

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

---

**OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞINDA  
İDRAR ANALİZ PARAMETRELERİ İLE RENAL YETMEZLİK VE  
DİĞER KOMORBİDİTELER ARASINDAKİ İLİŞKİ**

---

Dr. Hüseyin AYKUT

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL  
Eylül, 2018

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

---

**OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞINDA**  
**İDRAR ANALİZ PARAMETRELERİ İLE RENAL YETMEZLİK VE**  
**DİĞER KOMORBİDİTELER ARASINDAKİ İLİŞKİ**

---

Dr. Hüseyin AYKUT  
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Sabahat ALIŞIR ECDER

İSTANBUL  
Eylül, 2018

## ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Hüseyin AYKUT'un hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞINDA İDRAR ANALİZ PARAMETRELERİ İLE RENAL YETMEZLİK VE DİĞER KOMORBİDİTELER ARASINDAKİ İLİŞKİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

UNVAN, AD ve SOYAD

KURUMU

### JÜRİ ÜYELERİ

### İMZA

Tez Danışmanı:

Üyeler:

.....

.....

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi

Temizle Gönder Yazdır

## Yazar Bildirimi

"OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞINDA İDRAR ANALİZ PARAMETRELERİ İLE RENAL YETMEZLİK VE DİĞER KOMORBİDİTELER ARASINDAKİ İLİŞKİ" isimli uzmanlık tezinde Dr. Hüseyin AYKUT

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Eylül, 2018

Dr.Hüseyin AYKUT

İmza:

---

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemeleri üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Hüseyin AYKUT



## *Teşekkür*

---

Uzmanlık eğitimim boyunca sahip olduğum engin bilgi birikimi ve tecrübesiyle hem akademik hem de sosyal anlamda bana katkı sağlayan, her daim yol gösterici olan değerli hocam Prof. Dr. Aytekin OĞUZ'a;

Tez yazım sürecinin her anında bana yapmış oldukları yardım ve katkılardan dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Sabahat ALIŞIR ECDER ve eşi Prof. Dr. Süleyman Tevfik ECDER'e;

Asistanlık süresi boyunca beraber çalışma fırsatı bulduğum ve gelişimime her biri farklı yönleriyle katkı sağlayan başta Prof. Dr. Mehmet UZUNLULU olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. İlyas TUNCER, Prof. Dr. Esen KASAPOĞLU, Prof. Dr. Mahmut GÜMÜŞ, Prof. Dr. Mustafa KANAT ve Doç. Dr. Banu MESCİ'ye;

Samimiyetleri, dostlukları ve hayattaki duruşlarıyla asistanlık hayatımda iz bırakan, sayelerinde güzel anılar biriktirdiğim uzmanlarım Uzm. Dr. Hakkı Onur KIRKIZLAR ve Uzm. Dr. Banu ŞAHİN YILDIZ'a;

Asistanlık dönemin boyunca bana hem insani hem de mesleki açıdan katkıda bulunan tüm uzmanlarıma;

Tez yazım sürecinde yardımını esirgemeyen Dr. Zeynep BEŞİŞİK başta olmak üzere yoğun mesai saatlerinde birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma;

4 yıl boyunca iyisiyle kötüsüyle hastanede geçirdiğim tüm zaman boyunca İç Hastalıkları Kliniği'nde yan yana çalıştığım başta hemşireler olmak üzere tüm görevli arkadaşlara;

Bütün bu süreç boyunca bana sabır gösteren ve hiçbir zaman sevgisini, desteğini eksik etmeyen aileme teşekkür ediyorum.

Dr. Hüseyin AYKUT

[huseyin.ayk@gmail.com](mailto:huseyin.ayk@gmail.com)

# Özet

## **OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞINDA İDRAR ANALİZ PARAMETRELERİ İLE RENAL YETMEZLİK VE DİĞER KOMORBİDİTELER ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**AMAÇ.** Bu çalışmada otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında (ODPBH) idrar analiz parametreleri ile renal yetmezlik ve diğer komorbiditeler arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

**YÖNTEM.** Bu retrospektif çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji polikliniğince takip edilen 42 ODPBH hastasının elektronik kayıtları ve hasta dosyaları incelenerek yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı yaşı, aile öyküsü gibi tanımlayıcı ve klinik bulgular, ekstrarenal tutulumlar gibi medikal verileri toplandı. Her hastanın kan tetkiki ve idrar analizi sonuçları veritabanına kaydedildi. Bu veriler istatistiksel analiz yöntemleri kullanılarak değerlendirildi.

**BULGULAR.** Çalışmaya katılan hastaların ortalama tanı yaşı 37 ( $\pm$  12,4) saptandı. En sık görülen klinik bulgu hipertansiyon (HT)(%76), en sık ekstrarenal tutulum ise karaciğer kistleriydi (%71,4). Taş ve idrar yolu enfeksiyonu öyküsü hematüri sıklığı ile ilişkiliydi ( $p=0,033;0,042$ ). Hastaların kan basıncı median değeri 130/80 mmHg idi. HT ile renal yetmezlik birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,004$ ). 24 saatlik idrarda kalsiyum, sitrat ve ürik asit atılımının renal yetmezlikte belirgin olarak azaldığı belirlendi ( $p: <0,001;0,019;0,001$ ). Kalsiyum atılımının glomerüler filtrasyon hızı (GFH)  $>60$  ml/dk olan grupta da düşük olduğu görüldü. Azalmış sitrat atılımı ile artmış nefrolitiazis sıklığı arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,049$ ). 24 saatlik idrarda sodyum, fosfor ve ürik asit atılımının erkeklere oranla kadın hastalarda anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi ( $p=0,048;0,001;0,039$ ).

**SONUÇ.** ODPBH'nda 24 saatlik idrarda kalsiyum, sitrat ve ürik asit atılımının renal yetmezlikte belirgin azaldığı saptandı. Ancak bu sonucun

ODPBH'ndan ziyade kronik böbrek hastalığının seyri ile ilişkili olduğu düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** polikistik böbrek; dominant; idrar analiz; renal yetmezlik





# *Abstract*

## **THE ASSOCIATION OF URINALYSIS PARAMETERS WITH RENAL FAILURE AND THE OTHER COMORBIDITIES IN AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE**

**OBJECTIVE.** In this study we aimed to examine that whether there is an association between urinalysis parameters and renal failure and the other comorbidities or not, in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD).

**METHODS.** This retrospective study conducted based on the digital and written medical records of 42 patients with ADPKD followed up by Istanbul Medeniyet University Goztepe Training and Research Hospital Nephrology Outpatient Clinic. The data related to medical history and descriptive features of patients like age, gender, age at diagnosis, family history was collected from the records. Also blood test and urinalysis results of all patients were recorded to our database. The collected data was analyzed with appropriate statistical tests.

**RESULTS.** The mean age of the participants at diagnosis was found 37 ( $\pm$  12,4). The most common clinical finding was hypertension (HT) (%76) and the most common extrarenal manifestation was hepatic cysts (%71,4). Nephrolithiasis and urinary tract infection were found significantly associated with hematuria ( $p=0,033;0,042$ ). The median blood pressure of the patients was 130/80 mmHg. The association of HT and renal failure was statistically significant ( $p=0,004$ ). When compared to patients with preserved renal functions, 24 hour urinary calcium, citrate and uric acid excretion was obviously lower in patients with renal failure ( $p: <0,001;0,019;0,001$ ). Urinary calcium excretion was also significantly low in patients with glomerular filtration rate (GFR)  $> 60$  ml/min. There was a positive association between decreased urinary citrate excretion and increased nephrolithiasis frequency ( $p=0,049$ ). 24 hour urinary sodium, phosphate and uric acid excretion was lower in female patients than male patients ( $p=0,048;0,001;0,039$ ).

**CONCLUSION.** 24 hour urinary calcium, citrate and uric acid excretion was significantly lower in ADPKD patients with renal failure. However we concluded that the decrease in urinary excretions of calcium, citrate and uric acid results from progression of chronic kidney disease rather than the course of ADPKD.

**Keywords: polycystic kidney; dominant; urinalysis; renal failure;**



---

# İçindekiler

---

<b>Şekil Listesi</b>	<b>x</b>
<b>Tablo Listesi</b>	<b>xi</b>
<b>Kısaltmalar</b>	<b>xii</b>
<b>1 GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2 GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
2.1 OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI . . . . .	2
2.1.1 Epidemiyoloji . . . . .	2
2.1.2 Genetik . . . . .	2
2.1.3 Patogenez . . . . .	3
2.1.4 Klinik Belirti ve Bulgular . . . . .	5
2.1.4.1 Ağrı . . . . .	6
2.1.4.2 Hematüri . . . . .	6
2.1.4.3 Üriner Sistem Enfeksiyonu . . . . .	6
2.1.4.4 Nefrolitiazis . . . . .	6
2.1.4.5 Hipertansiyon . . . . .	7
2.1.4.6 Ekstrarenal Bulgular . . . . .	7
2.1.5 Tanı . . . . .	10
2.1.6 Tedavi . . . . .	11
<b>3 YÖNTEM</b>	<b>15</b>
3.1 ÇALIŞMANIN TASARIMI . . . . .	15
3.2 TANIMLAR . . . . .	15
3.3 ÇALIŞMA . . . . .	16
3.4 İSTATİSTİK YÖNTEMLER . . . . .	17
<b>4 BULGULAR</b>	<b>18</b>
4.1 Renal Yetmezlik . . . . .	20
4.2 Komorbiditeler . . . . .	24
4.3 Diğer . . . . .	26
<b>5 TARTIŞMA ve SONUÇ</b>	<b>27</b>
5.1 TARTIŞMA . . . . .	27
5.2 TEZİN KISITLILIKLARI . . . . .	31
5.3 SONUÇ . . . . .	32
<b>Kaynaklar</b>	<b>33</b>
<b>Etik Kurul Onay Formu</b>	<b>42</b>

---

## Şekil Listesi

---

2.1 Polisistin proteinleri . . . . .	3
2.2 Kist oluşumu . . . . .	4
2.3 Hastalık Progresyonu . . . . .	5
2.4 Tedavi ajanları ve mekanizmaları . . . . .	14
4.1 İdrarda kalsiyum atılımı - Renal yetmezlik ilişkisi . . . . .	21
4.2 İdrarda sitrat atılımı - Renal yetmezlik ilişkisi . . . . .	21
4.3 İdrarda ürik asit atılımı-Renal yetmezlik ilişkisi . . . . .	21
4.4 HT - GFH ilişkisi . . . . .	23

---

## Tablo Listesi

---

2.1	Tip 1 ODPBH'nda Ravine Tanı Kriterleri . . . . .	10
2.2	Tip 2 ODPBH'nda Demetriou Tanı Kriterleri . . . . .	11
2.3	ODPBH'nda Genelleştirilmiş Tanı Kriterleri . . . . .	11
4.1	Demografik özellikler . . . . .	18
4.2	Klinik belirti ve bulgu sıklığı . . . . .	18
4.3	Ekstrarenal tutulum sıklığı . . . . .	18
4.4	VKİ ve kan basıncı değerleri . . . . .	19
4.5	Hastaların son başvurusundaki biyokimya ve GFH değerleri . . . . .	19
4.6	24 saatlik idrar analiz sonuçları . . . . .	20
4.7	24 saatlik idrar analiz sonuçları - Renal yetmezlik . . . . .	20
4.8	Biyokimya tetkik sonuçları ile renal yetmezlik ilişkisi . . . . .	22
4.9	Demografik veriler ile renal yetmezlik ilişkisi . . . . .	22
4.10	VKİ ve kan basıncı ile renal yetmezlik ilişkisi . . . . .	23
4.11	Komorbiditeler ile renal yetmezlik ilişkisi . . . . .	23
4.12	İkili lojistik regresyon analizi . . . . .	24
4.13	İdrar parametreleri - Komorbidite ilişkisi . . . . .	24
4.14	Proteinüri - HT regresyon analizi . . . . .	25
4.15	Sodyum, oksalat, ürik asit atılımı - Hematüri regresyon analizi . . . . .	25
4.16	Oksalat, sitrat atılımı - Nefrolitiazis regresyon analizi . . . . .	25
4.17	Cinsiyet - Komorbidite ilişkisi . . . . .	25
4.18	İYE, nefrolitiazis sıklığı - Hematüri ilişkisi . . . . .	26
4.19	İdrar analiz parametreleri - Cinsiyet ilişkisi . . . . .	26

ODPBH .....	Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı
SBDY .....	Son dönem böbrek yetmezliği
RRT .....	Renal replasman tedavisi
PKD-1 .....	Polikistik böbrek hastalığı - 1
PKD-2 .....	Polikistik böbrek hastalığı - 2
PC1 .....	Polisistin 1
PC2 .....	Polisistin 2
ECM .....	Ekstraselüler Matriks
Ca .....	Kalsiyum
cAMP .....	Siklik adenozin monofostat
EGF .....	Epidermal büyüme faktörü
MAPK .....	Mitojenler tarafından aktive edilen protein kinaz
ERK .....	Ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz
Bcl-2 .....	B hücreli lenfoma - 2 (Apopitoz düzenleyici gen)
c-FLIP .....	HücreSEL FLICE inhibitör proteini (Apopitoz inhibitörü)
HT .....	Hipertansiyon
RAAS .....	Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
MCA .....	Orta serebral arter
ICA .....	İnternal karotid arter
USG .....	Ultrasonografi
MRG .....	Manyetik rezonans görüntüleme
BT .....	Bilgisayarlı tomografi
ACEİ .....	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
MVP .....	Mitral kapak prolapsusu
HDL .....	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
LDL .....	Düşük yoğunluklu lipoprotein
ALT .....	Alanin aminotransferaz

## *Kısaltmalar*

---

AST.....	Aspartat aminotransferaz
Hb.....	Hemoglobın
Hct .....	Hematokrit
Na .....	Sodyum
K .....	Potasyum
P.....	Fosfor
GFH.....	Glomerüler filtrasyon hızı
VKİ .....	Vücut kitle indeksi
KBH.....	Kronik böbrek hastalığı
FGF - 23 .....	Fibroblast büyüme faktörü - 23



### GİRİŞ ve AMAÇ

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) böbrekte çok sayıda kist oluşumu ve kistlerin progresif büyümesi ile karakterize, çok çeşitli ekstrarenal tutulumlarla giden genetik geçişli bir böbrek hastalığıdır. Aynı zamanda kronik böbrek yetmezliğinin en sık sebeplerinden biridir. Hastaların çoğunluğunda 65 yaşına kadar son dönem böbrek yetmezliği geliştiği ve renal replasman tedavisine başlandığı bilinmektedir. Ancak renal yetmezliğin ortaya çıkma süresi hastadan hastaya oldukça değişkenlik göstermektedir. Kronik böbrek yetmezliğine gidiş sürecini etkileyen faktörlerin bilinmesi hastaların takip ve tedavisi açısından en uygun yaklaşımın belirlenmesinde oldukça önemlidir. Kronik böbrek yetmezliği gelişme riskinin yüksek olduğu hastaların tespiti, bu hastaların daha yakından takibi ve uygun olması durumunda yeni tedavi yöntemlerinin uygulandığı randomize kontrollü çalışmalara dahil edilmesini sağlayacaktır. Son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) gidişin yavaşlatılması, hastalar açısından renal replasman tedavisine (RRT) başlanılmasını geciktirerek mevcut yaşam kalitesinin sürdürülmesi, sağlık sistemi açısından da SDBY nedeniyle ortaya çıkacak yüksek ekonomik maliyetin azaltılması anlamına gelmektedir (1).

Bu güne kadar yapılan çalışmalarda hastalarda kronik böbrek yetmezliğine gidişin cinsiyet, mutasyon tipi, hipertansiyon, hematüri, proteinüri, renal kist volümü gibi faktörlerle doğrudan ilişkisinin olduğu saptanmıştır (2-5). Bu konuda birçok yayın olmasına karşın idrar analiz parametrelerinin renal yetmezlik ve diğer komorbiditeler ile ilişkisi üzerine halen yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Biz de bu çalışmamızda Nefroloji polikliniğinden takipli ODPBH hastalarında idrar analiz parametreleri sonuçları ile renal yetmezlik ve diğer komorbiditeler arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını saptamayı amaçladık.



---

## GENEL BİLGİLER

---

### 2.1. OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI

#### 2.1.1 Epidemiyoloji

ODPBH dünyada en sık görülen genetik geçişli böbrek hastalığıdır. Ayrıca monogenik kalıtılan hastalıklar grubunda da prevalansı en yüksek olanlardan biridir (2). Ülkelere göre değişmekle birlikte dünya genelinde sıklığı 1/400 ile 1/1000 arasındadır (6). Kadın ve erkekte görülme sıklığı benzerdir. Dünyada olduğu gibi ülkemizde de SDBY nedenleri arasında dördüncü sırayı almaktadır (7, 8).

#### 2.1.2 Genetik

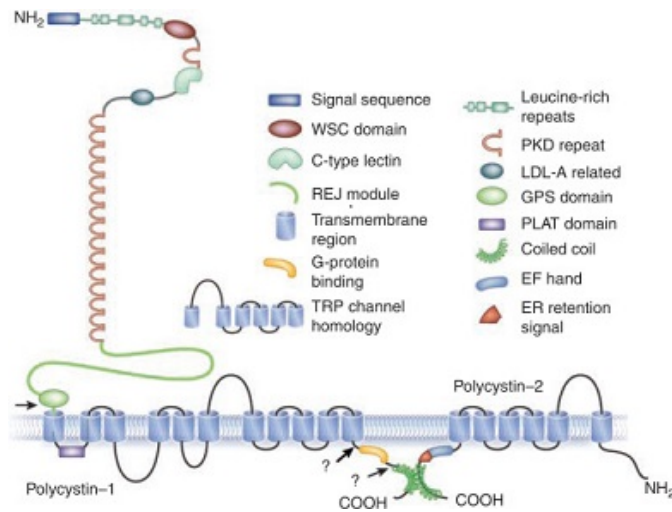
ODPBH oluşumundan 2 farklı genin mutasyonu sorumlu tutulmaktadır. 16. kromozomun kısa kolunda bulunan PKD-1 geninin mutasyonu hastalarda yaklaşık %85 oranında görülürken, geri kalan %15'lik hasta grubunda 4. kromozomun uzun kolunda bulunan PKD-2 geninde mutasyon saptanmaktadır (6). Hastalarda genellikle iki genden birinde mutasyon saptanır ancak iki gende eş zamanlı mutasyon saptanma ihtimali de mevcuttur. Mutant genler sıklıkla heterozigot olarak aktarılsa da nadiren homozigot mutant genlerin tespit edildiği hastalara rastlanmaktadır. Her iki gende de mutasyon olan ya da homozigot mutant genlere sahip olan hastalarda hastalığın daha agresif seyrettiği bilinmektedir (9, 10). Hastaların sadece %60'ında aile öyküsü bulunması nedeniyle kalıtsal aktarılan mutant genlerin yanında sonradan oluşan somatik mutasyonların da ODPBH oluşumunda rolünün olduğu düşünülmektedir.

### 2.1.3 Patogenez

Hastalığın patogenezinde mutant genlerin varlığında sentezlenen kusurlu polisistin proteinleri rol oynamaktadır. Polisistin proteinleri membran proteinleri olup birbirleriyle etkileşim halindedir (Şekil 2.1). Böbrekte tübüler epitelin, vasküler yapının gelişiminde aktif rol oynarlar. Böbrek dışında karaciğer, beyin, kalp gibi organların yapısında bulunur (11).

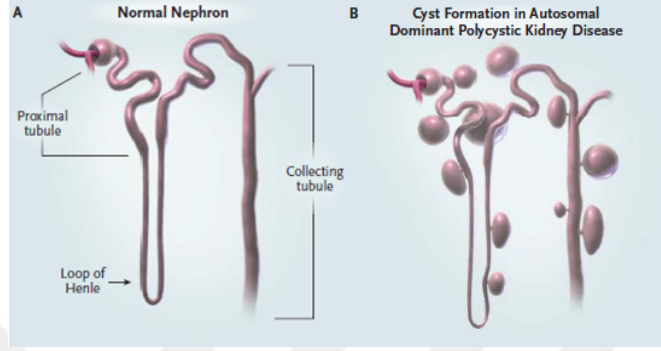
PKD-1 geni polisistin-1 (PC1), PKD-2 geni ise polisistin-2 (PC2) proteininin sentezinden sorumludur. PC1 plazma membranı dışında apikal veziküllerde, dezmozomlarda bulunurken, PC2 sentrozom ve daha yoğun olarak endoplazmik retikulumda bulunur (12–14). Her iki protein de primer siliyanın yapısında kompleks halinde bulunur.

PC1 proteini hücre-hücre ve hücre-matriks ilişkilerinde rol alırken, PC2 proteini ise kalsiyum kanallarına yapısal benzerliği sebebiyle doğrudan ve diğer kalsiyum kanalları üzerindeki etkisi nedeniyle de dolaylı olarak hücre içi kalsiyum salınımını kontrol eder (11, 15–17). Ayrıca bazı çalışmalarda PC1 proteininin PC2 protein aktivitesinin üzerinde düzenleyici etkisi olduğu gözlemlenmiştir (17, 18). İki protein arasındaki bu etkileşim sayesinde primer siliyanın hücre içi sinyal iletiminde aktif rol oynadığı ve bu yolla büyüme faktörlerinin salınımı, onkogen süpresyonu, hücre proliferasyonu, apoptoz gibi bir çok mekanizma üzerinde kontrolü olduğu düşünülmektedir (19–22).



Şekil 2.1: Polisistin proteinleri (19)

PKD-1 ya da PKD-2 genlerinden herhangi birinde mutasyon olması durumunda polisistin proteinleri arasındaki etkileşim bozulur ve sonuç olarak PC2 protein aktivitesi artar. Bu da bir dizi mekanizmaya bağlı olarak böbrek korteks ve medullasında distal tübül ve toplayıcı kanal epitelinden kaynaklanan çok sayıda kist oluşumuna neden olur (Şekil 2.2) (6).



Şekil 2.2: Kist oluşumu (11)

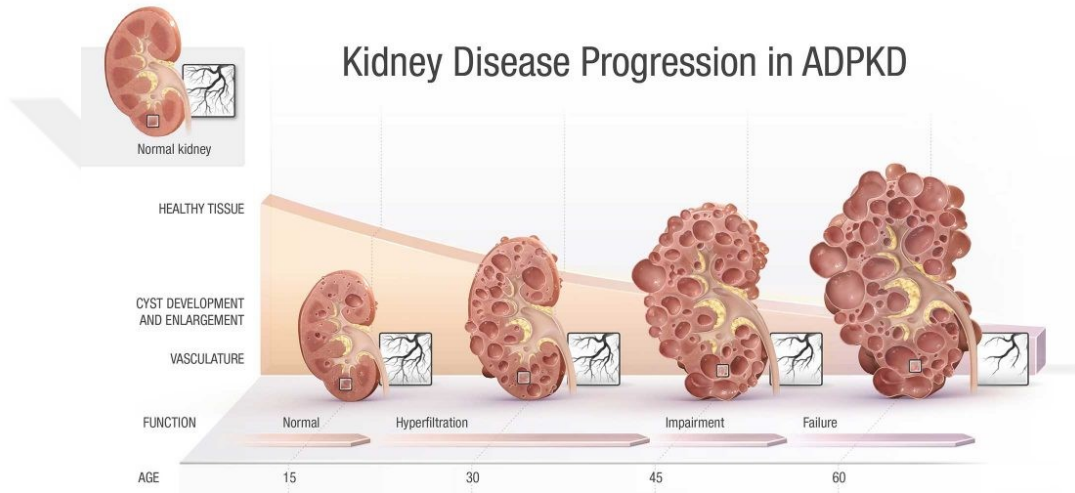
Kist oluşumu 3 temel patolojiye bağlı gelişir:

1. Tübül epitel hücrelerde proliferasyon ve apoptoz artışı
2. Tübül epitel hücrelerinden sıvı sekresyonunda artış
3. Bozulmuş ekstraselüler matriks (ECM) remodelingi

Yapılan çalışmalarda hasta bireylerde böbrek tübül epitel hücrelerinde intraselüler kalsiyum (Ca) düzeyleri düşük, buna bağlı olarak siklik AMP (cAMP) düzeyleri ise yüksek saptanmıştır. İntraselüler Ca düzeyi hücre içi sinyal iletimini etkileyerek farklı yollardan (EGF reseptörleri, MAPK/ERK yolağı vs.) hücre proliferasyonunu uyarır (23–25). Artmış cAMP düzeyinin de hücre proliferasyonunu uyarıcı etkisi vardır. Aynı zamanda da hücre içine klor (Cl) alımını ve hücre içine alınan klorun lümene transportunu sağlayan iyon kanalları üzerinden etki göstererek tübül epiteldeki sekresyonun artışına neden olur (26–29).

ODPBH'nda bir taraftan hücre proliferasyonu artarken diğer taraftan da apoptoz mekanizması bozulmuştur. Apoptotik mediatörler (kaspazlar, mutant PC1-2 proteinleri vs.) artarken apoptozu inhibe eden mediatörlerin

(Bcl-2,c-FLIP vs.) azalması, protoonkogen ekspresyonunun artması ve hücre siklusündeki anormallikler gibi nedenlerden dolayı ODPBH'nda apoptoz aktivitesi artmış olarak izlenmektedir (30, 31). Hücresel düzeyde ortaya çıkan bu patolojilere ek olarak tübüler epitel hücrelerinde hücre-ECM arası ilişkilerde de problemler gözlenir. Bazal membran kalınlaşması, adhezyon proteinlerinin sayısında ve yapısındaki farklılıklar, ekstraselüler alanda makrofaq infiltrasyonu, inflamatuvar sitokin salınımının artışı gibi değişiklikler de kist oluşuma katkı sağlamaktadır (11, 27).



**Şekil 2.3:** Hastalık progresyonu  
(pkdcure.org web sitesinden kaynak alınmıştır)

#### 2.1.4 Klinik Belirti ve Bulgular

Hastalarda ODPBH ile ilgili belirti ve bulgular genellikle 30-40 yaş civarında ortaya çıkar. Tanı genellikle hastaların asemptomatik olduğu dönemde aile bireyleri nedeniyle yapılan taramalar ya da başka sebeplerden dolayı istenen görüntülemeler sırasında konur. Hastalığın prezentasyonu ve klinik seyri hastadan hastaya çok değişkenlik gösterir. Ağrı, hematüri, idrar yolu enfeksiyonu, nefrolitiazis gibi sık görülen sebeplerin yanında sadece izole hipertansiyon kliniği nedeniyle de hastane başvuruları olabilmektedir. Birçok ekstrarenal tutulumla birlikteliğinden dolayı ODPBH klinik bulgular açısından oldukça zengindir.

#### **2.1.4.1 Ağrı**

Ağrı ODPBH'nda en sık görülen semptomların başında gelir. Hastalar çoğunlukla yan ağrısı tarifler (32). Yaşam kalitesini düşürür. Kist rüptürü, idrar yolu enfeksiyonu, nefrolitiazis gibi nedenlere bağlı akut epizodik ataklar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Ancak bazı hasta gruplarında akut epizod şeklinde başlayıp kronikleşebilir. Kronik ağrının boyutu giderek artan kistlerin böbrek kapsülüne ve çevre dokuya yaptığı basıdan kaynaklandığı; böbreği inerve eden duyuşal - otonomik sinir liflerinde oluşan iletim kusurunun ise ağrının devam etmesinde rol aldığı düşünölmektedir (33).

#### **2.1.4.2 Hematüri**

ODPBH'da hem makroskopik hem de mikroskopik düzeyde hematüri görölebilir. Makroskopik hematüri kist içi kanamalara, nefrolitiazise, idrar yolu enfeksiyonuna ya da ağır egzersize bağlı ortaya çıkabilir. Genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkar. 30 yaş öncesinde makroskopik hematüri gözlenen bireylerde hastalık agresif seyreder (34). Hematürinin genellikle birkaç gün içerisinde gerilemesi ve tamamen normale dönmesi beklenir, dönemsel olarak tekrarlama ihtimali mevcuttur.

#### **2.1.4.3 Üriner Sistem Enfeksiyonu**

ODPBH'da üriner sistem enfeksiyonları genel popülasyonda olduğu gibi kadınlarda daha sıktır (35). Çoğunluğu sistit olmakla birlikte pyelonefrit, kist enfeksiyonu, perinefritik apse şeklinde görölebilir. Kist enfeksiyonu ve pyelonefrit ayırımını yapmak klinik ve laboratuvar olarak zordur. Etken büyük çoğunlukla gram negative enterik basillerdir (36).

#### **2.1.4.4 Nefrolitiazis**

ODPBH'da nefrolitiazis normal popülasyona göre oldukça sık görölr (37). Taş oluşumundan anatomik ve metabolik bozukluklar sorumlu tutulur. Kistler büyödükçe pelvikalisiyel sistemde basıya neden olur ve üriner staz oluşur. Bu duruma düşük idrar pH'sı, bozuk amonyak transportu, idrar magnezyum-sitrat-fosfat atılımında azalma gibi metabolik değişikliklerin de eklenmesi ile

taş oluşumuna uygun ortam hazırlanmış olur (37, 38). Ürik asit ve kalsiyum oksalat taşları büyük çoğunluğu oluşturur (37).

#### **2.1.4.5 Hipertansiyon**

Hipertansiyon (HT) genellikle hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkar. Kist büyümesi ve renal yetmezliğe gidişi hızlandırdığı bilinmektedir (3). Kist büyümesine bağlı oluşan renal iskemi sonrası renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu majör neden olmakla birlikte, endotel disfonksiyonu ve vasopressin artışının da HT oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (39, 40). ODPBH'nda renal progresyonun yavaşlatılması ve mortalitenin azaltılmasında tansiyon kontrolünün önemli olduğu bilinmektedir.

#### **2.1.4.6 Ekstrarenal Bulgular**

ODPBH'nda renal patolojilere sıklıkla ekstra-renal tutulumlar da eşlik eder. ECM bozuklukları daha çok herni, divertikül, kapak kusurları, vasküler anevrizmalar ile kendini gösterirken artmış hücre proliferasyonu ve apoptoz dengesinin bozulması böbrekte olduğu gibi karaciğer, pankreas, dalak gibi organlarda da kist oluşumuna neden olur (41).

#### **Hepatobiliyer Sistem:**

Karaciğer, böbrek dışında kistlerin en sık görüldüğü organdır. Safra epitelinden kaynaklanır. Kist sayı ve büyüklüğü yaşla birlikte artma eğilimindedir. Genellikle asemptomatik seyrederek. Kadınlarda kist sayısı erkeklere oranla daha fazladır. Hormon tedavisi alan, sık doğum öyküsü olan kadınlarda masif boyutlara ulaşabilir. Özellikle kadınlarda hepatik kist renal fonksiyonlar açısından kötü prognoz göstergesidir (3, 42). Boyut artışına bağlı olarak karın ağrısı, distansiyon, reflü, bulantı, kusma gibi şikayetlere; laboratuvar testlerinde ise karaciğer enzim ve bilirubin yüksekliğine neden olabilir. Kanama, kist enfeksiyonu, rüptür gibi komplikasyonlar görülebilir. Kist enfeksiyonunun mortalitesi yüksektir. Karaciğer dışında pankreas ve dalakta da kistler görülebilir. Nadiren basıya bağlı semptomlar olabilir ancak çoğunlukla asemptomatik seyrederek.

### **Kardiyovasküler Sistem:**

ODPBH'nda mortalitenin en önemli sebebi kardiyovasküler sistem ile ilgili komplikasyonlardır (43, 44). En önemli risk faktörleri HT ve sol ventrikül hipertrofisidir. Sol ventrikül hipertrofisi ile HT arasında sıkı bir ilişki olsa da normotansif bireylerde de erken dönemde sol ventrikül hipertrofisi görülebilmektedir. Sol ventrikül hipertrofisi saptanan bireylerde renal prognozun daha kötü olduğu bilinmektedir (3). Sol ventrikül hipertrofisi oluşumundan artmış anjiyotensin 2 düzeyleri, semptomatik sinir sistemi aktivasyonu ve hiperinsülinemi gibi faktörlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (40). Hipertansif bireylerde sıkı tansiyon kontrolünün sol ventrikül hipertrofisi oluşumu ve progresyonunun engellenmesi açısından önemi büyüktür. ODPBH'nda sıklıkla mitralde olmak üzere kalp kapak bozuklukları da izlenmektedir (45). Normal popülasyona göre aort anevrizma sıklığının yüksek olduğu ile ilgili net bir veri olmamakla birlikte ODPBH'nda aort anevrizmalı hastalarda aort diseksiyonu sıklığının normal popülasyona göre yüksek olduğu bilinmektedir (46).

### **Santral Sinir Sistemi:**

Santral sinir sisteminde kist ve anevrizma oluşumu normal popülasyona göre ODPBH'nda oldukça fazladır. Subaraknoid kistler genellikle asemptomatiktir ve tedavi gerektirmezler (47). İntrakranial anevrizmalar genellikle orta serebral arter (MCA) ve internal karotis arter (ICA)'den kaynaklanır. Aile öyküsü olanlarda sıklığı daha yüksektir. Hastaların çoğunda hipertansiyon da kliniğe eşlik eder. Anevrizma rüptür riski genel olarak düşük olmakla birlikte lokalizasyon, boyut ve cinsiyet gibi faktörlere bağlı olarak hastadan hastaya farklılık göstermektedir. > 1cm boyutlu anevrizmalar, MCA lokalizasyonu ve kadın cinsiyeti anevrizma rüptürü riskini artırmaktadır. (48, 49). Anevrizmaya bağlı komplikasyonların önlenmesi amacıyla tarama yapılması hastalık prognozuna katkısı olduğu için bazı kaynaklarca önerilmektedir (50).



### **Divertiküler Hastalık - Herni:**

Kolonik divertikül sıklığında ODPBH olan bireyler ile normal popülasyon arasında anlamlı bir fark yoktur. Ancak ODPBH'na bağlı SDBY ve renal transplant hastalarında divertikülozis ve divertikülit gibi komplikasyonların sıklığında artış olduğu birçok çalışmayla gösterilmiştir (51, 52). Özellikle renal transplantlı hastalarda divertikülit tablosunun mortal seyrettiği bilinmektedir. Bu nedenle ODPBH'na bağlı SDBY nedeniyle transplant adayı olan bireylerde divertikül açısından tarama önerilmektedir.

ODPBH'nın sık görülen ekstrarenal komponentlerinden biri de abdominal hernilerdir. Normal popülasyona göre sıklığı oldukça yüksektir. Oluşumundan büyüyen kistler ya da periton diyalizi gibi karın içi basıncı artıran nedenler sorumlu tutulsa da hastalığın erken dönemlerinde de görülebilmesi nedeniyle ECM yapısındaki bozukluklarında katkısı olduğu düşünülmektedir (52). Özellikle periton diyalizi uygulanmakta olan hastalarda strangülasyon, inkarserasyon gibi komplikasyon oluşma ihtimali vardır. RRT tercihinde herni varlığını dikkate almak gerekir.

### **Fertilite:**

ODPBH'nda erkeklerde seminal vezikülde kist oluşumuna sık rastlanır. Kist oluşumunun kesin sebebi bilinmese de erkeklerde infertiliteye neden olduğu düşünülmektedir. Hepatik kistleri ve renal yetmezliği olan hastalarda prevalansı daha fazladır (53). ODPBH bulunan erkek hastalarda infertilite üzerine yapılan bir çalışmada hastaların sperm analizlerinde motilitede anlamlı düzeyde azalma izlendiği bildirilmiştir (54). Her iki durumun da erkek hastalarda infertilitede rol oynadığı görüşü hakimdir. Erkeklerin aksine kadın hastalarda ODPBH'nın infertilite üzerine herhangi bir olumsuz etkisi yoktur. Overlerde ODPBH ile ilişkili kist oluşumu beklenmez. Ancak gebelik öncesi hipertansiyonu olan kadınlarda gebelik süresince preeklampsi açısından dikkatli olunmalıdır. Bu hastalarda gebelik sırasında maternal ve fetal komplikasyon gelişme riski yüksektir (55).



**Diğer:**

ODPBH'nda pankreas,dalak gibi organlarda da kistlere rastlanabilir. Pankreas kistleri nadiren de olsa pankreatite neden olabilir ancak çoğunlukla asemptomatiktir. ODPBH'nda sık görülen ekstrarenal komponentlerden biri de bronşiektazilerdir. Ancak henüz klinik açıdan bir önemi olup olmadığı bilinmediğinden rutin taraması yapılmaz.

**2.1.5 Tanı**

ODPBH'nda kesin tanı ilgili genlerde mutasyonun gösterilmesi ile konur. Ancak genetik testlerin maliyetinin yüksek oluşu ve her merkezde uygulanamaması nedeniyle aile öyküsüne ve görüntüleme bulgularına dayanan güvenilirliği yüksek tanı kriterleri belirlenmeye çalışılmıştır. Görüntüleme yöntemi olarak ucuz, hızlı ve güvenilir olması nedeniyle ultrasonografi (USG) tercih edilmektedir. Tanı kriterleri genel olarak ailedeki indeks vakadanın mutasyon tipini, USG ile tespit edilen kist sayısını ve lokalizasyonunu baz almaktadır. Zaman içinde PKD-1 mutasyonlu indeks vakalar için ayrı (Tablo 2.1), PKD-2 mutasyonlular için ayrı (Tablo 2.2) tanı kriterleri ortaya çıkmıştır. Ancak indeks vakadaki mutasyon tipi her zaman tanımlanamadığı için mutasyon tipini dikkate almayan genelleştirilmiş bir tanı kriteri oluşturulmuştur (Tablo 2.3).

**Tablo 2.1:** Tip 1 ODPBH'nda Ravine Tanı Kriterleri

Yaş	Kist Sayısı	
	Pozitif Aile Öyküsü	Negatif Aile Öyküsü
<30	Uni\Bilateral ≥ 2 kist	≥ 5 kist
30-59	Bilateral ≥ 2 kist	≥ 5 kist
≥60	Bilateral ≥ 4 kist	≥ 8 kist

**Tablo 2.2:** Tip 2 ODPBH'nda Demetriou Tanı Kriterleri

Yaş	Kist Sayısı
15-19	Bilateral 1 ya da unilateral 2 kist
20-29	Toplamda > 3 kist ya da bilateral > 2 kist
30-59	Bilateral $\geq$ 2 kist
$\geq$ 60	Bilateral $\geq$ 4 kist

**Tablo 2.3:** ODPBH'nda Genelleştirilmiş Tanı Kriterleri (56)

Yaş	Kist Sayısı	
	Tanı Kriterleri	Dışlama kriterleri
15-39	Uni\ bilateral $\geq$ 3 kist	-
40-59	Bilateral $\geq$ 2 kist	-
$\geq$ 60	Bilateral $\geq$ 4 kist	Kist saptanmaması

Hastalığın erken dönemlerinde kistlerin boyutunun küçük olması nedeniyle USG ile saptanması zordur. 40 yaş altı hasta grubunda USG sonucuna dayanarak erken dönemde tanı koyma ihtimali düşüktür. MRG ve BT'nin daha küçük boyutlu kistleri de tespit edebilmesi nedeniyle tanı koymada güçlük çekilen vakalarda kullanımları yaygınlaşmaktadır. Bunun bir sonucu olarak MRG'yi baz alan modifiye tanı kriterleri de oluşturulmuştur.

### 2.1.6 Tedavi

ODPBH tedavisinde öncelikli hedef renal yetmezliği yavaşlatmak ve kardiyovasküler mortaliteyi azaltmaktır. Böylece hastaların yaşam kalitesinin mümkün olduğunca korunması amaçlanmaktadır. Hastalığın kliniğinin kötüleşmesine sebep olabilecek komplikasyonların iyi yönetilmesi, yaşam tarzı değişikliği ve renal sürviyi artıran ilaçların kullanımı temel tedavi yaklaşımını oluşturmaktadır.

### Hipertansiyon-Sol ventrikül hipertrofisi:

HT hem renal yetmezlik açısından kötü prognoz göstergesi hem de sol ventrikül ile birlikte kardiyovasküler mortalite açısından önemli risk faktörüdür. Temel olarak RAAS aktivasyonuna bağlı ortaya çıktığı için RAAS

blokağını sağlayan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ile tansiyon kontrolü önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda ACEİ ile tansiyon kontrolü sağlanan hastalar ile diğer antihipertansif ajanlar ile tansiyon kontrolü sağlanan hastalar arasında renal progresyon açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak uzun süreli hipertansiyon kontrolünün renal sürviyi uzattığı bilinmektedir. ACEİ uzun dönemde sol ventrikül hipertrofisini geriletği ve kardiyovasküler mortaliteyi anlamlı derecede azalttığı için hipertansiyonda temel tedavidir (40).

### **Enfeksiyonlar:**

ODPBH'nda İYE oluşumundan en sık gram negatif basiller sorumludur. Sistit gibi komplike olmayan enfeksiyonlar normal toplumdaki gibi oral antibiyotiklerle tedavi edilir. Hastaların kliniğinde ve enfeksiyon parametrelerinde düzelme görülüyorsa kist enfeksiyonlarını düşünmek gerekir. Kist enfeksiyonlarının tedavisi daha farklı bir yaklaşım gerektirir. Özellikle kistin içine penetre olabilecek antibiyotiklerin tercih edilmesi, hastalığın kliniğine göre gerekirse intra-venöz tedavi verilmesi gerekir. Genellikle hem renal hem de hepatik kist enfeksiyonu için en uygun seçenek kinolon ve 3. kuşak sefalosporin grubu antibiyotiklerdir. Etken saptanırsa etkene yönelik tedavi verilebilir. Antibiyoterapi altında hastanın kliniğinde düzelme olmuyorsa, kist boyutu > 5 cm ise ve hepatik kist enfeksiyonu mevcutsa genellikle tek başına medikal tedaviyle yanıt alınamaz; perkutan girişim ile kist içeriğinin boşaltılması gerekir (57). Nadiren de olsa tedavi edilemeyen enfekte kistler nedeniyle nefrektomi gerekebilir.

### **Nefrolitiazis:**

ODPBH'nda taş sıklığı artmıştır. Tedavi ODPBH olmayan nefrolitiazisli olgularla aynıdır. Taşa bağlı obstruksiyonların zamanında tespit edilerek tedavi edilmesi, olası komplikasyonların (İYE, hematüri vs.) önüne geçilerek renal fonksiyonların korunması açısından önemlidir.

### **Hematüri:**

Hematürili olgularda genel yaklaşım altta yatan nedenin (İYE,taş) tedavi edilmesidir. Kist içi kanamalara bağlı gross hematürilere genelde konservatif yaklaşılr ve çoğunlukla kendiliğinden düzelir. Ancak nadiren de olsa hayatı tehdit eden kanamalar ortaya çıkabilir. Bu durumda kanamayı durdurmak için desmopressin, aprotinin, aminokaproik asit, traneksamik asit gibi uygulamalar yapılabilir (58, 59). Medikal tedavi ile kontrol edilemeyen kanamalarda transarteriyel embolizasyon ya da nefrektomi gerekebilir (59).

### **Ağrı:**

ODPBH'nda ağrı durumunda ilk tercih nefrotoksik etkisi olmaması nedeniyle asetaminofendir. Ancak narkotik olmayan analjeziklere yanıt vermeyen akut ya da kronik ağrısı olan hastalarda opioid gereksinimi olabilmekte, opioidlerle analjezi sağlanamaması durumunda da cerrahi denervasyon ya da nefrektomi gerekebilmektedir (33).

### **Hepatik kistler:**

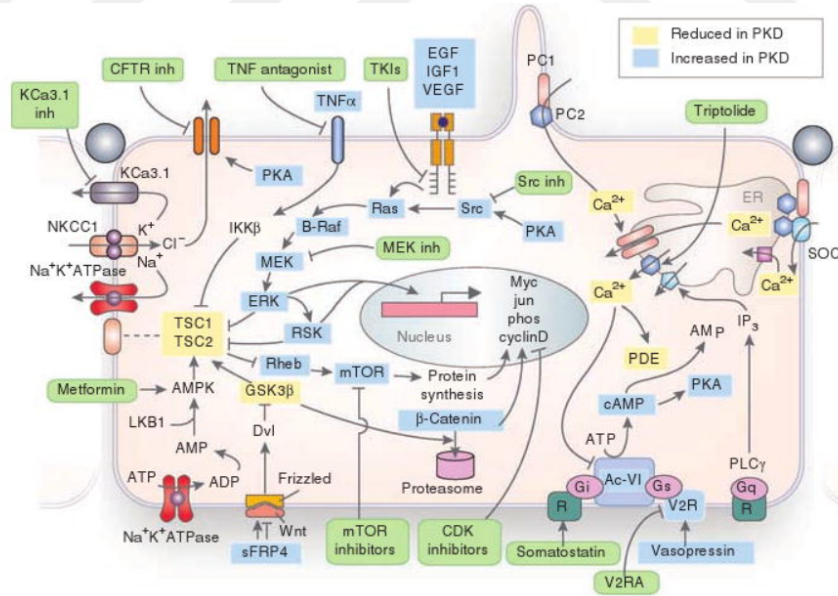
Çalışmalarda okreotid (somatostatin analogu) kullanımının karaciğer boyutlarını küçülttüğü gösterilmiştir (52). Kesin endikasyonu yoktur ancak semptomatik ve kist sayısı fazla olan hasta gruplarında endikasyon dışı kullanımı önerilmektedir. Bunun dışında arteriyel embolizasyon, hepatic rezeksiyon gibi tedavi seçenekleri olsa da hepatic kistlerin kesin tedavisi ancak karaciğer nakli ile mümkündür.

### **İntrakranyal Anevrizmalar:**

İntrakranyal anevrizmalarda tedavi endikasyonunda esas belirleyici olan rüptür riskidir. Semptomatik, >10 mm boyutlu, arka dolaşım kaynaklı anevrizmalarda tedavi endikasyonu mevcuttur. Genellikle mikrocerrahi ile klip yöntemi kullanılmaktadır. 65 yaş üstü bireylerde endovasküler coil yöntemi tercih edilmektedir (60).

### Renal Yetmezlik:

Renal boyutlar ODPBH'nda renal yetmezlik açısından prediktif faktörler arasında en önemlisidir. Birçok çalışmada total böbrek hacmi ile renal yetmezlik gelişimini arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak oldukça anlamlı olduğu gösterilmiştir (3, 5, 61). Kist oluşumu ve büyümesinde etkili olan farklı mekanizmaların inhibisyonuna yönelik bir çok molekül üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Kist oluşumu ve büyümesini yavaşlattığı ya da geriletmediği saptanan farklı moleküller olsa da yan etki potansiyeli ve kullanım kısıtlılıkları gibi nedenlerle çoğunun günlük pratikte yer bulması şu an için zordur (62)(Şekil 2.4). Ancak yakın zamanda dilüsyonel hiponatremi ve kalp yetmezliğine bağlı dirençli volüm fazlalığının tedavisinde kullanılan bir vazopressin-2 reseptör antagonisti olan tolvaptan etken maddesi, ODPBH endikasyonu ile kullanım onayı almıştır. Tolvaptan reseptör blokajı yaparak vazopressine bağlı hücre içi cAMP artışını engeller. Yapılan çalışmalarda da kist gelişimi ve büyümesini azaltarak renal yetmezlik progresyonunu yavaşlattığı gösterilmiştir (63).



Şekil 2.4: Tedavi ajanları ve mekanizmaları (19)

---

## YÖNTEM

---

### 3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Bu retrospektif çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji polikliniğinden takipli olan ODPBH hastalarının takip dosyaları ve elektronik ortamdaki kayıtları taranarak yapılmıştır. Çalışmada 01.01.2018-01.09.2018 tarihleri arasında polikliniğe başvuran hastaların kayıtları incelenmiştir. Kayıtları incelenen hastalardan kriterlere uygun olanları çalışmaya dahil edilmiştir.

### 3.2. TANIMLAR

1. Hastalar glomerüler filtrasyon hızı (GFH)' na göre 2 gruba ayrıldı. Renal yetmezlik tanımı olarak renal fonksiyon bozukluğunun başlamış olduğu GFH değeri olan 60 ml/dk kabul edildi.
2. Hastaların en son başvurusuna ait kan basıncı değerleri kullanıldı. Ortalama arter basıncı formüle uygun şekilde hesaplandı.
3. Vücut kitle indeksi kilo (kg) / boy<sup>2</sup> (metre<sup>2</sup>) formülü ile hesaplandı.
4. Komorbiditeler hasta dosyaları ve görüntüleme sonuçlarına dayanarak belirlendi.

#### Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri:

1.  $\geq 18$  yaş
2. Bilinen Polikistik Böbrek Hastalığı tanısı olması
3. Böbrek fonksiyonları açısından takipli olması
4. Takip sırasında en az 1 defa 24 saatlik idrar analizinin yapılmış olması

### **Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri:**

1. Polikistik Böbrek Hastalığı dışında bir etiyolojiye bağlı renal yetmezlik
2. Akut böbrek yetmezliği tablosu bulunması
3. Renal replasman tedavisi alıyor olması
4. Renal transplant yapılmış olması
5. Gebe hastalar

### **3.3. ÇALIŞMA**

Çalışmada polikliniğe ilk kez başvuran ya da takipli olan hastaların demografik verileri ve tıbbi anamnezlerinin bulunduğu bilgi formları incelendi. Formlardan yaş, cinsiyet, eğitim durumu, aile öyküsü, tanı yaşı gibi demografik verilerin yanında; sigara kullanımı, hipertansiyon, idrar yolları enfeksiyonu, hematüri, yan ağrısı, taş, hepatik kist, mitral kapak prolapsusu (MVP), divertikül, herni, anevrizma öyküleri gibi tıbbi bilgileri edinildi. Elektronik ortamdaki tetkikleri ayrıntılı incelenen hastaların glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, ALT, AST, albumin, hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct) gibi biyokimyasal sonuçları ile 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi, protein, sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), fosfor (P), sitrat, oksalat ve ürik asit atılımı değerleri veritabanına kaydedildi. Cockcroft - Gault ve CKD-EPI yöntemleri kullanılarak hastaların glomerüler filtrasyon hızları (GFH) hesaplandı. Böbrek fonksiyonlarına göre hastalar GFH değeri 60 ml/dk sınır kabul edilerek 2 gruba ayrıldı.

Çalışmamızda öncelikle asıl amacımız olan hastaların idrar analiz parametreleri ile renal yetmezlik ve diğer komorbiditeler arasındaki ilişki araştırıldı. Sonrasında hastaların biyokimyasal parametreleri, demografik ve tıbbi özellikleri ile renal yetmezlik ve diğer komorbiditeler arasında ilişki olup olmadığı incelendi.

### **3.4. İSTATİSTİK YÖNTEMLER**

Hasta verilerinin analizi SPSS 21.0 programı ile yapıldı. Hastaların demografik özellikleri ile ilgili tanımlayıcı bilgiler ortalama (normal dağılım göstermeyenlerde ortanca), sıklık ve yüzde olarak verildi. Shapiro-Wilk testinde normal dağılım gösterdiği belirlenen sürekli değişkenlerin ortalamaları Student t testi ile, normal dağılmayan değişkenlerin ortalamaları ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik verilerin birbiriyle karşılaştırılmasında ki kare (chi square) ve Fischer'in kesin(Fischer's exact) testi kullanıldı. Bir kategorik değişken üzerinde etkisi olan kategorik ya da sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için öncelikle basit lojistik regresyon yöntemi ile istatistiksel olarak anlamlı olan değişkenler tek tek bulundu. Sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler çoklu lojistik regresyon analiziyle değerlendirilerek en yüksek düzeyde ilişkiye sahip olan değişkenler tespit edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi (p değeri) <0,05 olarak kabul edilmiş ve sonuçlar %95 güvenlik aralığı ile birlikte verilmiştir.



## BULGULAR

ODPBH tanısı olan toplamda 80 hastanın dosyası ayrıntılı olarak incelendi. Kriterleri karşılamayan ya da dosyasında yeterli veri bulunmayan 38 hasta çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 42 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya dahil olan hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları ve ekstrarenal tutulumları ile ilgili veriler sırasıyla Tablo 4.1, Tablo 4.2 ve Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.1:** Demografik özellikler

Demografik Özellik		
Cinsiyet(E/K)	n(%)	18(%42,9) / 24(%57,1)
Yaş ortalaması	(n=42)	49 ± 11,9
Tanı yaşı ortalaması	(n=42)	37 ± 12,4
Sigara kullanımı	n(%)	18(%42,9)
Aile Öyküsü	n(%)	34(%81)

**Tablo 4.2:** Klinik belirti ve bulgu sıklığı

Belirti - Bulgu		n (%)
Hipertansiyon	n(%)	32 (%76,2)
Taş Öyküsü	n(%)	17 (%40,5)
Yan ağrısı	n(%)	18 (%42,9)
Hematüri	n(%)	16 (%38,1)
İYE	n(%)	15 (%35,7)

**Tablo 4.3:** Ekstrarenal tutulum sıklığı

Ekstrarenal Bulgular*		n (%)
Karaciğer kisti	n(%)	30 (%71,4)
MVP	n(%)	11 (%26,2)
Abdominal Herni	n(%)	11 (%26,2)
SVO	n(%)	1 (%2,4)

\*Divertikül ve anevrizma sıklığı çoğunluğu araştırılmamış olduğu için verilmedi.

Hastaların başvurusu sırasındaki ölçümlere dayanan vücut kitle indeksi (VKİ), sistolik - diastolik kan basınçları ve ortalama arter basınçları Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.4:** VKİ ve kan basıncı değerleri

Parametreler	Ortalama ± SS	Referans
VKİ	27,07 ± 4,2	19-25
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)*	130	>130
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	80 ± 12,7	>80
Ortalama Arter Basıncı (mmHg)	96,4 ± 12,4	-

\*Normal dağılım göstermediği için ortanca (median) değeri verilmiştir.

Hastaların son başvurusundaki biyokimya tetkiklerinin sonuçları ve kreatinin değerine göre iki farklı yöntemle hesaplanmış olan GFH değerleri Tablo 4.5'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.5:** Hastaların son başvurusundaki biyokimya ve GFH değerleri

Parametreler	Ortalama ± SS	Referans
Glukoz (mg/dl)*	93	<100
Üre (mg/dl)*	<u>51,5</u>	21-43
Kreatinin (mg/dl)*	<u>1,35</u>	0,57-1,11
GFH (C-G)(ml/dk/1,73m <sup>2</sup> )*	<u>70</u>	>90
GFH (CKD-EPI)(ml/dk/1,73m <sup>2</sup> )*	<u>53,7</u>	>90
Ürik Asit (mg/dl)	6 ± 1,5	2,6-6
Kolesterol (mg/dl)	202,5 ± 40,7	<200
HDL (mg/dl)*	41,5	40-80
LDL (mg/dl)	125,5 ± 32,6	<130
Trigliserit (mg/dl)*	136	<150
ALT (IU/L)*	15	<37
AST (IU/L)*	16	<37
Albumin (g/dl)	4,3 ± 0,2	3,5-5,2
Hemoglobin (g/dl)	13,2 ± 1,6	11-15
Hct (%)	39,2 ± 4,7	36-47

\*Normal dağılım göstermediği için ortanca (median) değerleri verilmiştir.  
Not: Referans aralığında olmayan değerler altı çizili olarak verilmiştir.

Hastaların 24 saatlik idrar analizi sonuçları Tablo 4.6' da gösterilmiştir.

**Tablo 4.6:** 24 saatlik idrar analiz sonuçları

Parametreler	Ortalama	Referans
Kreatinin Klirensi (ml/dk)*	54	>90
24 S. İdrarda Protein (mg/gün)*	280	<140
24 S. İdrarda Na (mEq/gün)	147,9 ± 67,7	40-220
24 S. İdrarda K (mEq/gün)	52,6 ± 22,2	25-125
24 S. İdrarda Ca (mg/gün)*	69	100-300
24 S. İdrarda P (mg/gün)	666,9 ± 311,7	400-1300
24 S. İdrarda Ü.Asit (mg/gün)	399,6 ± 189,4	250-750
24 S. İdrarda Oksalat (mg/gün)*	8,2	20-55
24 S. İdrarda Sitrat (mg/gün)*	240	250-1152

\*Normal dağılım göstermediği için ortanca (median) değerleri verilmiştir.  
Not: Referans aralığında olmayan değerler altı çizili olarak verilmiştir.

#### 4.1. Renal Yetmezlik

##### 24 saatlik idrar analiz verileri ile renal yetmezlik ilişkisi

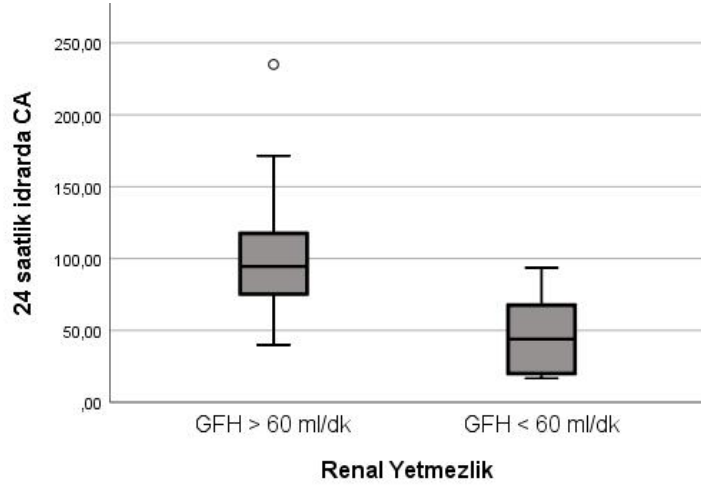
24 saatlik idrar analiz parametreleri ile renal fonksiyonların bozulması arasındaki ilişki Tablo 4.7' de ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Kreatinin klirensi ve 24 saatlik idrarda kalsiyum, ürik asit ve sitrat atımları renal fonksiyon bozukluğu ile ilişkili bulundu. 24 saatlik idrarda kalsiyum, ürik asit ve sitrat atılımının GFH < 60 ml/dk olan hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı derecede azaldığı saptandı.

**Tablo 4.7:** 24 saatlik idrar analiz sonuçları - Renal yetmezlik

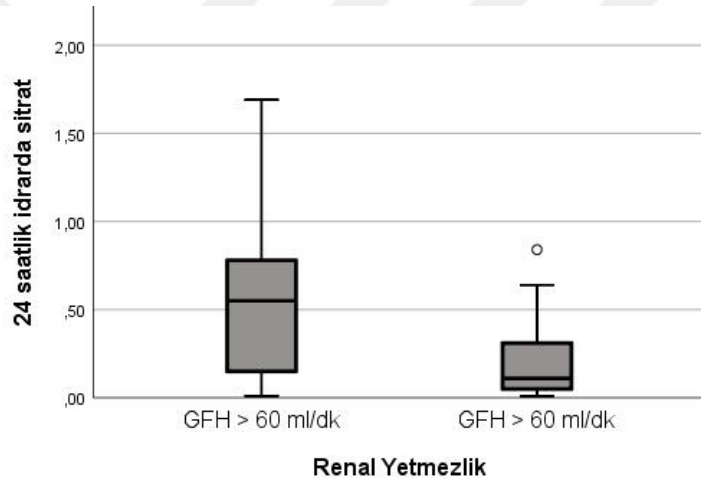
Parametreler	GFR < 60 ml/dk n=21(%50)	GFR > 60 ml/dk n=21(%50)	p değeri
Kreatinin Klirensi (ml/dk)*	35,2	>90	<0,001
24 S. İdrarda Protein (mg/gün)*	300	190	0,05
24 S. İdrarda Na (mEq/gün)	136,8 ± 56,6	158,9 ± 77,1	0,298
24 S. İdrarda K (mEq/gün)	49,1 ± 21,6	56,1 ± 22,7	0,314
24 S. İdrarda Ca (mg/gün)*	44	94,5	<0,001
24 S. İdrarda P (mg/gün)	575 ± 233,9	758,8 ± 356	0,055
24 S. İdrarda Ü.Asit (mg/gün)	307 ± 128,8	492,3 ± 197,3	0,001
24 S. İdrarda Oksalat (mg/gün)*	7,67	8,71	0,549
24 S. İdrarda Sitrat (mg/gün)*	110	550	0,019

\*Normal dağılım göstermediği için ortanca (median) değerleri verilmiştir.

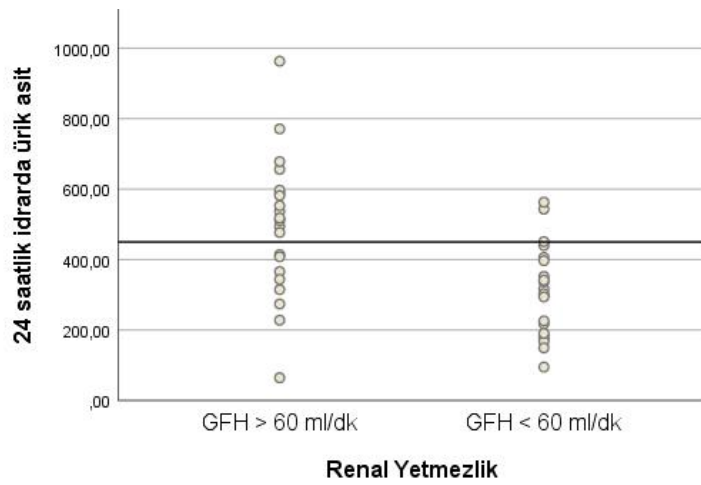
24 saatlik idrarda kalsiyum, sitrat ve ürik asit atılım düzeyleri ile renal yetmezlik arasındaki ilişki Şekil 4.1, 4.2 ve 4.3' de gösterilmiştir.



Şekil 4.1: İdrarda kalsiyum atılımı - Renal yetmezlik ilişkisi



Şekil 4.2: İdrarda sitrat atılımı - Renal yetmezlik ilişkisi



Şekil 4.3: İdrarda ürik asit atılımı - Renal yetmezlik ilişkisi

**Biyokimya tetkik sonuçları ile renal yetmezlik ilişkisi**

Hastaların biyokimya tetkik sonuçları ile renal yetmezlik arasındaki ilişki Tablo 4.8' de gösterilmiştir. Hemoglobün ve hematokrit değerlerinin renal yetmezlikli hastalarda anlamlı derecede düşük olduğu görüldü.

**Tablo 4.8:** Biyokimya tetkik sonuçları ile renal yetmezlik ilişkisi

Parametreler	GFR < 60 ml/dk n=21(%50)	GFR > 60 ml/dk n=21(%50)	p değeri
Glukoz (mg/dl)*	97	93	0,669
Üre (mg/dl)*	73	30	<0,001
Kreatinin (mg/dl)*	2,3	0,88	<0,001
GFH (C-G)(ml/dk/1,73m <sup>2</sup> )*	70	>90	<0,001
GFH (CKD-EPI)(ml/dk/1,73m <sup>2</sup> )*	27	91,6	<0,001
Ürik Asit (mg/dl)	6,3 ± 1,3	5,8 ± 1,6	0,233
Kolesterol (mg/dl)	207,1 ± 42,6	197,9 ± 39,3	0,470
HDL (mg/dl)*	40,5	48	0,290
LDL (mg/dl)	128 ± 32,9	123,2 ± 32,9	0,639
Trigliserit (mg/dl)*	163	100	0,099
ALT (IU/L)*	12	18	0,055
AST (IU/L)*	15,5	18	0,097
Albumin (g/dl)	4,2 ± 0,2	4,3 ± 0,2	0,082
Hemoglobün (g/dl)	12,4 ± 1,3	14 ± 1,5	0,001
Hct (%)	36,9 ± 4,4	41,6 ± 3,7	0,001

\*Normal dağılım göstermediği için ortanca (median) değeri verilmiştir.

**Demografik veriler, fizik muayene bulguları ile renal yetmezlik ilişkisi**

Yaş, tanı yaşı, cinsiyet gibi demografik veriler ve kan basıncı, VKİ gibi fizik muayene bulguları değerlendirildi. Değişkenler arasında sadece yaşı renal yetmezlik ile ilişkili olduğu saptandı (Tablo 4.9, Tablo 4.10).

**Tablo 4.9:** Demografik veriler ile renal yetmezlik ilişkisi

Demografik Özellik	GFR < 60 ml/dk n=21(%50)	GFR > 60 ml/dk n=21(%50)	p değeri
Cinsiyet (E/K)	9(%42,9) / 12(%57,1)	9(%42,9) / 12(%57,1)	0,622
Yaş *	56	39	<0,001
Tanı yaşı	40,2 ± 13,2	34,1 ± 11,2	0,118
Sigara kullanımı (+/-)	12 (%57,1) / 9 (%42,9)	6 (%28,6) / 15 (%71,4)	0,59

\*Normal dağılım göstermediği için ortanca (median) değeri verilmiştir.

Not: Aile öyküsü büyük oranda pozitif olduğu için analize alınmadı.

**Tablo 4.10:** VKI ve kan basıncı ile renal yetmezlik ilişkisi

Parametreler	GFR < 60 ml/dk n=2(%50)	GFR > 60 ml/dk n=21(%50)	p değeri
VKI	27,8 ± 3,1	26,2 ± 5	0,235
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)*	130	125	0,177
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	83,4 ± 12,5	76,7 ± 12,2	0,087
Ortalama Arter Basıncı (mmHg)	99,6 ± 12,2	93,1 ± 12	0,093

\*Normal dağılım göstermediği için ortanca (median) değeri verilmiştir.

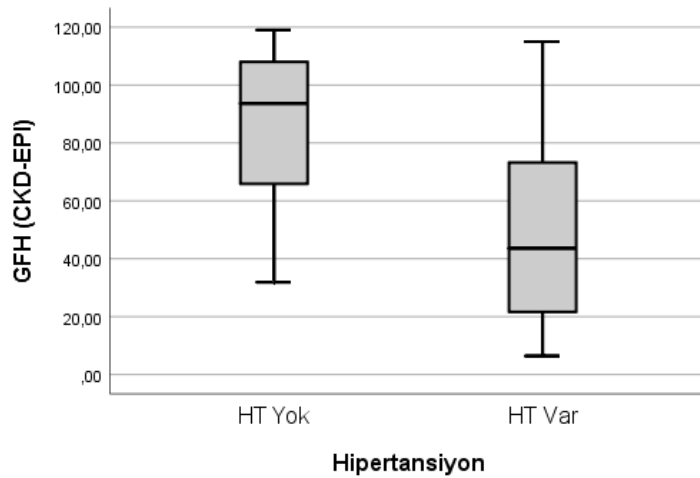
### Komorbiditeler ile renal yetmezlik ilişkisi

Hastalığa eşlik eden komorbid durumlardan HT'un renal yetmezlikle ilişkili olduğu saptandı (Tablo 4.11). HT ile GFH değeri arasındaki ilişki Şekil 4.4' de gösterilmiştir.

**Tablo 4.11:** Komorbiditeler ile renal yetmezlik ilişkisi

Parametreler	GFR < 60 ml/dk n=2(%50)	GFR > 60 ml/dk n=21(%50)	p değeri
Hipertansiyon (+/-)	20 (%95,2) / 1 (%4,8)	12 (%57,1) / 9 (%42,9)	<b>0,004</b>
Hematüri (+/-)	10 (%47,6) / 11 (%52,4)	6 (%28,6) / 15 (%71,4)	0,170
İYE (+/-)	6 (%28,6) / 15 (%71,4)	9 (%42,9) / 12 (%57,1)	0,087
Nefrolitiazis (+/-)	10 (%47,6) / 11 (%52,4)	7 (%33,3) / 14 (%66,7)	0,265
Karaciğer kisti (+/-)	16 (%76,2) / 5 (%23,8)	14 (%66,7) / 7 (%33,3)	0,367
MVP (+/-)	8 (%38,1) / 13 (%61,9)	3 (%14,3) / 18 (%85,7)	0,079
Abdominal Herni (+/-)	6 (%28,6) / 15 (%71,4)	5 (%23,8) / 16 (%76,2)	0,500

\*SVO, anevrizma ve divertikül sıklığı düşük olduğu için analize alınmamıştır.

**Şekil 4.4:** HT - GFH ilişkisi

**Renal yetmezlik ilişkisinin regresyon analizi ile değerlendirilmesi**

24 saatlik idrarda kalsiyum, fosfor, sitrat ve ürik asit atılımlarının renal yetmezlik ile ilişkili olduğu saptandı. Bu parametreler arasında renal yetmezlikle en anlamlı ilişkiye sahip olanların saptanması amacıyla veriler ikili lojistik regresyon analizi tekrar değerlendirildi. 24 saatlik idrar parametreleri arasında kalsiyum ve ürik asitin renal yetmezlikle en güçlü ilişkiye sahip olduğu sonucuna varıldı (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12:** İkili lojistik regresyon analizi

Parametreler	B	p değeri	exp (B)	%95 GA
24 saatlik idrarda Ca	- 0.061	<b>0.029</b>	0.941	0.891 - 0.994
24 saatlik idrarda P	0.007	0.051	1.007	1000 - 1014
24 saatlik idrarda Sitrat	-2.214	0.325	0.109	0.001 - 8.987
24 saatlik idrarda Ürik asit	-0.012	<b>0.029</b>	0.988	0.977 - 0.999

\*\* GA: Güven aralığı

**4.2. Komorbiditeler**

24 saatlik idrar parametreleri ile komorbiditeler arasındaki ilişki tek tek incelendi. Proteinüri HT ile, 24 saatlik idrarda sodyum ve oksalat atılımı ise hematüri ile ilişkili bulundu (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13:** İdrar parametreleri - Komorbidite ilişkisi

Parametreler*	HT (p)	Hematüri (p)	İYE (p)	Nefrolitiazis (p)	Kist (p)	MVP (p)	Herni (p)
Protein (mg/gün)	<b>0,024<sup>1</sup></b>	0,334	0,895	0,957	0,193	0,102	0,630
Sodyum (mEq/gün)	0,417	<b>0,037<sup>2</sup></b>	0,770	0,703	0,126	0,127	0,120
Potasyum (mEq/gün)	0,271	0,147	0,790	0,129	0,524	0,402	0,546
Kalsiyum (mg/gün)	0,100	0,181	0,093	0,555	0,244	0,727	0,503
Fosfor (mg/gün)	0,940	0,110	0,659	0,452	0,211	0,933	0,207
Sitrat (mg/gün)	0,406	0,568	0,590	<u>0,065</u>	0,592	0,381	0,222
Oksalat (mg/gün)	0,846	<b>0,049<sup>3</sup></b>	0,738	<u>0,068</u>	0,788	0,459	0,249
Ürik asit (mg/gün)	0,799	<u>0,077</u>	0,988	0,552	0,169	0,551	<u>0,052</u>

\* 24 saatlik idrarda atılımı belirtmektedir.

<sup>1</sup> HT + ortanca: 290 mg/gün HT - ortanca: 109 mg/gün

<sup>2</sup> Hematüri + ortalama: 122,7 ± 47,8 mEq/gün Hematüri - ortalama: 163,4 ± 74,1 mEq/gün

<sup>3</sup> Hematüri + ortanca : 7,2 mg/gün Hematüri + ortanca : 9,6 mg/gün

İstatistiksel olarak anlamlı çıkan değişkenler ile anlamlı kabul edimeyen ancak p değeri 0,05' e yakın olan değişkenler ikili lojistik regresyon analizi ile tekrar değerlendirildi (Tablo 4.14, 4.15). Analiz sonucunda sadece sitrat ile nefrolitiyazis arasında anlamlı bir ilişki saptandı (p=0,049)(Tablo 4.16).

**Tablo 4.14:** Proteinüri - HT regresyon analizi

Parametre	B	p değeri	exp (B)	%95 GA*
24 saatlik idrarda proteinüri	0,008	0,062	1,008	1,000 – 1,016

\* GA: Güven aralığı

**Tablo 4.15:** Sodyum, oksalat, ürik asit atılımı - Hematüri regresyon analizi

Parametreler	B	p değeri	exp (B)	%95 GA*
24 saatlik idrarda sodyum	-0,007	0,23	0,993	0,981 – 1,005
24 saatlik idrarda oksalat	-0,141	0,090	0,8680	0,737 – 1,023
24 saatlik idrarda ürik asit	0,174	0,430	1,190	0,772 – 1,834

\* GA: Güven aralığı

**Tablo 4.16:** Oksalat, sitrat atılımı - Nefrolitiyazis regresyon analizi

Parametreler	B	p değeri	exp (B)	%95 GA*
24 saatlik idrarda oksalat	-0,053	0,294	0,948	0,858 – 1,047
24 saatlik idrarda sitrat	-2,395	<b>0,049</b>	0,091	0,008 – 0,994

\* GA: Güven aralığı

Cinsiyet ile komorbidite ilişkisi değerlendirildiğinde (Tablo 4.17), kadınlarda İYE sıklığının anlamlı düzeyde (p=0,027) artmış olduğu belirlendi. Karaciğer kisti sıklığı da kadınlarda artmış olarak bulundu ancak istatistiksel anlamlılığı zayıf (p=0,052) olarak değerlendirildi.

**Tablo 4.17:** Cinsiyet - Komorbidite ilişkisi

Parametreler	Kadın n=24 (%)	Erkek n=18 (%)	p değeri
Hipertansiyon	18 (%75)	14 (%77,9)	0,566
Hematüri	9 (%37,5)	7 (%38,9)	0,589
Nefrolitiyazis	8 (%33,3)	9 (%50)	0,220
İYE	12 (%50)	3 (%16,7)	<b>0,027</b>
Karaciğer kisti	20 (%83,3)	10 (%55,6)	<b>0,052</b>
MVP	7 (%29,2)	4 (%22,2)	0,443
Abdominal herni	5 (%20,8)	6 (%33,3)	0,287



Hematüri ile ilgili yapılan lojistik regresyon analizinde İYE ve nefrolitiazis öyküsü ile hematüri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Tablo 4.18).

**Tablo 4.18:** İYE, nefrolitiazis sıklığı - Hematüri ilişkisi

Parametreler	B	p değeri	exp (B)	%95 GA*
Nefrolitiazis	1,555	<b>0,033</b>	4,733	1,134 – 19,749
İYE	1,504	<b>0,042</b>	4,498	1,053 – 19,218

\* GA: Güven aralığı

### 4.3. Diğer

İdrar analiz parametreleri ile cinsiyet arasındaki ilişki Tablo 4.19' da gösterilmiştir. 24 saatlik idrarda sodyum, fosfor ve ürik asit atılım düzeyinin kadınlarda anlamlı ölçüde azaldığı saptandı (p= 0,048;0,001;0,039).

**Tablo 4.19:** İdrar analiz parametreleri - Cinsiyet ilişkisi

Parametreler	Kadın n=24	Erkek n=18	p değeri
Kreatinin Klirensi (ml/dk)*	54	64,8	0,253
24 S. İdrarda Protein (mg/gün)*	295	168	0,298
24 S. İdrarda Na (mEq/gün)	130 ± 60,5	171,6 ± 71,2	<b>0,048</b>
24 S. İdrarda K (mEq/gün)	48,4 ± 19,9	58,2 ± 24,2	0,158
24 S. İdrarda Ca (mg/gün)*	68	82	0,467
24 S. İdrarda P (mg/gün)	525,6 ± 209	855,3 ± 330,9	<b>0,001</b>
24 S. İdrarda Ü.Asit (mg/gün)	347,7 ± 153	468,9 ± 214,3	<b>0,039</b>
24 S. İdrarda Oksalat (mg/gün)*	7,87	8,2	0,597
24 S. İdrarda Sitrat (mg/gün)*	175	270	0,373

\*Normal dağılım göstermediği için ortanca (median) değerleri verilmiştir.

---

## TARTIŞMA ve SONUÇ

---

### 5.1. TARTIŞMA

Çalışmamıza katılan hastaların ortalama tanı yaşı 37 ( $\pm$  12,4) olarak saptandı. Bizim bulduğumuz tanı yaşı ortalaması ülkemizde ODPBH'nin demografik ve klinik özelliklerinin saptanması için daha önce yapılmış olan geniş çaplı bir araştırmanın sonuçlarıyla uyumluydu (64). Hastaların %81'nde pozitif aile öyküsü mevcuttu. Literatürde ODPBH hastalarının %15-25'lik bir kesiminde aile öyküsü bulunmadığı belirtilmektedir. Bu grupta spontan mutasyonların neden olduğu ya da PKD-1, PKD-2 gen mutasyonları dışında daha yavaş seyirle karakterize bir gen mutasyonu olduğu düşünülmektedir (65).

Çalışmamızda en sık görülen klinik bulgu %76 ile hipertansiyon, en sık ekstrarenal tutulum ise %71,4 ile karaciğer kistleridir. Karaciğer kistleri bizim çalışmamızda olduğu gibi ODPBH'nin en sık ekstrarenal bulgusudur (66). Sıklığı cinsiyete göre farketmese de kadınlarda daha çok sayıda, büyük ve agresif seyirli olma eğilimindedir. Karaciğer kistleri istatistiksel anlamlılığı zayıf olmakla birlikte kadınlarda daha sık görülürken, hipertansiyon sıklığının açısından kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı.

ODPBH'nin sık görülen klinik bulgularından bir diğeri olan İYE enfeksiyonu sıklığının normal popülasyonda olduğu gibi bizim hasta grubumuzda da kadın cinsiyeti lehine artmış olduğu görüldü. Öte yandan komorbiditeler arasındaki ilişki incelendiğinde regresyon analizinde literatür bilgisiyle uyumlu olarak İYE ve nefrolitiazis ile hematüri öyküsü arasında anlamlı bir ilişki saptandı ( $p=0,033;0,042$ ).

Çalışmada GFH 60 ml/dk'nın altında olan hastaların Hb ve Hct değerleri GFH > 60 ml/dk olanlara göre anlamlı şekilde daha düşüktü. GFH < 60 ml/dk olan

grubun Hb ortalaması 12,4 ( $\pm 1,3$ ) saptandı. KBH'ın normal seyrinde GFH 60 ml/dk'nın altına düşünce anemi gelişmesi beklenir. Bizim verilerimizle uyumlu olarak ODPBH'nda genellikle SDBY gelişmeden derin anemi ortaya çıkmaz. Yapılan çalışmalarda ODPBH'nda kistlerde EPO üretimi olduğu saptanmıştır ve buna bağlı olarak SDBY gelişip üremiye bağlı EPO direnci gelişene kadar hastalarda derin anemi görülmediği düşünülmektedir (67).

ODPBH ve hipertansiyon sıklığı arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinmektedir (68). Daha önceki çalışmalarda da olduğu gibi bizim çalışmamızda da hipertansiyon ile renal yetmezlik (GFH<60) arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ( $p=0,004$ )(69, 70). Birçok yayında tansiyon kontrolünün renal survinin uzatılması ve sol ventrikül hipertrofisi gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin engellenmesi açısından önemli olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamıza katılan hastaların sistolik kan basıncının median değeri 130 mmHg, diastolik kan basıncının ise 80 mmHg saptanmıştır. Hastaların çoğunluğunda tansiyon kontrolünün sağlandığını görülmektedir. HALT-PKD çalışması başta olmak üzere bazı çalışmalarda agresif kan basıncı kontrolünün (95/60 - 110/75 mmHg) standart kan basıncı kontrolüne (120/70 - 130/80 mmHg) kıyasla renal volüm artışını anlamlı oranda yavaşlattığı ve sol ventrikül hipertrofisini geriletmediği gösterilmiştir (71-73). Ancak renal fonksiyonların korunması açısından standart kan basıncı kontrolüne üstünlüğü saptanmamıştır. Erken dönem ODPBH'nda agresif kan basıncı kontrolü önerilse de optimal kan basıncı hedefi ile ilgili henüz kesin bir veri bulunmamaktadır.

Çalışmamızda ODPBH hastalarında 24 saatlik idrar analiz parametrelerinden kalsiyum, oksalat ve sitratın ortalama atılım düzeylerinin düşük olduğu saptandı. Literatürde ODPBH'nda taş oluşumu ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda ODPBH'nda sitrat atılımının normal popülasyona oranla daha düşük düzeyde olduğu belirtilmektedir (37, 38). İdrarda sitrat atılımı ile ilgili sonucumuz bu açıdan literatürle uyumludur ancak GFH'na göre yapılan analizde hipositratürinin ODPBH'nda genellikle GFH < 60 ml/dk olan hastalarda belirgin olduğu saptanmıştır. ODPBH'nda özellikle taş öyküsü olan hastalarda oksalat atılım düzeyinin genellikle yüksek olduğu

bilinmektedir. Bizim çalışmamızda ise taş öyküsünden bağımsız olarak ODPBH hastalarında ortalama idrar oksalat atılımı düşük bulunmuştur.

24 saatlik idrar analiz parametreleri ile renal yetmezlik arasındaki ilişkiye bakıldığında kalsiyum, sitrat ve ürik asit atılımının renal yetmezlikte belirgin olarak azaldığı gözlemlendi (p: <0,001;0,019;0,001). Regresyon analizinde özellikle kalsiyum ve ürik asit atılımının anlamlı düzeyde azaldığı saptandı. GFH 60 ml/dk'nın altına düştükten sonra kronik böbrek hastalığında (KBH) idrarda kalsiyum atılımının düştüğü bilinmektedir (74). Çalışmamızda GFH > 60 ml/dk olan bireylerde de kalsiyum atılımının belirgin düşük olduğu (ort. 94 mg/gün) görülmüştür. Bir çalışmada GFH 90 ml/dk'nın altına düşmeye başladıktan itibaren hastalarda idrarda kalsiyum atılımının azaldığı gösterilmiş ancak yine aynı çalışmada GFH > 60 ml/dk olanlarda atılımın ortalama 100 mg/gün düzeyinin üstünde olduğu görülmektedir (75).

Kalsiyum gibi benzer şekilde idrarda ürik asit atılımının da kronik böbrek yetmezliğinin ileri evrelerinde azaldığı bilinmektedir (76). Zaman içinde ODPBH'nda ürik asit metabolizmasındaki bozuklukların hastalığa bağlı tübüler defektlerden kaynaklandığı, hiperürisemi ve azalmış ürik asit atılımının buna bağlı geliştiğine dair bazı hipotezler ortaya atılmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda ODPBH'nda ürik asit atılımındaki azalmanın hastalığın kendisinden ziyade kronik böbrek yetmezliğinin bir sonucu olarak GFH düşüşü ile ilişkili olduğu kanısına varılmıştır (77, 78).

Çalışmaya alınan hastalarda idrarda sitrat atılımının hem renal yetmezlikte hem de nefrolitiaziste anlamlı düzeyde azaldığı saptandı. Hipositratüri KBH ve nefrolitiazis hastalarında sık görülmektedir. KBH'nda idrarın asiditesinin bozulmasına katkı sağlamak için yine benzer mekanizmayla taş oluşumunu da kolaylaştırmaktadır. Sitrat içerikli preparatların bazı nefrolitiazis hastalarının tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir (79). Bazı hayvan deneylerinde sitrat tedavisinin glomerüler hasarı azaltarak ODPBH'nda erken evrelerde renal fonksiyonların korunması, KBH'nda da renal hasarın azalması ve GFH'nın kısmi olarak düzelmesinde etkisinin olduğu gözlemlenmiştir (80–82)

Cinsiyet ile 24 saatlik idrar parametrelerinin ilişkisi açısından yapılan analiz sonuçlarına göre kadınlarda sodyum, fosfor ve ürik asit atılımının erkeklerle

karşılaştırıldığında belirgin derecede azaldığı saptandı ( $p=0,048;0,001;0,039$ ). Cinsiyet ile idrar sodyum atılımı arasındaki ilişki üzerine yapılan bazı araştırmalarda kadınlarda erkeklere oranla %20-25 arasında değişen oranlarda daha az sodyum atılımı olduğu belirtilmektedir (83). Bizim sonuçlarımız da literatür bilgisiyle koreledir. Fosfor atılım düzeyleri her iki cinsiyet için referans aralıkta (400-1300mg/gün) saptanmıştır ancak cinsiyet açısından bakılınca kadınlarda erkeklere oranla atılım bariz düşüktür (525-825 mg/gün). Bir çalışmada ODPBH'nda fibroblast büyüme faktörü -23 (FGF-23)'ün hastalarda anlamlı düzeyde yüksek olduğu ve FGF-23 yüksekliğine bağlı olarak da idrar fosfor atılımının artmış izlendiği belirtilmiştir (84). Ancak fosfor atılımında cinsiyete bağlı bir farklılık olup olmadığına dair bir veri ne yazık ki bulunmamaktadır.

İdrar ürik asit ve/veya fraksiyonel ürik asit atılımının kadınlarda östrojen etkisine bağlı olarak arttığına dair çalışmalar (85, 86) olsa da bizim çalışmamızdaki sonuçlar bunu desteklememektedir. Çalışmaya katılan kadınlar ile erkeklerin ortalama serum ürik asit (5,7 - 6,5;  $p=0,132$ ) ve GFH değerleri (54,1 - 53,7;  $p=0,703$ ) arasında anlamlı bir fark olmadığından KBH'nın ürik asit atılımındaki farka neden olduğu söylenemez. Kadın hastaların yaş ortalamasının 51 olması nedeniyle östrojen etkisinin azalmış olduğunu varsayabiliriz ancak bu durum da ürik asit atılımındaki farkı tek başına açıklayamaz.

Çalışma sonuçları renal yetmezlik, komorbiditeler ve demografik veriler ile idrar, biyokimya parametreleri arasında neden-sonuç ilişkisinden ziyade birliktelik ilişkisini ifade etmektedir. Sonuçların anlamlılığının doğrulanması ve nedenlerinin net bir şekilde ortaya koyulabilmesi ancak daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalarla mümkün olacaktır.

## **5.2. TEZİN KISITLILIKLARI**

- Hasta klinik bilgi ve tetkik sonuçlarının yeterli olmaması nedeniyle hastaların bir kısmı çalışma dışında bırakılmıştır. Bu nedenle çalışmaya alınan hasta sayısı düşük kalmıştır.
- İleri görüntüleme gereken ekstrarenal bulguların saptanması için yapılan tetkiklere çoğunlukla hasta kaynaklı (kontrole gelinmemesi, tetkikin yaptırılmaması, sonucun kaybedilmesi vs.) sebeplerden dolayı ulaşılamadığından eksik verinin çoğunlukta olduğu bulgularla ilgili analiz yapılamamıştır.



### 5.3. SONUÇ

- Çalışmada en sık görülen klinik bulgu hipertansiyon, en sık görülen ekstrarenal tutulum karaciğer kistleri idi.
- İYE sıklığı genel popülasyona uygun olarak kadın hastalarda artmıştı.
- Renal yetmezlik gelişen hastalarda Hb ve Hct düzeyi anlamlı şekilde düşüktü. Ancak hastalarda literatürle uygun olarak belirgin anemi gözlenmedi.
- Nefrolitiazis ve İYE ile hematüri arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu.
- Hipertansiyon renal yetmezlik ile doğrudan ilişkili bulundu.
- Çalışmamızda ODPBH hastalarında 24 saatlik idrar analiz parametrelerinden kalsiyum ve oksalatın ortalama atılım düzeylerinin GFH'ndan bağımsız olarak düşük olduğu saptandı. Kalsiyum, sitrat ve ürik asit atılımı ise GFH < 60 ml/dk olan grupta GFH > 60 ml/dk olan gruba göre azalmış olarak izlendi.
- 24 saatlik idrarda kalsiyum, sitrat ve ürik asit atılımının renal yetmezlikli hasta grubunda daha düşük düzeyde olduğu sonucu literatürdeki gibi KBH'nın genel seyri ile uyumluydu. Ancak idrarda kalsiyum ve oksalat atılımının ODPBH'nda genel olarak düşük saptanması ile ilgili literatür bilgisine saptanmadı.
- 24 saatlik idrarda sitrat atılımı ile nefrolitiazis öyküsü arasında negatif bir ilişki mevcuttu.
- Kadınlarda erkeklere oranla idrarda sodyum, fosfor ve ürik asit atılımı belirgin şekilde azalmış olduğu tespit edildi.

Çalışmamızın sonuçları çoğunlukla literatürle uyumluydu. Ancak bazı sonuçlar literatürle uyuşmamaktadır. Örneğin ürik asit atılımının kadınlarda az olması verisi literatürdeki sonuçlarla çelişmektedir. Öte yandan fosfor atılımının cinsiyetle ilişkisine dair herhangi bir literatür verisine ulaşamamıştır. Bahsedilen kısıtlılıklar nedeniyle çalışmamızın sonuçlarının daha güvenilir olması için bu konuda daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

---

## Kaynaklar

---

1. Lentine KL, Xiao H, Machnicki G, Gheorghian A, Schnitzler MA. Renal function and healthcare costs in patients with polycystic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;p. CJN-00780110.
2. Schrier RW, McFann KK, Johnson AM. Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney international*. 2003;63(2):678-685.
3. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Kimberling WJ, Lezotte DC, Duley IT, et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney international*. 1992;41(5):1311-1319.
4. Helal I, McFann K, Reed B, Yan XD, Schrier RW, Fick-Brosnahan GM. Serum uric acid, kidney volume and progression in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;28(2):380-385.
5. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, Guay-Woodford L, Bae KT, Landsittel D, et al. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;p. CJN-09500911.
6. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *The Lancet*. 2007;369(9569):1287-1301.
7. UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM;. Available from: [https://www.usrds.org/2017/view/v2\\_01.aspx](https://www.usrds.org/2017/view/v2_01.aspx).
8. Türk Nefroloji Derneği-Registry 2016;. Available from: <http://www.nefroloji.org.tr/icerik.php?gid=88>.
9. Wu G, Tian X, Nishimura S, Markowitz GS, D'agati V, Hoon Park J, et al. Trans-heterozygous Pkd1 and Pkd2 mutations modify expression of polycystic kidney disease. *Human molecular genetics*. 2002;11(16):1845-1854.
10. Pei Y, Paterson AD, Wang KR, He N, Hefferton D, Watnick T, et al. Bilineal disease and trans-heterozygotes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *The American Journal of Human Genetics*. 2001;68(2):355-363.



11. Wilson PD. Polycystic kidney disease: new understanding in the pathogenesis. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2004;36(10):1868–1873.
12. Wilson PD, Geng L, Li X, Burrow CR. The PKD1 gene product, "polycystin-1," is a tyrosine-phosphorylated protein that colocalizes with alpha2beta1-integrin in focal clusters in adherent renal epithelia. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1999;79(10):1311–1323.
13. Ong AC, Harris PC. Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex. *Kidney international*. 2005;67(4):1234–1247.
14. Rundle DR, Gorbsky G, Tsiokas L. PKD2 Interacts and Co-localizes with mDia1 to Mitotic Spindles of Dividing Cells ROLE OF mDia1 IN PKD2 LOCALIZATION TO MITOTIC SPINDLES. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(28):29728–29739.
15. Peters DJ, Breuning MH. Autosomal dominant polycystic kidney disease: modification of disease progression. *The Lancet*. 2001;358(9291):1439–1444.
16. Hughes J, Ward CJ, Peral B, Aspinwall R, Clark K, San Millán JL, et al. The polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene encodes a novel protein with multiple cell recognition domains. *Nature genetics*. 1995;10(2):151.
17. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, Xenophontos SL, Veldhuisen B, Saris JJ, et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science*. 1996;272(5266):1339–1342.
18. Qian F, Germino FJ, Cai Y, Zhang X, Somlo S, Germino GG. PKD1 interacts with PKD2 through a probable coiled-coil domain. *Nature genetics*. 1997;16(2):179.
19. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney international*. 2009;76(2):149–168.
20. Torres VE, Harris PC. Mechanisms of disease: autosomal dominant and recessive polycystic kidney diseases. *Nature Reviews Nephrology*. 2006;2(1):40.
21. 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. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002;13(10):2508–2516.

22. Low SH, Vasanth S, Larson CH, Mukherjee S, Sharma N, Kinter MT, et al. Polycystin-1, STAT6, and P100 function in a pathway that transduces ciliary mechanosensation and is activated in polycystic kidney disease. *Developmental cell*. 2006;10(1):57–69.
23. Yamaguchi T, Hempson SJ, Reif GA, Hedge AM, Wallace DP. Calcium restores a normal proliferation phenotype in human polycystic kidney disease epithelial cells. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(1):178–187.
24. Du J, Wilson PD. Abnormal polarization of EGF receptors and autocrine stimulation of cyst epithelial growth in human ADPKD. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1995;269(2):C487–C495.
25. Chong H, Vikis HG, Guan KL. Mechanisms of regulating the Raf kinase family. *Cellular signalling*. 2003;15(5):463–469.
26. Belibi FA, Reif G, Wallace DP, Yamaguchi T, Olsen L, Li H, et al. Cyclic AMP promotes growth and secretion in human polycystic kidney epithelial cells1. *Kidney international*. 2004;66(3):964–973.
27. Torres VE, Harris PC. Strategies targeting cAMP signaling in the treatment of polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;25(1):18–32.
28. Yamaguchi T, Nagao S, Kasahara M, Takahashi H, Grantham JJ. Renal accumulation and excretion of cyclic adenosine monophosphate in a murine model of slowly progressive polycystic kidney disease. *American journal of kidney diseases*. 1997;30(5):703–709.
29. Yamaguchi T, Pelling JC, Ramaswamy NT, Eppler JW, Wallace DP, Nagao S, et al. cAMP stimulates the in vitro proliferation of renal cyst epithelial cells by activating the extracellular signal-regulated kinase pathway1. *Kidney international*. 2000;57(4):1460–1471.
30. Goilav B. Apoptosis in polycystic kidney disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2011;1812(10):1272–1280.
31. Lanoix J, D'Agati V, Szabolcs M, Trudel M. Dysregulation of cellular proliferation and apoptosis mediates human autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Oncogene*. 1996;13(6):1153–1160.
32. Bajwa ZH, Sial KA, Malik AB, Steinman TI. Pain patterns in patients with polycystic kidney disease. *Kidney international*. 2004;66(4):1561–1569.

33. Hogan MC, Norby SM. Evaluation and management of pain in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*. 2010;17(3):e1–e16.
34. Johnson AM, Gabow PA. Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1997;8(10):1560–1567.
35. Sklar AH, Caruana RJ, Lammers JE, Strauser GD. Renal infections in autosomal dominant polycystic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 1987;10(2):81–88.
36. Schwab SJ, Bander SJ, Klahr S. Renal infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *The American journal of medicine*. 1987;82(4):714–718.
37. Mufti UB, Nalagatla SK. Nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of endourology*. 2010;24(10):1557–1561.
38. Grampsas SA, Chandhoke PS, Fan J, Glass MA, Townsend R, Johnson AM, et al. Anatomic and metabolic risk factors for nephrolithiasis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *American journal of kidney diseases*. 2000;36(1):53–57.
39. Graham PC, Lindop GB. The anatomy of the renin-secreting cell in adult polycystic kidney disease. *Kidney international*. 1988;33(6):1084–1090.
40. Ecker T, Schrier RW. Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2009;5(4):221.
41. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(5):332–342.
42. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Manco-Johnson ML, Duley IT, Everson GT. Risk factors for the development of hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology*. 1990;11(6):1033–1037.
43. Florijn KW, Noteboom WM, van Saase JL, Chang PC, Breuning MH, Vandenbroucke JP. A century of mortality in five large families with polycystic kidney disease. *American journal of kidney diseases*. 1995;25(3):370–374.

44. Fick GM, Johnson AM, Hammond WS, Gabow PA. Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1995;5(12):2048–2056.
45. Hossack KF, Leddy CL, Johnson AM, Schrier RW, Gabow PA. Echocardiographic findings in autosomal dominant polycystic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 1988;319(14):907–912.
46. Sung PH, Yang YH, Chiang HJ, Chiang JY, Chen CJ, Liu CT, et al. Risk of aortic aneurysm and dissection in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease: a nationwide population-based cohort study. *Oncotarget*. 2017;8(34):57594.
47. Schievink WI, Huston III J, Torres VE, Marsh WR. Intracranial cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of neurosurgery*. 1995;83(6):1004–1007.
48. Cagnazzo F, Gambacciani C, Morganti R, Perrini P. Intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence, risk of rupture, and management. A systematic review. *Acta neurochirurgica*. 2017;159(5):811–821.
49. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, Van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*. 1998;29(1):251–256.
50. Horie S, Mochizuki T, Muto S, Hanaoka K, Fukushima Y, Narita I, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for polycystic kidney disease 2014. *Clinical and experimental nephrology*. 2016;20(4):493–509.
51. Sharp CK, Zeligman BE, Johnson AM, Duley I, Gabow PA. Evaluation of colonic diverticular disease in autosomal dominant polycystic kidney disease without end-stage renal disease. *American journal of kidney diseases*. 1999;34(5):863–868.
52. Mikolajczyk AE, Te HS, Chapman AB. Gastrointestinal manifestations of autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(1):17–24.
53. Danaci M, Akpolat T, Bařtemir M, Sarikaya S, Akan H, Selçuk MB, et al. The prevalence of seminal vesicle cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*. 1998;13(11):2825–2828.

54. Torra R, Sarquella J, Calabia J, Martí J, Ars E, Fernández-Llama P, et al. Prevalence of cysts in seminal tract and abnormal semen parameters in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(3):790–793.
55. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA. Pregnancy outcome and its relationship to progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1994;5(5):1178–1185.
56. Belibi FA, Edelstein CL. Unified ultrasonographic diagnostic criteria for polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(1):6–8.
57. Sallée M, Rafat C, Zahar JR, Paulmier B, Grünfeld JP, Knebelmann B, et al. Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(7):1183–1189.
58. Zwettler U, Zeier M, Andrassy K, Geberth S, Rambausek M. Treatment of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease with aprotinin and desmopressin acetate. *Nephron*. 1992;60(3):374–374.
59. AlAmeel T, West M. Tranexamic Acid treatment of life-threatening hematuria in polycystic kidney disease. *International journal of nephrology*. 2011;2011.
60. Mariani L, Bianchetti MG, Schroth G, Seiler RW. Cerebral aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease—to screen, to clip, to coil? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1999;14(10):2319–2322.
61. Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;1(1):148–157.
62. Chang MY, Ong AC. New treatments for autosomal dominant polycystic kidney disease. *British journal of clinical pharmacology*. 2013;76(4):524–535.
63. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(25):2407–2418.

64. Kazancioglu R, Ecdar T, Altintepe L, Altiparmak MR, Tuğlular S, Uyanik A, et al. Demographic and clinical characteristics of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a multicenter experience. *Nephron Clinical Practice*. 2011;117(3):c270–c275.
65. Ariza M, Alvarez V, Marín R, Aguado S, López-Larrea C, Alvarez J, et al. A family with a milder form of adult dominant polycystic kidney disease not linked to the PKD1 (16p) or PKD2 (4q) genes. *Journal of medical genetics*. 1997;34(7):587–589.
66. Kaehny WD, Everson GT. Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. In: *Seminars in nephrology*. vol. 11. Elsevier; 1991. p. 661–670.
67. De Almeida EA, Alho I, Marques F, Thiran C, Bicho MP, Prata M. Haemoglobin and erythropoietin levels in polycystic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;23(1):412–413.
68. Ecdar T, Schrier RW. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001;12(1):194–200.
69. Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, Torres VE, Bae KT, Baumgarten DA, et al. Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort 1. *Kidney international*. 2003;64(3):1035–1045.
70. Gonzalo A, Gallego A, Rivera M, Orte L, Ortuño J. Influence of hypertension on early renal insufficiency in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron*. 1996;72(2):225–230.
71. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, Braun WE, Steinman TI, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(24):2255–2266.
72. Schrier R, McFann K, Johnson A, Chapman A, Edelstein C, Brosnahan G, et al. Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal-dominant polycystic kidney disease: results of a seven-year prospective randomized study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002;13(7):1733–1739.
73. Klahr S, Breyer JA, Beck GJ, Dennis VW, Hartman JA, Roth D, et al. Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression

- of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1995;5(12):2037–2047.
74. Gallant KMH, Spiegel DM. Calcium balance in chronic kidney disease. *Current osteoporosis reports*. 2017;15(3):214–221.
75. Craver L, Marco MP, Martínez I, Rue M, Borràs M, Martín ML, et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1–5—achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(4):1171–1176.
76. Steele TH, Rieselbach RE. The contribution of residual nephrons within the chronically diseased kidney to urate homeostasis in man. *The American journal of medicine*. 1967;43(6):876–886.
77. Mejías E, Navas J, Lluberes R, Martínez-Maldonado M. Hyperuricemia, gout, and autosomal dominant polycystic kidney disease. *The American journal of the medical sciences*. 1989;297(3):145–148.
78. Kaehny WD, Tangel DJ, Johnson AM, Kimberling WJ, Schrier RW, Gabow PA. Uric acid handling in autosomal dominant polycystic kidney disease with normal filtration rates. *The American journal of medicine*. 1990;89(1):49–52.
79. Pak CY, Adams BV. Potassium citrate therapy of nephrolithiasis. In: *Renal Stone Disease*. Springer; 1987. p. 201–224.
80. Tanner GA, Tanner JA. Dietary citrate treatment of polycystic kidney disease in rats. *Nephron Physiology*. 2003;93(1):p14–p20.
81. Kim S, Yang JY, Jung ES, Lee J, Heo NJ, Lee JW, et al. Effects of sodium citrate on salt sensitivity and kidney injury in chronic renal failure. *Journal of Korean medical science*. 2014;29(12):1658–1664.
82. Gadola L, Noboa O, Márquez MN, Rodríguez MJ, Nin N, Boggia J, et al. Calcium citrate ameliorates the progression of chronic renal injury. *Kidney international*. 2004;65(4):1224–1230.
83. Grikinienė J, Volbekas V, Stakišaitis D. Gender differences of sodium metabolism and hyponatremia as an adverse drug effect. *Medicina*. 2004;40(10):935–942.
84. Pavik I, Jaeger P, Kistler AD, Poster D, Krauer F, Cavelti-Weder C, et al. Patients with autosomal dominant polycystic kidney disease have elevated

- fibroblast growth factor 23 levels and a renal leak of phosphate. *Kidney international*. 2011;79(2):234–240.
85. Antón FM, Puig JG, Ramos T, González P, Ordas J. Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17 $\beta$  (E2) on the renal handling of urate. *Metabolism-Clinical and Experimental*. 1986;35(4):343–348.
86. Puig JG, Michán AD, Jiménez ML, de Ayala CP, Mateos FA, Capitán CF, et al. Female gout: clinical spectrum and uric acid metabolism. *Archives of internal medicine*. 1991;151(4):726–732.
- 





## EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU				
SAYI:		Tarih: 15.08.2018		
KONU: Etik Kurulu Kararı				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Polikistik Böbrek Hastalığı'nda İdrar Analiz Parametreleri İle Renal Yetmezlik ve Diğer Komorbiditeler Arasındaki İlişki		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	TELEFON	216 570 91 90		
	FAKS	216 565 55 26		
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Sabahat Alışır Ecder		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nefroloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
Gözetimsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>		
Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>			
Retrospektif	<input checked="" type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/> ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			
	OLGU RAPOR FORMU			
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Dili	
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>	Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>		
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018/0317	Tarih: 15.08.2018	
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan  
İmza:

## EK A. Etik Kurul Onay Formu

**S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)**  
**KARAR FORMU**

SAYI: \_\_\_\_\_ Tarih: 15.08.2018  
KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Polikistik Böbrek Hastalığı'nda İdrar Analiz Parametreleri İle Renal Yetmezlik ve Diğer Komorbiditeler Arasındaki İlişki
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

<b>ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI</b>	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
<b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:</b>	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	H	E	H	H	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\*:Toplantıda Bulunma

**Karar:**  Onaylandı  Reddedildi

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan  
İmza: