tansiyon regülasyonu sağlanan ve kombine antihipertansif tedavi alan 47 hastanın en çok kullandığı kombinasyon 16 (%20,3) hastada olmak üzere ACE inhibitörü/ARB + diüretik kombinasyonu idi. Kombineterapide 2. sıklıkta 8 kişiyle (%10,1) ACE inhibitörü/ARB + KKB kullanımı olduğu belirlendi.

Tansiyon regülasyonu olmadığı bilinen 78 hastada 23 hastanın monoterapi aldığı 55 hastanın kombine antihipertansif aldığı tespit edildi. Monoterapi alan 23 hastanın 18 tanesi (%78,3) sadece ACE inhibitörü/ARB alırken 5 tanesi (%21,7) sadece KKB alıyordu, diğer grup ilaçlardan kullanım yoktu. Kombineterapi alan 55 hastanın yine en sık kullandığı kombinasyon 18 hastayla (%23,1) ACE inhibitörü/ARB + diüretik kombinasyonu idi. İkinci sıklıkta 10 hastayla (%12,8) ACE inhibitörü/ARB + KKB kombinasyonunun olduğu görüldü.



**Şekil-5:** Tansiyon regülasyonu olan 79 hastanın kullandığı ilaçlar

Tansiyonu olan hastalarda; cinsiyetin, sigara kullanımının, obezitenin, hiperlipideminin ve OKS kullanımının tansiyonla arasında ilişki olup olmadığına da bakıldı (pearson ki-kare ile).

OKS kullanan kişilerin 11 tanesinde (%73,3) hipertansiyon varken, 4 tanesinde (%26,7) hipertansiyon yoktu. OKS kullanımının hipertansiyonla ilişkisi bulunamadı ( $p=0,554$ ).

Erkek hastaların %67,5'inde (83 hasta) hipertansiyon varken, %32,5'inde (40 hasta) hipertansiyon yoktu. Kadın hastaların %71,6'sında (96) hipertansiyon varken, %28,4'ünde (38 hasta) hipertansiyon yoktu. Cinsiyet ile hipertansiyon arasında da ilişki bulunamadı ( $p=0,468$ ).

Sigara kullanımının hipertansiyonla ilişkisine bakıldı. Sigara kullananların %67,4'ünde (62 hasta) hipertansiyon varken, %32,6'sında (30 hasta) hipertansiyon yoktu. Hipertansiyon ile sigara kullanımı arasında ilişki bulunamadı ( $p=0,911$ ).

Obezitenin de hipertansiyonla ilişkisine bakıldı. Obez olan 34 hastada (%87,2) hipertansiyon varken, obez olan 5 hastada (%12,8) hipertansiyon yoktu. Obezite ile hipertansiyon arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,002$ ). Obez olanlarda hipertansiyonun görülme riski, obez olmayanlara göre %95 güven aralığı ile 4 kat daha fazla bulundu (1,602-11,592 kat arasında).

Hiperlipidemiyle hipertansiyon arasındaki ilişkiye de bakıldı. Hiperlipidemisi olan 30 hastanın (%90,9) hipertansiyonu varken, 3 hastanın (%9,1) hipertansiyonu yoktu. Hipertansiyon ve hiperlipidemi arasında da anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,004$ ). Hiperlipidemisi olan hastalarda hipertansiyonun görülme riski, hiperlipidemisi olmayanlara göre %95 güven aralığı ile 5 kat daha yüksek bulundu (1,488-17,030 arasında)

**Tablo 4:** Hipertansiyon ve diğer değiştirilebilir KV risk faktörleri

Değişkenler	Ht(+)	Ht (-)	P değeri	Odds oranı
<b>Sigara kullanımı</b> (n:92)	62 %67,4	30 %32,6	0,911	-
<b>Obezite</b> (n:39)	34 %87,2	5 %12,8	0,002	4,309
<b>Hiperlipidemi</b> (n:33)	30 %90,9	3 %9,1	0,004	5,034

Hipertansiyon ile azot retansiyonu arasındaki ilişkiye bakıldığında 166 hastanın 72'sinde (%43,4) azot retansiyonu varken 94 (%56,6) hastada azot retansiyonu olmadığı görüldü. Pearson ki-kare ile bakılan ilişkide azot retansiyonu ile hipertansiyon arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p<0,001$ ). Hipertansiyonu olan hastalarda, hipertansiyonu olmayan hastalara göre azot retansiyonu gelişme riski 8 kat yüksek bulundu (%95 güven aralığı;3,3-19,9 kat arasında).

Cinsiyete göre analiz yapıldığında; 91 (%45,1) kadın hastada azot retansiyonu olduğu görülürken, 75 (%41,3) erkek hastada azot retansiyonu mevcuttu.

Tansiyon regülasyonu ile azot retansiyonu arasındaki ilişkiye bakıldığında, antihipertansif ile tansiyonu regüle olan 37(%47,4) hastada azot retansiyonu varken 41(%52,6) hastada azot retansiyonuna rastlanmadı. Tansiyonu olan hastalarda azot retansiyonu ile tansiyon regülasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,300$ ).

Azot retansiyonu gelişenlerde tansiyon ilişkisinin yanısıra, sigara kullanımının, obezitenin ve cinsiyetin azot retansiyonu ile ilişkisi olup olmadığına da bakıldı.

Azot retansiyonu geliştiği bilinen 82 hastanın 47'sinin (%57,3) kadın hasta, 35'inin (%42,7) erkek hasta olduğu görüldü. Cinsiyetle azot retansiyonu arasında ilişki bulunamadı ( $p=0,366$ ).

Azot retansiyonu gelişmiş 65 hastanın %60'ında (39 hasta) sigara kullanımı yokken, %40'ında (26 hasta) sigara kullanımı vardı. Sigara kullanımı ile azot retansiyonu arasında ilişki bulunmadı ( $p=0,640$ ).

Azot retansiyonu olan 61 hastanın % 23'ünde (14 hasta) obezite varken, %77'sinde (47 hasta) obezite yoktu. Obezite ile azot retansiyonu arasında da ilişki bulunamadı ( $p=0,286$ ).

Azot retansiyonu ile idrar yol enfeksiyonu arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p<0,01$ ). İdrar yolu enfeksiyonu geçirdiği bilinen 46 hastanın %47,8'inde (22 hasta) azot retansiyonu tespit edilmişken, %52,2'sinde (24 hasta) azot retansiyonuna rastlanmadı. İdrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda azot retansiyonu gelişme riski, idrar yolu enfeksiyonu olmayanlara göre 2 kat fazla bulundu (%95 güven aralığı; 1,1-4,1 kat arasında)

Azot retansiyonu ile kist komplikasyonları arasındaki ilişki de incelendi. Azot retansiyonu gelişen 82 hastanın %4,9'unda (4 hasta) kist komplikasyonları görülürken, %95,1'inde (78 hasta) kist komplikasyonu tespit edilmedi. Azot retansiyonu ile kist komplikasyonu arasında ilişki bulunamadı ( $p=0,446$ ).

Azot retansiyonu gelişen ve yandaş hastalıkları bilinen 26 hastada azot retansiyonuna en sık eşlik eden yandaş hastalığın hiperlipidemi (13 hasta, %50) olduğu görüldü. İkinci sıklıkla koroner arter hastalığının (3 hasta, %11,5) ve diyabet+hiperlipidemi birlikteliğinin (3 hasta, %11,5) olduğu görüldü.

**Tablo-5:** Azot retansiyonu ve değişkenler

<b>Değişkenler</b>	<b>Azot retansiyonu (+)</b>	<b>Azot retansiyonu (-)</b>	<b>P değeri</b>	<b>Odds oranı</b>
<b>HT (n=166)</b>	72 %43,4	94 %56,6	0,001	8,170
<b>Sigara (n=86)</b>	26 %30	60 %70	0,640	-
<b>Obezite (n=36)</b>	14 %39	22 %61	0,286	-
<b>İYE (n=46)</b>	22 %47,8	24 %52,2	0,019	2,165

Azot retansiyonu gelişmiş HT olan hastalarda tansiyonu regüle olan ve olmayanlarda kullanılan monoterapi ve kombineterapi sıklıkları incelendi. Azot retansiyonu geliştiği bilinen, antihipertansif tedavi alan ve tedaviyle tansiyon regülasyonu sağlanmış 36 hastanın 13'ünün monoterapi, 26'sının kombineterapi kullandığı görüldü. Monoterapide en çok kullanılan ilaç grubunun 8 kişiyle (%61,5) KKB olduğu görüldü. Kombineterapide ACE inhibitörü + diüretik kombinasyonu ile KKB + B-bloker kombinasyonunun kullanımının en sık ve eşit sıklıkta olduğu bulundu (%13,9).

Azot retansiyonu olan ve tansiyonu regüle olmayan 29 hastada;3 hastanın monoterapi, 26 hastanın kombine terapi aldığı görüldü. Monoterapide en sık kullanılan ilaç grubu RAS blokerleri, kombineterapide en çok kullanılan ilaç grupları ise RAS blokerleri + diüretik kombinasyonuydu.

Karacier kisti olduğu bilinen 108 hastanın 69'unun (%63,9) kadın, 39'unun (%36,1) erkek olduğu görüldü. Karaciğer kisti ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p<0,001$ ). Kadınlarda karaciğer kisti görülmesi riski erkeklere göre 2 kat fazla bulundu (%95 güven aralığı;1,1-3,9 kat arasında). Karaciğer kisti ile oral kontraseptif (OKS) kullanımı arasındaki ilişki de araştırıldı. Karaciğer kisti olduğu bilinen 59 hastanın 13'ünde (%22) OKS kullanımı vardı. Karaciğer kisti ve OKS kullanımı arasında ilişki bulunamadı ( $p= 0,167$ ).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tez çalışmasının verileri Uludağ Üniversitesi Hastanesi Nefroloji ve Hipertansiyon Polikliniği'ne son 5 yıl içerisinde başvurmuş 267 hastanın poliklinik kayıtları incelenerek, eksik veriler yüz yüze görüşülerek yahut hastaların hastanede kayıtlı telefon numaralarından hastalar aranıp sorgulanarak elde edildi. Ancak araştırılan parametrelerin verilerinin hepsi hasta bazında tüm hastalarda elde edilemedi. Hastaların telefon numaralarını değiştirmeleri yahut aramayla sonuç alınamaması en büyük etkendi. Bazı hastaların da takipli olduğu sağlık kuruluşunu değiştirdiği bilgisi alındı. Ölmüş olduğu bilgisi alınan hasta sayısı sadece ikiydi. Böylelikle hastalar için geniş bir veritabanı da oluşturulmuş oldu, demografik veriler ile birlikte hastaların böbrek ve böbrek dışı saptanan patolojileri kayıt edildi.

Çalışmada ODPBH'nın genetik paterni sebebiyle aile hikâyesinin ağır basması beklenen bir sonuçtu. Bilindiği üzere hastalığın penetransı %100 olup bozuk geni taşıyan hastalarda mutlaka hastalık gelişmektedir (10). Ayrıca otozomal dominant kalıtım nedeniyle de aynı ailede hastalık genini taşıyan ebeveynlerin çocuklarında hastalığı taşıma riski %50 dir. Çalışmamızda da %87 oranında aile hikâyesi anamnezi olduğu görülmüştür. Bu bulgu büyük epidemiyolojik çalışmalarda bildirilen %85 oranı ile uyumludur. Literatürde %5 oranında denova mutasyon da bildirilmiştir (1). Aile hikâyesinde; anevrizma nedenli erken ölümler, aile bireylerinde etyolojisi net ortaya konmamış böbrek yetmezliği hikâyesi hastalık öyküsünde yanıltıcı bilgiler verebilir. ODPBH'nda aynı aile bireyleri arasında, taşıdığı mutant allellerin varyasyonları sebebiyle ciddi fenotipik farklılıklar da olabilmektedir (10). Pozitif bir aile öyküsü nedeniyle risk altındaki asemptomatik bir bireyde ODPBH tanısı için tarama yapılması genellikle böbreğin görüntülenmesine dayanır ve böbreklerin ultrasonografisi genellikle tarama ve tanı için kullanılan ilk yöntemdir (49). Çalışmamızda ODPBH tanısı olan hastaların birinci derece akrabalarının renal ultrasonografi ile tarandığı ve bu şekilde



tanı konup takibe alındığı görülmüştür. Hastalığın kalıtım paterni ve penetransı erken tanı için avantaj sağlayabilir.

Hastalığın en sık görülen ekstrarenal bulgusunun %50'ye varan oranda saptanan karaciğer kisti olduğu bilinmektedir (3). Çalışmamızda da en sık görülen böbrek dışı bulgu %55 oranla karaciğer kisti olarak görüldü. ODPBH'nda karaciğer kistleri safra yollarından kaynaklanır ve yaşla paralel olarak artış gösterir. Kadınlarda daha sık olup, oral kontraseptif kullanımı ile arttığı bildirilmiştir. Bu bulgu etyolojide östrojenin hızlandırıcı bir faktör olduğunu düşündürmektedir (33). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak karaciğer kistleri kadınlarda belirgin olarak daha yüksek oranda bulundu. Literatürde, bir kohort araştırması olan CRISP (Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease) çalışmasında total böbrek volümü, böbrek yetmezliği gelişme riskini öngerse de, karaciğer kist volümü ile böbrek volümü arasında ilişki bulunamadı. Karaciğer kistleri ile renal fonksiyon arasında literatürde farklı bulgular olmakla birlikte çalışmamızda azot retansiyonu ile karaciğer kisti arasında pozitif korelasyon bulundu. Karaciğer tutulumu nadiren hepatik yetmezliğe sebep olup serimizde hiçbir hastada kistik karaciğer hastalığına bağlı hepatik yetmezlik saptanmadı. Serimizde bir hastada perkutan olarak karaciğer kistleri boşaltılmış olup takiplerinde karaciğer yetmezliği de saptanmamıştır.

Çalışmamızda veriler göz önüne alındığında en sık görülen klinik bulgu ise hipertansiyondur. HT ODPBH'nda, henüz böbrek yetmezliği bile gelişmeden yüksek oranda saptanan ve son dönem böbrek yetmezliğine gidişte önemli bir prognostik belirteç olan bir faktördür (45,28). ODPBH'nın yaklaşık 1/3'ünde ilk başvuru HT nedeniyledir. HT, hastaların %60'nda böbrek fonksiyonlarında bozulmadan önce gelişir ve hastaların yaklaşık %20'sinde ikinci dekatın sonunda ortaya çıkar (51). Serimizde 25 yaş altı hastaların yaklaşık %18'inde HT mevcuttu. Literatürde hipertansiyonun erkek cinsiyette daha sık görüldüğü bildirilse de serimizde HT oranları her iki cinsiyette benzer bulunmuştur. ODPBH'nda sirkadiyen ritmin bozulması ile non-dipper paternde HT gözüktüğü bildirilmiştir (52). Serimizde holter

monitorizasyon yapılan hastalar genellikle dirençli HT vakaları olduğundan holter verileri çalışmaya alınmamıştır. Çalışmamızda azot retansiyonunun gelişimi ve HT arasındaki ilişkiye bakılmış olup hipertansiyonu olan hastalarda azot retansiyonu gelişme riski, olmayanlara göre 8 kat yüksek bulunmuştur. Danimarkada yapılan retrospektif bir çalışmada ODPBH'nda erken antihipertansif başlanan hastalarda SDBY gelişiminin daha geç olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde antihipertansif tedavi ile yıllık GFR kaybının belirgin olarak düştüğü gösterilmiştir (53). Çalışmamızda saptadığımız azot retansiyonu ile HT arasındaki ilişki, renal hastalığın progresyonun etkisine bağlı olduğu gibi kist volümünün zamanla artmasına bağlı renal iskemi ve buna bağlı RAS aktivasyonuna da bağlıdır ve bu durum HT kontrolünü zorlaştırır (29). Yukarda da bahsedilen CRISP çalışmasında ODPBH'nda en önemli prognoz göstergesinin total böbrek volümü olduğu gösterilmiştir. Total böbrek volümünün artışının renal iskemi ve RAS sistemi üzerinden provoke ettiği hipertansiyon, sadece böbrek yetmezliği üzerine etkili olmayıp mortaliteyi belirleyen kardiyovasküler ve serebrovasküler hadiselerin gelişmesi üzerine de temel bir etkiye sahiptir. ODPBH'nda sol ventrikül hipertrofisi (SVH) ile HT ilişkisi net olarak ortaya konmuştur (46). Fakat çalışmamızda SVH ve HT, SVH verisi olan hasta grubunun heterojen olması ve ekokardiyografi bulgularının farklı kardiyologlarca kayıt edilmesi nedeniyle analize alınmadılar. Sonuç olarak hipertansiyon ODPBH'nın mortalite ve morbiditesi üzerinde etkili olan en önemli tedavi edilebilir kardiyovasküler risk faktördür. Bu bilgiler ışığında hastalar taranıp sorgulanırken hipertansiyon varlığı, kontrolü, seçilmiş antihipertansif tedavi ve azot retansiyonu gelişimi ile hipertansiyon arasındaki ilişkiye ayrıca önem verilmiştir. Hipertansiyonu olan ODPBH'nda tansiyona katkısının analizi için cinsiyet, sigara kullanımı, obezite, hiperlipidemi gibi değiştirilebilir ve değiştirilemez kardiyovasküler risk faktörlerinin tansiyonla arasında ilişki olup olmadığına bakılmış ve çalışmamızda sadece obezite ve hiperlipideminin hipertansiyonla ilişkisi bulunmuştur. Obez olanlarda hipertansiyon görülme riski, obez olmayanlara göre 4 kat fazlayken, hiperlipidemisi olanlarda hipertansiyon görülmesi riski

hiperlipidemisi olmayanlara göre 5 kat fazla tespit edilmiştir. Hipertansiyonla obezite ve hiperlipidemi arasında bulunan bu anlamlı ilişkinin hastalığın doğasından mı yoksa böbrek fonksiyon bozukluğunun sonucu mu olduğu daha büyük kontrollü çalışmalarla test edilmelidir.

Son çalışmalar böbrek yetersizliği gelişen hastalarda tansiyon regülasyon hedefininin 130/80 mmHg'nın altı olarak belirtmiştir (47). Hipertansiyon ODPBH için önemli bir prognostik belirteç olmasına rağmen çalışmaya dahil edilen hastaların ancak yaklaşık yarısında tansiyonun regüle olduğu görülmüştür. Antihipertansif tedavi alan erkek hastalarda tansiyon regülasyonununun %50,7 kişide sağlandığı, kadın hastalarda ise tedaviyle tansiyon regülasyonununun %50 kişide sağlandığı görülmüştür. Özellikle KRY'nin ileri evrelerinde olan hastalarda tansiyon regülasyonu güç olsada bu hastalarda daha agresif olarak tedavi rejimleri modifiye edilmeli ve tansiyon regülasyonunun öneminin her hastaya anlatılarak tedavi uyumlarını da kontrol etmek adına hastaların daha sıkı takip edilmesi hedeflenmelidir.

Ülkemizden yapılan bir çalışmada, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında üriner sistem enfeksiyonu ile azot retansiyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (50). Çalışmamızda da idrar yolu enfeksiyonu ve azot retansiyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuş, idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda azot retansiyonu gelişme riski, idrar yolu enfeksiyonu olmayanlara göre 2 kat fazla tespit edilmiştir. Bu durum idrar yolu enfeksiyonunun erken tanınip gerekli destek ve antibiyotik tedavisini verme, gerekirse yüksek riskli hasta gruplarını yatırarak tedavi etme hususunda yol gösterici olmuştur.

Literatürde böbrek taşları %20 oranında rapor edilmiştir. ODPBH'nda böbrek taşlarının kompozisyonu genellikle kalsiyum oksalat ve ürik asit taşları şeklindedir (54). Çalışmamızda da %26 hastada nefrolitiazis tespit edilmiştir. Retrospektif olan çalışmamızda taşların niteliği araştırılmamıştır.

ODPBH'nda en sık görülen semptomlardan biri de bilindiği üzere ağrıdır ve literatürde %60 hastada rapor edilmiştir. Akut ağrı genelde kist kanaması, taş ve enfeksiyon gibi komplikasyonlarla ilişkilidir. Kronik ağrılar

ise kist büyümelerinin böbrek kapsülünü germesi neticesiyle ortaya çıkar (25). Çalışmamızda hastaların yaklaşık yarısında ağrı semptomunun olduğu görüldü. Literatürdeki belirtilen orandan düşük olsa da hastaların yaklaşık yarısının ağrı ile prezente olması semptomu önemli kılmaktadır ve hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilmesi adına ağrının ayırıcı tanısının ve tedavisinin multidisipliner bir şekilde yapılması gerekmektedir. Özellikle ağrının sık görülen kas iskelet sistemi kaynaklı mekanik ağrıdan ayırt edilmesi, kist komplikasyonlarının erken tanınması açısından önemlidir. Böbrek volümünün artması lokomotor sistemde oluşturacağı mekanik etkilerle böbrek dışı ağrılara sebep olabilir. Bu konu ile ilgili literatürde araştırma görülemedi. Serimizde hematüri ve ağrı ile prezente olup, kistektomi (3), kist drenajı (3) ve kist komplikasyonlarına sekonder nefrektomi (4) olmak üzere 10 hastada ciddi kist komplikasyonlarının geliştiği görülmüştür. Kist drenajı yapılan hastaların takiplerinde kısa dönemde renal fonksiyonlarda kötüleşme, kist enfeksiyonu veya kanama saptanmadı. Takiplerde hastaların ağrı yakınmasının belirgin olarak düzeldiği ve uyku kalitesinin subjektif olarak düzeldiği görüldü.

ODPBH'nda intrakranial anevrizma (İKA) riski normal popülasyona göre 5 kat artmıştır ve anevrizmalarda aile öyküsü belirgindir. Anevrizma saptanan hastaların %40'ında aile hikayesi pozitifdir. Hastalarda rüptür riski düşük olduğu için rutin tarama önerilmez (40,41). Çalışmamızda, ailesinde anevrizma rüptürü olan hastaların taranması ve anevrizma rüptürüne bağlı intrakranial kanama geçirmiş hastaların belirlenmesiyle %20 oranında İKA tespit edilmiştir. İKA'nın takibinde, büyümenin ve dolayısıyla rüptür riskinin, değiştirilebilir risk faktörlerinin kontrolü ile bireysel bazda azaltılabileceği bilinmektedir. Bu faktörler arasında sigara ve alkolün bırakılması, efektif kan basıncı kontrolü ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrolü yer alır (55).

Yapılan bir çalışmada ODPBH'ne sekonder SDBY olanlarda yapılan görüntülemelerle divertikül saptanma oranı, ODPBH dışı sebepli SDBY olan hastaların yapılan görüntülemelerle divertikül saptanma oranından yaklaşık 3

kat fazla bulunmuştur (3,24). Çalışmamızda da özellikle taranmadığı halde %35 oranında hastalarda divertikül olduğu tespit edilmiştir. Yine böbrek boyutlarından, dolayısıyla karın içi basınç artışından bağımsız ve herhangi bir yaşta gelişebilen karın duvarı fıtıklarından çalışmamızda literatürle uyumlu olarak femoral herniler kadınlarda, inguinal herniler de erkeklerde daha sık tespit edilmiştir (36).

### **Sonuç**

ODPBH klinik ve demografik olarak incelendiğinde en sık klinik bulgunun hipertansiyon olduğu görülmüştür. Hipertansiyon kontrolü, gerek son dönem böbrek yetmezliğine gidişte, gerekse kardiyovasküler ve serebrovasküler hadiselerin ortaya çıkmasında hipertansiyon önemli bir etken olduğu için tedavinin temel taşıdır. Son çalışmalar tansiyon regülasyon hedefini 130/80 mmHg'nin altı olarak belirtmiştir (47). Ayrıca azot retansiyonu ve idrar yolu enfeksiyonu arasında hem bilinen hem de çalışmada kanıtlanan ilişki sebebiyle idrar yolu enfeksiyonunun tedavisi de oldukça önemlidir. Tedavide kist komplikasyonlarını erken tanımak ve gerektiğinde müdahale etmek te böbrek fonksiyonlarının stabilizasyonu açısından önemlidir.

Hernekadar ne hipertansiyon ne de azot retansiyonu ile sigara içimi arasında ilişki bulunmuş olsa da muhtemelen veri yetersizliği sebebiyle bulunamamış ilişki sigara gibi önemli bir değiştirilebilir kardiyovasküler risk faktörünün daha az önemsenmesini gerektirmez. ODPBH'nda da sigara içimiyle gerek medikal gerekse psikolojik açıdan mücadele etmek gerekmektedir.

ODPBH'nın tedavisinde, total böbrek volümü esas alınarak belirlenen, hastalığın yüksek progresyon hızına sahip hastalar için onay alan ve ülkemizde de bulunan tolvaptan yeni bir tedavi modalitesidir (48). Fakat hasta seçiminin dikkatli yapılması gerekmektedir. Tolvaptan kullanımı yaygınlaştıkça tolvaptanın tedavi etkinliğini değerlendirebilecek başka çalışmalar gündeme gelecektir.

## KAYNAKLAR

1. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 1993;329:332-42.
2. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007;369:1287-301.
3. Perrone RD. Extrarenal manifestations of ADPKD. *Kidney Int*. 1997;51:2022-36.
4. Cecil 24th Edition -Chapter 129 -Cystic Kidney Disease by M. Amin Arnaout 2015;794-800.
5. Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2004; 350:151-64.
6. Grantham JJ. The etiology, pathogenesis and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28:788-803.
7. Fick GM, Duley IT, Johnson AM, et al. The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1654-60.
8. Barua M, Pei Y. Diagnosis of autosomal-dominant polycystic kidney disease: an integrated approach. *Semin Nephrol* 2010;30:356-65.
9. Hateboer N, 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.
10. Murcia NS, Woychik RP, Avner ED. The molecular biology of polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 1998;12:721-726.
11. Harris PC, Rosetti S. Molecular diagnostics for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6:197-206.
12. Pei Y. Practical genetics for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract*. 2011;118:19-30.
13. Hildebrandt F. Genetic kidney diseases. *Lancet* 2010;375:1287-95.
14. Grantham JJ. Mechanisms of progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 1997;63:93-7.
15. Ong ACM, Wheatley DN. Polycystic kidney disease-the ciliary connection. *Lancet* 2003;361:774-6.
16. Piontek K, Menezes LF, Garcia-Gonzalez MA, Huso DL, Germino GG. A critical developmental switch defines the kinetics of kidney cyst formation after loss of Pkd1. *Nat Med* 2007;13:1490-5.
17. Patel V, Li L, Cobo-Stark P, Shao X, Somlo S, Lin F, et al. Acute kidney injury and aberrant planar cell polarity induce cyst formation in mice lacking renal cilia. *Hum Mol Gene* 2008;17:1578-90.
18. Wilson PD. Aberrant epithelial cell growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1991;17:634-7.
19. Woo D. Apoptosis and loss of renal tissue in polycystic kidney diseases. *N Engl J Med* 1995;333(1):18-25.

20. Ye M, Grantham JJ. The secretion of fluid by renal cysts from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993; 329:310-3.
21. Grantham JJ. Pathogenesis of renal cyst expansion: opportunities for therapy. *Am J Kidney Dis.* 1994 Feb;23(2):210-8.
22. Cuppage FE, Huseman RA, Chapman A, Grantham JJ. Ultrastructure and function of cysts from human adult polycystic kidneys. *Kidney Int* 1980; 17:372-81.
23. Calvet JP. Polycystic kidney disease: primary extracellular matrix abnormality or defective cellular differentiation. *Kidney Int* 1993;43:101-8.
24. Ecker T, Fick-Brosnahan GM, Schrier RW. Polycystic kidney disease, disease of the Kidney and Urinary Tract, 8 th edition, edited by Schrier RW. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, chapter 18, 2007;502-39.
25. Bajwa ZH, Gupta S, Warfield CA, et al. Pain management in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2001;60:1631-44.
26. Kazancioglu R, Ecker T, Altintepe L, Altiparmak MR, et al. Turkish Society of Nephrology Polycystic Kidney Disease Working Group. Demographic and clinical characteristics of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a multicenter experience. *Nephron Clin Pract.* 2011;117(3):270-5.
27. Memili VK, Kutlu C, Kazancioglu R, et al. Demographic Analysis of Polycystic Kidney Disease Patients: A Single Center Experience. *BANTAO Journal* 2007;5(1):6-9.
28. Ecker T, Schrier RW. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. Early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:194-200.
29. Graham PC, Lindop GB. The anatomy of the renin-secreting cell in adult polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1988;33:1084-90.
30. Harap SB, Davies DL, Macnicol AM, et al. Renal, cardiovascular and hormonal characteristics of young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1991;40:501-8.
31. Merta M, Reiterova J, Rysava R, et al. Role of endothelin and nitric oxide in the pathogenesis of arterial hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Physiol Res* 2003; 52:433-7.
32. Devuyst O. Variable renal disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: a role for nitric oxide. *J Nephrol* 2003;16:449-52.
33. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, et al. Risk factors for the development of hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology* 1990;11:1033-7.
34. Telenti A, Torres VE, Gross JB, et al. Hepatic cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 1990;65:933-42.
35. Chung TK, Chen KS, Yen CL, et al. Acute abdomen in a haemodialysed patient with polycystic kidney disease: rupture of a massive liver cyst. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1840-2.

36. Morris-Stiff G, Coles G, Moore R, et al. Abdominal wall hernia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Br J Surg* 1997;84:615-7.
37. Hossack KF, Moreno CA, Vanway CW, Burdick DC. Frequency of cardiac contusion in nonpenetrating chest injury. *Am J Cardiol*. 1988;61:391-4.
38. Ecker T, Schrier RW. Cardiovascular abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2009; 5:221-8.
39. Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, Masoumi A, Schrier RW. Increased left ventricular mass in children with autosomal dominant polycystic kidney disease and borderline hypertension. *Kidney Int*. 2008; 74:1192-6.
40. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA. Intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: how to diagnose and who to screen. *Am J Kidney Dis*. 1993;22:526-31.
41. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Neurol*. 2011;10:626-36.
42. Vareesangthip K, Tong P, Wilkinson R, et al. Insulin resistance in adult polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1997;52:503-8.
43. 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;34:120-4.
44. Saeki H, Kondo S, Morita T, et al. Immotil cilia syndrome associated with polycystic kidney. *J Urol* 1984;132:1165-6.
45. 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.
46. Fick GM, Johnson AM, Hammond WS, Gabow PA. Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5:2048-56.
47. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
48. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease, TEMPO 3:4 Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2407-18.
49. Taylor M, Johnson AM, Tison M, et al. Early diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease: effects on family history and cardiovascular and renal complications. *Am J Kidney Dis*. 2005;46 (3): 415-23.



- 50.** Ecder T, Ecder SA, Altıparmak MR. Türkiye'deki otozomal dominant polikistik böbrek hastalarının demografik ve klinik özellikleri, TND Polikistik Böbrek Hastalığı Çalışma Grubunun Raporu. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2004, cilt 13 - ek-1;1-39.
- 51.** Frederic Oskoui, Olubunmi Williams, Arlene Chapman. Emory University School of Medicine, USA. Mechanisms and management of hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* (2014) 29:2194–201.
- 52.** Li Kam Wa TC, Macnicol AM, Watson ML. Ambulatory blood pressure in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2075–80.
- 53.** Orskov B1, Rømming Sørensen V, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S. Improved Prognosis in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in Denmark. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(11):2034–39.
- 54.** Torres VE, Erickson SB, Smith LH, et al. The association of nephrolithiasis and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1988; 11:318–25.
- 55.** Brown RD Jr, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options and familial screening. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):393-404.

## TEŞEKKÜR

Tez konusu hakkında fikir veren iç hastalıkları uzmanı Uzm. Dr. Aytül Coőar Ertem'e, tezin her aőamasında desteğini esirgemeyen tez danıőmanım Doç. Dr. Abdulmecit Yıldız'a ve Prof. Dr. Aslı Sarandöl'e, tezin istatistik ve analizinin yapılmasına katkı sağlayan istatistik uzmanı őeyda Arık'a, tezin düzenlemesini yapan Uzm. Dr. Ahmet Bilgehan őahin'e teşekkür ve őükranlarımı sunarım.



## ÖZGEÇMİŞ

27.01.1986 tarihinde Aydın'da doğdum. İlkokulu Aydın Yedieylül İlköğretim Okulu'nda, ortaokulu Aydın Cumhuriyet İlköğretim Okulu'nda okudum. 2004 yılında Aydın Adnan Menderes Anadolu Lisesi'ni bitirdim. 2005-2011 yılları arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni bitirdim.

2011-2012 yılları arasında 8,5 ay, Devlet Hizmet Yükümlülüğü gereğince atandığım Zonguldak Alaplı Devlet Hastanesi'nde acil servis hekimi olarak görev yaptım.

14.07.2014 tarihinde Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilimdalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladım ve halen aynı bölümde görevime devam etmekteyim.