



T.C.

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSİTİK BÖBREK
HASTALIĞI OLAN HASTALARIN DEMOGRAFİK
VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ, SAĞKALIMI
ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

DR. TUBA ELİF ŞENEL

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI:

PROF. DR. MEHMET RIZA ALTIPARMAK

İSTANBUL-2015

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitim sürem boyunca, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Teoman SOYSAL olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Çalışkanlığı, düzenliliği ve bütüncül hekimliği ile örnek aldığım tez çalışmamı yöneten, yol gösteren Sn. Prof. Dr. Mehmet Rıza Altıparmak'a,

Hoşgörüsü, sabrı, asistanlık ve tez çalışmam sürecinde bana verdiği destek ve yardımlardan dolayı Doc. Dr. Sinan Trabulus'a,

Her koşulda yanımda olan, başarılarımın arkasında olan güç, kimi zaman anne kimi zaman arkadaşım olan canım anneme,

'Yaşayarak öğrenilir hayat...' diyerek, cesur olmayı öğreten, bana olan inancı ve güvenini her zaman hissettiren, verdiğim kararlarda her zaman yanımda olan canım babama,

Her derdimi paylaşabildiğim, hayata daha sakin yaklaşabilmeyi yıllardır usanmadan bana öğretmeye çalışan canım ağabeyim Muhterem Şenel'e,

Tez çalışmamda yardımları için Doc. Dr. Alper Döventaş'a ve dostum Murat Özbalak'a,

Kırmaktan hep korktuğum, ruh ikizim canım, birtanecik dostum Didem Tural'a

Cerrahpaşa Tıp Fakütesinin bana kazandırdıklarının en önemlisi, dostlarım... Tuğba Falay, Meyha Şahin ve Başak Yılmaz'a,

Asistanlık sürecinde tanıştığım, derdimde hep yanımda olan, dostluğu benim içim çok kıymetli olan arkadaşım Chayar Ali' ye,

Zekasına, klinik yaklaşımına, güzel yüreğine hep hayran olduğum, karar anlarımda fikrine güvendiğim, zor günlerimde yanımda olan canım arkadaşım Uzm Dr Sinem Nihal Esatoğlu'na,

Teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR.....	iv
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı	1
1.1.1. Epidemiyoloji	1
1.1.2. Genetik	1
1.1.3. Patoloji.....	1
1.1.4. Klinik belirti ve bulgular	3
1.1.5. Tanı.....	9
1.1.6.Tedavi	11
2.AMAÇ	14
3.HASTALAR ve YÖNTEM	15
4.BULGULAR.....	22
5.TARTIŞMA	43
6. ÖZET	49
7. SUMMARY	51
8. KAYNAKLAR	53

KISALTMALAR

ACE-İ	: Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörü
ADH	: Antidiüretik Hormon
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ARB	: Angiotensin II Reseptör Blokeri
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CRP	: C Reaktif Protein
GFD	: Glomerüler Filtrasyon Değeri
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
MR	: Magnetik Rezonans
NSAİ	: Nonsteroid Antienflamatuar İlaçlar
ODPBH	: Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı
RAS	: Renin Anjiotensin Sistemi
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı

1.1.1. Epidemiyoloji

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH), herediter böbrek hastalıklarının en sık görülen grubudur. Değişen serilerin verilerine göre 400 ile 1000 canlı doğumdan birinde rastlanır [1].

Türkiyede, kronik hemodiyaliz hastaları ve renal transplantasyon hastalarında diabetes mellitus, hipertansiyon, glomerülonefritler sonrasında dördüncü sıradaki böbrek yetmezliği nedeni ODPBH'dır. Kronik hemodiyaliz hastalarının %2.6'sını, periton diyalizi hastalarının %3.3'ünü ve renal transplantasyon yapılan hastaların ise %4.4'ünü ODPBH oluşturmaktadır [2].

1.1.2. Genetik

Hastalıktan sorumlu olan genler PKD1 ve PKD2 genleridir. Bu genlerin ürünleri sırasıyla polisistin-1 ve polisistin-2 dir. PKD1 geni 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) lokalizedir ve hastalığın %85'inden bu gen sorumludur. 4. kromozomun uzun kolunda (4q21) üzerinde lokalize olan PKD2 geni ise, %15'inden sorumludur. Bu genlerin ürünleri olan polisistin-1 ve polisistin -2 plazma membran proteindirler. Epitel büyüme ve farklılaşma sinyal yolağında rol oynayan komponentlere sahiptir [1].

PKD1 gen mutasyonu olanlarda, PKD2 gen mutasyonu olanlara göre hastalık daha agresif seyretmektedir. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişiminin ortalama yaşı PKD1 mutasyonu olanlarda 58.1 iken, PKD2 mutasyonu olanlarda 79.2'dir [3].

1.1.3. Patoloji

PKD1 geninin sentez ettiği protein polikistin 1, PKD2 geninin sentez ettiği protein ise polikistin 2'dir. Polikistin 1 sitoplazmik vezikül, primer silya, plazma membranı ve ekstraselüler matriks arasındaki bağlantılarda, endoplazmik retikulum ve nükleusta yer almaktadır. Hücre-hücre ve hücre-matriks iletişimde rol oynar [4]. Bu yönü ile bazal membran sentezinde ve hücre farklılaşmasında da rolü olduğu düşünülmektedir [5]. Anormal yapıdaki polikistin 1 proteini kist epitel hücrelerinde aşırı sekrete edilmektedir [6].

Polikistin 2 esas olarak endoplazmik retikulumda bulunmakla birlikte plazma membranı, primer silya ve sentrozomlarda da bulunmaktadır [4]. Yapısı kalsiyum kanallarına benzerlik gösterir. Kalsiyum iyon akışını düzenleyen iyon kanalı olarak fonksiyon gördüğü düşünülmektedir [7, 8].

Polikistik renal hastalıklarda değişik boyutlardaki kistler korteks ve medullaya dağılmıştır. Tipik olarak toplayıcı sistem tutulmuştur. Birçok çalışma göstermiştir ki kistlerin esas orjini distal tübül ve toplayıcı sistemdir. Kist gelişiminden başlıca üç mekanizma sorumludur:

- 1) Tübülüs hücrelerinin artmış hiperplazi ve apoptozisi,
- 2) Tübülüs hücrelerinin aşırı sekresyonu,
- 3) Ekstraselüler matriks sentezinde ve metabolizmasında bozukluk.

Bu değişiklikler ile interstisyel bölgede makrofaj ve lenfosit artışı olmakta, interstisyel inflamasyon ve fibrozis oluşmaktadır. Bunun sonucunda da böbrek yetmezliğine gidiş görülmektedir [9].

Kisti döşeyen epitelde hiperplastik değişimler olabilmektedir. Hiperplastik değişimlere rağmen renal hücreli karsinom sıklığı ODPBH'nda artmamıştır [4]. Hiperplastik değişimler dışında apoptoziste artmıştır. Apoptozis sadece kistlerde değil, sağlam nefronlarda da görülmektedir [10]. Renal yetmezliğin progresyonuna sağlam nefronlarda artan apoptozisin de neden olduğu düşünülmektedir.

Erken dönemde kist sıvısının kaynağı ultrafiltrat iken, zamanla kist bağlı bulunduğu tübülden ayrılır ve kistlerin içeriği epitelden lümene doğru olan solüt ve su sekresyonundan kaynaklanır [11]. Yapılan hücre kültür çalışmalarında kist sıvısının hücre proliferasyonunu uyardığı görülmüştür ve bu sekresyonu uyaran maddenin etki mekanizmasının siklik AMP (cAMP) aracılığı ile olduğu gösterilmiştir. cAMP'nin artışı kist sıvı sekresyonu ve hücre proliferasyonu için uyarıcı bir etkiye sahiptir [12, 13].

Kistik fibrozis transmembran reseptörü, kist epitelini apikal yüzeyinde bulunmaktadır ve cAMP'ye bağımlı bir klorür kanalıdır. Bu kanaldan ortaya çıkan aktif klorür sekresyonu kist lümeni içindeki sıvı sekresyonunu ve hücre proliferasyonunu uyarılmaktadır. Bunun da hastalığın patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir [14].

Kistlerin bazal membranlarında yapısal bozukluklar görülmektedir. Bazal membranda görülen bu yapısal değişimler hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimini bozmaktadır. Bu da hücre proliferasyonu, adezyonu ve farklılaşmasında bozukluğa yol açarak kist oluşumuna neden olmaktadır [15].

1.1.4. Klinik belirti ve bulgular

ODPBH, böbrek veya diğer organlarda genişleyen çok sayıda kist ile karakterizedir. Klinik belirtiler genellikle 30'lu yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Aynı mutasyonları gösteren aile bireylerinde farklı klinik bulguların olması fenotipik heterojenite ile ilişkilidir [16]. Klinik belirti ve bulgular arasında karın ağrısı, hipertansiyon, aralıklı makroskopik hematüri, poliüri, nefrolityazis, idrar yolu enfeksiyonları, baş ağrısı, aorta veya serebral arterlerde anevrizma, mitral valv prolapsusu ve karaciğerde kistlerin saptanması sayılabilir [1]. Bazı hastalarda ise, tesadüfen görüntüleme sırasında tanı koyulmaktadır.

Renal bulgular

Ağrı

Ağrı kist rüptürü, hemorajisi veya enfeksiyonuna; nefrolityazise veya abdominal hernilere bağlı olarak akut olabileceği gibi, distansiyona bağlı kronik de olabilir. Ağrı hayat kalitesini olumsuz etkilenmektedir ve depresyon hastaların %60'ında bulunmuştur [17].

Hematüri

Hastaların yaklaşık %35-50'sinde hematüri görülür. Genellikle renal fonksiyon kaybı gelişmeden önce ortaya çıkar. Bazen hastalığın ilk belirtisi hematüridir [17, 18]. Hematüri nedenleri arasında kistlerde olan kanama, nefrolityazis, üriner sistem enfeksiyonu veya malignite sayılabilir [4]. Makroskopik hematüri hızlı progresyon gösteren hastalık ile ilişkilidir.

Üriner sistem enfeksiyonları

Üriner sistem enfeksiyonları bu hasta grubunda sık görülen bir komplikasyondur ve sistit, akut piyelonefrit, kist enfeksiyonu ve perinefrik abse olarak karşımıza

çıkabilir. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür. Etken çoğunlukla Escherichia coli, Klebsiella, Proteus türleri ve diğer enterobakterilerdir [4].

Nefrolityazis

Nefrolityazis hastaların %25'inden daha fazlasında saptanır [19, 20]. Ürik asit taşları, kalsiyum oksalat taşlarından 1.5 kat daha sık görülür [20]. Nefrolityazis sıklığının artmasında bozulmuş anatomiyle beraber, idrar stazının artması da rol oynayabilir. Bu hastalarda nefrolityazis gelişimindeki risk faktörleri büyümüş böbrek boyutları, düşük idrar hacmi, azalmış amonyak sekresyonu, düşük idrar pH' sı, düşük idrar sitrat düzeyi, hiperürikozüri ve hiperkalsüridir [4].

Hipertansiyon

Hipertansiyon bu hastalarda oldukça sıktır ve %70'inden fazlasında renal disfonksiyon gelişmeden önce saptanır. Hastaların büyük çoğunluğunda hipertansiyon dördüncü dekatta ortaya çıkar. Hipertansiyon ile renal boyutlar ve kist volümü arasında pozitif bir korrelasyon bulunmaktadır [21].

Hipertansiyon erken kardiyovasküler hastalık gelişiminde ana risk faktörüdür [21]. Hipertansiyona bağlı komplikasyonlardan olan sol ventrikül hipertrofisi önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Çalışmalar göstermiştir ki sıkı kan basıncı kontrolü sol ventrikül hipertrofisini geriletmekte ve oluşumunu engellemektedir.

ODPBH tanılı hastalarda sol ventrikül hipertrofisi hipertansiyon olmadan da gelişebilir. Sol ventrikül hipertrofisinin sebebi multifaktöryeldir. Anjiyotensin 2 artışının buna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu nedenle sol ventrikül hipertrofisinin önüne geçmede anjiyotensin 2 inhibisyonunun etkisi önemlidir. Kan basıncı kontrolünün özellikle renin anjiyotensin sistem (RAS) blokerleri ile kontrol altına alınması sol ventrikül hipertrofisi gelişmesini ve mortaliteyi azaltmaktadır [21, 22].

Renal karsinom

Renal karsinom otozomal dominant polikistik böbrek hastalarının seyrek görülen bir komplikasyonudur [20, 23, 24]. Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında görülme sıklığı bu hastalıkta artmamış olmakla birlikte, renal karsinomun bu hastalarda sık

görülen karakteristik özellikleri vardır. ODPBH ve renal karsinom birlikteliği sıklıkla ateşe neden olur. Tümör genellikle bilateral, multisentrik ve sarkomatoid tiptedir [23].

Proteinüri

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında proteinüri major özelliklerden biri değildir [25]. Proteinüri düzeyinin artması ile renal fonksiyon bozukluğunun artması arasında korrelasyon vardır [21].

Konsantrasyon Defekti

Üriner konsantrasyon yeteneğinin azalması ODPBH'nın erken bulgularındandır. Başlangıçta hafif düzeyde olmakla birlikte, ilerleyen yaş ve azalan böbrek fonksiyonları ile artmaktadır [26]. Bu hastalar genellikle susama, poliüri ve noktüriden yakınır. Vücut su dengesini korumak amacıyla antidiüretik hormon düzeyi, hastalığın erken dönemlerinde artar [27]. ADH düzeyi ile hastalığın progresyonu arasında korrelasyon vardır.

Anemi

ODPBH'nda interstisyel hücrelerden eritropoietin salınımı artmıştır. İleri renal yetmezlikte plazma eritropoietin düzeyleri diğer renal hastalıklara oranla yaklaşık iki kat artmıştır. Ancak yeni yapılan çalışmalarda bilinenin aksine hemoglobin (Hb) ve hematokrit (Hct) düzeylerinin artmadığı görülmüştür. Birçok hastaya başlanan anjiotensin konverting enzim inhibitörü (ACE-İ) tedavisi eritrositozisin azalmasına neden olmaktadır [28, 29].

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)

Birçok hastada dördüncü dekattan altıncı dekata kadar kistlerin büyümesine rağmen renal fonksiyonlar normal kalmaktadır. Renal fonksiyonlar bozulmaya başladığında böbrek boyutları büyümüş ve renal anatomi bozulmuştur. Glomerüler filtrasyon değeri (GFD), her yıl ortalama 4,4-5,9 ml/dak arasında azalmaktadır. Erkek cinsiyet, siyah ırk, 30 yaşından önce tanı alma, 30 yaşından önce hematüri epizotunun görülmesi, 35 yaş öncesi başlayan hipertansiyon, hiperlipidemi, HDL- kolesterol düzeyi düşüklüğü ve orak hücre anemisi taşıyıcılığı SDBY'ne gidişi hızlandıran faktörlerdir [4].

Renal fonksiyonların azalmasında renal boyutlar ve kistlerin hacimleri güçlü prediktif faktörlerdendir. Renal vasküler direncin artması ve vasküler remodeling, yoğun analjezik kullanımı da etkili faktörler arasında sayılabilir [4].

Ekstrarenal bulgular

ODPBH sistemik bir hastalıktır. Renal kist gelişimi dışında, hastalığın ekstrarenal tutulumu da vardır. Bunlardan sık olanları karaciğer, kardiyak ve vasküler tutulumlardır. Diğer önemli ekstrarenal tutulumlar ise, kolon divertiküler hastalığı, abdominal herni, erkeklerde infertilite, bronşektazi, intrakranial anevrizma ve çölyak hastalığıdır. Ekstrarenal hastalıklar genellikle asemptomatik olsalar da, mortalite ve morbidite artışına neden olabilirler. Ekstrarenal tutulumların birçoğunun sebebi kollajen ve ekstrasellüler matriksteki anormalliklerin tüm sistemlere yansımalarıdır [16].

Polikistik karaciğer hastalığı

ODPBH'nin en sık görülen ekstrarenal bulgusu polikistik karaciğer hastalığıdır [4]. Karaciğerde kist insidansının %80'den fazla olduğu tahmin edilmektedir. Kistler safra yolu epitelinin köken alır. Kistlerin sayısı ve boyutları yaşla birlikte artar. Kadınlarda, aynı yaşta erkeklerle göre daha sık görülür. Hamileliğin, oral kontraseptif kullanımının, postmenopozal östrojen replasman tedavisinin kistlerin sayısı ve boyutunun artmasında etkisi vardır. Karaciğer kistleri çoğunlukla asemptomatiktir. Ancak bazı hastalarda kistler nedeniyle ileri derecede büyümüş karaciğer, abdominal ağrı, kitle hissi, dispne, ortopne, gastroözofageal reflü, mekanik sırt ağrısı ve erken doyumluk hissi gibi yakınmalara neden olur. Kist komplikasyonları arasında, enfeksiyon, kanama ve rüptür sayılabilir. Komplikasyon eklenmediği müddetçe karaciğer fonksiyonları ve parankim yapısı etkilenmez. Asemptomatik hastalarda laboratuvar testlerinde alkali fosfataz (ALP) ve gamaglutamil transferazda (GGT) hafif yükselme görülebilir. Kistlerin vasküler yapılardan inferior vena cava ve portal vena bası yapması ile sarılık ve nadiren tromboz, duktal yapılara bası yapmaları halinde ise obstrüktif sarılık ve kolesistit gelişebilir [4].

Karaciğer kistlerinin hemorajisi renal kistlere göre daha az sıklıktadır [4]. Çok nadir olarak periton içine rüptüre olurlarsa, hemoperitoneuma ve akut batın tablosuna yol açabilirler. Karaciğer kist enfeksiyonu lokalize ağrı, ateş, lökositoz, sedimentasyon

yüksekliği ve genellikle yükselmiş ALP ile birlikte dir. Etken sıklıkla Enterobacteriaceae ailesindedir.

Kardiyovasküler bulgular

Kardiyovasküler komplikasyonlar ODPBH'nda, genel popülasyona göre daha siktir ve mortalitenin en önemli nedenleridir. Bu komplikasyonlar arasında erken başlangıçlı hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, perikardiyal efüzyon ve kalp kapak hastalıkları sayılabilir [30]. Bu komplikasyonlar GFD'nin azalması ile daha sık görülse de, tanı konulmadan önce de saptanabilir.

ODPBH'nda kalp kapak bozuklukları görülebilir. Hastaların %15'inde mitral valv prolapsusu, %30'unda mitral yetmezlik, %10-20'sinde aort yetmezliği ve %5'inde triküspit yetmezliği saptanır [31].

Intrakranial anevrizmalar

Intrakranial anevrizma ODPBH'nın yaklaşık %8'inde saptanır [4]. Aile hikayesi ve yaşın ilerlemesi ile birlikte görülme sıklığı artar. Çoğunun boyutları küçüktür ve asemptomatiktir [16].

Anevrizmaların rüptür riski boyutu ile orantılıdır. 5 mm'den küçük olan anevrizmaların rüptür riski yılda %0.5 iken, 10 mm'den büyük anevrizmalarda bu oran %4'e çıkmaktadır. Ortalama anevrizma rüptür yaşı toplumda 51 iken, ODPBH tanısı olanlarda 31'dir. Rüptür esnasında birçok hastanın renal fonksiyonları normaldir ve %29'unun rüptür esnasında kan basıncı da normal aralıktadır [4]. Normal popülasyona göre anevrizma rüptürü nedeni ile subaraknoid veya intraserebral kanama dört kat artmıştır. Anevrizmaların büyümesi ile rüptür dışında, bası etkisi ile kranial sinir felci veya nöbet nedeni de olabilir. Ailesinde intraserebral anevrizma öyküsü veya subaraknoidal hemoraji öyküsü olan hastalar en yüksek riske sahip hastalardır [32]. Kontrolsüz hipertansiyonu olan ve 10 mm'nin üzerinde boyuta sahip anevrizmaları olanlarda rüptür riski daha yüksektir [33].

Hiçbir mutasyon intrakranial anevrizma ile ilişkili bulunmamıştır. Anevrizma açısından tarama yapılması, yüksek riskli hastalarda önerilmektedir. Bunlar daha önce anevrizma rüptür öyküsü olanlar, ailesinde intraserebral anevrizma veya subaraknoidal kanama öyküsü olan hastalar, elektif cerrahiye hazırlanan ve hemodinamik instabilite

riski olan hastalar ve yüksek riskli işte çalışanlardır (örneğin pilotlar) [24]. Tanı testi MR anjiografidir.

Diğer vasküler anormal bulgular

Görülebilecek diğer vasküler bulgular, torasik arter diseksiyonu, koroner arter anevrizması, retina arter veya veninde oklüzyon gelişimidir. Koroner arter anevrizması aterosklerozis olmadan koroner iskemi ve tromboz ile klinik belirtilere yol açar. Torasik aorta diseksiyonu normal popülasyona göre yedi kat artmıştır [4]. Abdominal aorta anevrizmasının genel popülasyonda görülme sıklığı %2-4 iken, ODPBH' nda %5-10'dur. Ancak genel popülasyonda kullanılan tarama kriterlerine ek bir kriter önerilmemektedir [30].

Abdominal Herni

Abdominal herni prevalansı ODPBH'ında artmıştır. Abdominal herni artışındaki neden multifaktöryel olmakla birlikte, abdominal distansiyon zemininde, ekstraselüler matriks bütünlüğünün bozulması ile bağlantılı olabileceği düşünülmüştür [34]. Abdominal herniler, bu hastalarda inkarserasyon ve stangülasyon gibi komplikasyonlara neden olabilmesi ve SDBY hastalarında renal replasman tedavisinin şeklini etkileyebilmesi nedeniyle de önemlidir [34]. Periton diyalizi yapılan otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında özellikle inguinal herni insidansı artmıştır [35]. Bu hastalarda herni taraması için fizik muayene yeterlidir.

Divertiküler hastalık

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında kolon divertikülleri de sık görülür. Divertiküller, özellikle hemodiyaliz tedavisi gören ve böbrek nakli geçirmiş olan polikistik böbrek hastalarında daha sıktır. Kolon divertiküllerini tarama ile ilgili literatürde kesin bir bilgi olmamakla birlikte, renal transplant alıcılarında taranmasının gerekliliği kanıtlanmıştır [30].

Fertilite üzerine etkisi

Erkek hastalarda, seminal vezikül kistleri ve sperm motilitesinin etkilenmesi sonucunda fertilite üzerinde direk olumsuz etkisi vardır. Seminal vezikül kistlerinin

prevalansı normal popülasyonda %2 iken; bu hastalarda %40 olarak gösterilmiştir [4, 30]. Seminal kesede kistler dışında dilatasyon da görülebilir.

Kadın hastalarda, erkek hastalardan farklı olarak fertilité üzerine direk etkisi yoktur. Diyaliz bağımlısı olmayan ODPBH tanılı hastalardaki fertilité oranı da genel popülasyon ile aynıdır.

Bronşektazi

Bronşektazi, yapılan bir bilgisayarlı tomografi (BT) taraması çalışmasında otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında kontrol grubuna göre yaklaşık üç kat daha sık tespit edilmiştir (%37'e karşın %13). Bronşektazinin bu hastalarda alt loblarda ve hafif düzeyde olma eğiliminde olduğu görülmüştür. Rutin olarak taranması önerilmemektedir [30].

Karaciğer dışı organ kistleri

Karaciğer dışında daha seyrek olarak, dalak ve pankreasta da kistler görülebilir. Ayrıca akciğer kistleri, araknoid membran kistleri, testis ve vezikülo seminalis kistleri bu hastalarda normal popülasyona göre daha sık olarak bildirilmiştir. Bu kistler genellikle selim karakterlidir [4].

1.1.5. Tanı

ODPBH tanısının koyulmasında aile hikayesi, görüntüleme yöntemleri ve genetik analizden yararlanır. Tanıda aile hikayesi oldukça önemlidir. %60 kadarında aile hikayesi yoktur ancak bunda tanı koyulamadan aile üyelerinin ölmesinin ve tespit edilemeyen ılımlı hastalıklarının olmasının payı büyüktür. Aile hikayesi olmadan yeni mutasyon ile hastalığın ortaya çıkış oranı yaklaşık %5'tir.

ODPBH'nda riskli bireyleri genetik olarak analiz etmek ultrasonografik bulgulara göre daha kesin sonuçlar vermekle birlikte, renal ultrasonografi (USG) ucuz ve güvenilir olması nedeni ile tarama amaçlı olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Ultrasonografik tanı kriterleri aile genetik analizinin bilinip bilinmemesine göre oluşturulmuştur. Aile hikayesi nedeni ile risk altında olan ancak aile genotipi bilinmeyen grupta, hastalığa ait ultrasonografik tanı kriterleri;

- 15-39 yaş arasında olanlarda tek böbrekte en az üç kistin veya iki taraflı renal kistlerin varlığı,
- 40-59 yaşları arasında her iki böbrekte en az iki kistin olması ve
- 60 yaş ve üzerinde ise; her iki böbrekte en az dört kistin varlığıdır.

Bu grupta dışlama kriterleri;

- 40 yaş ve sonrasında ultrasonografide kist görülmemesi veya sadece bir tane görülmesi ve
- 30-39 yaşları arasında USG ile kistin tespit edilememesidir.
- 30 yaş altındakilerde USG ile hastalığın dışlanmasında ultrasonografinin gücü sınırlıdır.

Ailesinde PKD1 mutasyonunun varlığı bilinenler ve risk altındaki bireylerde ultrasonografik tanı kriterleri,

- 15-30 yaşları arasındakiler için, tek böbrekte en az iki kistin varlığı veya bilateral renal kistlerin varlığı,
- 30-59 yaşları arasında her iki böbrekte en az iki kistin varlığı ve
- 60 yaş ve üzerinde her iki böbrekte en az dört kistin varlığıdır.

Ailesinde PKD2 mutasyonunun bulunduğunu bilinenlerde ultrasonografik tanı kriterlerinin sensitivitesi düşüktür. Bazı klinisyenler tanı kriterlerini, aile hikayesi nedeni ile ODPBH için risk altında olan ancak genotipi bilinmeyen grupla aynı olarak kullanmaktadır.

Olguların yaklaşık %5 kadarında hastalık yeni bir mutasyon ile ortaya çıkmıştır. Aile öyküsü olmayanlarda hastalığı kesin olarak tanımlayacak ultrasonografik kist sayı veya lokalizasyonu olmamakla birlikte, başka kistik renal hastalığa ait bulgunun olmaması, ODPBH'na ait karaciğerde kistler ve renal boyutlarda artma gibi bulguların olması tanıya yaklaştırmaktadır [36].

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) ultrasografiye göre daha sensitiftir. 2-3 mm boyutlarındaki kistleri dahi tespit edebilirler. Şüpheli ultrasonografik bulgular neticesinde, bu tekniklerle küçük boyutlardaki kistlerin gösterilmesi ile, genetik testlere olan ihtiyaç azalabilir.

Genetik testler tanıda oldukça güvenilirdir. Ancak pahalı ve zor olmaları nedeni ile tanı koyulamayan ve tanı koyulmasının önemli olduğu durumlarda kullanılır.

1.1.6.Tedavi

Kistlerin büyümesinin önlenmesi;

Antidiüretik hormon, distal nefron ve toplayıcı tübüllerde V₂ reseptörlerine bağlanarak cAMP üretimini stimüle etmektedir. Etkisini kesin olarak kanıtlayan güçlü bir çalışma olmamakla birlikte, üç yıl süren büyük bir faz 3 çalışmada, vasopressin antagonisti olan tolvaptanın böbrek boyutlarının büyümesini yavaşlattığı ve hastalığa ait olan ekstrarenal komplikasyonları da azalttığı gösterilmiştir [37].

Statinler, HMG-KoA redüktazı inhibe ederek antilipemik etki oluştururlar. Kısa dönemde endotel fonksiyonlarını düzenler, nitrik oksit sentezini, böbrek kan akımını ve GFD'ni arttırmaları. Mezengial hücre proliferasyonuna ve matriks üretiminin inhibisyonu yani antiproliferatif özelliği uzun dönem etkileri arasındadır. Bu mekanizmalar ile kronik böbrek yetmezliği (KBY)'nin ilerlemesini yavaşlatıcı etkileri vardır [37].

Hipertansiyon tedavisi;

ODPKBH'nda, hipertansiyonun kontrolü renal fonksiyon kaybını yavaşlatması ve ekstrarenal komplikasyonları azaltması nedeni ile önemlidir. Optimal antihipertansif tedavi seçimi ve tedavi hedefleri tanımlanmamıştır. Yapılan çalışmalar otozomal dominant polikistik böbrek hastalarının progresyonunda RAS blokerlerinin faydalı etkisini kanıtlayamamıştır. Bunun nedeni mevcut çalışmalarda kullanılan ilaçların düşük dozlarda olması, az sayıda hasta grubunda yapılması ve izlem süresinin kısa olması olabilir. Kanıtlanmamış olsa da kan basıncı kontrolünde renin anjiotensin sistemini bloke eden ajanları içeren bir tedavi rejiminin kullanılması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda normal hedeflerden daha düşük sıkı kan basıncı kontrolü ile renal progresyon hızının ve kardiyovasküler morbiditenin azaldığı gösterilmiştir. Uzun dönem takip edilen ODPBH tanısı olan hastalarda, ortalama arteriyel basıncın 92 mm Hg'nin altında tutulduğu kolda, 107 mmHg'nin altının hedeflendiği kola göre SDBY'ne gidiş yavaşlamıştır [4].

Ağrı tedavisi;

ODPBH olanlarda ağrının tedavisinde nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlardan kaçınılmalı, asetaminofen tercih edilmelidir. Opioid analjeziklerinin yan etki profili bu hastalarda artmış olmakla birlikte kullanımı gerekli olabilir. Bazı hastalarda ağrının sebebi kist distorsiyonu veya dominant birkaç tane kist ise ve ağrı medikal tedavi ile kontrol altına alınamamış ise, kistin aspirasyonu ve sıvının tekrar oluşmasını engellemek için kiste sklerozan bir madde enjekte edilmesi ağrıyı kontrol etmede başarı sağlayabilir. SDBY gelişmiş hastalardaki refrakter ağrılarda, nefrektomi veya renal arter embolizasyonu düşünülebilir [38].

SDBY tedavisi;

SDBY gelişen otozomal dominant polikistik böbrek hastaları, renal replasman tedavisi adaydır. Genellikle periton diyalizine nazaran, hemodiyaliz veya transplantasyon tercih edilir. Batında oldukça büyük boyutlara ulaşmış olan böbrekler nedeni ile yüksek hacimdeki periton diyaliz sıvılarına hastanın uyum sağlaması zordur. Kist enfeksiyonuna sekonder peritonit, divertiküler hastalığa ait komplikasyonlar ve cerrahi gerektirebilecek inguinal ve abdominal herni sıklığı periton diyalizi ile artmıştır [39].

ODPBH nedeni ile yapılan transplantasyon sonrası hasta sağkalım veya graft yaşam süresi açısından diğer nedenlere bağlı renal transplantasyon yapılanlarla anlamlı fark saptanmamıştır. Transplantasyon sonrası komplikasyon oranı genel popülasyondan yüksek değildir. Transplantasyon öncesinde hastalar intrakranial anevrizma açısından taranmalıdır [40].

Daha önceki yıllarda transplantasyon öncesi nefrektomi yapılmakta iken, artık bu görüş benimsenmemektedir. Transplantasyon öncesi nefrektomi endikasyonları arasında renal kist enfeksiyonu öyküsü, sık kanama, ciddi hipertansiyon ve pelvisi dolduran masif boyut artışı sayılabilir. Transplantasyon sonrası renal hücreli kanser sıklığının arttığını gösteren herhangi bir kanıt bulunmamaktadır [4].

Hemoraji tedavisi;

Kistlerde meydana gelen hemoraji genellikle yatak istirahati, bol hidrasyon (obstrüksiyonun önüne geçme amaçlı) ve analjezikler gibi konservatif tedavi ile kendini

sınırlandırılabilir. Kanama nadiren transfüzyon ihtiyacı doğuracak kadar subkapsüler veya retroperitoneal olabilir. Bazı ciddi ve persistan kanamalarda segmental arter embolizasyonu yapılabilir. Embolizasyon ile kanama kontrol altına alınamaz ise nefrektomi düşünülebilir [4].

İntrakranial anevrizmaların tedavisi;

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında görülme sıklığı artmış olan intrakranial anevrizmaların tedavisinde anevrizmaların boyutları, semptomları ve boyutundaki progresyon önemlidir. Rüptüre olmuş, semptomatik, 10 mm ve üzerindeki anevrizmalar cerrahi girişim gerektirirken; asemptomatik olup çapı 5 mm'den küçük olan anevrizmalar 6 ay sonra görüntüleme ile kontrol edilmeli, eğer boyutları stabil ise kontrol periyotları uzatılmalıdır. 6-9 mm arasındaki boyutlarda olanlara yaklaşım ise tartışmalıdır. Eğer anevrizmaların takiplerde boyutlarında büyüme olur ise cerrahi endikasyonu vardır. 10 mm'nin üzerindeki tüm anevrizmalarda yine cerrahi endikasyon vardır [41].

Polikistik karaciğer hastalığı;

Genellikle asemptomatik seyreder. Etanol kullanımından, hepatotoksik ilaçlardan ve kistlerin büyümesini hızlandıran kafein gibi cAMP stimülanlarından uzak durulmalıdır. Kistlerdeki sekresyonu histamin reseptör blokerleri ve somatostatinler baskılar. Postmenapozal östrojen tedavisi ve oral kontraseptifler kistlerde büyümeye neden olur. Nadiren kistlere invazif müdahale gerekebilir [41]. Genellikle karaciğer fonksiyonları korunmuş olarak kalır ve yetmezlik bulguları gözlenmez. Karaciğer kist enfeksiyonundan şüphelenildiğinde görüntüleme yöntemleri ile şüpheli olan kistten diagnostik aspirasyon yapılarak antibiyotik başlanmalıdır. Antibiyotik seçiminde bilier ağaçta ve kistlerde yeterli konsantrasyona ulaşabilecek florokinolonlar ve trimethoprim/sülfometaksazol seçilebilir [4].

2.AMAÇ

Bu çalışmada ODPBH tanısıyla Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda takip edilmiş olan hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini, tedavilerini, tedaviye verdikleri yanıtı, renal ve hasta sağ kalımlarını ve mortalite ile ilişkili faktörleri araştırmayı amaçladık.



3.HASTALAR ve YÖNTEM

Ocak 1990 ile Ocak 2015 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalı'nda ODPBH tanısı ile takip edilen 368 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya ODPBH tanı kriterlerinin karşılayan 18 yaş üzerindeki hastalar dahil edildi.

ODPBH tanı kriterlerini karşılanmaması veya hasta dosyalarında yeterli verinin ve takip süresinin bulunmaması dışlama kriteri olarak kabul edildi.

ODPBH tanısı koymada, Ravine's PKD1 tanı kriterleri kullanıldı [4]. Buna göre USG/BT ile yapılan görüntülemelerde;

- 15-29 yaş arası hastalarda tek böbrekte veya her iki böbrekte 2 kist ve üzerinde,
- 30-59 yaş aralığında her iki böbrekte 2 kist ve üzerinde,
- 60 yaş ve üzerinde her iki böbrekte 4 kist ve üzerinde olması tanı kriteri olarak alındı.

Hastaların demografik özellikleri, fizik muayene ve laboratuvar bulguları, tedavileri, renal ve hasta sağkalımları, mortalite ile ilişkili olabilecek faktörleri hasta dosyalarından kaydedildi.

Dosyalarından yeterli veriye ulaşılamayan hastaların eksik verileri telefon ile aranarak hasta ve hasta yakınlarından öğrenildi.

Demografik özellikler olarak aşağıda belirtilen parametreler incelendi:

- Yaş
- Cinsiyet
- Tanı yaşı
- Sigara kullanımı

- Ailedeki ODPBH öyküsü ve yakınlık derecesi

1. derece akraba; anne, baba, çocuklar, 2. derece akraba; dede, nine, kardeş, torun, 3. derece akraba; amca, hala, dayı, teyze, yeğen olarak kabul edildi.

Hastalık yakınmaları ve ek hastalıkları kaydedildi:

- Hastalığa ait başlangıç yakınmaları (yan ağrısı, karın ağrısı, bel ağrısı, idrar yolu enfeksiyonu, böbrek taşı, hipertansiyon, ödem, poliüri, noktüri)
- İdrar yolu enfeksiyonu

İdrar yolu enfeksiyonu tanısı için idrar kültürü ile mikroorganizmaların üretilmesi koşulu arandı.

- Böbrek taşı

Görüntüleme ile gösterilmiş veya idrar yolu ile düşürülmüş taşın saptanmış olması nefrolitiazis olarak kabul edildi.

- Baş ağrısı ve intrakranial anevrizma

Baş ağrısı yakınması ile yapılan görüntüleme yöntemlerinde anevrizmaların gösterilmesi veya intrakranial kanama tanısı olan hastalarda intrakranial anevrizma olduğu kabul edildi.

- Çarpıntı ve mitral valv prolapsusu
- Kolon divertiküler hastalığı
- Komorbid hastalıklar

ODPBH'da yaşam süresine etkisi olabileceği öngörülen diabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı ve maligniteler kaydedildi.

Fizik muayene bulguları olarak kaydedilenler:

- Kan basıncı

Hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri hasta dosyalarından kaydedildi. Eighth Joint National Committee (JNC 8) kriterlerinde belirtildiği üzere, ev ve poliklinik ölçüm ortalamalarına göre sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması ya da antihipertansif ilaç kullanılması hipertansiyon olarak kabul edildi. Kontrol altında hipertansiyon tanımı sistolik kan basıncının 140 mmHg'ın ve diyastolik kan basıncının 90 mmHg'nın altında olması olarak yapıldı [42].

- Vücut kitle indeksi (VKİ)

VKİ, vücut ağırlığının (kg), boyun (m) karesine bölünmesi (kg/m^2) ile hesaplandı.

- Abdominal herni

Abdominal herni varlığı için, herni operasyonu öyküsü olması ve/veya poliklinik kontrollerinde fizik muayene ile herni varlığının tespit edilmiş olması şartı arandı.

Laboratuvar bulguları olarak incelenen parametreler:

- Serum üre, kreatinin
- GFD

GFD endojen kreatinin klirensi ile tespit edildi.

- 24 saatlik idrarda mikroalbüminüri, proteinüri düzeyi

Mikroalbüminüri 24 saatlik idrarda albümin düzeyinin 30-300 mg/dl arasında, proteinüri ise 150 mg/dl' nin üzerinde olması olarak kabul edildi.

- Tam idrar tahlili

İdrar pH'sı, dansitesi, proteinüri ve idrar sedimentinin mikroskopik incelemesi kaydedildi.

Hematüri, santrifüje idrar sedimentinin mikroskopik incelemesinde büyük büyütmede üç ve üzerinde eritrosit bulunması olarak kabul edildi.

- Kan sayımı (Hb ve Hct)
- Serum sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor
- Serum ürik asit
- Serum albümin
- C reaktif protein (CRP)
- Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin transaminaz (ALT)
- HBsAg, antiHBs, anti-HCV, anti-HIV
- HDL - kolesterol, LDL - kolesterol, trigliserid ve total kolesterol
- Karın USG tetkiki

Böbrek boyutları, böbrekteki kist sayısı, nefrolityazis varlığı, karaciğer veya karın içi diğer organlarda kist varlığı ve abdominal herni varlığı kaydedildi.

- Ekokardiyografi

Çarpıntı nedeni ile incelenen hastaların ekokardiyografi bulguları kaydedildi.

Ekokardiyografi incelemesinde mitral kapak yaprakçıklarının sistolde sol atriumun içine doğru uzandığında ve yaprakçıkların birleşim noktasının annulus düzleminin yukarısında yer alması durumunda mitral valv prolapsusu varlığı kabul edildi

- Kranial MR/BT

İntrakranial anevrizma varlığı için yapılan görüntüleme yöntemleri sonuçları kaydedildi.

Kranial görüntüleme yöntemleri (BT, MR) ile gösterilmiş ve/veya intrakranial kanama tanısı, öyküsü olan hastalarda intrakranial anevrizmanın olduğu kabul edildi.

- Kolonoskopi

Kolon divertiküler hastalık varlığı için yapılan kolonoskopi sonucu kaydedildi.

Hasta dosyalarından kullanılan ilaçlar ve yapılan girişimler kaydedildi:

- Antihipertansif tedavi

Kullanılan antihipertansif ilaçlar, ACE-İ/ARB, kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler ve diğerleri olarak kaydedildi. RAS blokeri (ACE-İ ve ARB) alanlar ve almayanlar olarak sınıflandırıldı.

- Antilipemik tedavi (statin kullanımı)
- NSAİ kullanımı
- Steroid, kolşisin, immünosupresif ilaçların kullanımı
- Özel girişimler

Böbrek ve karaciğer kist direnaji, kist enfeksiyon tedavisi, intrakranial anevrizma operasyonu, abdominal herni operasyonu ve divertikülit tedavisi kaydedildi.

Renal sağkalım;

SDBY, GFD'nin 15 ml/dk/1,73m² ve altındaki değerler olarak kabul edildi. Renal replasman tedavi şekli (hemodiyaliz, periton diyalizi veya transplantasyon) ve renal replasman tedavisine başlama tarihleri hasta dosyalarından kaydedildi.

Renal sağkalıma etki eden faktörlerin bulunması amacıyla, SDBY olan hastalar ile SDBY olmayan hastaların klinik ve laboratuvar verileri ayrı ayrı karşılaştırıldı.

Antihipertansif ilaç grubu, antihipertansif tedavi altında kan basıncı düzeyleri ve bunların renal sağkalım ilişkisi incelendi. Renal sağkalım süresinin başlangıcı hastalığın genetik olması da göz önünde bulundurularak doğum olarak kabul edildi.

Hasta sağkalımı;

Ölen hastaların ölüm nedenleri kaydedildi.

Ölen hastaların klinik ve laboratuvar verileri mortalite ile ilişkili faktörlerin bulunması amacıyla sağ kalan hastaların verileri ile karşılaştırıldı.

İstatistik yöntemi

1. Deskriptif özellikler:

Tüm hasta grubunun deskriptif verileri (demografik, klinik ve laboratuvar) hesaplandı.

2. Renal sağkalıma etki eden faktörler:

Renal sağkalıma etki eden faktörlerin bulunması amacıyla hastalar, SDBY olan ve olmayan hastalar olarak iki gruba ayrıldı.

a) Bu iki grubun klinik ve laboratuvar verileri renal sağkalım ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi amacıyla karşılaştırıldı.

Klinik ve laboratuvar karakteristiklerin karşılaştırılması amacıyla, veriler normal olarak dağıldığı takdirde Student t testi, aksi takdirde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ki-kare testi ve Fisher kesin testi kullanılarak değerlendirildi.

SDBY olan ve olmayan hastaların klinik karakteristikleri arasındaki ilişkinin derecesi Odds oranları ve %95 güven sınırları hesaplanarak değerlendirildi.

b) Sayısal değişkenler ve klinik sonuç arasındaki ilişki Pearson korrelasyon testi kullanılarak değerlendirildi.

c) Renal sağkalıma etkili faktörlerin belirlenmesine yönelik olarak binary logistic regresyon analizi yapıldı.

3. Mortalite ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi:

Hastalar, yaşayan ve ölenler olarak iki gruba ayrıldı.

a) Bu iki grubun klinik ve laboratuvar verileri mortalite ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi amacıyla karşılaştırıldı.

Klinik ve laboratuvar karakteristiklerin karşılaştırılması amacıyla, veriler normal olarak dağıldığı takdirde Student t testi, aksi takdirde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ki-kare testi ve Fisher kesin testi kullanılarak değerlendirildi.

Ölen ve yaşayan hastaların klinik karakteristikleri arasındaki ilişkinin derecesi Odds oranları ve %95 güven sınırları hesaplanarak değerlendirildi.

b) Sayısal değişkenler ve klinik sonuç arasındaki ilişki Pearson korrelasyon testi kullanılarak değerlendirildi.

c) Hasta sağkalımına etkili faktörlerin belirlenmesine yönelik olarak binary logistic regresyon analizi yapıldı.

4. Renal sağkalım ve hasta sağkalım analizleri:

a) Tüm hasta grubunun, renal sağkalım ve hasta sağkalım analizleri Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak yapıldı.

Hasta alt gruplarının, renal sağkalım ve hasta sağkalım eğrilerinin karşılaştırılması amacıyla Logrank testi kullanıldı.

b) Renal sağkalım ve hasta sağkalım süresine etkili faktörlerin belirlenmesine yönelik olarak Cox regresyon analizi yapıldı.

5. Kan basıncı düzeyleri ve sağkalım:

Antihipertansif tedavi altında kan basıncı düzeyleri (kan basıncı kontrolü) ve renal sağkalım ve hasta sağkalım arasındaki ilişki değerlendirildi.

6. Veriler, aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi.

Sonuçların istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi p değerinin 0.05'ten daha küçük olmasıyla belirlendi.

Çalışma, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nca 06/01/2015 tarihinde onaylanmış, 12/01/2015'de 83045809 nolu yazı ile bildirilmiştir.

4.BULGULAR

ODPBH tanısı koyulan toplam 368 hasta dosyası ön incelemeye alındı. 11 hasta hastalık tanı kriterlerini karşılamaması, 24 hasta yeterli verinin bulunmaması ve 33 hasta yeterli takip süresinin olmaması nedeni ile, toplam 68 hasta değerlendirme dışı bırakıldı. Çalışma şartlarına uyan toplam 300 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri, başvuru nedenleri, yakınmaları ve hastalıkla ilişkili saptanan ek durumlar ve komorbid hastalıkları tablo 1, 2, 3 ve 4'te gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri.

Parametre (n)	
Ortalama başvuru yaşı (n=270)	47,7 ± 19,9
Ortalama tanı yaşı (n=257)	43,1 ± 15,3
Cinsiyet (erkek/kadın) (n=300) n (%)	143/157 (47.7/52,3)
Sigara kullanımı, n (%)	72/158 (45,3)
Aile öyküsü, n (%)	150/181 (82,9)

*Yakınlık derecesine göre hastalığın sıklığı : 1. derece %70, 2. derece %69, 3. derece %30, 4.derece %6.

Tablo 2. Hastaların başvuru nedenleri.

Parametre (n=140)	n (%)
Yan ağrısı	40/140 (28,6)
Karın ağrısı	11/140 (7,9)
Hipertansiyon tetkik	16/140 (11,4)
Hematüri tetkik	10/140 (7,1)
Proteinüri tetkik	4/140 (2,9)
Aile taraması	10/140 (7,1)
Tesadüfen	24/140 (17,1)
Kreatinin yüksekliği tetkik	13/140 (9,3)
Nefrolityazis tetkik	6/140 (4,3)
İdrar yolu enfeksiyonu tetkik	6/140 (4,3)

Tablo 3. Hastaların yakınmaları ve hastalıkla ilişkili saptanan ek durumlar.

Parametre	n (%)
Makroskopik hematüri	63/281 (22,3)
İdrar yolu enfeksiyonu öyküsü	52/271 (18,8)
Böbrek taşı	68/239 (28,3)
Karaciğerde kist varlığı	99/181 (54,7)
Pankreasta kist varlığı	2/181 (1,1)
Dalakta kist varlığı	1/181 (0,5)
Baş ağrısı varlığı	35/236 (14,8)
İntrakranial anevrizma varlığı*	6/37 (16,2)
Kolon divertiküler hastalığı varlığı	3/13 (23,1)
Mitral valv prolapsusu varlığı	6/36 (16,7)

*:Bir hastada intrakranial kanama tespit edildi.

Tablo 4. Hastalarda saptanan komorbid hastalıklar.

Parametre	n (%)
Diabetes mellitus	28/279 (10)
İskemik kalp hastalığı	70/281 (24,9)
Malignite *	6/291 (2,1)

*: meme kanseri(2), miyelodisplastik sendrom(1), mukozis fungoides(1), hepatoselüler karsinom(1), pankreas kanseri(1)

Hastaların fizik muayene bulguları, tablo 5’te, başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri tablo 6 ve 7’de ve son başvurudaki laboratuvar değerleri tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların fizik muayene bulguları.

Parametre	Ort ± SS	
Arter kan basıncı (mm Hg)	Sistolik	135,1 ± 21,3
	Diastolik	83,6 ± 12,2
	Ortalama	101 ± 14,5
Hipertansiyon varlığı	226/279 (81)	
Hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncının kontrol altında olması , n (%)	94/202 (46,5)	
Vücut kitle indeksi (kg/m ²) , n (%)	26,5 ± 4,5	
Herni varlığı , n (%)	23/280 (8,2)	

Tablo 6. Hastaların başvuru sırasındaki biyokimya değerleri.

Parametre	Ort ± SS
Serum üre (mg/dl)	59,5 ± 46,1
Serum kreatinin (mg/dl)	2,3 ± 2,5
Serum sodyum (mEq/L)	140 ± 3,7
Serum potasyum (mEq/L)	4,4 ± 0,6
Serum kalsiyum (mg/dl)	9,1 ± 0,9
Serum fosfor (mg/dl)	3,8 ± 1,0
Serum ürik asit (mg/dl)	5,5 ± 1,7
Serum albümin (gr/dl)	4,1 ± 0,4
CRP (mg/l)	10 ± 19,4
AST (IU/l)	19,1 ± 9,6
ALT (IU/l)	19,5 ± 14,9
HDL- kolesterol (mg/dl)	46,2 ± 18,5
LDL- kolesterol (mg/dl)	124 ± 37,2
Trigliserit (mg/dl)	140,9 ± 83,5
Total kolesterol (mg/dl)	196 ± 51,3
Hb (gr/dl)	12,3 ± 2,0
Hct (%)	36,8 ± 6,1

CRP: C reaktif protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, Hb: hemoglobin, Hct: Hematokrit.

Tablo 7. Hastaların başvuru sırasındaki tam idrar tetkiki ve 24 saatlik idrar ile proteinüri ve GFD.

Parametre	Ort ± SS	
İdrar tahlili	İdrar pH'sı	5,4 ± 0,6
	İdrar dansitesi	1013 ± 6,6
24 saatlik idrar ile	Mikroalbüminüri (mg/gün)	292 ± 752
	Proteinüri (mg/gün)	630 ± 1349
	GFD (ml/dak)	64,6 ± 42,2

GFD: Glomerüler filtrasyon değeri.

Tablo 8. Hastaların son başvurudaki laboratuvar değerleri.

Parametre	Ort±SS	
Serum üre (mg/dl)	75 ± 50,8	
Serum kreatinin (mg/dl)	3,1 ± 2,5	
24 saatlik idrar ile	GFD (ml/dak/1,73 m ²)	47,2 ± 39,4
	Proteinüri (mg/gün)	737±870,3

GFD: Glomerüler filtrasyon değeri.

Hastaların tedavisinde kullanılan ilaçlar tablo 9’da gruplandırılarak gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların tedavisinde kullanılan ilaçlar.

Parametre	n (%)	
Antihipertansif tedaviler (n=198)	ACE-İ	65/198 (32,6)
	ARB	44/198 (22,1)
	ACE-İ ve ARB	3/198 (1,5)
	RAS blokajı (n=112)	112/199 (56,3)
	RAS blokajı dışında antihipertansif tedavi (n=87)	87/199 (43,7)
	Kalsiyum kanal blokeri	111/199 (55,0)
	Beta bloker	46/199 (23,1)
	Alfa bloker	20/199 (10,1)
Diüretik	37/199 (18,6)	
Antilipemik tedavi- Statin	21/161 (13)	
Nonsteroid antienflamatuar ilaç kullanımı	38/160 (23,8)	
Steroid kullanımı	8/162 (4,9)	
Kolşisin kullanımı	6/161 (3,7)	
İmmünosüpresif tedavi*	8/162 (4,9)	

ACE-İ: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB :Anjiotensin reseptör blokeri., RAS: Renin anjiotensin sistemi, *: Mikofenolat mofetil (1), methotreksate (2), siklofosfamid (1), siklosporin (1).

SDBY gelişmesinde etkili faktörlerin belirlenmesi:

Çalışmaya alınan 300 hastadan, 115’inde (%38,5) SDBY geliştiği tespit edildi. ODPBH tanının geç yaşta koyulması, iskemik kalp hastalığı ve makroskopik hematüri varlığı, başvuruda KBY evresinin yüksek olması renal sağ kalımı olumsuz olarak etkilediği görüldü (Tablo 10, 11).

Tablo 10. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin renal sağkalım üzerine etkileri.

Parametre	SDBY		p değeri	OD (%95 GA)
	gelişmeyen n=185 (%61,5)	SDBY gelişen n=115 (%38,5)		
Başvuru yaşı (yıl)	45,8±15,4	50,9±13,6	0,028	
Tanı yaşı (yıl)	41,5±16,07	45,9±13,5	0,011	
Cinsiyet (erkek/kadın), n (%)	80-105 (43,4-56,5)	63-52 (54,8-45,2)	0,057	0,63 (0,39-1,01)
Sigara kullanımı, n (%)	43/99 (43,4)	29/59 (49,2)	0,48	1,25 (0,65-2,40)
Aile öyküsü, n (%)	94/113 (83,2)	55/67 (82,1)	0,85	0,92 (0,41-2,05)
Makroskopik hematüri, n (%)	57/179 (31,8)	45/102 (44,1)	0,04	1,69 (1,02-2,79)
İdrar yolu enfeksiyonu öyküsü , n (%)	36/178 (20,2)	15/98 (15,3)	0,31	0,71 (0,36-1,38)
Böbrek taşı , n (%)	43/155 (27,7)	24/84 (28,6)	0,89	1,04 (0,57-1,87)
Karaciğerde kist varlığı , n (%)	65/118 (55,1)	33/62 (53,2)	0,81	0,92 (0,50-1,71)
Baş ağrısı varlığı , n (%)	19/153 (12,4)	16/83 (19,3)	0,15	1,68 (0,81-3,48)
İntrakranial anevrizma varlığı, n (%)	3/24 (20)	3/13 (23,1)	0,40	2,1 (0,35-12,3)
Kolon divertiküler hastalığı varlığı , n (%)	2/10 (20)	1/3 (33,3)	0,63	2,0 (0,11-34,8)
Mitral valv prolapsusu varlığı, n (%)	5/23 (21,7)	1/13 (7,7)	0,27	0,30 (0,03-2,89)
Diabetes mellitus , n (%)	17/171 (9,9)	11/107 (10,3)	0,92	1,03 (0,46-2,31)
İskemik kalp hastalığı , n (%)	29/172 (16,9)	42/108 (38,9)	<0,001	3,13 (1,80-5,47)
Malignite, n (%)	3/181 (1,7)	3/109 (2,8)	0,77	1,25 (0,27-5,70)
Takip (ay)	34,2±49,6	39,1±43,6	0,48	

SDBY:Son dönem böbrek yetmezliği.

Tablo 11. Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile renal sağkalım süresi arasındaki ilişki.

Parametre	P değeri	Korelasyon katsayısı (r)
Başvuru yaşı (yıl)	0,007	0,16
Tanı yaşı (yıl)	0,02	0,13
Takip süresi (ay)	0,41	0,04

Fizik muayene bulguları – renal sağkalım ilişkisi

Hipertansiyon ve herni varlığı ile SDBY'ne gidiş arasında ilişki tespit edildi (Tablo 12-13).

Tablo 12. Hastaların fizik muayene bulguları ile renal sağkalım ilişkisi.

Parametre		SDBY gelişmeyen n=185 (%61,5)	SDBY gelişen n=115 (%38,5)	p değeri	OD (%95 GA)
Arter kan basıncı (mm Hg)	Sistolik	137,0±21,7	133,9±21,0	0,62	
	Diyastolik	84,2±13,4	83,2±11,5	0,17	
	Ortalama	101,9±15,5	100,5±13,8	0,47	
Hipertansiyon varlığı , n (%)		132/173 (76,3)	93/105 (88,6)	0,012	2,40 (1,20-4,82)
Hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncının kontrol altında olması		59/116 (50,9)	35/86 (40,7)	0,15	0,66 (0,37-1,16)
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)		26,5±5,06	26,2±3,6	0,057	
Herni varlığı , n (%)		9/178 (5,1)	14/102 (13,7)	0,01	2,98 (1,2-7,1)

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği.

Tablo 13. Hastaların fizik muayene bulguları ile renal sağkalım süresi arasındaki ilişki.

Parametre		p değeri	Korelasyon katsayısı (r)
Arter kan basıncı (mm Hg)	Sistolik	0,04	0,13
	Diyastolik	0,80	0,01
	Ortalama	0,36	0,06
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)		0,17	0,14

Laboratuvar verileri – renal sağkalım ilişkisi

Laboratuvar verileri ile renal sağkalım arasındaki ilişki tablo 14, 15, 16 ve 17’de gösterilmiştir. Başvurudaki üre, kreatinin, fosfor, ürik asit, mikroalbüminüri ve proteinüri yüksekliğinin, GFD, idrar dansitesi ve Hb, Hct değerinin düşüklüğünün SDBY’ne gidişi arttırdığı görüldü.

Tablo 14.Hastaların başvurudaki laboratuvar değerleri ile renal sağ kalım ilişkisi.

Parametre	SDBY gelişmeyen n=185 (%61,5)	SDBY gelişen n=115 (%38,5)	P değeri
Serum üre (mg/dl)	38,1±19,7	94,9±54,9	<0,001
Serum kreatinin (mg/dl)	1,09±0,54	4,3±3,2	<0,001
Serum sodyum (mEq/l)	140,4±3,4	139±4,2	0,006
Serum potasyum (mEq/l)	4,38±0,61	4,58±0,71	0,053
Serum kalsiyum (mg/dl)	9,4±0,5	8,8±1,1	<0,001
Serum fosfor (mg/dl)	3,4±0,7	4,2±1,1	0,004
Serum ürik asit (mg/dl)	5,1±1,6	6,3±1,7	0,60
Serum albümin (gr/dl)	4,2±0,44	3,9±0,4	0,59
CRP (mg/l)	11,5±22,1	5,49±5,2	0,057
AST (IU/l)	19,3±6,8	18,9±12,7	0,01
ALT (IU/l)	19,7±11,7	19,3±18,5	0,18
HDL- kolesterol (mg/dl)	47,4±10,7	44,4±25,9	0,074
LDL – kolesterol (mg/dl)	126,1±38,8	121,5±34,5	0,41
Trigliserit(mg/dl)	133,5±73,0	154,1±99	0,18
Total kolesterol (mg/dl)	197,7±52	193,8±50,3	0,30
Hb (gr/dl)	12,9±1,7	11,4±2,2	0,005
Hct (%)	38,4±5,2	34,2±6,56	0,019

CRP:C reaktif protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, Hb: hemoglobin, Hct: Hematokrit, SDBY:Son dönem böbrek yetmezliği.

Tablo 15. Hastaların başvurudaki laboratuvar değerleri ve kronik böbrek yetmezliği evrelemesi ile renal sağkalım arasındaki ilişkisi.

Parametre	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)
Serum üre (mg/dl)	0,45	0,04
Serum kreatinin (mg/dl)	0,32	0,06
Serum sodyum (mg/dl)	0,55	-0,12
Serum potasyum (mg/dl)	0,27	0,07
Serum kalsiyum (mg/dl)	0,44	0,05
Serum fosfor (mg/dl)	0,59	-0,04
Serum ürik asit (mg/dl)	<0,001	0,29
Serum albümin (gr/dl)	0,34	-0,07
CRP (mg/l)	0,54	0,08
AST (IU/l)	0,57	0,04
ALT (IU/l)	0,13	-0,11
HDL - kolesterol (mg/dl)	0,10	0,14
LDL - kolesterol (mg/dl)	0,20	0,10
Trigliserit (mg/dl)	0,06	0,14
Total kolesterol(mg/dl)	0,002	0,24
Hb (gr/dl)	0,20	-0,08
Hct (%)	0,54	-0,04
Kronik böbrek yetmezliği evrelemesi	<0,001	0,26

CRP:C reaktif protein, Hb: hemoglobin, Hct: Hematokrit, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz.

Tablo 16. Hastaların idrar analizi – renal sağkalım ilişkisi.

Parametre		SDBY gelişmeyen n=185 (%61,5)	SDBY gelişen n=115 (%38,5)	P değeri
İdrar tahlili	İdrar pH'sı	5,3±0,6	5,4±0,7	0,49
	İdrar dansitesi	1014,9±6,8	1011±5,4	0,03
24 saatlik idrar ile	Mikroalbuminüri (mg/gün)	120,1±295	683,2±1247	0,003
	Proteinüri (mg/gün)	339,8±1050	1247,2±1697	0,001
	GFD (ml/dak/1,73m ²)	83,7±35,6	32,9±32,0	0,007

GFD: Glomerüler filtrasyon değeri, SDBY:Son dönem böbrek yetmezliği.

Tablo 17. Hastaların idrar analizi değerleri ile renal sağ kalım ilişkisi – korelasyon analizi.

Parametre		p değeri	Korelasyon katsayısı (r)
İdrar tahlili	İdrar pH'sı	0,17	-0,11
	İdrar dansitesi	<0,001	-0,26
24 saatlik idrar ile	Mikroalbüminüri (mg/gün)	0,36	-0,15
	Proteinüri (mg/gün)	0,65	-0,53
	GFD (ml/dak)	<0,001	-0,27

GFD: Glomerüler filtrasyon değeri.

Medikal tedavi – renal sağ kalım ilişkisi

Hastaların medikal tedavisi ile renal sağkalım ilişkisi tablo 18'da gösterilmiştir. RAS blokajı ile renal sağkalım arasında pozitif yönde ilişki saptandı.

24 saatlik idrar proteinüri düzeyi 1 gr/gün altında olan RAS blokajı yapılan hasta grubu ile RAS blokajı yapılmayan hasta grubu SDBY gelişimi açısından karşılaştırıldı (Tablo 18). Proteinüri düzeyi 1 gr/gün altında olan hasta grubunda da RAS blokeri kullanımının SDBY gelişimini azalttığı görüldü.

Tablo 18. Hastaların medikal tedavisi ile renal sağ kalım ilişkisi.

Parametre	SDBY gelişmeyen n=185 (%61,5)	SDBY gelişen n=115 (%38,5)	p değeri	OD (%95 GA)
Antihipertansif tedaviler, n (%)				
RAS blokajı	82/116 (70,7)	29/82 (35,4)	0,001	0,22 (0,12-0,41)
RAS blokajı dışındaki tedaviler	34/116 (29,3)	53/82 (64,6)	0,001	4,4 (2,4-8)
1.0 gram/gün altında proteinürisi olan hastalarda (n=54), n (%)				
RAS blokajı	33/38 (86,8)	3/16 (18,8)	< 0,001	
RAS blokajı dışındaki tedaviler	5/38 (13,2)	13/16 (81,3)	< 0,001	
Nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanımı , n (%)	22/97 (22,7)	16/63 (25,4)	0,69	0,54 (0,47-0,63)
Steroid kullanımı, n (%)	5/91 (5,5)	3/71 (4,2)	0,71	0,75 (0,17-3,2)
İmmünoşüpresif tedavi, n (%)	5/91 (5,5)	3/71 (4,2)	0,71	0,75 (0,17-3,2)

RAS: Renin anjiyotensin sistemi, SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği.

Tekli degiskenli istatiks el analizlerde SDBY gelişmesinde etkili olarak bulunan parametreler ile binary logistic regresyon analizi yapıldı. Bu analiz ile hipertansiyonu olan hastalarda kullanılan RAS blokeri ve tanı anı GFD değ erinin yüksek olması renal sağ kalımda etkili parametreler oldu ğ u bulundu (Tablo 19).

Tablo 19. Binary logistic regresyon analizi – renal sağ kalım ilişkisi.

Parametreler	B	P değ eri	%95 GA	
Tanı yaşı	-0,024	0,129	0,947	1,007
Makroskopik hematüri	0,592	0,508	0,312	10,465
GFD	-0,038	<0,001	0,949	0,978
Hipertansiyon	0,223	0,934	0,006	252,8
RAS blokeri kullanımı	-1,655	<0,001	0,078	0,468

GFD: Glomerüler filtrasyon değ eri, RAS: Renin anjiotensin sistemi.

Mortalite ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi:

Çalışmaya alınan 300 hastadan 50'sinin öldü ğ ü tespit edildi. Takipten çıkan ve telefon ile ulaşılamayan 39 hastanın son durumu ile ilgili bilgiye ulaşılamadı. Öldü ğ ü tespit edilen 50 hastadan ancak 20'sinin ölüm sebebi tespit edilebildi. Ölüm sebepleri iskemik kalp hastalığı (10 hasta), sepsis (2 hasta), aort anevrizma rüptürü (2 hasta), konjestif kalp yetmezliği (2 hasta), gastrointestinal kanama (1 hasta), pulmoner emboli (1 hasta), pankreas kanseri (1 hasta) ve hepatoselüler karsinom (1 hasta) idi. Ortalama ölüm yaşı 65,2±11,2' idi.

Demografik ve klinik özellikler – mortalite ilişkisi

Tanı ve başvuru yaşının geç olması, nefrolityazis varlığı ve SDBY gelişmesi mortalite ile ilişkili olarak bulundu (Tablo 20).

Tablo 20. Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile mortalite ilişkisi.

Parametre	Sağ kalanlar (n=211)	Ölenler (n=50)	p değeri	OD (%95 GA)
Başvuru yaşı (yıl)	46,07±14,6	58,7±11,7	<0,001	
Tanı yaşı (yıl)	41,5±15,2	51,7±14,3	<0,001	
Cinsiyet (erkek/kadın) (125/136), n (%)	96/115 (45,5-55,5)	29/21 (58-42)	0,11	1,65 (0,8-3,0)
Sigara kullanımı , n (%)	55/122 (45,1)	10/22 (45,5)	0,97	0,98 (0,39-2,4)
Aile öyküsü , n (%)	120/140 (85,7)	16/22 (72,7)	0,12	2,25 (0,78-6,43)
Makroskopik hematüri, n (%)	71/201 (35,3)	22/45 (48,9)	0,09	0,57 (0,29-1,09)
İdrar yolu enfeksiyonu , n (%)	36/198 (18,2)	11/43 (25,6)	0,267	0,64 (0,29-1,40)
Böbrek taşı , n (%)	45/177 (25,4)	17/37 (45,9)	0,012	0,40 (0,19-0,83)
Karaciğerde kist varlığı, n (%)	68/132 (51,5)	22/32 (68,5)	0,07	0,48 (0,21-1,09)
Baş ağrısı varlığı , n (%)	23/165 (13,9)	8/36 (22,2)	0,21	0,56 (0,23-1,39)
İntrakranial anevrizma varlığı , n (%)	2/23 (8,7)	3/8 (37,3)	0,093	0,15 (0,02-1,21)
Kolon divertiküler hastalığı varlığı, n (%)	3/12 (25)	0/1	1	0,9 (0,73-1,10)
Mitral valv prolapsusu varlığı, n (%)	6/34 (17,6)	0/1	1	0,96 (0,9-1,0)
Diabetes mellitus, n (%)	22/204 (10,8)	4/45 (8,9)	0,7	1,23 (0,40-3,79)
İskemik kalp hastalığı, n (%)	51/205(24,9)	17/46 (%37)	0,09	0,56 (0,28-1,11)
Malignite, n (%)	3/206 (1,5)	3/49 (6,1)	0,08	0,33 (0,9-1,24)
Takip (ay)	39,8±48,06	34,6±50,2	0,52	
SDBY gelişenler , n (%)	78/210 (37,1)	28/50 (56)	0,01	0,46 (0,24-0,86)

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği.

Tablo 21. Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile mortalite ilişkisi – korelasyon analizi.

Parametre	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)
Başvuru yaşı (yıl)	<0,001	0,87
Tanı yaşı (yıl)	<0,001	0,25
Takip(ay)	0,52	0,41

Hastaların KBY evresi ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde başvuruda KBY evre 1’de olan hastalarda mortalite daha az; evre 5’ te olanlarda ise daha fazla gözlenmiştir (Tablo 22).

Tablo 22. Hastaların kronik böbrek hastalığı evresi ile mortalite ilişkisi.

KBY evreleri (n=225)	Sağ kalanlar (n=175)	Ölenler (n=40)	P değeri
Evre 1	66	4	<0,001
Evre 2	36	4	
Evre 3	48	13	
Evre 4	19	6	
Evre 5 (SDBY)	16	13	

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği.

Fizik muayene bulguları - mortalite ilişkisi

Hastaların fizik muayene bulguları ile mortalite arasındaki ilişkisi tablo 23 ve 24’te gösterilmiştir.

Tablo 23. Hastaların fizik muayene bulguları ile mortalite ilişkisi.

Parametre	Sağ kalanlar (n=211)	Ölenler (n=50)	p değeri	OD (%95 GA)	
Arter kan basıncı (mm Hg)	Sistolik	138,4±23,9	138,4±23,9	0,62	
	Diyastolik	83,6±11,3	84,1±15,4	0,17	
	Ortalama	107±13,6	102,1±17,5	0,47	
Hipertansiyon varlığı , n (%)	170/204 (83,3)	37/43 (86)	0,66	0,81 (0,31-2,07)	
Hipertansiyonu olan hastalarda kontrol altında kan basıncı , n (%)	72/148 (48,6)	15/35 (42,9)	0,53	1,2 (0,60-2,65)	
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	26,7±4,7	25,3±2,9	0,33		
Herni varlığı , n (%)	16/199 (8)	6/45 (13,3)	0,26	0,56 (0,20-1,54)	

Tablo 24. Hastaların fizik muayene bulguları ile mortalite ilişkisi – korrelasyon analizi.

Parametre		p değeri	Korelasyon katsayısı(r)
Arter kan basıncı (mm Hg)	Sistolik	0,32	0,06
	Diastolik	0,84	0,01
	Ortalama	0,57	0,03
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)		0,33	-0,1

Laboratuvar verileri – mortalite ilişkisi

Hastaların laboratuvar verileri ile hasta sağkalım ilişkisi tablo 25, 26, 27 ve 28’de gösterilmiştir. Başvurudaki üre ve kreatinin yüksekliği ve GFD’nin düşüklüğü mortalite ile ilişkili olarak bulundu.

Tablo 25.Hastaların başvurudaki laboratuvar değerleri ile mortalite ilişkisi.

Parametre	Sağ kalanlar (n=211)	Ölenler (n=50)	p değeri
Serum üre (mg/dl)	53,3±42,5	75,7±41,6	0,002
Serum kreatinin (mg/dl)	1,9±2,0	3,7±3,4	<0,001
Serum sodyum (mEq/l)	139,8±3,4	141,2±4,3	0,003
Serum potasyum (mEq/l)	4,4±0,6	4,3±0,5	0,47
Serum kalsiyum (mg/dl)	9,1±0,8	9,0±1,3	0,5
Serum fosfor (mg/dl)	3,6±0,9	4,2±1,3	0,3
Serum ürik asit (mg/dl)	5,4±1,8	6±1,4	0,108
Serum albümin (gr/dl)	4,1±0,4	3,9±0,6	0,12
CRP (mg/l)	8,9±16,2	21,6±42,7	0,16
AST (IU/l)	18,4±7,9	22,3±16,2	0,06
ALT (IU/l)	19,7±16,3	19,6±11,1	0,98
HDL –kolesterol (mg/dl)	44,5±11,2	53,3±38,3	0,05
LDL- kolesterol (mg/dl)	123,1±37,1	130,1±31,8	0,45
Trigliserit(mg/dl)	138,5±77,4	153,0±117,4	0,43
Total kolesterol(mg/dl)	193,2±47,3	205,7±56,4	0,23
Hb (gr/dl)	12,4±1,9	12,4±2,2	0,93
Hct (%)	37,0±5,0	37,1±6,9	0,92

CRP:C reaktif protein, Hb: hemoglobin, Hct: Hematokrit, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz.

Tablo 26. Hastaların başvurudaki laboratuvar değerleri ile mortalite ilişkisi – korrelasyon analizi.

Parametre	p değeri	Korrelasyon katsayısı (r)
Serum üre (mg/dl)	0,002	0,2
Serum kreatinin (mg/dl)	<0,001	0,28
Serum sodyum (mEq/l)	0,039	0,14
Serum potasyum (mEq/l)	0,47	-0,05
Serum kalsiyum (mg/dl)	0,5	0,04
Serum fosfor (mg/dl)	0,036	2,4
Serum ürik asit (mg/dl)	0,1	0,12
Serum albümin (gr/dl)	0,011	-1
CRP (mg/l)	0,16	0,18
AST (IU/l)	0,66	0,14
ALT (IU/l)	0,98	-0,002
HDL –kolesterol (mg/dl)	0,051	0,17
LDL- kolesterol (mg/dl)	0,45	0,06
Trigliserit(mg/dl)	0,43	0,06
Total kolesterol(mg/dl)	0,23	-0,09
Hb (gr/dl)	0,93	-0,006
Hct (%)	0,92	-0,007

CRP:C reaktif protein, Hb: hemoglobin, Hct: Hematokrit, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz.

Tablo 27.Hastaların idrar analiz değerleri – mortalite ilişkisi.

Parametre	Sağ kalanlar (n=211)	Ölenler (n=50)	p değeri	
İdrar tahlili	İdrar pH'sı	5,42±0,5	5,4±0,69	0,91
	İdrar dansitesi	1011±5,7	1014,0±6,8	0,12
24 saatlik idrar ile	Mikroalbuminüri (mg/gün)	65	298,7±767	0,76
	Proteinüri (mg/gün)	612,2±1104	627,0±1388	0,98
	GFD (ml/dak)	71,4±42,4	37,0±31,6	<0,001

GFD: Glomerüler filtrasyon değeri.

Tablo 28.Hastaların idrar analiz değerleri ile mortalite ilişkisi – korrelasyon analizi.

Parametre		p değeri	Korrelasyon katsayısı(r)
İdrar tahlili	İdrar pH'sı	0,91	0,009
	İdrar dansitesi	0,12	-0,11
24 saatlik idrar ile	Mikroalbüminüri (mg/gün)	0,76	-0,051
	Proteinüri (mg/gün)	0,98	-0,002
	GFD (ml/dak)	<0,001	-0,33

GFD: Glomerüler filtrasyon değeri.

Medikal tedavi – mortalite ilişkisi

Tablo 29'da kullanılan medikal tedavi ile mortalite arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 29. Hastaların medikal tedavisi ile mortalite ilişkisi.

Parametre	Sağ kalanlar (n=211)	Ölenler (n=50)	p değeri	OD (%95 GA)
Antihipertansif tedavi				
RAS blokajı	90/152 (59,2)	15/31 (48,4)	0,26	1,5 (0,71-3,3)
RAS blokajı dışındaki	62/152 (40,8)	16/31 (51,6)	0,26	0,64 (0,97-1,4)
Nonsteroid antienflamatuar ilaç kullanımı, n (%)	35/124 (28,2)	1/21 (4,8)	0,21	7,8 (1,01-60,8)
Steroid kullanımı , n (%)	7/125 (%5,6)	0/24	0,23	0,83 (0,77-0,89)
İmmünoşüpresif tedavi, n (%)	7/125 (5,6)	0/24	0,23	0,83 (0,77-0,89)

RAS: Renin anjiotensin aldosteron sistemi.

Tekli değişkenli istatistiksel analizlerde anlamlı olarak çıkan değişkenlerle binary logistic regresyon analizi yapıldı. Bu analiz ile tanı anı GFD hasta sağkalımında anlamlı parametre olarak bulundu (Tablo 30).

Tablo 30. Binary logistic regresyon analizi – hasta sağkalım ilişkisi.

Parametreler	B	P değeri	%95 GA	
Tanı yaşı	-0,02	0,08	0,95	1,003
Makroskopik hematüri	-0,48	0,22	0,28	1,33
GFD	0,02	0,001	1	1,03
İskemik kalp hastalığı	0,3	0,48	0,58	3,18

GFD: Glomerüler filtrasyon değeri.

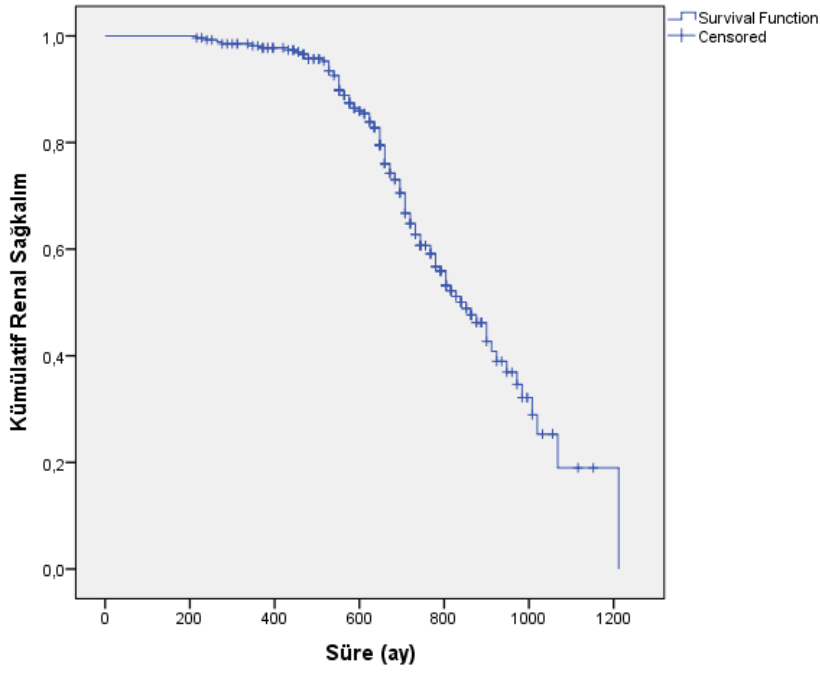
Renal sağkalım ve hasta sağkalım analizleri

Renal sağkalım

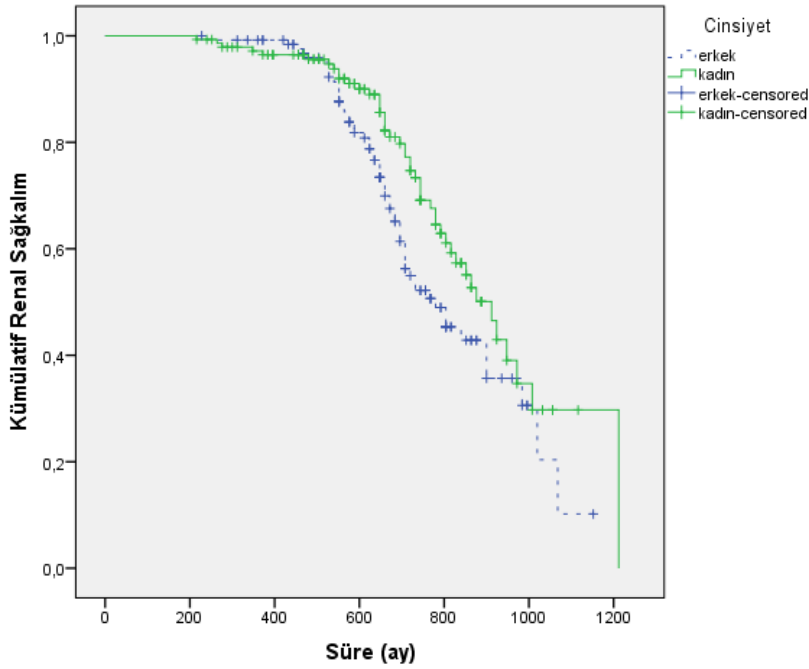
Renal sağ kalım için sonlanım noktası olarak, GFD'nin 15 ml/dak/1,73m²'nin altına inmesi, hastanın hemodiyaliz veya periton diyalizine başlamış olması, renal transplantasyon yapılmış olması, hastanın ölmüş olması alındı. Çalışmaya katılan 300 hastadan 115'inde SDBY gelişti. Renal replasman tedavisi gören hastalardan, hemodiyalize giren 83, periton diyalizi yapılan 1, renal transplant yapılan 13 kişi saptandı. Renal transplant yapılan hastalardan 1'inde, hemodiyalize giren hastalardan ise 12'sinde öncesinde periton diyalizi öyküsü mevcuttu.

Renal sağkalım süresi için başlangıç noktası, hastalığın genetik hastalık olması ve doğumdan itibaren bulunması nedeni ile doğum olarak kabul edildi. Renal sağkalım yaşam analizine toplam 273 hasta alındı.

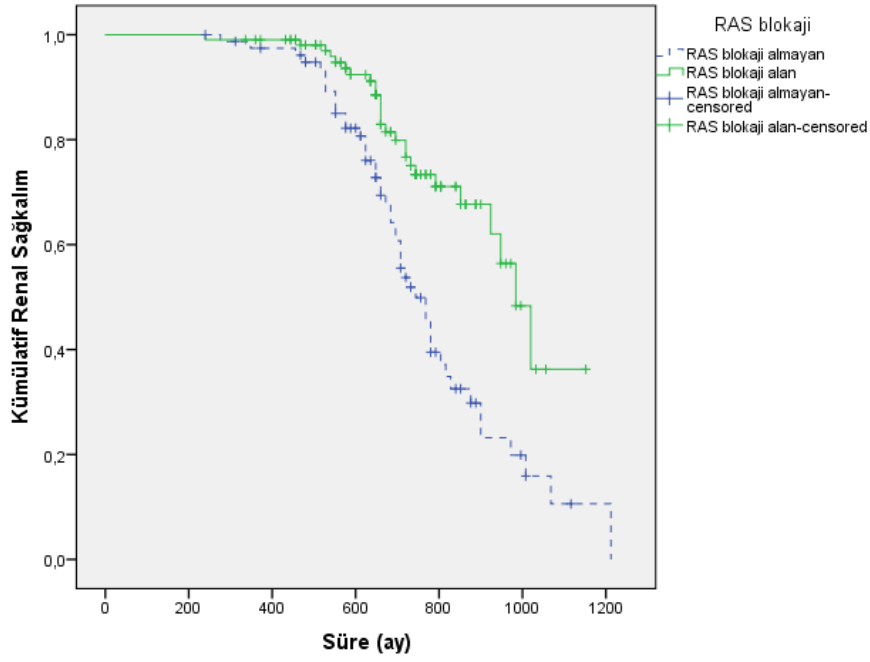
Yapılan istatistiksel analizler ile renal sağkalım için anlamlı bulunan hipertansiyon, RAS blokajı, makroskopik hematüri için log-rank analizi yapıldı. Literatürde anlamlı bulunan cinsiyet de analize eklendi. Cinsiyet, makroskopik hematüri varlığı ve hipertansiyonu olan hastalarda kullanılan RAS blokeri renal sağkalım süresini etkileyen parametreler olarak bulundu. Log-rank analizleri p değerleri ile birlikte, şekil 1,2,3 ve 4 ile gösterilmiştir. Şekil 5'te ise 24 saatlik idrar proteinüri düzeyi 1 gr/gün altında olan hasta grubunda, RAS blokajı renal sağkalım süresi arasındaki ilişki p değeri ile birlikte log-rank analizi ile gösterilmiştir. Bu grupta RAS blokajının renal sağkalım üzerinde olumlu etki yaptığı görülmüştür.



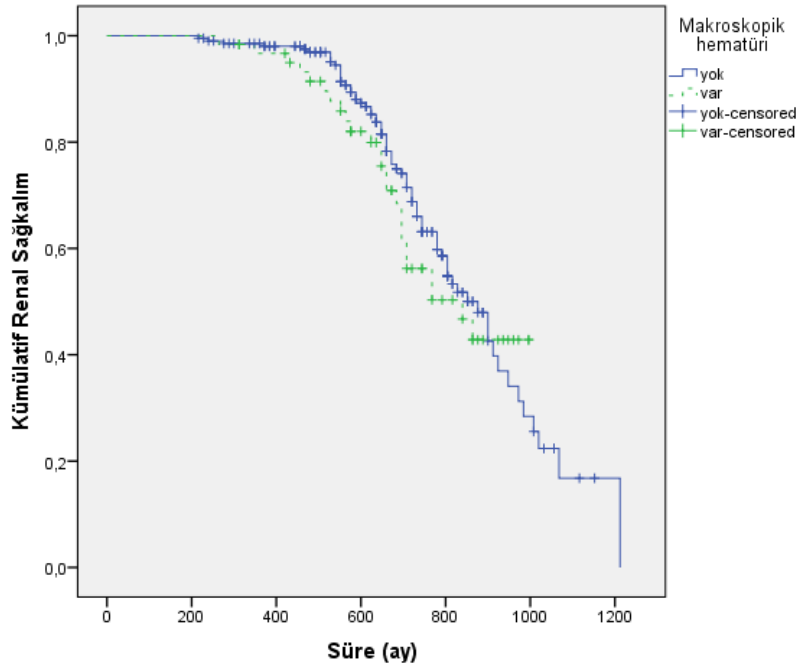
Şekil 1. Renal sağkalım grafiği



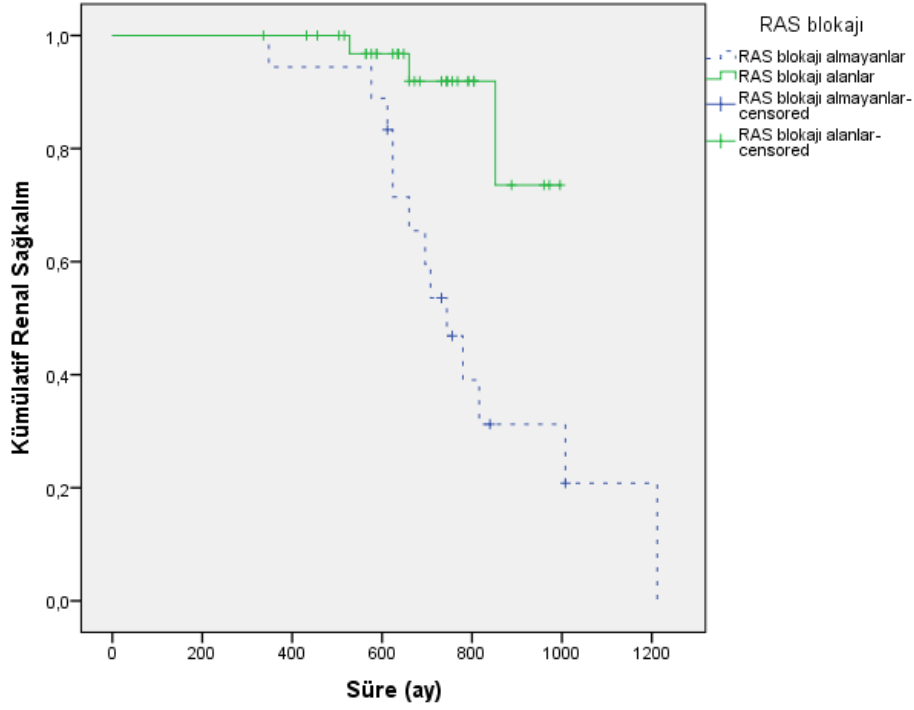
Şekil 2. Cinsiyetlere göre renal sağkalım, log-rank analizi ($p=0,037$).



Şekil 3. Renin anjiyotensin sistemi(RAS) blokajı kullanımına göre renal sağ kalım, log-rank analizi ($p<0,001$).



Şekil 4. Makroskopik hematüri varlığına göre renal sağkalım log-rank analizi ($p=0,07$).

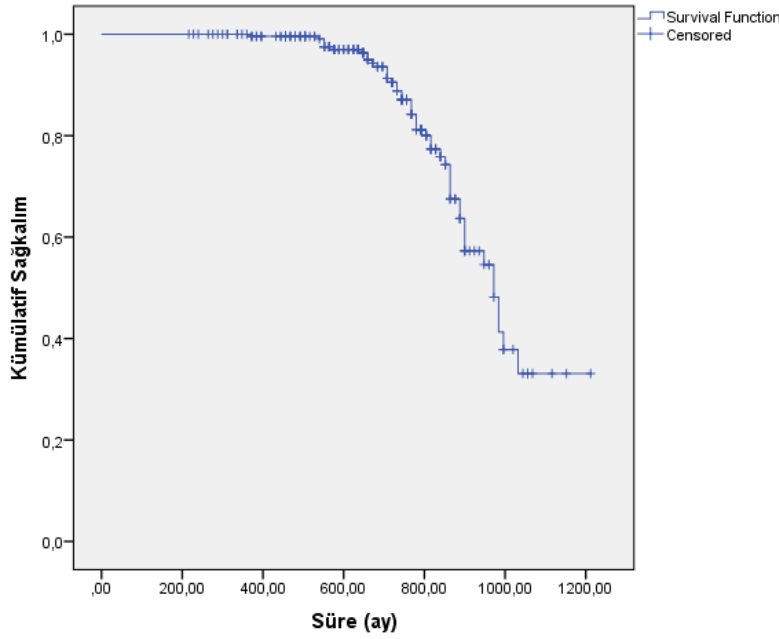


Şekil 5. 24 saatlik idrar proteinüri düzeyi 1 gr/gün altında olan hasta grubunda renin anjiyotensin sistemi (RAS) blokajı ve renal sağkalım süresi ilişkisi, log-rank analizi(**p=0,002**).

Hasta sağ kalım analizi

Çalışmaya katılan 300 hastanın 39'unun son durumu ile bilgi edilemedi. Kalan 261 hastadan 50'si ölmüş olup, hastaların ortalama sağ kalım süreleri $972 \pm 36,9$ ay olarak hesaplandı.

Hipertansiyon ve RAS blokeri kullanımını için yapılan log-rank analizi anlamlı bulunmadı. Hasta sağkalım eğrisi şekil 6 ile gösterilmiştir.



Şekil 6. Toplam sağ kalım, Kaplan-Meier eğrisi.

Tek değişkenli istatistiksel analizlerde renal sağkalım açısından anlamlı olarak bulunan cinsiyet, GFD, tanı yaşı, makroskopik hematüri, hipertansiyon ve RAS blokeri kullanımı cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Anlamlı çıkan parametreler cinsiyet, tanı yaşı, GFD ve RAS blokeri kullanımı olarak bulundu (Tablo 33).

Tablo 33. Renal sağkalım süresi üzerine etkili faktörler, cox regresyon analizi.

Parametreler	B	P değeri	%95 GA	
Tanı yaşı (yıl)	-,070	<0,01	,913	,952
Makroskopik hematüri	,382	0,163	,857	2,505
Cinsiyet	-,601	0,029	,320	,939
GFD	-,028	<0,01	,962	,983
Hipertansiyon	-1,550	,157	,025	1,815
RAS blokeri kullanımı	-,827	0,002	,261	,735

GFD: Glomerüler filtrasyon değeri, RAS: Renin anjiyotensin sistemi.

Hasta sağkalım süresi için, GFD, tanı yaşı, hipertansiyon cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Hasta sağkalım süresini artırmada, tanı yaşının küçük olması ve başvuruda GFD'nin yüksek olması anlamlı parametreler olarak bulundu (Tablo 34).

Tablo 34. Hasta sağkalım süresi üzerine etkili faktörler, cox regresyon analizi.

Parametreler	B	P değeri	%95 GA	
Tanı yaşı	-0,59	>0,001	0,91	0,96
GFD	-0,014	0,037	0,97	0,99
Hipertansiyon	-0,28	0,61	0,25	2,26

GFD: Glomerüler filtrasyon değeri.

5.TARTIŞMA

Bu çalışma Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı'nda ODPBH tanısı ile takip edilmekte olan hastaların dosya kayıt bilgileri ile yapıldı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar verileri, hastalık ile ilgili komplikasyonları, kullandıkları ilaçlar ve tedavi yanıtları dosyalardan kaydedildi. Hastalık hakkında epidemiyolojik bilgi elde etmek, hastalık prognozunda ve sağkalımda etkili olan prognostik faktörleri tespit etmek amacıyla yaptığımız çalışmadaki bulguları literatürdeki veriler ile karşılaştırdık.

Kazancıoğlu ve ark.'nın yapmış olduğu 1139 hastayı kapsayan geniş katımlı çalışmada ortalama tanı yaşı $37,1\pm 16,3$ olarak bulunmuş olup, bizim çalışmamızda ortalama tanı yaşı $47,7\pm 19,9$ 'du. Literatürdeki verilerden farklı olarak tanı koyulma yaşının artması SDBY gelişmesinde risk faktörü olarak bulundu [43]. Yapılan çok değişkenli cox regresyon analizinde tanı yaşı, renal ve hasta sağkalım süresinde etkili bulundu. Bu durumun nedeni hastaların tanılarının gecikmesi ve bu sürede hastalık komplikasyonlarına yönelik tedavisiz kalmaları olabilir.

Literatürde bulunan çalışmaların aksine, çalışmamızda SDBY gelişme oranı kadın ve erkeklerde tek değişkenli istatistiksel analizlerde farklı bulunmadı [43-45]. Ancak renal sağkalım süresi-log-rank analizinde kadın hastalarda, erkek hastalara göre anlamlı olarak daha uzun bulundu. Yine yaptığımız çok değişkenli yaşam analizinde kadın ve erkeklerde renal sağkalım süresi farkı istatistiksel olarak anlamlıydı. Patricia ve ark. yapmış oldukları çalışmada, kadın ve erkekler arasında olan bu farkı SDBY gelişmesinde risk faktörü olan hipertansiyonun erkek hastalarda daha sık görülmesine bağlamışlardı. Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise overleri alınan ve testosteron replasmanı yapılan dişi ratlar ile östrojen replasmanı yapılan erkek ratlar karşılaştırılmış ve dişi ratlarda renal fonksiyonlarda kötüleşme olduğu saptanmıştır. Bundan yola çıkarak cinsiyetler arasındaki bu farkı, ilk planda testosteronun renal fonksiyonlar üzerindeki etkisine bağlamışlardı [46]. Bizim çalışmamızda kadın ve erkekler arasında hipertansiyon sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamasına rağmen,

cinsiyetler arası renal sağkalım farkının saptanması, ODPBH'nda gonadal hormonların böbrek yetmezliği gelişmesinde etkili olduğunu düşündürdü.

Çalışmaya alınan hastalarda, KBY'nin ilerleme hızını arttırdığı bilinen hipertansiyonun yüksek oranda (%81) olduğu saptandı.. Hipertansiyon olan hastaların çoğunun (%46,5), kan basıncının hedef değerler olan 140/90'nın üstünde seyrettiği bulundu. Kan basıncı kontrol altında olan kişilerin düşük sayıda olması, hastaların tedaviye uyumunun yerterli olmaması, yaşam tarzı ve beslenme önerilerine özen göstermemesi ve hastalara hipertansiyon kontrolünün öneminin yeterince anlatılmaması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. ODPBH tanılı hastalarda yapılan 10 yıllık gözlemsel bir çalışmada, sadece yoğun eğitim programı ile kan basıncı kontrolünün %38'den %64'e çıkabileceği gösterildi[47].

Literatürdeki verilere uygun olarak bizim çalışmamızda da en sık klinik bulgu olarak hipertansiyon bulundu [1, 47-49]. Tek değişkenli istatistiksel analiz ile, hipertansiyon varlığının SDBY gelişimini arttırdığını gözlemledik [43]. Ancak SDBY gelişimi ve renal sağkalım süresi için yapılan çok değişkenli istatistiksel analizlerde hipertansiyon varlığı anlamlı olarak saptanmadı. Bunun sebebi çalışmanın retrospektif olması nedeni ile bazı vakalarda verilerin eksik olması, bu nedenle çok değişkenli analizlerde hasta sayısının azalmış olması olabilir.

Klinik çalışmalar ile ODPBH'nda RAS'ın normale göre daha aktif olduğu gösterildi. RAS aktivasyonu ile anjiotensin 2'nin kalp ve böbrek üzerindeki etkileri artmakta, bu artış ile kardiyak komplikasyonlarda ve SDBY gidişte artış gözlenmektedir [50]. RAS böbrek üzerinde olumsuz etkisini, kist büyümesini arttırıp, parankimde iskemiye yol açması ayrıca hipertansiyonun daha erken yaşta ortaya çıkmasına neden olması ile göstermektedir [51]. Bu bilgiler ışığında hipertansiyonu olan hastalarda, RAS blokasyonu yapan ilaçların kullanımı ile çalışmalar yapılmış. Schrier ve ark. yaptıkları klinik çalışmada, hipertansiyonu olan hastalarda RAS bloke edici ajanlar ile diğer antihipertansif ajanları karşılaştırmış, RAS blokajı ile SDBY'ne gidişte azalma olduğunu saptamışlardır [52]. Bizim çalışmamızda da hipertansiyonu olan grupta RAS blokajı yapılan hastalar ile diğer antihipertansif grubu alan hastalar karşılaştırıldı. SDBY gelişmesi RAS blokajı yapılan hastalarda hem tek değişkenli hem çok değişkenli istatistiksel analizlerde anlamlı olarak daha az olduğu görüldü. Ayrıca bu hastalarda renal sağkalım süresi için yapılan log-rank tek değişkenli ve çok değişkenli cox regresyon

analizinde renal sağkalım süresi üzerinde de etkili oldukları görüldü. Hasta sağkalımı ve sağkalım süresi üzerine ise etkisi olmadığı bulundu. Hipertansiyon tanısı olup kan basıncı kontrol altında olan (<140/90 mmHg) grupta, benzer şekilde RAS blokajı yapılan hastalarda SDBY oranı daha düşük, renal sağkalım süresi daha uzun olarak bulundu. Proteinürinin renal progresyonu hızlandırdığı ve RAS blokajının bu açıdan da progresyona etkisi olabileceği düşünülerek, proteinürisi 1 gr/gün altında olan hastalarda analiz tekrarlandı. Hem SDBY gelişmesinde hem de renal sağkalım süresinde RAS blokajının anlamlı olduğu saptandı. Bu pencereden bakıldığında hastalık patogenezinde henüz hipertansiyon gelişmeden, RAS aktivasyonu göz önünde bulundurulduğunda, bu hasta grubunda skleroderma veya proteinürisi olan hastalarda olduğu gibi, hipertansiyondan bağımsız olarak böbreği koruma amaçlı RAS blokajı yapmanın hastalık progresyonunu yavaşlatma konusunda etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Literatür bilgilerine göre, kadınlarda karaciğer kistleri erkeklere göre daha erken yaşta ortaya çıkmakta, komplikasyon oranı ve kist sayısı daha fazla olmaktadır. Gebelikte ve postmenopozal dönemde hormon replasman tedavisi alan kadınlarda kist volümünde ve sayısında artış gözlenmektedir [53]. Bizim çalışmamızda da karaciğerde kist varlığı, kadınlarda anlamlı olarak daha fazla olarak bulundu [43, 54]. Patricia ve ark. yaptıkları çalışmada, karaciğerde kist varlığının, renal progresyon üzerine erkeklerde etkisi yok iken, kadınlarda gebelikten bağımsız olarak renal progresyonu arttırdığını bulmuşlardı. Yine bu çalışmada üç ve üzerinde olan gebeliğin renal yetmezlik için bir risk faktörü olduğu gösterilmişti [43]. Bizim çalışmamızda da karaciğerde kist varlığı, kadınlarda daha yüksek bulundu. Ancak kadınlarda SDBY gelişimi açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bunun sebebi, sadece kadınlar arasında ve karaciğerde kist varlığı araştırılmış olan hastalar analiz edildiğinde vaka sayısının azalması (92 hasta) olabilir. Ayrıca renal sağkalım üzerine etkili olabilecek gebelik sayısı ve hormon replasman tedavisi gibi faktörlerin incelenmemiş olması da sonuçları etkilemiş olabilir.

Önceki çalışmalara göre, erkeklerde idrar yolu enfeksiyonu, kadınlara oranla daha az görülmektedir. Ayrıca erkek hastalarda idrar yolu enfeksiyonunun SDBY gelişimini hızlandırdığı görülmüştür [43, 48]. Bizim hasta grubumuzda benzer şekilde idrar yolu enfeksiyonu erkek hastalarda kadınlara kıyasla daha az saptandı. Patricia ve

ark. yaptığı çalışmada olduğu gibi, bizim çalışmamızda da, erkek hastalarda idrar yolu enfeksiyonunun renal fonksiyonlar üzerine etkisi bulunmamıştır.

Literatür bilgilerine göre, proteinüri ODPBH'da renal yetmezliği hızlandırmaktadır [21, 25]. Chapman ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada yüksek kan basıncı değerlerinin proteinüriye eşlik ettiği tespit edilmiştir [25]. Proteinürinin tübüler hasar yaptığı bilindiğinden, kan basıncından bağımsız olarak proteinürisi olan hastalarda RAS blokerleri önerilmekte ve böylelikle renal korunma sağlanmaktadır [55]. Çalışmamızda da proteinüri ve mikroalbüminüri düzeyinin yüksekliği SDBY gelişimde etkili olarak bulundu.

Makroskopik hematüri, SDBY gelişmesinde risk faktörü olarak kabul edilen, sıklığı % 35-50 arasında bulunan, hastalığa ait renal komplikasyonlardan biridir [17, 18]. Patricia ve ark. göre, makroskopik hematüri, renal yetmezlik için anlamlı bir risk faktörüdür [43]. Hematüri başlangıç yaşının renal prognoz ile ilişkisini araştıran başka bir çalışmada ise, 35 yaş altında başlayan hematürinin renal yetmezlik gelişmesinde risk faktörü olduğu bulunmuştur. Makroskopik hematürinin, renal fonksiyonlar üzerindeki etkisini, kist içi hemoraji nedeniyle olan grupta, renal parankimde artan demir düzeyi aracılığı ile gerçekleştirdiği düşünülmüştür [43].

Bizim hasta grubumuzda literatüre paralel olarak makroskopik hematüri tek değişkenli istatistiksel analizde SDBY gelişmesi için risk faktörü olarak bulundu. Yapılan çok değişkenli logistic regresyon analizinde ise makroskopik hematüri anlamlı bulunmadı. Bunun sebebi ilk planda çalışmanın retrospektif olup, bazı hastalar için verilerin eksik olması ve çoklu istatistiksel analizde vaka sayısının azalması olarak düşünüldü.

Çalışmamızda GFD'nin başvuru sırasında yüksek bulunması, SDBY gelişiminin önlenmesi, renal ve hasta sağkalımın uzamasında etkili bir parametre olarak bulundu. Bu sonuç, hastalığın erken dönemde takibinin ve gerekli önlemlerin zamanında alınmasının ne kadar önemli olduğunu gösterdi.

ODPBH'nın ekstrarenal komplikasyonları arasında intrakranial anevrizma, mitral valv prolapsusu ve kolon divertiküler hastalığı da bulunmaktadır. ODPBH tanılı hastalarda intrakranial anevrizma sıklığı ile ilgili kesin bir veri bulunmamakla birlikte, bu hastalarda genel populasyona göre sıklığı artmış olarak bulunmuştur [56].

Çalışmamızda klinik gereklilik halinde 37 hastaya yapılan kranial MR`da 6 hastada intrakranial anevrizma tespit edilmiştir. Bu hastalardan birine, intrakranial kanama sonucunda yapılan görüntüleme ile tanı koyulmuştur.

ODPBH`nda kardiyovasküler komplikasyonlar genel populasyon ile kıyaslandığında daha sıktır. Mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir. Bu komplikasyonların başlıcaları, erken başlayan hipertansiyon, sol ventrikül hipertofisi, kalp kapak hastalıkları, perikardiyal efüzyon, torasik aort diseksiyonu, koroner arter anevrizması, abdominal aorta anevrizmasıdır. Bu komplikasyonlar içinde hipertansiyon dışında rutin tarama endikasyonu bulunmamaktadır [4, 30]. Chapman ve ark.`ı yapmış oldukları çalışmada, hastaların %15`inde mitral valv prolapsusu, %30`unda mitral yetmezlik, %10-20`sinde aort yetmezliği ve %5`inde triküspit yetmezliği saptamışlardır [31]. Bizim çalışmamızda kalp kapak hastalıklarından mitral valv prolapsusu sıklığı analiz edilmiş olup, sadece klinik gereklilik halinde araştırılan 36 hastaya yapılan ekokardiyografide mitral valv prolapsusu 6`sında tespit edilmiştir (%6).

Kolon divertikül hastalığı ekstrarenal komplikasyonlardan biridir. Yapılan çalışmalarda SDBY gelişen ODPBH tanılı hastalarda artmış prevalansta bulunmuştur. Ancak Sharp ve ark. GFD 70 ml/dak üzerinde olan hastalarda yaptıkları çalışmada, sıklığın genel populasyona göre artmadığını saptamışlardı [57]. Çalışmamızda kolon diverküler hastalığı yine klinik gereklilik halinde yapılan kolonoskopi sonuçlarına göre değerlendirildi. 13 hastaya yapılan kolonoskopiden, 3`ünde kolon divertiküler hastalığı saptandı.

Chapman ve ark.`nın yapmış olduğu çalışmada, sigaranın renal progresyonda anlamlı bir risk faktörü olduğu ortaya konuldu. Çalışmamızda sigara kullanımı renal progresyon açısından anlamlı bulunmadı.

Sonuç olarak,

ODPBH tanısı ile takipli hastalarda hipertansiyon en sık klinik bulgu olarak saptandı.

Başvuru GFD`nin yüksek olması hasta sağkalım oranını arttıran, tanı yaşının geç olması ve GFD düşük olması hasta sağkalım süresini kısaltan parametre olarak bulundu.

Başvuru GFD'nin yüksek olması ve RAS blokajı kullanımı renal sağkalımı arttıran faktörler olarak tespit edildi. Kadın olmak, tanının erken yaşta koyulması, başvuruda GFD' nin yüksek olması ve RAS blokajı kullanımı renal sağkalım süresini arttıran faktörler olarak saptandı.

ODPBH'nda RAS blokajının KBY'nin ilerlemesini yavaşlatması ve renal sağkalım üzerinde olumlu etkileri olması sebebiyle, bu hasta grubunda hipertansiyon tedavinde ACE-İ veya ARB öncelikle tercih edilmesi gereken ilaçlardır.



6. ÖZET

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ VE SAĞ KALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Giriş: Otozomal dominant polikistik böbrek (ODPBH) tanılı hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, tedavileri, renal ve hasta sağ kalımlarının incelenmesi, incelenen parametrelerden renal ve hasta sağ kalımına etkili olabilecek faktörlerin araştırılması amaçlandı.

Yöntemler: Bu çalışmada, Ocak,1990 - Ocak,2015 tarihleri arasında ODPBH tanısıyla takip edilmiş hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, aile öyküsü), klinik (baş ağrısı, idrar yolu enfeksiyonu, makroskopik hematüri, karaciğerde kist, herni, intrakranial anevrizma, kolonun divertiküler hastalığı, mitral valv prolapsusu, diabetes mellitus, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve malignite varlığı) ve laboratuvar (serum üre, kreatinin, fosfor, total kolesterol, HDL ve LDL-kolesterol, trigliserid, C-reaktif protein, kreatinin klirensi düzeyleri, 24 saatlik idrarda proteinüri ve mikroalbüminüri miktarı, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri) bulguları, tedavileri, renal sağ kalım (renal replasman tedavileri) ve hasta sağ kalımları, ölüm nedenleri hasta dosyalarından retrospektif olarak kaydedildi. Ayrıca takipsiz ya da takibine başka hastanelerde devam eden hastalarda telefon ile görüşme neticesinde renal ve hasta sağ kalım durumları öğrenildi.

İstatistiksel yöntem olarak Student's t testi, chi-square testi, Pearson korrelasyon analizi, Kaplan-Meier sağ kalım analizi, log-rank testi, cox-regresyon ve logistic regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular: ODPBH tanılı toplam 300 hasta (157 kadın, 143 erkek) incelendi. Ortalama tanı yaşı $43,1 \pm 15,3$ bulundu.

Renal sağ kalımda, başvuru anı kreatinin klirensi değerinin yüksek olması ve RAS inhibitörü kullanımı anlamlı olarak etkili bulundu (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p < 0,001$). Renal sağ kalım süresinde ise tanı yaşının erken olması, kadın cinsiyet, başvuru kreatinin

klirensi değerinin yüksek olması ve RAS blokeri kullanımı etkiliydi (sirasıyla $p<0,001$, $p=0,02$, $p<0,001$ ve $p<0,001$). Medyan renal sağ kalım süresi RAS blokeri alan ve almayan gruplarda sırasıyla $82\pm3,1$ ve $64\pm2,4$ yıl olarak saptandı ($p<0,001$).

Proteinüri <1 gram/gün olan hasta grubunda RAS blokajı kullanımının, renal sağ kalım ve renal sağ kalım süresinde anlamlı olarak etkili olduğu bulundu (sirasıyla $p<0,001$ ve $p=0,002$).

Hasta sağ kalımında başvuru kreatinin klirensi yksekliliğinin ($p=0,016$), hasta sağ kalım süresinde ise tanı yaşının küçük olması etkili olduğu saptandı ($p=0,001$).

Sonuç: ODPBH olan hastalarda en sık klinik bulgu olarak hipertansiyon tespit edildi. Renal sağ kalımda ve renal sağ kalım süresinde, hipertansif hastalarda kullanılan RAS blokerlerinin etkili olduğu bulundu.

7. SUMMARY

THE CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE AND FACTORS AFFECTING SURVIVAL

Introduction: In this study, we examined the demographical, clinical and laboratory findings and treatments of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). Additionally, we examined factors that can be associated with renal and patient survival.

Methods: In this study, demographical (age, gender, family history), clinical (headache, urinary tract infection, macroscopic hematuria, cyst in the liver, hernia, intracranial aneurysm, diverticular disease of the colon, mitral valve prolapse, diabetes mellitus, hypertension, ischemic heart disease, malignancy) and laboratory (serum urea, creatinine, phosphorus, total cholesterol, HDL and LDL-cholesterol, triglyceride, C-reactive protein, creatinine clearance, 24-hour urine protein and microalbumin, hemoglobin and hematocrit levels) findings, treatments, renal survival (renal replacement therapies) and patient survival, causes of death of ADPKD patients who were followed up between January 1990 – January 2015 were examined retrospectively by medical records and findings were enrolled. Patient and renal survival of patients who were either lost to follow up or followed by another center were learnt by phone callings.

Statistical analysis was performed using Student's t-test, Chi-square test, Pearson correlation test, Kaplan-Meier survival analysis, log-rank test, cox-regression and logistic regression.

Findings: 300 patients with diagnosis ADPKD (157 women, 143 men) were examined. Mean age of initial diagnosis was found $43,1 \pm 15,3$.

Creatinine clearance level at initial admission and the use of RAS blockers were found significant for renal survival ($p < 0,001$ and $p < 0,001$, respectively). Being diagnosed at a younger age, being female, having high creatinine clearance level at initial admission and the use of RAS blockers were found significant for the duration of renal survival

($p < 0,001$, $p = 0,02$, $p < 0,001$ and $p < 0,002$, respectively). Median renal survival was $82 \pm 3,1$ years in patients who received RAS blockers and $64 \pm 2,4$ years in patients who not received RAS blockers.

In addition to that, the use of RAS blockers were found significant for duration of renal survival and renal survival of patients with less than 1 g/day proteinuria ($p < 0,001$ and $p = 0,002$, respectively).

While having high creatinine clearance level at initial admission was found significant for patient survival ($p = 0,016$), being diagnosed at an older age was found significant for duration of patient survival ($p = 0,001$).

Conclusion: The most seen clinical finding was hypertension for ADPKD. The use RAS blockers among hypertensive patients with ADPKD was found effective for renal survival.

8. KAYNAKLAR

1. Kazancioglu R, Ecdar T, Altintepe L, Altiparmak MR, Tuglular S, Uyanik A, *et al.* Demographic and clinical characteristics of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a multicenter experience. *Nephron Clin Pract* 2011,117:c270-275.
2. Süleymanlar G, Altiparmak MR, Seyahi N, Trabulus S. *Türkiye Nefroloji, Diyaliz Ve Transplantasyon Registry 2013*. Ankara: Türk Nefroloji Derneği; 2014.
3. Harris PC, Torres VE. Genetic mechanisms and signaling pathways in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Clin Invest* 2014,124:2315-2324.
4. Torres VE, Harris PC. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. In: *Comprehensive Clinical Nephrology*. Edited by RJ J, J F, J J. 5th edition ed: Elsevier Saunders; 2015. pp. 536-548.
5. Tsiokas L, Kim E, Arnould T, Sukhatme VP, Walz G. Homo- and heterodimeric interactions between the gene products of PKD1 and PKD2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997,94:6965-6970.
6. Torres VE, Cai Y, Chen X, Wu GQ, Geng L, Cleghorn KA, *et al.* Vascular expression of polycystin-2. *J Am Soc Nephrol* 2001,12:1-9.
7. Torra R, Viribay M, Telleria D, Badenas C, Watson M, Harris P, *et al.* Seven novel mutations of the PKD2 gene in families with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1999,56:28-33.
8. Somlo S. The PKD2 gene: structure, interactions, mutations, and inactivation. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1999,29:257-275.
9. Grantham JJ. Mechanisms of progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 1997,63:S93-97.
10. Moser M, Pscherer A, Roth C, Becker J, Mucher G, Zerres K, *et al.* Enhanced apoptotic cell death of renal epithelial cells in mice lacking transcription factor AP-2beta. *Genes Dev* 1997,11:1938-1948.
11. Ye M, Grantham JJ. The secretion of fluid by renal cysts from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993,329:310-313.
12. Grantham JJ, Ye M, Davidow C, Holub B, Sharma M. Evidence for a potent lipid secretagogue in the cyst fluids of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995,6:1242-1249.

13. Mangoo-Karim R, Uchic ME, Grant M, Shumate WA, Calvet JP, Park CH, *et al.* Renal epithelial fluid secretion and cyst growth: the role of cyclic AMP. *FASEB J* 1989,3:2629-2632.
14. Hanaoka K, Devuyst O, Schwiebert EM, Wilson PD, Guggino WB. A role for CFTR in human autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Physiol* 1996,270:C389-399.
15. Ong AC, Wheatley DN. Polycystic kidney disease--the ciliary connection. *Lancet* 2003,361:774-776.
16. Salant D.J., S.P. P. Polikistik böbrek hastalığı. In: *Harrison's principles of internal medicine*. Edited by Borazan A. Nobel Tıp Kitabevi: Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo; 2013. pp. 1797-1799.
17. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993,329:332-342.
18. Gabow PA, Duley I, Johnson AM. Clinical profiles of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1992,20:140-143.
19. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease--more than a renal disease. *Am J Kidney Dis* 1990,16:403-413.
20. Torres VE, Wilson DM, Hattery RR, Segura JW. Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1993,22:513-519.
21. Schrier RW, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA, Chonchol M, Friend K, Gitomer B, *et al.* Predictors of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol* 2014,25:2399-2418.
22. Zeltner R, Poliak R, Stiasny B, Schmieder RE, Schulze BD. Renal and cardiac effects of antihypertensive treatment with ramipril vs metoprolol in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008,23:573-579.
23. Keith DS, Torres VE, King BF, Zincki H, Farrow GM. Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994,4:1661-1669.
24. Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008,359:1477-1485.
25. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA, Schrier RW. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994,5:1349-1354.
26. Seeman T, Dusek J, Vondrak K, Blahova K, Simkova E, Kreisinger J, *et al.* Renal concentrating capacity is linked to blood pressure in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Physiol Res* 2004,53:629-634.

27. Zitteema D, Boertien WE, van Beek AP, Dullaart RP, Franssen CF, de Jong PE, *et al.* Vasopressin, copeptin, and renal concentrating capacity in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease without renal impairment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012,7:906-913.
28. Eckardt KU, Mollmann M, Neumann R, Brunkhorst R, Burger HU, Lonnemann G, *et al.* Erythropoietin in polycystic kidneys. *J Clin Invest* 1989,84:1160-1166.
29. Gabow PA, Ikle DW, Holmes JH. Polycystic kidney disease: prospective analysis of nonazotemic patients and family members. *Ann Intern Med* 1984,101:238-247.
30. Luciano RL, Dahl NK. Extra-renal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): considerations for routine screening and management. *Nephrol Dial Transplant* 2014,29:247-254.
31. Chapman AB, Johnson AM, Rainguet S, Hossack K, Gabow P, Schrier RW. Left ventricular hypertrophy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1997,8:1292-1297.
32. Xu HW, Yu SQ, Mei CL, Li MH. Screening for intracranial aneurysm in 355 patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Stroke* 2011,42:204-206.
33. Schievink WI, Torres VE, Piegras DG, Wiebers DO. Saccular intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1992,3:88-95.
34. Van Dijk CM, Ledesma SG, Teitelbaum I. Patient characteristics associated with defects of the peritoneal cavity boundary. *Perit Dial Int* 2005,25:367-373.
35. Modi KB, Grant AC, Garret A, Rodger RS. Indirect inguinal hernia in CAPD patients with polycystic kidney disease. *Adv Perit Dial* 1989,5:84-86.
36. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistrini R, Dicks E, *et al.* Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009,20:205-212.
37. Altıparmak MR. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Tedavisinde Yeni Ufuklar. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2007,16:35-39.
38. Bremmer MS, Jacobs SC. Renal artery embolization for the symptomatic treatment of adult polycystic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008,4:236-237.
39. Lederman ED, McCoy G, Conti DJ, Lee EC. Diverticulitis and polycystic kidney disease. *Am Surg* 2000,66:200-203.
40. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int* 2009,76:149-168.

41. Irazabal MV, Huston J, 3rd, Kubly V, Rossetti S, Sundsbak JL, Hogan MC, *et al.* Extended follow-up of unruptured intracranial aneurysms detected by presymptomatic screening in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011,6:1274-1285.
42. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, *et al.* 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014,311:507-520.
43. 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 Int* 1992,41:1311-1319.
44. Gretz N, Zeier M, Geberth S, Strauch M, Ritz E. Is gender a determinant for evolution of renal failure? A study in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1989,14:178-183.
45. Johnson AM, Gabow PA. Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1997,8:1560-1567.
46. Gretz N, Ceccherini I, Kranzlin B, Kloting I, Devoto M, Rohmeiss P, *et al.* Gender-dependent disease severity in autosomal polycystic kidney disease of rats. *Kidney Int* 1995,48:496-500.
47. Ecdar T, Edelstein CL, Fick-Brosnahan GM, Johnson AM, Duley IT, Gabow PA, *et al.* Progress in blood pressure control in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2000,36:266-271.
48. Ozkok A, Akpınar TS, Tufan F, Kanitez NA, Uysal M, Guzel M, *et al.* Clinical characteristics and predictors of progression of chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: a single center experience. *Clin Exp Nephrol* 2013,17:345-351.
49. Orth SR. Smoking--a renal risk factor. *Nephron* 2000,86:12-26.
50. Ecdar T, Edelstein CL, Chapman AB, Johnson AM, Tison L, Gill EA, *et al.* Reversal of left ventricular hypertrophy with angiotensin converting enzyme inhibition in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999,14:1113-1116.
51. Chapman AB, Johnson A, Gabow PA, Schrier RW. The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990,323:1091-1096.
52. Taylor M, Johnson AM, Tison M, Fain P, Schrier RW. Earlier diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease: importance of family history and implications for cardiovascular and renal complications. *Am J Kidney Dis* 2005,46:415-423.

53. Chauveau D, Fakhouri F, Grunfeld JP. Liver involvement in autosomal-dominant polycystic kidney disease: therapeutic dilemma. *J Am Soc Nephrol* 2000,11:1767-1775.
54. Idrizi A, Barbullushi M, Petrela E, Kodra S, Koroshi A, Thereska N. The influence of renal manifestations to the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hippokratia* 2009,13:161-164.
55. Williams JD, Coles GA. Proteinuria--a direct cause of renal morbidity? *Kidney Int* 1994,45:443-450.
56. Chapman AB, Rubinstein D, Hughes R, Stears JC, Earnest MP, Johnson AM, *et al.* Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1992,327:916-920.
57. 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. *Am J Kidney Dis* 1999,34:863-868.