



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

**OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK
HASTALARINDA TOLL BENZERİ RESEPTÖR GEN
EKSPRESYONUNUN BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ
ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İlknur UZUN

KAYSERİ-2017



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

**OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK
HASTALARINDA TOLL BENZERİ RESEPTÖR GEN
EKSPRESYONUNUN BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ
ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İlknur UZUN

Danışman
Doç. Dr. İsmail KOÇYİĞİT

KAYSERİ-2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden bugüne kadar her zaman desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum kıymetli hocam Doç. Dr. İsmail KOÇYİĞİT başta olmak üzere, Prof. Dr. Ömer ÖZBAKIR, Prof. Dr. Mevlüt BAŞKOL, Prof. Dr. Aydın ÜNAL, Doç. Dr. Leyla Gül KAYNAR ve bütün hocalarıma öncelikle saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez değerlendirme jürimde yer alan Prof. Dr. Bülent TOKGÖZ ve Doç. Dr. Özkan GÜNGÖR'e;

Tabi ki aynı yolda yürüdüğüm zamanında araştırma görevlisi, şimdi uzman olan değerli arkadaşlarım Seval KARGI, Yasemin EMÜR GÜNAY, Emel MUTLU, Selma ÖZTÜRK, Sibel ATA, Emel OĞUZ KÖKOĞLU'na;

Beni bugünlere getiren, her zaman sabırla yanımda olan anne ve babama, birlikte bu şehirde okuduğumuz, bu zorlu süreçte hep yanımda olan kardeşim Eyyüp ve Ercan ÖZBAY'a;

Canım kızım, biricik kuzum Zeynep Sare UZUN'a ve eşim Erdal UZUN'a teşekkürü borç bilirim.

Dr. İlknur UZUN

Eylül 2017, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI	4
2.1.1. Epidemiyoloji.....	4
2.1.2. Genetik Özellikleri.....	5
2.1.2.1. PKD-1 ve polikistin-1	5
2.1.2.2. PKD-2 ve polikistin-2	6
2.1.3. Otozomal Dominant Böbrek Hastalığında Kistogenez.....	6
2.1.3.1. Tübulus hücrelerinin hiperplazisi.....	7
2.1.3.2. Tübulus hücrelerinden aşırı sekresyon.....	7
2.1.3.3. Ekstraselüler matriks sentezinde ve metabolizmasında bozukluk	8
2.1.4. Tanı	8
2.1.5. ODPBH'da Böbreğe Ait Klinik Bulgular	9
2.1.5.1. Ağrı	9
2.1.5.2. Hematüri.....	10
2.1.5.3. Nefrolitiazis.....	10
2.1.5.4. Üriner Sistem Enfeksiyonları	10
2.1.5.5. Hipertansiyon	10
2.1.5.6. Son Dönem Böbrek Yetmezliği	13
2.1.6. Tedavi	15
2.2.ODPKBH'DA İNFLAMASYONUN ROLÜ.....	15

2.3. TOLL LİKE RESEPTÖR AİLESİ	16
2.2.1. Toll Like Reseptör-2	19
2.2.2. Toll Like Reseptör-4	19
2.3. ODPKBH’da Oluşan İnflamasyonda TLR’lerin Rolü.....	20
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	22
3.1. HASTA ALIMI	22
3.1.1. Ayaktan kan basıncı ölçümleri	23
3.2. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE ANALİZLERİN YAPILMASI.....	23
3.2.1. DNA İzolasyonu ve TLR-2 İçin Genotiplendirme Çalışmaları.....	24
3.2.2. RNA İzolasyonu, Ters Transkripsiyon-PCR ve Kantitatif Gerçek Zamanlı PCR.....	25
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	25
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇLAR	38
KAYNAKLAR	39
TEZ ONAY SAYFASI.....	50

KISALTMALAR

° C	: Santigrad derece
µL	: Mikrolitre
µU	: Mikroünite
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AT-1	: Anjiotensin-1
BK	: Beyaz küre
BKİ	: Beden kitle indeksi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CD	: Cluster of differentiation
CI	: Confidence Interval
CKD	: Chronic Kidney Disease
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration
Cm	: Santimetre
CRP	: C reaktif protein
DAMP	: Tehlike ilişkili moleküler kalıplar
DC	: Dentritik hücreler
dk	: Dakika
dl	: Desilitre
DM	: Diyabetes Mellitüs
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
dsRNA	: Çift zincirli ribo nükleik asit
ED	: Endotel Disfonksiyonu
ELISA	: Enzym-Linked Immun Assay
g	: Gram
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
HD	: Hemodiyaliz
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

Hg	: Civa
HMGB1	: High Mobility Group Box 1
HSP	: Isı şok protein
HT	: Hipertansiyon
IFN	: Interferon
IL	: İnterlökin
KAH	: Koroner arter hastalığı
KB	: Kan basıncı
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KDOQI	: The Kidney Outcomes Quality Initiative
kg	: Kilogram
L/l	: Litre
LAM	: Lipoarabinomannan
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LPS	: Lipopolisakkarid
LTA	: Lipoteikoik asit
m	: Metre
m²	: Metrekare
MD	: Myeloid Differentiation Factor
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
Ng	: Nanogram
NICE	: National Institute of Health and Clinical Excellence
NK	: Natural Killer
OAB	: Ortalama arter basıncı
OD	: Odds Değeri
ODPKBH	: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı

PAMP	: Patojen ilişkili moleküler kalıplar
PDGF	: Platelet derivated growth factor
pg	: Pikogram
PGN	: Peptidoglikan
PKD	: Polycystic kidney disease
PRR	: Pathogen Recognition Receptor
RAAS	: Renin anjiotensin-aldosteron sistemi
RNA	: Ribo nükleik asit
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
ssRNA	: Tek zincirli ribo nükleik asit
TGF	: Tümör Growth Faktör
TLR	: Toll Like Reseptör
TND	: Türk Nefroloji Derneği
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör alfa
USG	: Ultrasonografi
UV	: Ultra viyole
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.	Kan Basıncı Düzeyine Göre Hipertansiyon Sınıflandırması.....	11
Tablo 2.	Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri	13
Tablo 3.	TLR'lerin Ekzojen ve Endojen Ligandaları ile Sentezini İndüklediği İnflamatuvar Mediatörler	18
Tablo 4.	ODPKB Hastaları ve Kontrol Grubu Arasında Demografik, TLR-2 ve TLR-4 Gen Polimorfizmi ve Ekspresyon Verilerinin Karşılaştırılması.....	27
Tablo 5.	ODPKB hastalarında ilerleme hızını belirlemede tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon analizi	30

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	ODPHBH’da hipertansiyon gelişiminde RAAS’ın Patogenetik Rolü.	12
Şekil 2.	Cinsiyet Dağılımı (p=0.254).	26
Şekil 3.	TLR-2 196-174 del polimorfizminin ODPKBH ve Non ODKBH Olan Gruplarda Görülme Oranları (p=0.312).	28
Şekil 4.	TLR-4 Asp299Gly gen polimorfizminin ODPKBH ve Non ODKBH olan gruplarda görülme oranları (p=0.013).	29
Şekil 5.	ODPKBH olan grupta hızlı ilerleyenler ile yavaş ilerleyenlerin cinsiyet dağılımı (p=0,089).	31
Şekil 6.	Hızlı ve yavaş ilerleyen ODPKBH olan grupların 24 saatlik, gece ve gündüz ortalama arteriyel kan basınçları	32

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALARINDA TOLL BENZERİ RESEPTÖR GEN EKSPRESYONUNUN BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPKBH), kronik böbrek hastalığının (KBH) en yaygın kalıtsal nedenidir. Hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak için doğal bağışıklık sistemi ve inflamasyonun ilginç rolü tedavi yaklaşımı için potansiyel bir hedef haline gelmiştir. Toll benzeri reseptör (TLR) sinyalleri ve bunların reseptörleri aktive olduğu zaman, inflamasyon sitokinlerinin ve kemokinlerin üretimini indükleyen bir hücre içi sinyal kaskatını başlatır. Bu çalışmada, ODPKBH'nın ilerlemesiyle TLR arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: 120 polikistik böbrek hastası ve 120 uyumlu kontrol hastası bu prospektif çalışmaya alındı ve üç yıl boyunca takip edildi. TLR-2 ve TLR-4 gen polimorfizmi ve ekspresyonları ölçüldü. Hipertansiyon teşhisi ambulatuvar kan basıncı izlemi ile konuldu. Hastalıkta hızlı ilerleme; hesaplanan glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 5 ml/dak /1.73 m²/yıl (eGFR)'dan fazla düşüş olarak tanımlandı.

Sonuçlar: TLR-4Asp299Gly polimorfizmleri hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gösterdi (p <0.05). Ayrıca, TLR-2 ve TLR-4 gen ekspresyonları da polikistik böbrek hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gösterdi (p <0.05). Hastalığın hızlı ilerlediği grup ile yavaş ilerlediği grup karşılaştırıldığında TLR-2 ve TLR-4'ün gen ekspresyon seviyelerinin, hızlı ilerleyen grupta daha yüksek olduğu tespit edildi (p <0.05). TLR-2 gen ekspresyonu, hipertansiyon ve ürik asit seviyesinin ODPKBH'nın hızlı ilerlemesinde bağımsız risk faktörleri olduğu bulundu.

Çıkarımlar: TLR-2 ve TLR-4 gen ekspresyonları ODPKBH'nın hızlı ilerlemesi ile ilişkili bulunmuştur. TLR'ler ODPKBH'nın ilerlemesinde rol oynayabilir.

**ASSESSMENT OF THE EFFECT OF TOLL-LIKE RECEPTOR GENE
EXPRESSION ON RENAL FUNCTION TESTS IN AUTOSOMAL
DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE**

ABSTRACT

Background: Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common hereditary cause of chronic kidney disease. The intriguing role of innate immune system and inflammation become a target for potential therapeutically approach to slow progression. When TLR signaling and their receptors activate, they start a cascade of intracellular signaling that induces the production of the inflammatory cytokines and chemokines. Thus, we aim to investigate the association of Toll-like receptors (*TLRs*) between progression of ADPKD.

Methods: 120 ADPKD patients and 120 matched controls were enrolled this prospective study and were followed during three years. *TLR-2* and *TLR-4* gene polymorphisms and expressions were measured. Hypertension was diagnosed with ambulatory blood pressure monitoring. Rapid progression was defined as sustained decline in estimated glomerular filtration rate (eGFR) of more than 5 ml/min/1.73 m²/year.

Results: *TLR-4Asp299Gly* polymorphisms were significantly different between patient and control group ($p < 0.05$). Also, *TLR-2* and *TLR-4* gene expressions were significantly different between the ADPKD patients and the control subjects ($p < 0.05$). The expression levels of both *TLR-2* and *TLR-4* were found to be higher in the rapid progression groups comparing the slow progression group ($p < 0.05$). *TLR-2* gene expression, hypertension and uric acid were found to be independent risk factors in identifying rapid progression in ADPKD patients.

Conclusion: *TLR-2* and *TLR-4* gene expressions are associated with rapid progression in ADPKD patients. *TLRs* may play a role in the progression of ADPKD.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPKBH) renal tübüllerden köken alan kistlerin sürekli genişlemesiyle karakterize genetik bir hastalıktır. Bu hastalık, tüm dünyada en sık görülen kalıtsal böbrek hastalığı olup, böbrek dışında başka organ sistemlerini tutabilmesi ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)'ne yol açabilmesi nedeniyle halen önemli bir halk sağlığı sorununu oluşturmaktadır. Yaklaşık 400 ile 1000 canlı doğumda 1 görülme oranı ile en sık rastlanan kalıtsal böbrek hastalığıdır. Ayrıca en yaygın görülen genetik hastalıklardan biridir. Orak hücreli anemiden 10 kat, kistik fibrozisten 15 kat, Huntington hastalığından 20 kat daha sık görülür. ODPKBH son dönem böbrek yetmezliğinin önemli sebeplerinden biridir. Batı ülkelerinde diyaliz tedavisi gören hastaların yaklaşık % 8-10'unu oluşturmaktadır (1-2). Bu nedenle önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Böbrek dışında karaciğer, pankreas, beyin gibi organlarda da kistler geliştiğinden sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (3). ODPKBH genetik olarak heterojen bir hastalık olup 16. kromozomda lokalize PKD-1 (polycystic kidney disease-1) ve 4. kromozomda lokalize PKD-2 (polycystic kidney disease-2) genlerindeki mutasyonlardan biri sonucunda gelişir (4). PKD-1 ve PKD-2 genleri sırası ile polisistein-1 ve polisistein-2 proteinlerini plazma membranında kodlar. PKD-1 ve PKD-2 klinik olarak benzer hastalıklara neden olurlar. Ancak son dönem böbrek yetmezliğine gidiş PKD-2'de daha yavaş olmakla beraber son dönem böbrek yetmezliğinin hangi hastada gelişip gelişmeyeceğini veya zamanını saptamak mümkün değildir. Genetik nedenlerin kısmen anlaşılabilmesine rağmen hastalığın gidişatı ve bunu etkileyen faktörler henüz net anlaşılammıştır. Başlangıçta kistik hastalıklı böbrekler şekil ve boyut açısından, sağlıklı böbrek ile benzer iken ileri evre hastalıkta

başlangıcın 20 katına kadar büyüebilirler. Renal tübülden tomurcuklanma yolu ile büyüyen kistlerin epiteli, parsiyel diferansiye tübül epiteli veya immatür tübül epitelinden oluşur. Kistlerin az bir kısmı trans epitel ile elektrik farkı oluşturarak, NaCl ve sıvı sekresyonu yapabilirler. Böbrek yetmezliği böbrek tübül fonksiyonlarının kaybindan ziyade büyüyen kistlerin komşu epitele basınç yaparak hasar vermesinden kaynaklanır. Hipertansiyon, böbrek fonksiyonları bozulmadan önce ODPKB hastalarının yaklaşık %60'ında görülür. Hipertansiyon glomerüler filtrasyonda düşüş ve kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkili olup hastaların morbidite ve mortalitesinde önemli rol oynar (5,6). Hipertansiyonu olan ODPKB hastalarında son dönem böbrek yetmezliğine gidiş daha hızlı olmaktadır (6). ODPKBH'da hipertansiyona bağlı kardiyovasküler komplikasyonlar hala 1. sırada ölüm sebebidir (7).

Son zamanlarda erken evre polikistik böbrek hastalarında sistemik inflamasyonun belirgin olduğu görülmüştür ve bu inflamasyonun hem kardiyovasküler hastalık hem de böbrek fonksiyon bozulmasına katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (8,9). Sistemik ve lokal immun cevap aktivasyonunun böbrek fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Fakat aktivasyon mekanizmaları tam olarak anlaşılammıştır (10). Diğer taraftan, kronik böbrek hastalığında (KBH) inflamasyonun olduğu ve KBH'nın progresyonunda önemli rol oynadığı tespit edilmiştir (11,12). Bu iki yönlü inflamasyon sürecinin önlenmesi, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak açısından ODPKB hastalarında önemli olabilir.

Son zamanlarda ODPKBH ile ilgili yapılan çalışmalar; sitokinler, biyobelirteçlerin, reseptörler ve moleküller de dahil olmak üzere inflamasyon ve bağışıklık sisteminin potansiyel rolleri üzerinde yoğunlaşmıştır. ODPKB hastalarında renal disfonksiyondaki interstisyel inflamasyonun önemli rolü olduğu tespit edilmiştir (13). Çalışmalar son zamanlarda ODPKBH'nın ilerlemesiyle doğal bağışıklık sisteminin ilişkili olduğunu belirlemişlerdir. Mrug ve arkadaşları immun sistem cevabının göstergesi olarak kabul edilen; alternatif yoldan aktive olan makrofaj belirteçlerinin daha ciddi etkilenen farelerde hafif etkilenenlere göre daha yüksek seviyelerde olduğunu göstermişlerdir (14). Zhou ve arkadaşları aktif makrofajların doğrulanmış belirteci olan CD14'ün yüksek derecede etkilenen farelerin böbreklerinde daha fazla sentezlendiğini göstermişlerdir (15).

Toll Like Reseptörler (TLR) patojen ilişkili moleküler cevapta, lökositlerin ve intrinsek böbrek hücrelerinin aktivasyonunu teşvik eden bir reseptör ailesidir (10). Toll ailesi reseptörleri ligandların tanınmasından sorumlu olan lösinden zengin tekrarlarla oluşan ekstrasellüler alan, sitoplazmik bölgede ise sinyal yollarının başlangıcı olan İL-1'in sitoplazmik porsiyonu ile benzerlik gösterdiğinden dolayı Toll/İnterlökin-1 resptör alanı denilen bir alan mevcuttur. Ayrıca transmembran bölüm olmak üzere 3 kısımdan oluşmaktadır. Yapışma ve dimerizasyon ile proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına yol açan aşağı doğru sinyal kaskadı başlar ve bu durumda endosomal TLR ve tip I interferonlar çeşitli yollar aracılığı ortaya çıkar (16,17). TLR, nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı reseptörleri (NLR'ler) ve PYD alanı içeren protein 3 (NLRP3), inflame böbreklerde inflamatuvar cevabı ve onarım süreçlerini düzenlemede önemli rol oynarlar. Bu reseptörler, enflamatuvar ve immün aracılı hastalıklarda devam eden doku hasarına karşı savunmada etkindirler. Hem TLR-2 ve TLR-4 salınımının hem de genetik polimorfizminin; idrar yolu enfeksiyonları, lupus nefriti, akut böbrek hasarı, böbrek nakli reddi, glomerulonefrit ve diyabetik nefropati gibi enflamatuvar böbrek bozukluklarında önemli role sahip olduğu gösterilmiştir (16-18). TLR-2 ve TLR-4 böbrek fibrozis patogeneğinde farklı roller oynarlar. TLR-2, proinflamatuvar cevapları başlatırken, TLR-4, hem proinflamatuvar hem de pro-fibrotik yollara aracılık eder (19).

TLR'ler patojenle ilişkili moleküler cevabın tanınmasında rol oynarlar. Lökositlerin ve intrinsek böbrek hücrelerinin aktivasyonuna neden olurlar. Buna ek olarak, dolaşımdaki bağışıklık hücrelerinin TLR bağımlı aktivasyonu, doğrudan ya da dolaylı olarak böbrek hasarına katkı sağlayan sitokin üretimine yol açabilir (10). Son zamanlarda akut böbrek yetmezliği, böbrek nakli reddi, sepsis kaynaklı böbrek yetmezliği, glomerulonefrit ve idrar yolu enfeksiyonu da dahil olmak üzere böbrek hastalıklarında TLR'lerin rolü araştırılmıştır (16-18). Ayrıca TLR'lerin hayvan modellerinde böbrek yaşlanma sürecinde bir role sahip olduğu gösterilmiştir (20). ODPKBH patogeneğinde bağışıklığın özgül rolü immün süpresif ilaçların sitogenez inhibisyon etkisi tarafından da desteklenmektedir (21,22).

ODPKBH ve TLR'lerin arasındaki ilişki tam olarak anlaşılammıştır. TLR-2 ve TLR-4'ün her ikisinin gen polimorfizmi ve ekspresyonlarının ODPKBH'nın klinik seyirindeki rolü ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle ODPKB hastalarında inflamasyon yolu ile hastalığın ilerleyişinde TLR'lerin potansiyel rolünü araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI

Kistler sık görülen, renal tübül epitelinden kaynaklanan böbrek patolojisidir. Kistik böbrek hastalıkları kalıtsal, konjenital veya edinsel olabilir. Kist gelişimi intrauterin hayatta başlamasına rağmen kistlerin görülmesi yenidoğanda nadirdir ve yaşla birlikte görülme sıklığı artar (23). Böbreğin kistik hastalıklarının çoğu kalıtsal nedenlere bağlıdır. ODPBH ise en yaygın görüleni olup genellikle yaşamın 3-4. dekatlarına kadar klinik bulgu vermeyebilir (1). Polikistik böbrek hastalığında kistlerin gelişimi intrauterin hayatta baslar (24). Kistler böbrek dışında karaciğer, pankreas, beyin gibi değişik organ ve sistemlerde de olabildiğinden sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir.

2.1.1. Epidemiyoloji

ODPKBH 400 ile 1000 canlı doğumda 1 görülme oranı ile en sık görülen herediter böbrek hastalığıdır (25). Tüm ırklarda görülür ve kadın erkek oranları eşittir (26). Amerika Birleşik devletleri kayıtlarına göre renal replasman tedavisi alan hastaların % 8 ile 10'unu oluşturmaktadır (1,2). Türkiye'de ise Türk Nefroloji Derneği (TND) 2015 kayıtlarına göre renal replasman tedavisine (RRT) başlayanlar arasında %4.57 oranında etyolojiyi kistik böbrek hastalıkları oluşturmaktadır (27).

2.1.2. Genetik Özellikleri

ODPKBH, otozomal dominant geçiş gösteren, herediter bir hastalıktır. Otozomal dominant geçişin özelliği olarak anne veya babada bu hastalık varsa çocuğa geçme oranı %50'dir. Hastaların %5'lik kısmında ise ailede ODPKBH öyküsü olmadan polikistik böbrek hastalığının geliştiği gösterilmiştir. Bu %5'lik oran yüksek spontan mutasyon oranını göstermektedir (28). Olguların %85' inden sorumlu olan gen, 16. kromozomun kısa kolundaki (16p13.3) PKD-1 genidir (29-30). Kalan %15 olguda ise 4. kromozomun uzun kolunda (4q21) bulunan PKD-2 geni hastalık gelişiminden sorumludur (31-33). PKD-1 mutasyonuna sahip bireylerde hastalık PKD-2 mutasyonunu taşıyanlara göre daha ilerleyici seyretmektedir. PKD-1 mutasyonu bulunan bireylerde, 50'li yaşlarda SDBY gelişirken, PKD-2 mutasyonu bulunan bireylerin ancak %50'sinde bu yaşlarda SDBY gelişir. (PKD-1 de SDBY başlangıç yaşı ortalama 54,3 iken; PKD-2 de ise 74'tür) (34).

2.1.2.1. PKD-1 ve polikistin-1

PKD-1 geni büyük ve kompleks gen yapısında olup 53 kilo bazlık bir genomik bölgeye yayılmış, 46 eksona sahiptir. 16. kromozomun kısa kolu üzerinde 3 veya 4 kez tekrarlayan homolog genler adı verilen kopyası mevcuttur. Buna ek olarak 1. 21. ve 22. intronda üçlü heliks yapısına sahip insan genomunun en uzun polipirimidin dizisi bulunmaktadır. Homolog dizilerin ve bu uzun polipirimidin dizisinin biyolojik öneminin olup olmadığı bilinmemektedir (30).

PKD-1'in kodladığı proteine polikistin-1 adı verilmiştir. Polikistin-1, 4303 amino asitten oluşan glikoprotein yapısında büyük bir plazma membranı proteindir (34). 11 tane transmembran bölüm ve amino grubunu taşıyan ekstrasellüler bölümden oluşmaktadır (30). Polikistin-1'in iki hücre arası adezyonu sağlayan ve sinyal iletim fonksiyonunda görev alan plazma membran reseptörü olduğu düşünülmektedir. Bir 'mekanosensör' gibi davranan polikistin-1, hücre dışında değişik lokalizasyonlardan aldığı birçok uyarıyı hücre içine aktararak gen transkripsiyonu ile sonuçlanan sinyal iletimini başlatmaktadır. Polikistin-1'in aşırı ekspresyonunun deney hayvanı böbrek hücrelerinde tübulogenezi uyardığı ve apoptozisi baskıladığı gösterilmiştir (35,36). Polikistin-1'in fetal dönemde böbrek tübulus epitel hücrelerinde bol miktarda yer aldığı gösterilmiştir. Zamanla miktarının giderek azalması, polikistin-1'in böbrek gelişiminde

rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Bu protein, böbrek tübülus epitelini dışında, safra kanalları, pankreas kanalları ve serebral damarlar gibi ODPKBH'nda etkilenen diğer organlarda da gösterilmiştir. Bu hastalıkta, anormal yapıdaki polikistin-1, kist epitel hücrelerinde aşırı derecede sentez edilmektedir (37).

2.1.2.2. PKD-2 ve polikistin-2

1993 yılında, ODPKBH'nın yaklaşık %10-15'inden sorumlu olan ikinci genin 4. kromozomun uzun kolunda lokalize, 15 eksondan oluşan PKD-2 geni olduğu bulunmuştur (38,39).

PKD-2 geninin sentezlediği ürüne ise polikistin-2 adı verilmiştir. Polikistin-2, 6 adet transmembran bölümü olan, yaklaşık 110 kDa ağırlığında ve 968 aminoasit içeren, polikistin-1 gibi polipeptid yapıda plazma membran proteinidir. Hücre membranı dışında ağırlıklı olarak endoplazmik retikulumda sentezlenir (28). Çok sayıda PKD-1 ve PKD-2 gen mutasyonları tariflenmiştir. Bu mutasyonlar saptandıkları aileye özgü olma eğilimindedir (40). PKD-1 genindeki mutasyonların fenotiple olan ilişkisinin, PKD-2'den daha güçlü olduğu bulunmuştur. Ancak genel olarak PKD-1 mutasyonlarında, hastalığın ortaya çıkış yaşı, hipertansiyonun görülmesi ve son dönem böbrek yetmezliğine gidiş süresi PKD-2 mutasyonlarına göre daha erken yaşlarda olur (41). Yapılan bir çalışmada PKD-1 gen mutasyonu taşıyan bireylerde SDBY'nin başlama yaşı 54.3 iken PKD-2 gen mutasyonuna sahip bireylerde bu yaş ortalama 74'tür (34).

2.1.3. Otozomal Dominant Böbrek Hastalığında Kistogenez

Kist gelişimi intrauterin hayatta başlar ve kist gelişim patogenezinden başlıca 3 faktör sorumlu tutulmaktadır:

1-Tübülus hücrelerinin hiperplazisi;

2-Tübülus hücrelerinden aşırı sekresyon

3-Ekstraselüler matriks sentezinde ve metabolizmasında bozukluk

2.1.3.1. Tübülüs hücrelerinin hiperplazisi

Tüm kistik hastalıkların ortak bulgusu epitel hücre hiperplazisidir. Böbrek dokusunun normal gelişiminde var olan, proliferasyon ile apoptoz arasındaki hassas denge kistik hastalıklarda bozulmuştur (37,42). Deneysel çalışmalar göstermiştir ki; bu hücreler farklılaşmasını tam olarak tamamlayamamıştır. Farklılaşmasını tamamlayamadan kalan immatür tübülüs hücrelerinin aşırı proliferasyonu sonucunda kistler gelişmektedir (43,44). Bu hastalıkta tübülüs epitel hücreleri epidermal büyüme faktörü uyarısına karşı aşırı derecede proliferasyon göstermektedir. Bu epidermal büyüme faktörleri kist sıvısında gösterilmiştir (45). Büyüme faktörleri, hücre kültürlerinde kistojenik etki göstermektedirler. Ayrıca, kist epitel hücrelerinin apikal membranında, anormal olarak yer alan epidermal büyüme faktör reseptörü bulunmuştur. Bu nedenle kist sıvısındaki epidermal büyüme faktörünün otokrin ve parakrin uyarısı ile kist hücrelerinin proliferasyonu daha da artar (46,47). ODPKBH'nda hücre proliferasyonu artışı dışında apoptoz artışı da söz konusudur. Hem otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında hem de farelerle yapılan deneyler göstermiştir ki; gerek kist epitelinde gerekse kistik olmayan normal tübülüs epitelinde bir apoptozis artışı söz konusudur. Bcl-2 antiapoptotik genlerden biri olup, bu gen ortadan kaldırıldığı zaman, farelerde birçok organda yaygın apoptoz ve böbreklerde kist gelişimi görülmüştür. Bu durum kistogenez patogenezinde apoptoz artışının önemini vurgulamaktadır (48).

2.1.3.2. Tübülüs hücrelerinden aşırı sekresyon

Erken dönemde kist içindeki sıvının kaynağını ultrafiltrat oluşturmaktadır. Kistler büyüdükçe tübülüs ile olan bağlantıları kesilir. Buna rağmen, büyümeye devam ederler. Normal böbrekte sıvı reabsorpsiyonu yapan Na/K-ATPaz pompası bazolateral bölgede bulunurken, ODPKBH'da ise Na/K-ATPaz pompası apikal (luminal) yüzeyde bulunur (1). Büyük kistlerin perkutan boşaltılmasından kısa bir süre sonra, kist boşluğuna tekrar sıvı birikiminin olması epitelden lümen içine doğru sıvı sekresyonu olduğunu göstermektedir (49). Kist epiteli ile yapılan hücre kültürü çalışmalarında kist sıvısının içinde bulunan, kist aktive edici faktör adı verilen lipid yapısındaki bir maddenin sıvı sekresyonunu uyardığı görülmüştür. Bu faktör, böbrek epitel hücrelerinde siklik AMP (cAMP) sentezini uyarır. Bu uyarı, sıvı sekresyonuna ve hücre proliferasyonuna neden olur (50).

2.1.3.3. Ekstraselüler matriks sentezinde ve metabolizmasında bozukluk

Kistlerin bazal membranlarında ayrılma, duplikasyon ve lamelleşme gibi yapısal bozukluklar olduğu bilinmektedir. Kist gelişiminin ileri dönemlerinde bazal membranda kalınlaşma izlenir. İmmunohistokimyasal çalışmalar göstermiştir ki, polikistik böbrek hastalarında normal epitelden daha fazla laminin ve tip IV kollajen gibi bağ dokusu maddelerinin yapımı vardır. Deneysel çalışmalarda, polikistik böbreklerden izole edilen fibroblastlarda aşırı proliferasyon nedeniyle, aşırı ekstraselüler matriks birikimi olduğu görülmüştür (51). Ayrıca, interstisyel proteinleri parçalayan proteolitik enzimlerden olan matriks metalloproteinazların, hem otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olan hastalardan elde edilen kist sıvısında, hem de kist duvarındaki hücrelerden yapılan kültürlerde arttığı gösterilmiştir (52).

Bazal membrandaki bu bozukluklar, komplians bozukluğuna bağlı olarak gelişen, diğer organlarda kist oluşumu, intrakranial anevrizmalar, kolon divertikülleri, kalp kapak bozuklukları ve herni gelişimi gibi ekstrarenal bozuklukları da açıklar.

2.1.4. Tanı

ODPKBH'da tanı, aile hikayesi ve görüntüleme yöntemleri ile konur. Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri ile böbrek kistleri gösterilebilir. Ancak USG kolay ulaşılabilir, ucuz, radyasyona maruz kalınmaması ve kontrast madde gerektirmemesi nedeniyle en sık kullanılan yöntemdir. USG ile tanı koyarken mutlaka hastanın yaşı göz önünde bulundurulmalıdır. USG'de genişlemiş böbrekler, tüm böbrek parankiminde çok sayıda, yaygın ve düzensiz yerleşmiş kistlerin varlığı hastalık için şüphe uyandırır.

ODPKBH'nın ultrasonografik tanı kriterleri için;

- 15-39 yaş arası bireylerde iki böbreğin en az birinde üç veya daha fazla kist (tek taraflı ya da iki taraflı),
- 40-59 yaş arası bireylerde her bir böbrekte en az iki adet kist,
- 60 yaş ve üstünde ise her bir böbrekte en az dört adet kist bulunması tanı için gereklidir (53).

30 yaş üstündeki bireylerde radyolojik olarak negatif sonuç ODPKBH tanısını dışlamak için yeterlidir. Ancak daha genç bireylerde, özellikle PKD-2 mutasyonu olanlarda USG'nin tanısıl etkinliği nispeten düşüktür. Bu nedenle eğer böbrek verici adayı değillerse 6-12 ay ara ile yapılan USG tanının konulmasını sağlayabilir. Kesin tanı genetik değerlendirme (linkage veya direkt DNA sekans analizi) ile konulsa da pahalı ve zor ulaşılabilir bir yöntem olmasından dolayı bazı özel durumlar dışında pek tercih edilmemektedir. Ailesinde ODPKBH'na bağlı SDBY gelişen bireyin verici adayı olması durumunda mutasyonun ekartasyonu için genetik testler gereklidir (54). BT ve MRG tetkikleri USG'ye göre daha hassas yöntemlerdir, ancak pahalı olmaları ve BT'nin yüksek doz kontrast madde gerektirmesi, radyasyon maruziyeti ulaşılabilirliklerinde kısıtlılık nedeniyle ilk tercih olarak kullanılmazlar. Genellikle kist içine kanama, kistin enfekte olması, rüptür gibi kist komplikasyonlarında, karsinom şüphesi, taş varlığı gibi ilave patolojilerin tespiti için tercih edilirler (54,55).

2.1.5. ODPBH'da Böbreğe Ait Klinik Bulgular

ODPBH, kist gelişimi intrauterin dönemde başlar ancak hastalar 3. veya 4. dekadlara kadar klinik bulgu vermeyebilirler. ODPKBH'nda komplikasyonların çoğu böbrek tutulumuna bağlı olarak gelişir. Böbreklerde anatomik, fonksiyonel ve hormonal değişikliklere yol açarlar (56-58).

2.1.5.1. Ağrı

Polikistik böbrek hastalığında en sık semptom ağrıdır. Ağrı akut epizodlarla ya da altta kist dışında bir sebep barındırmayan, kronik karakterde olabilir. Akut ağrılar; kist içi kanama, kist enfeksiyonu veya taş gelişimine bağlı bir bulgu olabilir. Hastalarda ani başlayan flank ağrısı ile birlikte yükselen ateş, kist enfeksiyonunun belirgin özelliklerindedir (59). Çok sayıdaki kiste bağlı olarak böbrek kapsülünün gerilmesi ve kistlerin çevre organlara bası yapması ağrıya neden olur. Kistlerin genişlemesine nedeniyle meydana gelen ağrıların böbrek fonksiyonları ile direkt bir ilişkisi yoktur. Makroskobik hematüri ile birlikte şiddetli flank ağrısının bir nedeni de kist rüptürüdür. Kistler, temasta buldukları toplayıcı kanallara açılmak suretiyle makroskobik hematüri ve ağrıya neden olabilir. Bir diğer ağrı nedeni ise, böbrek taşlarına bağlı veya renal kistlerin kanaması ile oluşan pıhtıya bağlı gelişen obstrüksiyondur. Bu durumda ağrı kolik şeklindedir. Polikistik böbrek hastalığında karaciğer kistlerinin gebelikle

arttığı gösterilmiştir ve bu karaciğer kistleri, böbrek kistlerine oranla daha fazla ağrıya neden olabilir (60).

2.1.5.2. Hematüri

ODPBH'nda hematüri sık karşılaşılan bir bulgudur. Hematüri, mikroskopik veya makroskopik, ağrılı veya ağrısız olabilir. Hastaların %40'ında ilk başvuru şikayeti makroskopik hematürüdür (25). Böbrek taşı da hematüri nedeni olabilir. Hematüri atakları böbrek boyutları büyük olan hastalarda daha sık görülür. Sık tekrarlayan hematüri atakları SDBY'ne gidişatı hızlandırır (61).

2.1.5.3. Nefrolitiazis

ODPKBH'da böbrek taşlarının görülme sıklığı artmıştır. Nefrolitiazis, hastaların %20'sinde görülmektedir (62). Bu taşlar, kalsiyum oksalat veya ürik asit taşlarıdır. Taş etyolojisinde kistlerin toplayıcı sisteme yaptığı bası sonucu oluşan mekanik etkiye bağlı idrar stazının etkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarla, bu hastalarda saptanan azalmış amonyum atılımı, düşük idrar PH'ı ve düşük idrar sitrat varlığının da taş gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. İdrar pH'ının düşük olması ürik asit birikimini kolaylaştırarak ürik asit taşlarının görülme sıklığını artırmaktadır (63).

2.1.5.4. Üriner Sistem Enfeksiyonları

ODPKBH'da sık karşılaşılan durumlardandır. Genel popülasyonda olduğu gibi, kadınlarda daha sık görülür. Hastaların büyük bir kısmı yaşamları boyunca en az bir kez üriner sistem enfeksiyonu geçirmişlerdir. Bu hastalarda üriner sistem enfeksiyonlarının çoğu alt üriner sistemden kaynaklanır. Ancak kist enfeksiyonu, perirenal apse ve akut pyelonefrit gibi üst üriner sistem enfeksiyonlarına da rastlanmaktadır (64).

2.1.5.5. Hipertansiyon

ODPKBH'da hipertansiyon (HT); mortalite ve morbidite de belirgin artışa neden olan önemli bir komplikasyondur. ODPKB hastalarının %50-70'inde henüz böbrek yetmezliği gelişmeden erken dönemlerde, hipertansiyon tespit edilebilir. Böbrek yetmezliği gelişen hastaların ise %80'inden fazlasında hipertansiyon görülür (5). Henüz SDBY gelişmemiş ODPKBH olan çocuklarda bile %30 oranında hipertansiyon

bildirilmiştir (65). 323 ODPKB hastasını içeren kesitsel bir çalışmada hipertansiyon ve GFR'deki azalma arasında var olan güçlü ilişki gösterilmiştir. Ayrıca, aynı çalışmada 100 ay takipli ODPKB hastasında hipertansiyonun SDBY'ne ilerlemede bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya koyulmuştur (66). Bir başka çalışmada 506 ODPKB hastasına ilişkin bir sağkalım analizinde; 35 yaş altında hipertansiyon tanısı alan hastalar, 35 yaşına kadar normotansif olan hastalara oranla 14 yıl daha önce (51 ve 65 yaş) SDBY ilerlediği sonucuna varılmıştır (67). Schrier ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptığı bir çalışmada hipertansiyonun erken başlangıçlı ve şiddeti oluşunun ODPKB hastalarında SDBY'ne ilerleme ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (68).

Hipertansiyon, ODPKBH'dan bağımsız olarak en yaygın görülen kronik hastalıklardan biridir. Hipertansiyon; kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği, serebrovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörüdür ve ciddi bir halk sağlığı sorunu olup ekonomi alanında ciddi bir yük oluşturmaktadır.

Hipertansiyon tanısı; erişkinlerde (>18 yaş) hekim tarafından yapılan standart ölçüm ile sistolik kan basıncı (KB) ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik KB ≥ 90 mmHg olması ile konur (69). 80 yaş ve üzerinde sistolik KB'nin 150 mmHg'ye kadar kabul edilebilir olduğu bildirilmektedir (70). Son klavuzlarda yer alan, genel popülasyonda KB düzeyine göre sınıflandırma sistemi Tablo 1'de gösterilmiştir (71).

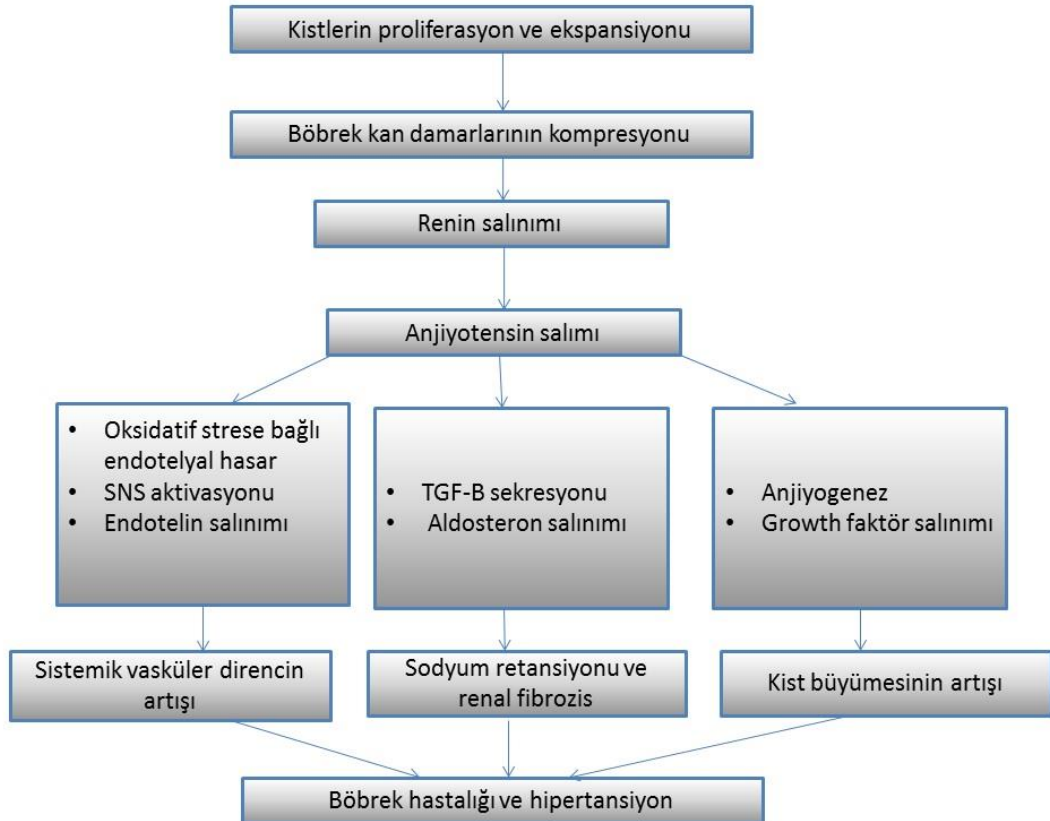
Tablo 1. Kan Basıncı Düzeyine Göre Hipertansiyon Sınıflandırması

Kategori	Sistolik		Diyastolik
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 hipertansiyon	≥ 180	ve/veya	≥ 110
İzole sistolik hipertansiyon	≥ 140	ve	<90

Yüksek tansiyon hastalarının %95'i primer (esansiyel) hipertansiyon olup altta yatan patofizyolojik sebep bilinmemektedir. Kalan %5 hastada ise parankimal böbrek hastalığı, renovasküler hastalıklar, adrenokortikal hastalıklar, feokromasitoma gibi bir nedene bağlı sekonder hipertansiyon mevcuttur (71). Hipertansiyona bağlı dünyada her yıl 9.4 milyon ölüm olmaktadır. Erişkinlerde hipertansiyon prevalansının %35-46

arasında olduğu bildirilmektedir (71). Hipertansiyonun yüksek prevalansının, toplumlarda yaşlı nüfus, obezite ve tuz tüketimi ile doğru orantılı olduğu bildirilmiştir (70). Türkiye’de erişkinlerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda hipertansiyon prevalansının %31.8 (kadınlarda %36.1, erkeklerde %27.5) olduğu (72), 4 yıllık insidans hızının ise %21.4 (>65 yaşta %43.3) olduğu belirlenmiştir (73). Bu çalışmada taranan kişilerin %32.2’sinde daha önce hiç kan basıncı (KB) ölçümü yapılmadığı saptanmıştır.

ODPKBH’da görülen hipertansiyonun patogenezinde kistlere bağlı böbrek boyutlarının büyümesinin önemli rolü vardır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; böbrek hacminin büyük olduğu hastalarda hipertansiyon daha sık görülmektedir (6). Bu hastalarda hipertansiyon gelişiminde büyüyen kistlerin, intrarenal damarlara basısı sonucu ortaya çıkan fokal iskemiye bağlı aktive olan renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS)’nin aktivasyonunun önemli rolü vardır (74) (şekil-1). Ayrıca hipertansiyon patogenezinde endotel disfonksiyonu (ED) sonucu nitrik oksit sentezinde azalma, kist ve serumdaki endotelin-1 düzeyinde artış ve sempatik hiperaktivite sorumlu tutulan diğer mekanizmalardandır (5,75,76,77).



Şekil 1. ODPKBH’da hipertansiyon gelişiminde RAAS’IN Patogenetik Rolü (78).

RAAS aktivasyonunun artışı defektif polikistinlerin, intrasellüler kalsiyum ve sodyum düzeyleri üzerinden etkili olduğu düşünülmekte olup, intrasellüler kalsiyum ve ekstrasellüler sodyumun renin yapımında rol aldığı bilinmektedir (79,80). Jukstaklomerüler aparatındaki renin yapımı distal tübüler akım tarafından da kontrol edilmektedir (81). Polikistinler, renal tübüler akımın neden olduğu mekanik etkiyi algılayarak hücre içi kalsiyum ilişkili sinyal yollarını aktive etmektedir (82). Bu mekanik algılamada oluşan defektin de renin yapımını arttırabileceği düşünülmektedir (78,82). Ayrıca doku hipoksisinin, anjiotensinojen gen ekspresyonunu arttırdığı tespit edilmiştir (83). Tüm bu olaylar neticesinde böbrek içinde artan anjiotensin II, Anjiotensin-1 (AT-1)reseptörüne bağlanarak sodyum ve suyun reabsorpsiyonu arttırır. Bu durum volüm artışına ve hipertansiyona neden olur. Bunun dışında anjiotensin II, hücrel proliferasyonu, kist büyümesini, intersitisyel fibrozisi ve böbrek yetmezliğine gidişatı hızlandırır (84,85).

2.1.5.6. Son Dönem Böbrek Yetmezliği

KBH alta yatan böbrek hastalığı etyolojisinden bağımsız olarak, GFH’da azalma olsun veya olmasın, en az 3 ay boyunca var olan, böbrekte yapısal ve fonksiyonel anormallikler; 2. bir tanım olarak ise böbrekte hasar olsun veya olmasın, en az 3 ay boyunca GFH’nın 60 ml/dk/1,73m² altında olması olarak tanımlanır. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) tarafından hazırlanan klavuza göre; GFH’daki düşüş temel alınarak KBH 5 evreye ayrılmıştır (86). The U.K National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) KDOQI 2013 sınıflandırmasını modifiye ederek, evre 3’ü 3A ve 3B olacak şekilde alt gruplara ayırmıştır (Tablo 2) (87).

Tablo 2. Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri

Evre 1	Böbrek hasarı bulgularıyla beraber (albuminüri, hematüri, proteinüri, radyolojik veya histolojik değişiklikler) normal veya artmış GFH
Evre 2	Böbrek hasarı bulgularıyla beraber (albuminüri, hematüri, proteinüri, radyolojik veya histolojik değişiklikler) hafif azalmış GFH: 89-60 ml/dk/1.73 m ²
Evre 3	GFH: 59-30 ml/dk/1.73 m ²
3A	GFH: 59-45 ml/dk/1.73 m ²
3B	GFH: 44-30 ml/dk/1.73 m ²
Evre 4	GFH: 29-15 ml/dk/1.73 m ²
Evre 5	GFH<15 ml/dk/1.73 m ² , yaşamı devam ettirmek için renal replasman tedavilerinin birinin (diyaliz, transplantasyon) düşünülmesi

KBH sıklıkla ilerleyici bir şekilde seyrederek zamanla nefron sayısı giderek azalır ve SDBH ile sonuçlanır. İlerlemeye yol açan mekanizma genelde altta yatan nedene bağlı olmaksızın uzun sürede fonksiyonel renal volümdeki azalmaya sekonder gelişen, kalan nefronlardaki hiperfiltrasyon ve hipertrofiye bağlıdır. Bu hipertrofi ve hiperfiltrasyon bir süre sonra kan akımında artışa neden olmakta bu da RAAS'ni aktive etmektedir. RAAS aktivasyonu, nefrosklerozun gelişimine katkıda bulunan transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β) üretimini artırır (88). Böylece ilerleyici böbrek fonksiyon kaybına katkıda bulunur. Ayrıca tübuler hasarın tetikleyici faktörlerinden olan endotelin ve anjiyotensin II salınımı artar ve buna bağlı olarak oluşan ateroskleroz, nefron iskemisine katkıda bulunur (89). Glomerüler hiperfiltrasyon sonucu oluşan glomerüler bariyer bütünlüğünün bozulması ile proteinüri başlar. Birçok çalışmada proteinürinin kendisinin de ilerleyici nefron hasarına neden olduğu gösterilmiştir (90). İnterstisyumda aşırı protein birikimine bağlı olarak makrofaj infiltrasyonu meydana gelir. Makrofajlardan salınan endotelin-1, monosit kemotraktan protein-1, osteopontin, monosit üretimi artar. Bu mediatörlerin etkisi ile kompleman sistemi aktive olur. Proinflamatuvar mediatörlerin üretimi, oksijen radikallerinin sentezi ile hücre iskeletinde bozulmalar meydana gelir. Sonuç olarak proteinüri interstisyel inflamasyona sekonder gelişen fibrozisten sorumludur ve bu fibrozis SDBH'nın patogenezinde temel rol oynar (91). SDBH'da hayatı tehdit eden üremi ve elektrolit bozukluklarından korunmak için renal replasman tedavisinin yapılması gerekmektedir (92).

ODPKBH'da SDBY gidişatta rol oynayan en önemli faktörlerden birisi hastanın taşıdığı gen tipidir. PKD-1 genotipi hızlı progresyon ile ilişkilidir. 35 yaşın altında ortaya çıkan hipertansiyon, sık gross hematüri atağı geçirenlerde, erkek cinsiyet, düşük HDL-kolesterol düzeyi, sık üriner sistem enfeksiyon hikayesi olan hastalar ve multipar hipertansif kadın hastalarda son dönem böbrek yetersizliğine gidişin daha hızlı olduğu görülmüştür (93). Hipertansif hastalarda serum kreatinin düzeyinin 1.5 mg/dl'nin üzerine çıkması, normotansif hastalara göre ortalama 19 yıl daha erken olur (94). Ayrıca kadınlarda, erken dönemde görülen karaciğer kistleri, hastalığın progresyonunun hızlı olacağının göstergesidir (95).

2.1.6. Tedavi

Tedavide ile esas olarak hastalığın renal ve ekstrarenal komplikasyonlarının önlenmesi; böylece morbidite ve mortalitenin azaltılması hedeflenmektedir. SDBY'ne gidişatı yavaşlatmak için en önemli faktörlerden biri hipertansiyonun kontrol altına alınmasıdır. Hipertansiyon tedavisinde öncelikli olarak RAAS üzerine etkili ilaçlar kullanılır. Bu ilaçlar sol ventrikül hipertrofisini de yavaşlatabilmektedir (6). Son yıllarda ise kist büyümesini önleyici çalışmalar ağırlık kazanmıştır.

2.2.ODPKBH'DA İNFLAMASYONUN ROLÜ

ODPKBH'na sahip bireyler arasında böbrek fonksiyon testlerinde bozulma hızı belirgin değişkenlik göstermektedir. Etkilenen bireylerin % 50'sinde SDBY gelişmektedir. Hastalığın ilerleme oranının, kist büyümesine, interstisyel inflamasyona ve ilerleyici fibrozise katkıda bulunan epigenetik faktörlere önemli ölçüde bağlı olduğunun bilinci giderek artmaktadır. Son zamanlarda erken evre polikistik böbrek hastalarında sistemik inflamasyonun belirgin olduğu görülmüştür ve bu inflamasyonun hem kardiyovasküler hastalık hem de böbrek fonksiyon testlerinin bozulmasına katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Sistemik ve lokal immün cevapların aktivasyonunun böbrek fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir, fakat aktivasyon mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır (12). Diğer taraftan, KBH'nda inflamasyonun oluştuğu ve bunun KBH'nın progresyonunda önemli rol oynadığı tespit edilmiştir. ODPKBH dışındaki böbrek hastalıklarında inflamasyon çoğunlukla interstisyel fibrozis ile ilişkili iken ODPKBH daha çok kist progresyonu ile bağlantılıdır. Son zamanlarda ODPKBH ile ilgili yapılan çalışmalar; sitokinler, biyobelirteçlerin, reseptörler ve moleküller de dahil olmak üzere inflamasyon ve bağışıklık sisteminin potansiyel rolleri üzerinde yoğunlaşmıştır. ODPKB hastalarında böbrek yetmezliği gelişiminde interstisyel inflamasyonun önemli rolü olduğu çok iyi tespit edilmiştir (8, 12, 16). Yazarlar son zamanlarda ODPKBH'nın ilerlemesiyle doğal bağışıklık sisteminin ilişkili olduğunu belirlemişlerdir. Menon ve arkadaşları, kesitsel bir çalışmada, eGFR'nin 25-60 ml/dk olan hipertansif ODPKB hastalarında, C-reaktif protein (CRP) ve IL-6 gibi inflamatuvar belirteçlerin daha yüksek seviyede olduğunu bildirmişlerdir. Nispeten küçük ölçekli bir çalışma olmasına rağmen, veriler yine de ODPKBH'nın erken döneminde böbrek fonksiyonu korunduğunda dahi inflamasyonun varlığına işaret etmektedir (8). Mrug ve

ark. immün sistem cevabının göstergesi olarak kabul edilen; alternatif yoldan aktive olan makrofaj belirteçlerinin daha ciddi etkilenen farelerde hafif etkilenenlere göre daha yüksek seviyelerde olduğunu ifade etmişlerdir(14). Aktive edilmiş makrofajların in vitro vasküler endotel hücrelerinde proliferasyonu indükleyebildiği gösterilmiştir (96). Zhou ve ark. aktif makrofajların belirteci olan CD14'ün yüksek derecede etkilenen farelerin böbreklerinde daha fazla sentezlendiğini göstermişlerdir(15). CD14; makrofajlar, monositler, miyeloid olmayan hücreler gibi enflamatuvar hücrelerde, böbrek ve karaciğer hücrelerinde yüksek seviyelerde eksprese edilir. CD14 doğuştan gelen bağışıklık sistemini aktive etmek için lipopolisakkaridlerin TLR'üne bağlanmasını kolaylaştıran bir kalıp tanıma reseptörüdür. CD14'ün yüksek ekspresyonu ve proteolitik CD14 varyantın yüksek seviyelerinin immünolojik aktivasyon ile ilişkili olduğu ya da ODPKBH'da hücre zedelenmesinin belirteci olduğu gösterilmiştir. Böylece, böbrek tübüllerinden ortaya çıkan CD14, inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonundan daha uzun zaman önce lokal olarak salgılanabilir ya da nefronun daha distal segmentlerinde TLR-4 sinyalizasyonunu aktive edebilir (97). ODPKBH patogenezinde bağışıklığın özgül rolü immünsüpresif ilaçların sitogenez inhibisyon etkisi tarafından da desteklenmektedir (23,98).

2.3. TOLL LİKE RESEPTÖR AİLESİ

Toll-like reseptörler, doğal bağışıklık cevabında görev alan tip 1 transmembran protein ailesindedir (99). Toll geni, ilk olarak 1985 yılında meyve sineği (*Drosophila melanogaster*) embriyosunda tanımlanmış, mantar enfeksiyonlarına karşı immün cevapta önemli rol oynadığı gösterilmiş bir gendir (100,101). 1997 yılında insanda gösterilmiş ve doğal immün sistemin parçası olduğu saptanmıştır (102). TLR'ler, ligandların tanınmasından sorumlu olan lösinden zengin tekrarlarla oluşan ekstrasellüler alan (LRR), bu alanı takip eden sitoplazmik bölgede sinyal yollarının başlangıcı olan IL-1'in sitoplazmik porsiyonu ile benzerlik gösterdiğinden dolayı Toll/IL-1 reseptör alanı denilen bir alan ve sisteindenden zengin transmembran bölüm olmak üzere 3 kısımdan oluşmaktadır (100-103).

Konak savunmasında iki tip immünite rol alır, bunlar; doğuştan gelen doğal (innat) bağışıklık ve sonradan kazanılmış olan adaptif bağışıklıktır. Doğal immünite, bir patojenle ilk karşılaşmada cevap oluşturabilen nonspesifik savunma sistemidir. Konağın

kendisine karşı veya dışardan olan antijenik yapıya karşı antikor oluşturma kapasitesine sahiptir. Adaptif immün sistem ise immünolojik hafızanın gelişimi ve infeksiyonun geç fazında patojenlerin ortadan kaldırılmasında görev yapan spesifik savunma sistemidir. Adaptif bağışıklık antijen tanıma kapasitesini T ve B lenfositleri de içinde barındıran çok geniş bir reseptör repertuarıyla sağlarken, doğal immün sistem patojenlerde ortak olan bir dizi moleküler yapıyı tanıyabilmektedir. Böylece konağa ait olan ve olmayanı ayırarak savunmayı başlatabilmektedir. Patojenler üzerinde olan bu tanıma moleküllerine "patojenle ilişkili moleküler kalıplar (PAMP)" denilmektedir (104-107). Bu moleküllerin doğal bağışıklık sistem hücreleri üzerinde bulunan reseptörlerine ise "Pathogen Recognition Receptor (PRR)" adı verilmektedir. TLR, TIR domaini aracılığı ile PAMP olarak adlandırılan korunmuş mikrobik ligandları ve DAMP olarak adlandırılan hasara bağlı moleküler kalıpları ve ayrıca strese maruz kalan hücrelerden üretilen endojen ligandları tanımaktadır. Böylece bir dizi sinyal iletim yolağı aktive olur, proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler sentezlenmeye başlar. Bunun sonucunda lökositler ve antijen sunan hücreler enfekte veya hasarlı bölgeye çekilir (108). Bu reseptörler, endositik, sekrete edilen ve sinyal ileten olmak üzere üç gruba ayrılır. Sinyal ileten reseptör grubunu TLR ailesi oluşturmaktadır (109). TLR'lerin doğal immün sistemde önemli rol aldığına ilişkin birçok kanıt vardır. TLR'ler geniş bir PAMP spektrumunu tanıyan PRR'lerdir. Ayrıca TLR'lerin hem doğrudan hem de dolaylı yoldan innat ve adaptif bağışıklık yanıtını indüklemeleri, doğal immün sistemde rol oynadığına dair kanıtlardandır (107-109).

TLR'ler monosit, makrofaj, dendritik hücreler (DC), natural killer (NK) hücreler, B lenfosit, T lenfositlerin spesifik tiplerinin yanında; miyofibroblastlar, mide, ince bağırsak ve kalın bağırsakların matür ve immatür epitelial hücreleri, renal tübül epitel hücreleri ve adipositler gibi immün sistem hücresi olmayan hücreler üzerinde değişik oranlarda eksprese edilirler (110). TLR'lerin aktivasyonu her hücrede sabit olmayıp bulunduğu hücrenin ihtiyacı ve fonksiyonuna göre değişir. Değişik hücrelerdeki TLR'in varlığı doğal immün yanıtın yanı sıra adaptif immün yanıt, inflamasyon, inflamatuvar hastalıklar, kanser ve birçok hücre yanıtında TLR'lerin rolünü vurgulamaktadır.

Bugüne kadar, insanda TLR ailesinden 11 üye saptanmıştır. Bunlardan TLR-1-10 arası fonksiyoneldir. TLR-1, 2, 4, 5, 6 ve 10 çoğunlukla hücre dışında lokalize olup

patojenlere spesifik molekülleri tanırlar. TLR-3, 7, 8 ve 9 ise intraselüler organellerin içinde lokalize olurlar (111).

Tablo 3. TLR'lerin Ekzojen ve Endojen Ligandaları ile Sentezini İndüklediği İnflamatuvar Mediatorler (112)

Reseptör	Endojen Ligandlar	Ekzojen Ligandlar	Başlıca sentezlenen inflamatuvar sitokinler ve kemokinler
TLR-1		Triaçil Lipoprotein Solubl Faktörler (N.Meningitidis)	IL-6, IL-10 TNF- α
TLR-2	HSP70 HSP60 HMGB1 Nekrotik Hücreler Apolipoprotein CIII Okside LDL Serum Amiloid A Amiloid beta	Bakteriyel Lipoproteinler/Lipopeptitler Peptidoglikan Zymosan (Mantar) Viral Zarf Glikoproteinleri Sentetik Bileşikler (Monofosforil LipidA)	IL-6, IL-10, IL-1beta, TNF- α
TLR-3	Mrna		IFN-gama
TLR-4	HSP70 HSP60 Fibronektin Hyaluronan Heparan Sülfat Fibirinojen Beta Defensin Okside LDL Akciğer Sürfaktan Protein A		IL-1beta, IFN-gama
TLR-5		Bakteriel Flagellin	IL-6, IL-10, TNF- α
TLR-6		Diaçil Lipopeptitler (Mycoplasma)	IL-1beta
TLR-7	SsRNA	ss RNA (virüs) Sentetik Bileşikler (imidazoquinolinler)	IFN-gama
TLR-8	ssRNA	ss RNA (virüs) Sentetik Bileşikler (imidazoquinolinler)	IFN-gama
TLR-9	CpG DNA	CpG DNA(bakteri-virüs) Sentetik Bileşikler (CpG oligonükleotidler)	IFN-gama
TLR-10			Bilinmiyor
TLR-11	<i>Toxoplasma gondii</i> : profilin Üropatojen bakterisi		TNF- α IL-6

HSP: Heat Shock Protein; ssRNA: Tek Zincirli RNA; dsRNA: Çift Zincirli RNA; HMGB1: High Mobility Group Box1 Protein; CpG DNA: Sitozin Fosfat Guanin DNA

2.2.1. Toll Like Reseptör-2

TLR-2 geni kromozomun; 4q31-32 bölgesinde kodlanan, 4,2 kb'lık transkript uzunluğuna sahip 784 amino asitlik, 84 kDa moleküler ağırlıkta bir proteindir (113). TLR-2 insanda tanımlanan TLR'ler içinde en çok çalışma yapılan TLR'dür. TLR-2 bakterilerden kaynaklanan PAMP'ların geniş bir spektrumunu tanırlar. Bunlar içerisinde; lipoarabinomannan (LAM), lipopolisakkarid (LPS), lipoteikoik asit (LTA), peptidoglikan (PGN) ve diğer glikolipidler, glikoproteinler ve lipoproteinler yer alır (114). TLR-2'nin bu kadar çok çeşitli PAMP'ı tanıyabilmesinin sebebi; diğer TLR ile heterodimer oluşturabilmesidir. TLR-2'nin ligandları tanınması ve sinyal iletimi oluşturabilmesi için diğer TLR'ler ile dimerize olması gerekmektedir. Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), glukokortikoidler gibi proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin bir araya gelerek TLR-2 ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir (115). TLR-2'nin ligandları tanınması, sinyal iletimi oluşturabilmesi için CD14 aracılığında diğer TLR'ler ile dimerize olması gerekmektedir.

2.2.2. Toll Like Reseptör-4

TLR-4, 9q32-33 kromozomda kodlanan, 90 kDa moleküler ağırlığında 839 aminoasitlik, ilk Drosophila Toll'unun insan homologu olarak adlandırılan bir proteindir. TLR-4, başlıca gram(-) bakterilerin lipopolisakkaritleri olmak üzere taksol, füzyon proteini, ısı şok proteini, fibronektin, hyalüronik asit, heparan sülfat, fibrinojen, β -defensin-2 gibi hem eksojen hem de endojen ligandları tanırlar (104).

TLR-4'ün bir LPS'yi direkt tanıyamamaktadır. LPS bağlayıcı protein (LPB) adı verilen bir resptöre ihtiyacı olduğu ortaya çıkarılmıştır. LPS ve LPB kompleksi özellikle monosit, makrofaj ve nötrofillerin hücre zarında eksprese olan CD14 molekülü ile bağlanır ve LPS, CD14'e transfer edilir. TLR-4 ve LPS sinyalleşmesi için kesin gerekli olan diğer bir molekül de MD2 (Myeloid differentiation factor)'dir. MD2, TLR-4'ün ekstraselüler domaini ile ilişkilidir. CD14, LPS'nin MD2'ye bağlanmasını kolaylaştırmakta, bu da stabil bir TLR-4 ile LPS bağlantısını olanaklı kılmaktadır. TLR-4 geninde mutasyon olan farelerin, gram negatif bakteriyel infeksiyonlara karşı daha hassas oldukları gösterilmiştir.

TLR-4 aktivasyonu NF-B sinyal yolu ile adaptif bağışıklıkta çok önemli olan çeşitli sitokinlerin ve kositimülatör moleküllerin ekspresyonunu sağlar. Bu bulgular TLR'lerin doğal immün sistemin reseptörleri olarak fonksiyon görebildiğini göstermiştir (116).

2.3. ODPKBH'da Oluşan İnflamasyonda TLR'lerin Rolü

ODPKBH progresif ilerlemesinin altında yatan patogeneze yönelik sayısız çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar ODPKBH'nı tedavi etmek için potansiyel tedavi yaklaşımları doğurmuştur. Bununla birlikte çalışmalar sonucunda belirgin heterojen sonuçlar elde edilmiştir. Bu da hastalığın ilerlemesinin altında çevresel ve genetik faktörlerin etkili olduğunu düşündürmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar doğal bağışıklık sisteminin ODPKBH'nın ilerlemesini etkileyen biyolojik süreçle ilişkili olduğunu göstermiştir. Mrug ve arkadaşlarının ilerlemiş ODPKBH olan fareler ile hafif etkilenmiş fareleri karşılaştırdığı çalışmasında; doğal immün cevabın göstergesi olan aktive makrofajların şiddetli etkilenen farelerde daha yüksek seviyede olduğu gösterilmiştir (14). TLR'ler patojenle ilişkili moleküler cevabın tanınmasında rol oynarlar, lökositlerin ve intrinsek böbrek hücrelerinin aktivasyonunu teşvik ederler. Ayrıca, tübüler epitel hücrelerinde gösterilen TLR-1,2,3,4 ve 6 ekspresyonları, bu TLR'lerin tubulointerstisyel hasarında bağışıklık tepkilerinin aktivasyonda katkısı olduğunu düşündürmektedir. TLR-4 proksimal tübül ve nefron kanalı da dahil olmak üzere nefron boyunca eksprese edilir. Böylelikle ODPKBH'da artmış olan CD14, doğal bağışıklık sistemini aktive etmek için lipopolisakkaritlerin TLR ile bağlanmasını kolaylaştırarak sinyal aktivasyonunu başlatır. Buna ek olarak, dolaşımdaki bağışıklık hücrelerinin TLR bağımlı aktivasyonu, doğrudan ya da dolaylı olarak böbrek hasarına katkı sağlayan sitokin üretimine yol açabilir (10). Son zamanlarda, akut böbrek yetmezliği, böbrek nakli reddi, sepsis kaynaklı böbrek yetmezliği, glomerulonefrit ve idrar yolu enfeksiyonu da dahil olmak üzere enflamatuvar böbrek hastalıklarında TLR'lerin rolü araştırılmıştır (10,19). TLR 2 ve TLR 4 böbrek fibrozis patogeneğinde farklı roller oynarlar; TLR 2, proinflamatuvar cevapları başlatırken, TLR 4, hem proinflamatuvar hem de pro-fibrotik yollara aracılık eder.

ODPKBH'da geleneksel olarak GFH'nın ölçümü böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılmış olmasına rağmen GFH ölçümleri ile hastalık 3. veya 4. dekada kadar asemptomatiktir. Yani aslında GFH hastalığının ilerlemesinin zayıf bir öngörücüsüdür.

ODPKBH’da nefron kaybı doğrusal bir şekilde azalırken GFH, az bir nefron normal işlevini sürdürebildiği eşiğe kadar normal aralıkta ölçülür. Bu eşiğe ulaştıktan sonra GFH hızlı bir şekilde azalır ve SDBY’ne ilerler. GFH düşüp SDBY geliştikten sonra elde kalan tek etkili tedavi seçeneği renal transplantasyondur (117). Ancak GFH’da düşüş olmadan gelişen inflamatuvar, fibrotik süreci durduracak tedavi seçenekleri ile hastalığın gidişatı yavaşlatılabilir.

Ayrıca, TLR’lerin hayvan modellerinde böbrek yaşlanma sürecinde bir role sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak, ODPKBH ve TLR'lerin arasındaki ilişki açıklığa kavuşmamıştır. ODPKBH ve TLR’ler arasındaki ilişkinin açığa çıkarılması hastalığın progresyonunu durduracak tedavi rejimleri için umut ışığı olarak kabul edilmektedir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya; Erciyes Üniversitesi Nefroloji polikliniğinde takipli, ODPBH tanısı; klinik ve aile öyküsü üzerine kurulmuş, Pei ve arkadaşları tarafından tanımlanan ultrasonografik kriterlere göre teyit edilmiş olan hastalar ve ODPKB hastaları ile aynı sayıda bilinen hiçbir hastalığı olmayan, halihazırda herhangi bir ilaç almayan sağlıklı gönüllüler alındı.

Çalışmaya İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Akademik Kurulu ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınarak başlandı.

3.1. HASTA ALIMI

Çalışmaya 18 yaş üstü ve 70 yaş altı olup, GFH>15 ml/dk olan, renal replasman tedavisi almayan, sistemik inflamasyon, idrar yolu taşı ve üriner sistem enfeksiyonu olmayan Erciyes Üniversitesi Nefroloji Polikliniğinde takipli 120 tane ODPKBH tanısı olan hasta alındı. Buna dayanarak, aynı sayıda rutin kontrol için aile hekimliği merkezimize başvuran kişilerden oluşan eşleştirilmiş bir kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri bilinen hiçbir hastalığın olmaması ve halihazırda herhangi bir ilaç almaması olarak belirlendi.

ODPKBH ve non ODPKBH olarak iki ana gruba ayrılan bireylerin kan örneklerinden çalışılan kreatinin değerleri, cinsiyet, yaş ve ırk göz önüne alınarak CKD-EPI yöntemi ile hesaplanan GFH değerlerine göre ODPKBH grubundan son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar dışlandı.

Hızlı ilerleme tanımı ülkeye veya bölgeye göre değişmekle birlikte, hızlı ilerlemenin genel tanımı; GFR kategorisinin değişimi, albüminüri veya her ikisinin birlikte olması, ve bu değişimlerin belirlenen bir zaman diliminde ortaya çıkması olarak yapılabilir. Başlangıç değerlendirmeleri yapıldıktan sonra, 120 hasta 24 aylık bir süre boyunca takip edildi. Hızlı ilerleme KDIGO rehberine göre eGFR'de 5 ml/dk/1.73 m²/yıl'dan fazla düşüş olarak tanımlandı. Bu çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirildi.

3.1.1. Ayaktan kan basıncı ölçümleri

Yirmi dört saatlik kan basıncı monitörizasyonu bir Del Mar Medical Ressorometer Model P6 (Del Mar Reynolds, Irvine, Kaliforniya. ABD) kullanılarak yapıldı ve sonuçlar üreticinin bilgisayar yazılımı kullanılarak değerlendirildi. Ayaktan ölçümler her 15 dakikada bir sabah 7'den akşam 11'e kadar ve her 30 dakikada bir akşam 11'den sabah 7'ye kadar yapıldı. Değerlendirme gündüz ve gece kan basınç ortalama değerleri hesaplanarak gerçekleştirildi. Bütün bir gün için (24 saat) ortalama sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg ve/veya ortalama diastolik basınç ≥ 80 mm Hg olması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanması hipertansiyon tanısı olarak kabul edildi. Ayaktan kan basıncı ölçümlerinde ortalama arter basınç (OAB) değerlendirildi. OAB: [(Diyastolik kan basıncı + (Sistolik kan basıncı-Diyastolik kan basıncı) / 3)].

3.2. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE ANALİZLERİN YAPILMASI

Tüm hastaların ve sağlıklı gönüllülerin kan örnekleri oturur pozisyonda, antekubital fossa veninden, 12 saatlik açlık sonrası ve 20 dk dinlenmeyi takiben alındı. Glukoz, kreatinin ve lipid profilleri, standart yöntemler kullanılarak belirlendi. Bütün örnekler, çalışmanın başlangıcında toplandı. Hastaların anamnez, fizik muayene bulguları, demografik bilgileri, boy ve kilodan oluşan antropometrik ölçümleri, rutin idrar, tam kan sayımı ve biyokimya tetkikleri kayıt altına alındı.

Hastalar ve sağlıklı gönüllülerden alınan sabah spot idrar numunelerinden mikroprotein ve kreatinin değerleri çalışılarak proteinüri düzeyi (idrar mikroprotein/idrar kreatinin) hesaplandı.

Hastalar ve sağlıklı gönüllülerin poliklinik kontrolünde kaydedilen boy ve vücut ağırlıkları kullanılarak beden kütle indeksleri hesaplandı. Beden kütle indeksi (BKİ) = Vücut ağırlığı (kg)/Boy² (m²)

3.2.1. DNA İzolasyonu ve TLR-2 İçin Genotiplendirme alışmaları

Hastalardan ve kontrol grubundan iki mililitre EDTA'lı venöz kan alınarak gen polimorfizmi çalışıldı. Standart bir yöntem kullanılarak üreticinin talimatlarına (Roche, Almanya) uygun olarak, genomik DNA örnekleri ekstre edildi. Spesifik primerler kullanılarak Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile TLR-2-196 den -174 del polimorfizm tespit edildi; bir ileri primer olarak 5'-CACGGAGGCAGCGAGAAA-3' ve ters primer olarak 5'-CTGGGCCGTGCAAAGAAG-3' kullanıldı. PCR; 50 ng genomik DNA, her bir primerden 10 pmol, 2.5 mM MgCl₂, bir deoksiribonükleotid karışımı (her biri 2.5 mM) ve Taq DNA polimerazı (2.5 U/ul) içeren 50 ul bir reaksiyon hacmi içinde gerçekleştirilmiştir. 5 dakika boyunca 95 °C 'de başlangıç denatürasyonu sonrası, 95 °C 'de 30 saniye 35 çevrim ile amplifikasyon gerçekleştirilmiştir, 60 °C'de 40 saniye tavlama için 72 °C 40 saniye uzatma gerçekleştirildi. Son uzatma 7 dakikaya çıkarıldı. PCR ürünleri etidyum bromür ile boyanmış % 4 agaroz jel kullanılarak yapılan elektroforez sonrası UV altında görselleştirildi.

PCR-restriksiyon fragman uzunluğu polimorfizm (RFLP) tekniği hasta ve kontrol gruplarında TLR-4 (Asp299Gly; rs4986790) genotipinin belirlenmesi amacıyla kullanıldı. Her birinden 10 pmol içeren 5'-GATTAGCATACTTAGACTACTACCTCCATG-3 ileri primer ve 5'-GATCAACTTCTGAAAAAGCATTCCCAC-3' ters primer, 50 ul'luk toplam reaksiyon hacmi, 50 ng genomik DNA, her bir primerden 10 pmol, 2.5 mM MgCl₂, bir deoksiribonükleotid karışımı (her biri 2.5 mM) ile Taq DNA polimeraz (2.5 U/ul, Fermentas, Almanya) genotipleme için kullanılmıştır. TLR-4 polimorfizmi için PCR koşulları: ilk olarak 5 dakika boyunca 95 °C'de bir denatürasyon basamağından sonra, amplifikasyon 95 °C 'de 30 saniye, 55 °C'de 30 saniye, 72°C 30 saniye ve 72 °C'de 5 dakika uzatılmış döngü ile birlikte 30 çevrim ile gerçekleştirildi, 10 mikrolitre TLR-4 PCR ürünü gece boyunca 37 °C de Nco I restriksiyon endonükleazı (New England Biolabs, ABD) ile sindirildi ve daha sonra, % 4 agaroz jel elektroforezi ile analiz edildi.

3.2.2. RNA İzolasyonu, Ters Transkripsiyon-PCR ve Kantitatif Gerçek Zamanlı PCR

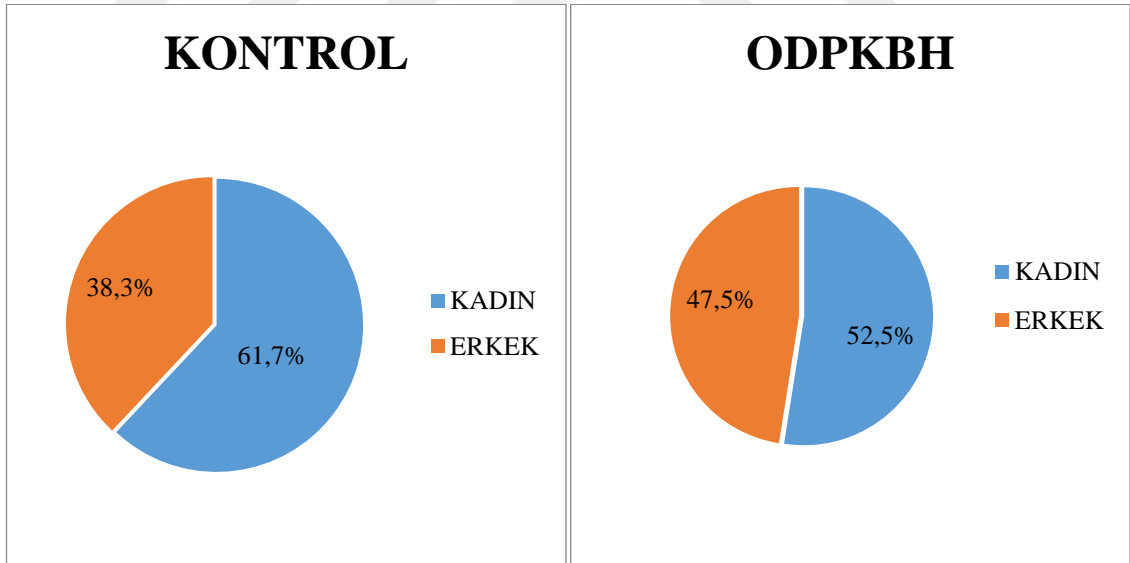
Total RNA ekstraksiyonu üretici talimatlarına uygun trizol reaktifi (Roche, Almanya) kullanılarak venöz kan örnekleriyle yapıldı. Toplam RNA, örneklerden genomik DNA kontaminasyonu kaldırmak için DNase (Fermentas, Almanya) ile muamele edildi. RNA'lar kullanılabildiği kadar -80 °C'de saklandı. Yıkanan RNA kalitesinin kontrolleri Biospec-Nano spektrofotometre (Shimadzu Biotech) kullanılarak gerçekleştirildi. Birinci şerit cDNA sentezi her bir numuneden önerilen protokole uygun şekilde Roche cDNA sentez kiti (High Fidelity cDNA sentez kiti) kullanılarak yıkanan RNA'nın 1 mikrogramı ile gerçekleştirildi. cDNA, 29 °C'de 10 dakika, 85 °C 'de 5 dakika süre ile güçlendirildi. Gerçek Zamanlı Hazır Katalog Testi (LOT 900.016.408, Roche) için her bir primerden 1 ul (20 pmol / ul), Light Cycler 480 Probes Master Mix ve 5ml'lik cDNA PCR levhaların her birine ilave edildi. Kantitatif Real-Time PCR reaksiyonları TLR-2 ve TLR-4 genler için Roche Light Cycler 480 kullanılarak gerçekleştirildi. cDNA ACTB geni (β -aktin) nin PCR amplifikasyonu ile doğrulandı. Devir koşulları; 95 °C 10 dakika, 95 °C de 10 saniyede 45 döngü ve 60 °C' de 30 saniye, 72 °C de 1 dakika ve 40 °C'de 30 saniyelik son bir soğutma aşaması içeren bir devir şeklinde yapıldı. Bütün numuneler çift kez test edildi ve her bir örnek için ortalama istatistiksel değerlendirme kullanıldı. Kantitatif gerçek zamanlı PCR verileri $2^{\Delta\Delta CT}$ yöntemi kullanılarak normalize edildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Histogram ve q-q değerleri incelenmiş ve Shapiro-Wilks test verileri normalliği değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. Levene testi varyans homojenliğini değerlendirmek için kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılıkları karşılaştırmada; kategorik değişkenler için Pearson's χ^2 testi, bağımsız değişkenler için t-testi ve Mann-Whitney U testi uygulandı. Tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon analizleri her faktör için risklerini ve bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacıyla uygulanmıştır. $P < 0.10$ olan çoklu modellerdeki anlamlı değişkenler alındı ve geriye dönük elemeler Wald istatistiği kullanılarak gerçekleştirildi. Odds oranları %95 güven aralıkları ile hesaplandı. Analizler R 3.1.1 kullanılarak yapılmıştır (www.r-project.org). P değerinin 0.05'ten az olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

4. BULGULAR

120 kişilik hasta ve eş sayıda kontrol gruplarına ait demografik özellikler polimorfizm ve ekspresyon verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. 120 ODPKBH olan grubun % 46,6'sı erkekti ve yaş ortalaması 44.5 ± 13.3 yıldır. Benzer şekilde 120 kontrol grubunun ortalama yaşı 44.9 ± 12.7 yıldır ve bunların % 38'i erkekti. (Şekil 2)



Şekil 2. Cinsiyet Dağılımı (P=0.254).

Her iki grubun VKİ de benzer şekilde idi (24.1 ± 3.7 kg/m² ve 25.3 ± 4.9 kg/m²). Ek olarak izlem sonunda CKD-EPI yöntemi kullanılarak ölçülen GFH değeri ODPKBH olan grupta (96 ± 18.1 ml/min/1.73 m²), kontrol grubuna (78 ± 33 ml/min/1.73 m²) göre aşikar düzeyde daha fazla idi ($p < 0.001$).

Tablo 4. ODPKB Hastaları ve Kontrol Grubu Arasında Demografik, TLR-2 ve TLR-4 Gen Polimorfizmi ve Ekspresyon Verilerinin Karşılaştırılması.

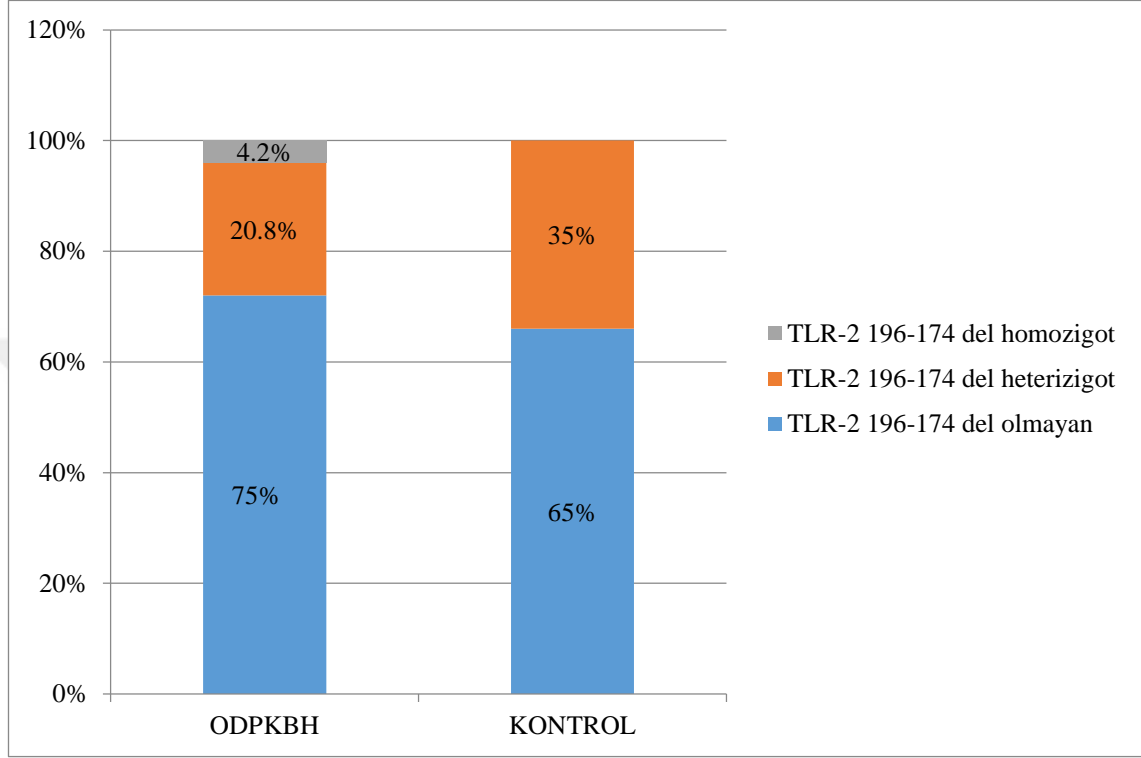
Değişken	Gruplar		P değeri	OD (95%Ci)
	Kontrol (n=120)	Hasta (n=120)		
Cinsiyet				
Kadın (%)	61.6 (74)	52,5 (63)	0.254	1.00
Erkek (%)	38.4 (46)	47.5 (57)		1.83(0.68-4.62)
Yaş (yıl)	44.9±12.7	44.5±13.3	0.630	0.98(0.95-1.04)
eGFR ^a , ml/min/1.73 m ²	78±33	96±18.1	<0.001	1.59(1.40-1.89)
VKİ (kg/m ²)	24.1±3.7	25.3±4.9	0.120	1.14(1.07-1.25)
Ortalama Arteriyel KB (mmHg)				
24 saat	82±5	96±6	<0.001	1.47(1.32-1.64)
Gündüz	88±6	102±7	<0.001	1.55(1.37-1.75)
Gece	78±5	92±6	<0.001	1.76(1.49-2.1)
TLR-2				
196-174del				
Normal	78(65.0)	90(75.0)	0.312	1.00
Heterozigot	42(35.0)	25(20.8)		0.57(0.24-1.50)
Homozigot	0(0.0)	5(4.2)		-
Ekspresyon	0.69(0.49-0.86)	1.04(0.8-1.83)	<0.001	47.5(4.9-410)
TLR-4				
Asp299Gly				
Normal	105(87.5)	120(100.0)	0.013	1.00
Heterozigot	15(12.5)	0(0.0)		-
Ekspresyon	1.05(0.78-1.40)	1.40(0.95-2.5)	0.010	2.45(1.1-5.5)

^aCKD-EPI formülü ile hesaplama yapılmıştır.

KB: Kan Basıncı, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, OD: Odds değeri, CI: Confidence interval.

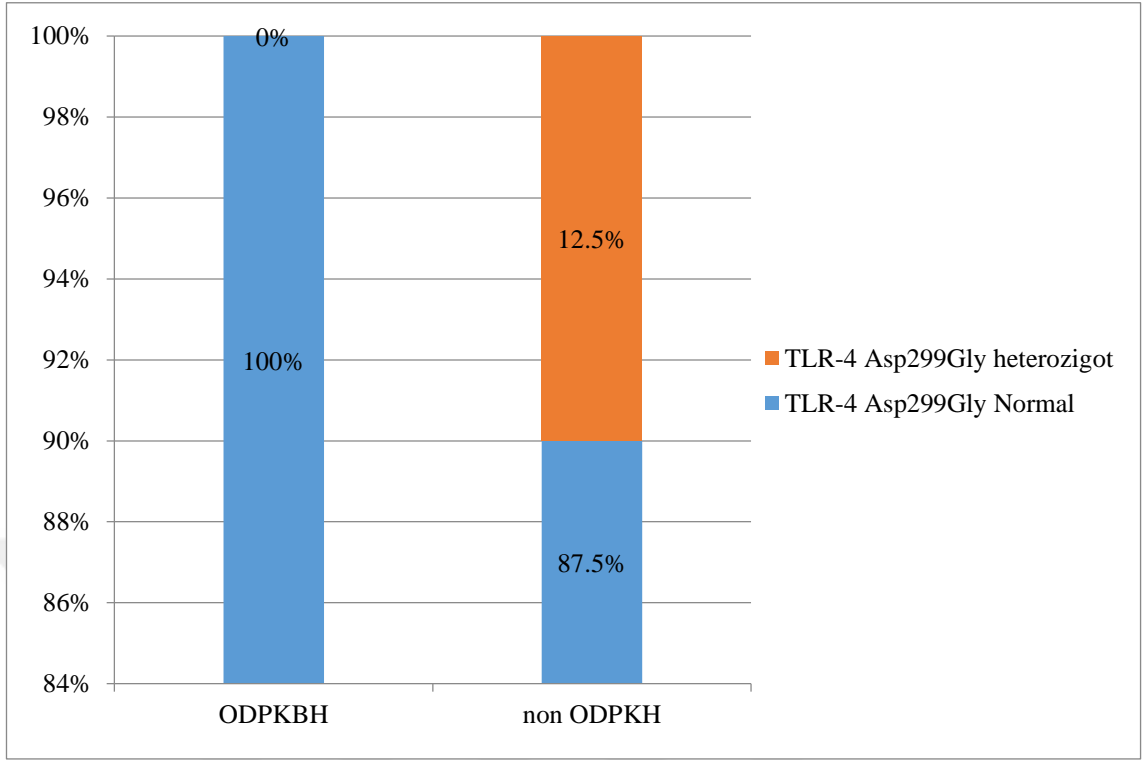
24 saatlik ayaktan kan basıncı monitörizasyonu ile ölçülen ortalama arteriyel kan basıncı değerleri ODPKBH olan grupta; 24 saatlik ölçümde 82±5 mmHg, gündüz ölçümlerinde 88±6 mmHg, gece ölçümlerinde 78±5 mmHg; kontrol grubunda ise ortalama arteriyel kan basıncı 24 saatlik ölçümde 96±6 mmHg, gündüz ölçümlerinde 102±7 mmHg, gece ölçümlerinde 92±6 mmHg olup; anlamlı olarak kontrol grubunda ortalama arteriyel kan basıncı ölçümleri daha azdı (p<0.001). İki grup arasında TLR-2 196-174 del polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p=0.312). TLR-2 196-174 del olan ODPKBH grubunda 25 hastada mevcut delesyon heterozigot (% 20.8), 5 hastada ise homozigottu (% 4.2). Kontrol grubunda TLR-2 196-174 delesyonun tamamı heterozigottu (% 35). (Şekil 3).

TLR-2 196-174del ekspresyon düzeyi kontrol grubunda 0.69 (0.49-0.86), ODPKBH olan grupta ise 1.04 (0.8-1.83) olup anlamlı olarak ODPKBH olan grupta daha fazla idi ($p<0.001$).



Şekil 3. TLR-2 196-174 DEL Polimorfizminin ODPKBH ve NON ODKBH Olan Gruplarda Görülme Oranları ($P=0.312$).

Ancak iki grup arasında TLR-4Asp299Gly polimorfizmleri açısından anlamlı fark vardı ($p=0.013$). Kontrol grubunda 105 kişide TLR-4Asp299Gly polimorfizmi izlenmedi (% 87.5). Kalan 15 kişide ise mevcut TLR-4Asp299Gly polimorfizmi heterozigottu (% 12.5). ODPKBH olan gruptaki 120 hastanın tamamında ise TLR-4Asp299Gly polimorfizmi izlenmedi. (Şekil 4). TLR-4Asp299Gly ekspresyon düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olup kontrol grubunda 1.05 (0.78-1.40), hasta grubunda ise 1.40(0.95-2.50) idi ($P=0.010$) (Şekil 4).



Şekil 4. TLR-4 Asp299Gly gen polimorfizminin ODPKBH ve Non ODPKBH olan gruplarda görülme oranları (p=0.013).

ODPKBH olan grup içerisindeki hızlı ve yavaş ilerleyen hastaların demografik özellikleri, genetik ve biyokimyasal bilgileri tablo 5’de özetlenmiştir. İzlem sonunda eGFR açısından hızlı ve yavaş ilerleyen grup arasında anlamlı bir fark mevcuttu (57 ± 31 ml/dk/1.73 m² vs 69 ± 28 ml/dk/1.73 m², p <0.05, sırasıyla), ancak eGFR düzeyleri çalışmanın başında her iki grupta da benzerdi (75 ± 28 ml/dk/1.73 m² vs 78 ± 30 ml/dk/1.73 m², p>0.05, sırasıyla). Bu veriler ışığında ODPKBH olan grupta 120 hastanın 48’i KDİGO rehberine göre hızlı ilerleyen gruptaydı (% 40). 72 Hasta ise yavaş ilerleyen grupta bulunmaktadır (% 60). Hızlı ilerleyen ODPKBH olan grup ile yavaş ilerleyen grubun cinsiyet dağılımları şekil 5’te gösterilmiştir. Her iki grubun da VKİ’leri benzerdi (25-25.2 kg/m²). Hızlı ilerleyen ODPKBH olan grupta proteinüri düzeyi 0,35 gr/gün olup yavaş ilerleyen gruba göre anlamlı olarak yüksekti (p=0.002). Aynı şekilde CRP düzeyi de hızlı ilerleyen grupta anlamlı olarak daha yüksekti (3,65-4,35 mg/l) (p=0.004). Ürik asit düzeyi yavaş ilerleyen ODPKBH olan grupta 5.7 mg/dl iken hızlı ilerleyen grupta 6.6 mg/dl olup hızlı ilerleyen grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0.042). Ayrıca ürik asit seviyesindeki 1 birimlik artış, hızlı

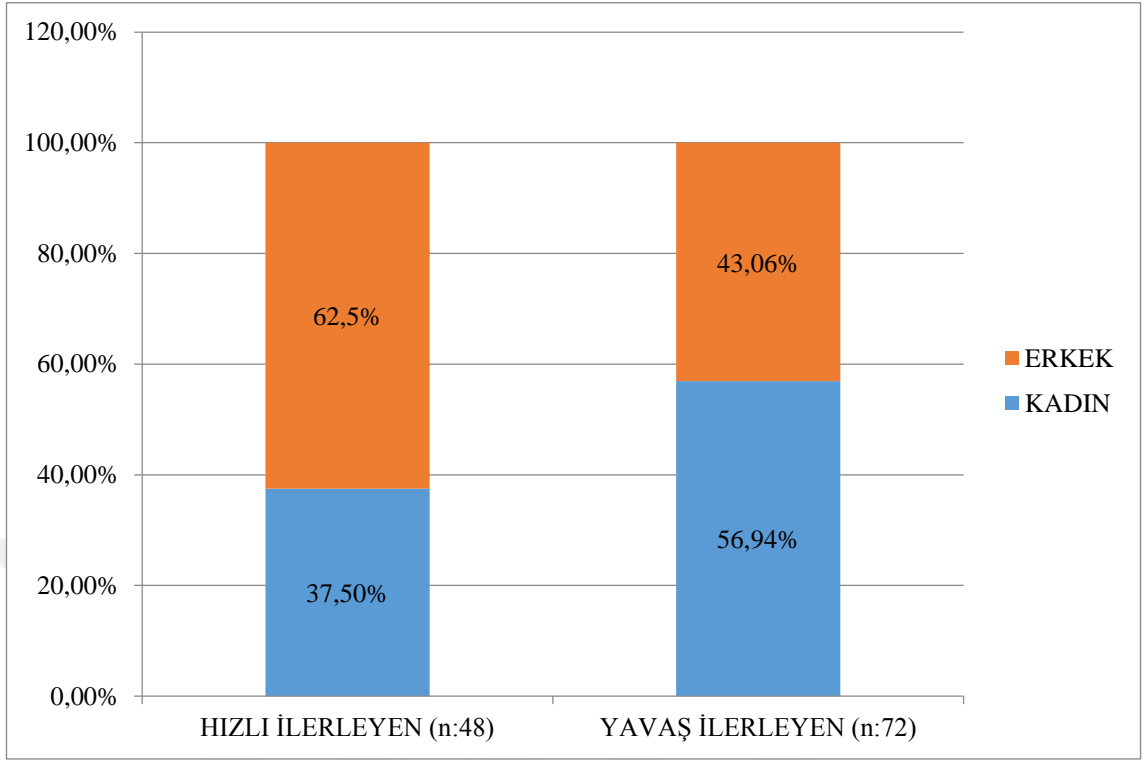
ilerleme riskini 1.40 kat artırmaktadır. Her iki grubun glukoz, albumin, BUN, hemoglobin düzeyleri değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 5. ODPKB hastalarında ilerleme hızını belirlemede tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon analizi

Değişken	Gruplar arasında karşılaştırma			Lojistik Regresyon Analizi	
	Yavaş ilerleme (n=72)	Hızlı ilerleme (n=48)	p-değeri	Tekli OD (95%CI)	Çoklu OD (95%CI)
Cinsiyet					
Kadın (%)	41 (56.94)	18(37.5)	0.089	1.00	-
Erkek (%)	31 (43.06)	30(62.5)		2.3(0.8-6.2)	-
Yaş (yıl)	43±13	49±13	0.036	1.05(1.02-1.09)	-
Ortalama Arteriyel					
KB (mmHg)					
24 saat	93±6	100±6.0	<0.001	1.25(1.13-1.36)	1.33 (1.18-1.81)
Gündüz	99±6	105±6	<0.001	1.20(1.10-1.30)	1.49 (1.35-1.92)
Gece	87±5	95±6	<0.001	1.35(1.20-1.55)	1.80 (1.56-2.11)
TLR-2					
196-174del					
Normal	45(70.5)	35(75.9)	0.410	1.00	-
Heterozigot	22(25.3)	13(24.1)		1.59(0.50-5.31)	-
Homozigot	5(4)	0(0.0)		-	-
Ekspresyon	0.86(0.59-1.20)	1.29(0.99-6.80)	<0.001	1.20(0.99-1.45)	1.35(1.03-1.75)
TLR-4					
Asp299Gly					
Normal	72 (100.0)	48 (100.0)	-	-	-
Heterozigot	-	-		-	-
Ekspresyon	1.15 (0.92-1.65)	2.25(1.37-11.31)	0.001	1.12(1.07-1.33)	-
VKİ(kg/m ²)	25±4.3	25.2±4.6	0.303	1.08(0.96-1.18)	-
Proteinüri (g/gün)	0.14(0.09-0.3)	0.35(0.14-0.64)	0.002	4.81(0.79-30.30)	-
Hs-CRP (mg/l)	3.65(3.36-6.26)	4.35(3.45-10.08)	0.004	1.21(1.05-1.52)	-
Ürik asit (mg/dl)	5.7±1.90	6.61±2.29	0.04	1.32(1.03-1.70)	1.40(0.9-1.91)
Glukoz(mg/dl)	89.0(85.0-98.0)	93.0(82.0-99.0)	0.510	1.01(1.00-1.03)	-
Albumin(g/dl)	4.20±0.42	4.10±0.43	0.190	0.41(0.12-1.41)	-
BUN (mg/dl)	18.0(13.0-26.0)	20.0(16.0-30.0)	0.040	1.03(0.99-1.07)	-
Hemoglobin (g/l)	13.96±1.69	15.14±1.94	0.598	1.06(0.80-1.41)	-

OD: Odds Değeri, CI: Confidence Interval Değerler; N (%), Ortalama±SD veya Medyan (%25-%75) Olarak ifade Edilmiştir.

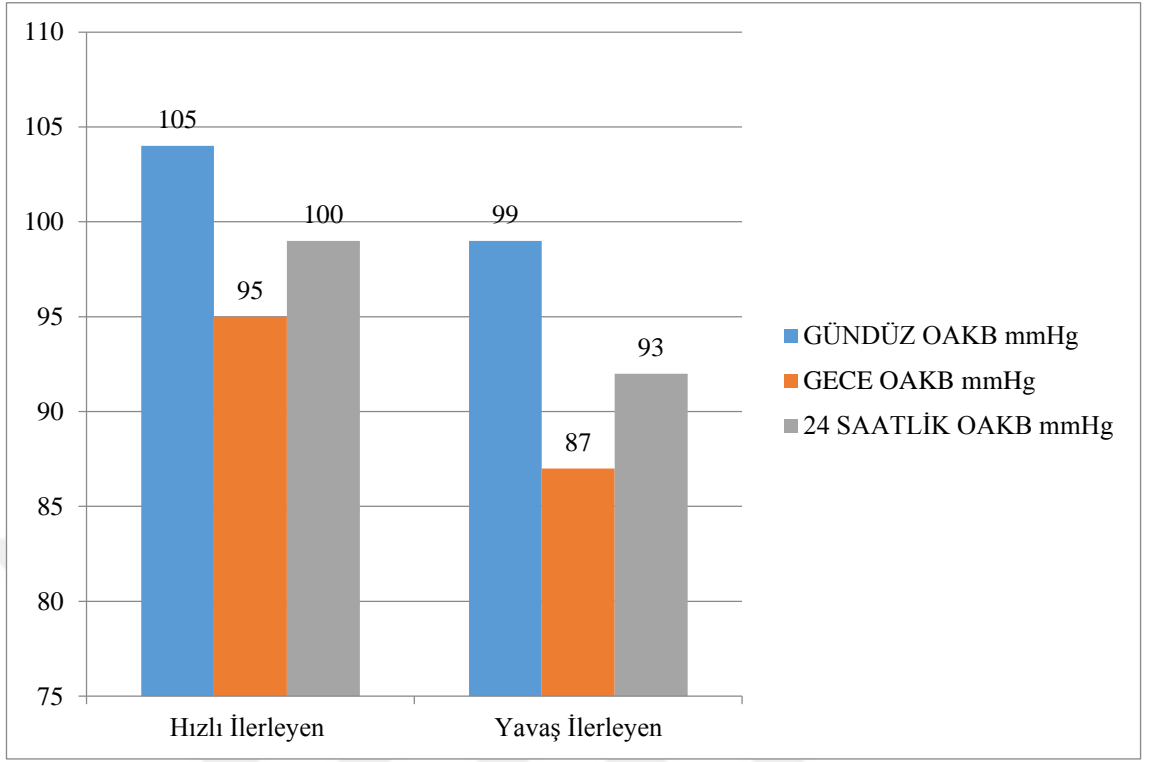
KB: Kan Basıncı, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, CRP: C reaktif protein



Şekil 5. ODPKBH olan grupta hızlı ilerleyenler ile yavaş ilerleyenlerin cinsiyet dağılımı (p=0,089).

Hızlı ilerleyen grupta 24 saatlik ortalama arteriyel kan basınçları 100 ± 6.0 mmHg olup yavaş ilerleyen gruba göre belirgin yüksekti (93 ± 6 mmHg) ($p < 0.001$). Benzer şekilde gündüz ve gece ayrımı yapılarak ölçülen ortalama arteriyel kan basınçları hızlı ilerleyen ODPKBH grubunda anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.001$) (Şekil 5). 24 saatlik ortalama kan basıncındaki 1 birimlik artış hızlı ilerleme riskini 1.33 kat artırmaktadır. Aynı şekilde gündüz ölçümlerindeki ortalama kan basınçlarındaki 1 birimlik artış da ilerleme riskini 1.49 kat artırmaktadır. Gece kan basıncı ölçümlerindeki risk artış oranı 1.80 ile en belirgindir.

Hızlı ilerleyen grupta TLR-2 196-174del ekspresyon düzeyi 1.29 olup yavaş ilerleyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$). Bu ekspresyon düzeyindeki 1 birimlik artış hızlı ilerleme riskini 1.20 kat artırmaktadır. Her iki grupta da TLR-4 Asp299Gly polimorfizmi izlenmemektedir. Ancak TLR-4 Asp299Gly ekspresyon düzeyi hızlı ilerleyen grupta 2.25 olup anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p < 0.001$). Bu ekspresyon düzeyindeki 1 birimlik artış hızlı ilerleme riskini 1.12 kat artırmaktadır.



Şekil 6. Hızlı ve yavaş ilerleyen ODPKBH olan grupların 24 saatlik, gece ve gündüz ortalama arteriyel kan basınçları

5. TARTIŞMA

ODPKBH son dönem böbrek hastalığının %5-10'undan sorumlu olan kalıtsal, ilerleyici, sistemik hastalıklardan birisidir. Dünya üzerinde 12.5 milyondan fazla ODPKB hastası bulunmaktadır. 400 ile 1000 canlı doğumda 1 görülme oranı ile en sık görülen kalıtsal böbrek hastalığıdır (1-2). Erkek ve kadınlarda benzer sıklıkta görülür. SDBY'nin sıklık bakımından 4. sıradaki nedenidir (3).

ODPKBH'da GFH azalmaya başladıktan sonra verilen tedaviler destek tedavisi ile sınırlı kalmaktadır. Oysa GFH düşmeye başlamadan önce böbrek tübül epitelinde önemli inflamatuvar ve fibrotik değişiklikler meydana gelmektedir. Bu ilerleyici hastalığın seyrinde hücre çoğalması, sıvı sekresyonu, apoptoz ve hücre dışı matriksin rolü üzerine sayısız çalışma varken; hala ODPKBH'nın tedavisi için potansiyel tedavi seçenekleri teorik aşamada kalmış olup pratikte bu tedavi seçenekleri önemli heterojenite göstermektedir. Son zamanlarda erken evre polikistik böbrek hastalarında sistemik inflamasyonun belirgin olduğu görülmüştür. İnflamasyonun hem kardiyovasküler hastalık hem de böbrek fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (8,9,118,119). Sistemik ve lokal immun cevap aktivasyonunun böbrek fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir, fakat aktivasyon mekanizmaları tam olarak anlaşılammıştır (10). Diğer taraftan, kronik böbrek hastalığında inflamasyonun oluştuğu ve bunun KBH'nın progresyonunda önemli rol oynadığı tespit edilmiştir (13,14). Bu iki yönlü inflamasyon sürecinin önlenmesi, hastalığın progresyonunu yavaşlatmak için ODPKB hastalarında önemli olabileceği düşünülmektedir.

Literatürde; KBH ile inflamasyon ilişkisini açıklayan, glomerülonefrit, renal greft reddi gibi böbrek patolojilerinde TLR'lerin rolünü ele alan çalışmalar olmasına rağmen; ODPKBH'nın seyrinde TLR gen polimorfizmi ve ekspresyonlarının potansiyel rolünü ele alan çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda ise TLR-2 ve TLR-4 ekspresyonları belirlenmiş ve TLR-2 196-174del ekspresyon düzeyi anlamlı olarak ODPKBH olan grupta daha fazla bulunmuştur. Ayrıca TLR-4Asp299Gly ekspresyon düzeyleri de ODPKBH olan hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Son zamanlarda ODPKBH ile ilgili yapılan çalışmalar; sitokinler, biyobelirteçler, reseptörler ve moleküller de dahil olmak üzere inflamasyon ve bağışıklık sisteminin potansiyel rolleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Grantham ve arkadaşlarının 1997 yılında yayınlanan çalışmasında ODPKB hastalarında interstisyel inflamasyonun, renal disfonksiyonda oynadığı önemli rolden bahsedilmektedir (13). Son zamanlarda yazarlar ODPKBH'nın progresyonu ile doğal bağışıklık sistemi arasında güçlü bir ilişki olduğunu belirlemişlerdir. 2008 yılında Mrug ve arkadaşlarının polikistik böbrek hastalığı olan 461 tane fare içerisinde en şiddetli etkilenen 7 farede doğal bağışıklık sisteminin komponenti olan; komplemanın klasik, alternatif ve lektin yolağından aktive olmasını kodlayan genlerin daha fazla ifade edildiği bulunmuştur. Aktive olan doğal bağışıklık sisteminin etkisi ile bu farelerde inflamasyon belirteçlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Böylece doğal bağışıklık sisteminin, ODPKBH'nın hızlı ilerlemesinde merkezi bir rol oynadığı ve bu yolakların hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilecek yeni tedavi yaklaşımlarının araştırılması gerektiği üzerinde durulmuştur (14). 2010 yılında Zhou ve arkadaşlarının hem fareler üzerinde yaptığı hem de aynı belirteçleri ODPKB hastaları üzerinde korele ettiği bir çalışmada; polikistik fare böbreklerinde CD14 mRNA ekspresyonu ve ODPKB hastalarında üriner CD14 seviyeleri çalışılmıştır. Buna göre renal tübül hücrelerin artmış immünolojik aktivitesini yansıtan; aktif makrofajların doğrulanmış belirteci olan artmış CD14 seviyeleri ile böbrek boyutları arasında güçlü pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Dahası böbrek tübül epitel hücrelerinden ifade edilen CD14'ün; inflamatuvar hücre infiltrasyonundan önce ODPKBH'da TLR-4 aktivasyonuna neden olduğu düşünülmektedir. Bu artan CD14 seviyelerinin hastalığın progresyonunun öngürücüsü olduğu ortaya koyulmuştur (15). ODPKBH patogeneğinde bağışıklığın özgül rolü immün süpresif ilaçların sitogenez inhibisyon etkisi tarafından da desteklenmektedir. İlk

olarak 1995 yılında şiddetli polikistik böbrek hastalığına sahip fare ve sıçanlarda metilprednizolon, renal büyüme hızını, böbrek fonksiyonlarının bozulma hızını ve renal interstisyel fibrozisi azalttığı sonucuna varılmıştır (22). 2001 yılında Dell ve arkadaşlarının yine fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada Transkripsiyonel Büyüme Faktörü- Alfa (TGF- α) için reseptör olan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör (EGFR) blokajının otozomal resesif böbrek hastalığının fare modelinde hastalık ilerlemesini önemli ölçüde yavaşlattığı gösterilmiştir (97). Benzer şekilde 2015 yılında sıçanlar üzerinde Rawichandran ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mTOR yolağının sirolimus ile inhibisyonu sonucu kistik ve non kistik tübüllerde proliferasyon hızı azalmış, böbrek büyümesi ve sitogenez inhibe olmuş böylece böbrek fonksiyon kaybı önemli ölçüde azalmıştır (20). Bu sonuçlar ODPKB hastalarının klinik seyrinde TLR'nin umut verici rolü olabileceğini desteklemektedir.

Vücudumuz, patojen ilişkili moleküler kalıplar (PAMP) adı verilen korunmuş moleküllerin tanınması yolu ile patojenleri tespit etmeye yönelik mekanizmalar geliştirmiştir. Bu moleküllerin TLR gibi kalıp tanıma reseptörlerine (PRR) bağlanması bağışıklık sisteminin aktivitesini tetikler (120). Ancak bu teori güçlü bağışıklık tepkilerinin, iskemik doku yaralanmaları, doku nakli, otoimmün hastalıklar, tümörler ve ODPKBH da olduğu gibi steril koşullarda neden ortaya çıktığını açıklayamamaktadır. PAMP konseptine simetrik olarak, hasar gören dokuların bağışıklık sistemini aktive eden hücre içi molekülleri serbest bıraktığı (hasara bağlı moleküler kalıplar: DAMP'ler) varsayımıyla "Tehlike Teorisi" ni önerilmiştir (121). İlk olarak HMGB1 ve ürik asit kristalleri DAMP olarak kabul edilmiş ve ozamandan bu yana ATP, ısı şok protein 90 (HSP90) gibi bir çok DAMP ve reseptörü bulunmuş ve hem normal fizyolojideki hem de patolojik durumlardaki rolleri kısmen anlaşılmıştır (122). DAMP'ler hücre içindeyken fizyolojik, günlük işlerini yapan moleküllerdir. Bağışıklık sistemi için görünmezlerdir. Hücre dışına çıktıkları zaman hücre hasarını bildiren bir role sahip olurlar ve bağışıklık sistemini aktive ederler. DAMP'lerin başlangıçta sadece nekrotik hücrelerden salgılandığı düşünülüyordu ancak zamanla DAMP'lerin stress altında olan canlı hücrelerden de salgılanabildiği gösterilmiştir. Aktive olan DAMP'ler:

- İnflamasyonu tetiklerler ve oluşan hasarı durdurabilmek için doğal bağışıklık sistemini etkinleştirirler.

- Tehlike mesajını diğer hücelere iletirler.
- Adaptif bağışıklığı belirleyen hücre arası iletişime katılarak immünolojik hafizayı oluşturmaya yardım ederler.
- Doku onarımında aktif rol alırlar (123).

DAMP'lerin bağlandığı reseptörler içinde en çok araştırılanlardan biri TLR ailesidir. TLR'ler patojenle ilişkili moleküler cevabın tanınmasında rol oynarlar. Lökositlerin ve intrinsek böbrek hücrelerin aktivasyonunu teşvik ederler. Ayrıca, tübuler epitel hücrelerinde gösterilen TLR-1,2,3,4 ve 6 ekspresyonları, tübulointerstisyel hasarda oluşan bağışıklık sisteminin aktivasyonunda bu TLR'in katkısı olduğunu düşündürmektedir. TLR-9'un humoral ve hücrel immun sistem üzerine olan yanıtları düzenleyerek antijen bağımlı immun kompleks glomerülonefriti ve lupus nefritinde yer aldığı gösterilmiştir. Buna ek olarak, dolaşımdaki bağışıklık hücrelerinin TLR bağımlı aktivasyonu, doğrudan ya da dolaylı olarak böbrek hasarına katkı sağlayan sitokin üretimine yol açabilir (10). Son zamanlarda, akut böbrek yetmezliği, böbrek nakli reddi, sepsis kaynaklı böbrek yetmezliği, glomerulonefrit ve idrar yolu enfeksiyonu da dahil olmak üzere böbrek hastalıklarında TLR'lerin rolü araştırılmıştır (10,18).

2014 yılında Xi ve arkadaşları böbrek yaşlanma mekanizmasında; TLR sisteminin rolünü ve TLR'ler tarafından aktive edilen inflamasyon yanıtlarını fareler üzerinde sistematik olarak araştırmıştır. Elde edilen sonuçlara göre böbrek yaşlanma sürecinde TLR 1, 2, 3, 4, 5 ve 11'in ekspresyon seviyelerinin ve proinflamatuvar sitokinlerin belirgin olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak ODPKBH ve TLR'lerin arasındaki ilişki açıklığa kavuşmamıştır. Bu çalışmamızda; ODPKBH'nın ilerlemesinde TLR'lerin rolü değerlendirilmiştir. Buna göre farklı evrelerde böbrek yetmezliği olan ODPKBH'na sahip kişilerde, hızlı ilerleyen grupta TLR'lerin ekspresyonu, hem yavaş ilerleyen grup hem de kontrol gruplarına göre daha fazla bulundu. Bu sonuçlar TLR bağımlı inflamasyonun ODPKBH'nın ilerlemesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız son zamanlarda önerilen "inflamasyon ODPKBH'nın ilerleme patogenezinde etkindir" hipotezini desteklemektedir ve TLR'ler hastalığın ilerlemesinde bir etken olabilir (8,13).

Hipertansiyon, ODPKBH'nın sık görülen erken bir belirtisidir ve böbrek fonksiyonu bozulmadan önce hastaların yaklaşık %60'ında görülür. Hipertansiyon glomerüler

filtrasyonda düşüş ve kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkili olup ODPKBH'da tedavi edilebilir en önemli değişkendir (79). 198 ODPKB hastasını içeren bir kesitsel çalışmada hipertansiyon ve GFR'deki azalma arasındaki güçlü ilişki gösterilmiştir (124). 506 ODPKB hastasına ilişkin 1997 yılında Johnson ve arkadaşlarının yaptığı bir sağkalım analizinde 35 yaş altında hipertansiyon tanısı alan hastalar, 35 yaşına kadar normotansif olan hastalara oranla 14 yıl daha önce (51 vs 65 yaş) SDBY'ne ilerlediği sonucuna varılmıştır (67). Ayrıca, 100 ay takipli 323 ODPKB hastasını içeren prospektif çalışmada hipertansiyonun ODPKB hastalarında SDBY'ne ilerleme için en önemli tedavi edilebilir bağımsız risk faktörü olduğu ortaya koyulmuştur (66). Bizim çalışmamızda artmış kan basıncının bu yıkıcı hastalığın hızlı ilerlemesiyle pozitif korelasyon göstermesi literatur ile benzedir. Çalışmamız artmış ortalama arteriyel kan basıncının da hızlı ilerleme ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

2013 yılında Helal ve arkadaşlarının yaptığı 685 erişkin ODPKB hastasını içeren retrospektif bir çalışmada yüksek serum ürik asit seviyelerinin; cinsiyet, vücut kütle indeksi ve renal fonksiyondan bağımsız olarak ODPKBH'nda erken başlangıçlı hipertansiyon ve artmış renal volüm ile ilişkili bulunmuştur (125). Bizim çalışmamızda da serum ürik asit seviyesinin ODPKBH'nın hızlı ilerlemesinde bağımsız tahmini değer olduğu görülmüştür. Bu bulgu, kronik böbrek hastalığı gelişmesi ve ilerlemesinde ürik asitin rolünün belirlendiği diğer popülasyon çalışmaları ile benzer bulunmuştur.

6. SONUÇLAR

ODPKB hastalarında toll benzeri reseptör gen ekspresyonunun böbrek fonksiyon testleri üzerine olan etkisinin değerlendirildiği bu çalışmada aşağıda belirtilen sonuçlar elde edilmiştir.

1. 24 saatlik ayaktan kan basıncı monitörizasyonu ile ölçülen ortalama arteriyel kan basıncı değerleri ODPKBH olan grupta, kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur.
2. Hızlı ilerleyen grupta 24 saatlik ortalama arteriyel kan basınçları, yavaş ilerleyen gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
3. TLR-2 196-174del ve TLR-4Asp299Gly ekspresyon düzeyi ODPKBH olan grupta kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur.
4. Hızlı ilerleyen grupta TLR-2 196-174del ekspresyon düzeyi ve TLR-4 Asp299Gly ekspresyon düzeyi yavaş ilerleyen gruba göre belirgin yüksek olduğu yüksek olduğu görülmüştür.
5. Hızlı ilerleyen grupta çalışma sonunda eGFR'deki düşüşün daha fazla olduğu görülmüştür.
6. Hızlı ilerleyen ODPKBH olan grupta proteinüri düzeyi, CRP düzeyi ve ürik asit düzeyi yavaş ilerleyen ODPKBH olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.
7. Bu çalışma TLR ve ODPKB hastalığının klinik seyri arasındaki ilişkiyi göstermiştir. TLR2 ve TLR-4 gen ekspresyonu çalışma grubumuzda hızlı ilerleme ile ilişkili bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 1993;329:332-42.
2. Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2008;359:1477-85.
3. Ecker T, Fich-Brosnahan GM, Schrier RW. PolycysticKidneyDisease. In: Schrier RW, EdDisease of the kidney and uriner tract. Philedelphia Williams and Wilkins, 2007; 502-39.
4. Ecker T, Schrier RW. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease: Early occurrence and uniqueaspects. *J AmSocNephrol* 2001;12:194-200.
5. Gabow PA, Chapman AB, Johnson AM et al. Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *KidneyInt* 1990; 38:1177- 1180.
6. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *KidneyInt* 1992;41:1311-1319.
7. Fick GM, Johnson AM, Hammond WS, Gabow PA. Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J AmSocNephrol* 1995;5:2048-2056.
8. Menon V, Rudym D, Chandra P et al. Inflammation,oxidative stress, and insulin resistance in polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:7-13.
9. Kocyigit I, Kaya MG, Orselik O et al. Early arterial stiffness and inflammatory bio-markers in normotensive polycystic kidney disease patient. *Am J Nephrol.* 2012;36:11-8
10. Anders HJ, Banas B, Schlöndorff D. Signaling danger: toll-like receptors and their potential roles in kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:854-67.
11. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I. The progression of renal disease. *N Engl J Med.* 1988;23;318:1657-66.
12. Cachofeiro V, Goicochea M, de Vinuesa SG et al. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl.* 2008;111:S4-9.

13. Grantham JJ. Mechanisms of progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 1997;63:S93-7.
14. Mrug M, Zhou J, Woo Y et al. Guay-Woodford LM. Overexpression of innate immune response genes in a model of recessive polycystic kidney disease. *Kidney Int.*2008;73:63-76.
15. Zhou J, Ouyang X, Cui X et al. Renal CD14 expression correlates with the progression of cystic kidney disease. *Kidney Int.* 2010;78:550-60.
16. Lin M, Yiu WH, Wu HJ et al. Toll-like receptor 4 promotes tubular inflammation in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012 ;23:86-102.
17. Patole PS, Pawar RD, Lech M et al. Expression and regulation of Toll-like receptors in lupus-like immune complex glomerulonephritis of MRL-Fas(lpr) mice. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:3062-73.
18. Leemans JC, Kors L, Anders HJ, Florquin S. Pattern recognition receptors and the inflammasome in kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10:398-414.
19. Yiu WH, Lin M, Tang SC. Toll-like receptor activation: from renal inflammation to fibrosis. *Kidney Int Suppl* 2014;4:20-25.
20. Ravichandran K, Zafar I, Ozkok A, Edelstein CL. An mTOR kinase inhibitor slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:45-53
21. Chapter 2: Definition, identification, and prediction of CKD progression. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3:63-72 kaynak düzelt
22. Gattone VH 2nd, Cowley BD Jr, Barash BD et al. Methylprednisolone retards the progression of inherited polycystic kidney disease in rodents. *Am J Kidney Dis.* 1995;25:302-13
23. Feehally J, Floege J, Johnson R. J, Autosomal dominant polycystic kidney disease Comprehensive. *Clinical Nephrology.* 3rd Edition. P:505-517
24. Igarashi P, Somlo S, Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Sep;13(9):2384-98.

25. Brenner MB. Cystic disease of the kidney. Brenner&Rector's "The Kidney" 8th edition volume 2;p.1428-1443
26. Braun WE. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Emerging concepts of pathogenesis and new treatments. Cleveland clinic journal of medicine. February 2009;vol.76;2:97-104
27. Türk Nefroloji Derneği. Türk Nefroloji Derneği böbrek kayıt sistemi verileri. 2015.
28. The American PKD1 Consortium. Analysis of the genomic sequence for the autosomal polycystic kidney disease gene. Mol Genet 1995; 4:575-8.
29. Parfrey PS, Bear JC, Morgan J, et al. The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. N Eng J Med. 1990;323:1085
30. The International Polycystic Kidney Disease Consortium. Polycystic kidney disease: the complete structure of the PKD1 gene and its protein. Cell. 1995;81:289
31. Gallagher AR, Germino GG, Somlo S. Molecular advances in autosomal dominant polycystic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2010;17:118-130.
32. Peters DJ, Spruit L, Saris JJ, et al. Chromosome 4 localization of a second gene for autosomal dominant polycystic kidney disease. Nat Genet. 1993;5:359-362.
33. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. Science. 1996;272:1339-134
34. Newby LJ, Streets AJ, Zhao Y, et al. Identification, characterization and localization of a novel kidney polycystin-1-polycystin-2 complex. J Biol Chem 2002; 277: 20763-73
35. Wilson PD. Polycystic kidney disease. NEJM 2004;350:15
36. Kim DY, Park JH. Genetic Mechanisms of ADPKD. Adv Exp Med Biol. 2016;933:13-22
37. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. Lancet. 2007;369:1287-301.

38. Kimberling WJ, Kumar S, Gabow PA et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Localization of the second gene to chromosome 4q13-23. *Genomics* 1993; 18:467-472.
39. Hayashi TM, Reynolds T, Wu DM, et al. Characterization of the exon structure of the polycystic kidney disease 2 gene (PKD2). *Genomics* 1997; 44:131-136.
40. Daoust MC, Reynolds DM, Bichet DG, Somlo S. Evidence for a third genetic locus for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Genomics* 1995; 25: 733-6.
41. Hateboer N, Van Dijk MA, Bogdanova N, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet* 1999; 353: 103-7.
42. Nadasdy T, Laszik Z, Lajoie G, et al. Proliferative activity of cyst epithelium in human renal cystic diseases. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1462-8.
43. Igarashi P, Somlo S. Genetics and a pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2384-98.
44. Du J, Wilson PD. Abnormal polarization of EGF receptors and autocrine stimulation of cyst epithelial growth in human ADPKD. *Am J Physiol* 1995; 269: 487-95
45. Germino GG, Chapman AB. Autosomal dominant polycystic kidney diseases. In: Scriver CS, Beaudet AL, Sly WS, (eds). *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease* 8th edition. MacGraw-Hill, New York 2001:5467-89.
46. Richards WG, Sweeney WE, Yoder BK, et al. Epidermal growth factor receptor activity mediates renal cyst formation in polycystic kidney disease. *J Clin Invest* 1998; 101: 939-39.
47. Woo D. Apoptosis and loss of renal tissue in polycystic kidney diseases. *N Engl Med* 1995; 333: 18-25.
48. Tianjun Guan, Qing Gao, Ping Chen. Effects of polycystin-1 N-terminal fragment fusion protein on the proliferation and apoptosis of rat mesangial cells. *Mol Med Rep.* 2014 Sep;10(3):1626-34.doi:10.3892/mmr.2014.2354

49. Patricia D. Wilson, Ph.D, et al. Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2004; 350:151-64.
50. Mei C, Mao Z, Shen X. et al. Role of keratinocyte growth factor in the pathogenesis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Nov;20(11):2368-75.
51. Grantham, J.J. Polycystic kidney disease: Neoplasm in disguise. *Am J Kidney Dis* XV, 110-116 (1990)
52. Qian Q, Harris PC, Torres VE. Treatment prospects for autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2001; 59: 2005-22.
53. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol*.2009;20:205-12
54. Mezane MA, Fishman EK, Goldman SM, Friedman AC, Siegelman SS. Computed tomography of high density renal cysts in adult polycystic kidney disease. *J Comput Asist Tomogr* 1986;10:767-70.
55. Chapman AB, Guay-Woodford M, Grantham JJ. Renal structure in early autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney Int* 2003;64:1035.
56. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. More than a renal disease. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 403-13.
57. Gabow PA, Bennet WM. Renal manifestations: Complication management and long-term outcome of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Semin Nephrol* 1991; 11: 643-52.
58. Gibson P, Watson ML. Cyst infection in polycystic kidney disease a clinical challenge. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2455-7.
59. Bajwa ZH, Gupta S, Warfield CA, Steinman TI. Pain management in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2001; 60: 1631-44.

60. Qian Q, Li A, King BF et al. Clinical profile of autosomal dominant polycystic liver disease. *Hepatology*. 2003;37:164-71.
61. Dedi R, Bhandari S, Turney JH, Brownjohn AM, Eardley I. Lesson of the week: Causes of haematuria in adult polycystic kidney disease. *BMJ*. 2001;323:386-7.
62. Torres VE, Wilson DM, Hattery RR, et al. Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 1993;22:513-519.
63. Ng CS, Yost A, Strem SB. Nephrolithiasis associated with autosomal dominant polycystic kidney disease: contemporary urological management. *J Urol*. 2000;163:726-9.
64. Idrizi A, Barbullushi M, Koroshi A, Dibra M, Bolleku E, Bajrami V, Xhaferri X, Thereska N. Urinary tract infections in polycystic kidney disease. *Med Arh*. 2011;65(4):213-5
65. Ivy DD, Shaffer EM, Johnson AM et al. Cardiovascular abnormalities in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995.5:2032-2036.
66. Ozkok A, Akpınar TS, Tufan F, 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;17:345-51.
67. 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;8:1560-567.
68. Schrier RW, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA, et al. Predictors of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:2399-418.
69. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16:14–26.
70. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of

Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–219.

71. World Health Organization. A global brief on Hypertension. Silent killer, global public health crisis. World Health Day 2013, March 25, 2015.
72. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 2005;23:1817–23.
73. Arici M, Turgan C, Altun B, et al. Hypertension incidence in Turkey (HinT): a population-based study. *J Hypertens* 2010;28:240–4.
74. Graham PC, Lindop GB. The anatomy of the renin-secreting cell in adult polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1988;33:1084
75. Giusti R, Neri M, Angelini D, et al. Plasma concentration of endothelin and arterial pressure in patients with ADPKD. *Contrib Nephrol* 115: 119-121,1995.
76. Ecker T, Schrier RW. Cardiovascular abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5:221-8.
77. Wang D, Iversen J, Strandgaard S. Endothelium-dependent relaxation of small resistance vessels is impaired in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:13716.
78. Schrier RW. Renal Volume, Renin-Angiotensin-Aldosterone System, Hypertension, and Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2009. 20: 1888–1893.
79. Loghman-Adham M, Soto CE, Inagami T, Cassis L. The intrarenal renin-angiotensin system in autosomal dominant kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004, 287: F775–F788.
80. Rohrwasser A, Morgan T, Dillon HF, et al. Elements of a paracrine tubular renin-angiotensin system along the entire nephron. *Hypertension* 1999;34: 1265–1274.
81. Leyssac PP. Changes in single nephron renin release are mediated by tubular fluid flow rate. *Kidney Int* 1986;30: 332–339.

82. Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y, et al. polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nat Genet* 2003;33:129-137.
83. Lam SY and Leung PS. Chronic hypoxia activates a local angiotensin generating system in rat carotid body. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 203: 147–153.
84. Kagami S, Border WA, Miller DE, Noble NA. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1994; 93: 2431–2437.
85. Ruiz-Ortega M, Egido J. Angiotensin II modulates cell growth-related events and synthesis of matrix proteins in renal interstitial fibroblasts. *Kidney Int* 1997; 52: 1497–1510.
86. National Kidney Foundation. K/DOQI kidney disease outcome quality initiative. *Am J Kidney Dis.* 2013; 3:1-150
87. NICE National Institute for Health and Care excellence, Chronic kidney disease: Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care, NICE clinical guideline 2014; 182.
88. Fine LG, Bandyopadhyay D, Norman JT. Is there a common mechanism for the progression of different types of renal diseases other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia *Kidney Int Suppl.* 2000; 75: S22–6.
89. Burns WC, Thomas MC. Angiotensin II and its role in tubular epithelial to mesenchymal transition associated with chronic kidney disease. *Cells Tissues Organs.* 2011; 193: 74–84.
90. Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990; 38:384-94.
91. D'Amico G, Ferrario F, Rastaldi MP. Tubulointerstitial damage in glomerular diseases: it's role in progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:124-32.
92. Jaradat MI, Molitoris BA. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2002;22(6):459-73.

93. Fourtounas C, Panteris V, Valis D. Survival after end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 660
94. Gabow PA, Kaehny WD. The clinical utility of renal concentrating capacity in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1989; 35: 675-80
95. Schrier RW, McFann K, Johnson AM. Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003;63:67
96. Polverini PJ, Cotran PS, Gimbrone MA Jr, Unanue ER. Activated macrophages induce vascular proliferation. *Nature*. 1977; 269 (5631): 804-6.
97. Dell KM, Nemo R, Sweeney WE Jr, Levin JI, Frost P, Avner ED. A novel inhibitor of tumor necrosis factor-alpha converting enzyme ameliorates polycystic kidney disease. *Kidney Int*.2001;60:1240-8.
98. Eleftheriadis T, Pissas G, Liakopoulos V, Stefanidis I, Lawson BR. Toll-like receptors and their role in renal pathologies. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2012;11:464-77.
99. Hashimoto C, Hudson KL, Anderson KV. The Toll gene of *Drosophila*, required for dorsal-ventral embryonic polarity, appears to encode a transmembrane protein. *Cell* 1988;52:269-279.
100. Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart J-M, Hoffmann JA. The dorsoventral regulatory gene cassette *spatzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 1996;86:973-983.
101. Taguchi T, Mitcham JL, Dower SK, Sims JE, Testa JR. Chromosomal Localization of TIL, a Gene Encoding a Protein Related to the *Drosophila* Transmembrane Receptor Toll, to Human Chromosome 4p14. *Genomics*. 1996;15;32(3):486-488.
102. Du X, Poltorak A, Wei Y, Beutler B. Three novel mammalian toll-like receptors: gene structure, expression, and evolution. *Eur Cytokine Netw*. 2000 Sep; 11(3):362-71.
103. Gay NJ, Keith FJ. *Drosophila* Toll and IL-1 receptor. *Nature* 1991 May 30;351 (6325):355-6.

104. C.A. Janeway Jr., R. Medzhitov, Innate immune recognition, *Annu. Rev.Immunol* 2002;20: 197–216.
105. S. Akira, S. Uematsu, O. Takeuchi, Pathogen recognition and innate immunity, *Cell* 2006;124: 783–801.
106. R. Medzhitov, Recognition of microorganisms and activation of the immune response, *Nature* 2007;449: 819–826.
107. B.A. Beutler, TLRs and innate immunity, *Blood* 2009;113: 1399–1407
108. Lafferty EI, Qureshi ST, Schnare M. The role of toll-like receptors in acute and chronic lung inflammation. *J Inflamm (Lond)* 2010 Nov 25;7.
109. Underhill DM, Ozinsky A. Toll-like receptors: key mediators of microbe detection. *Curr Opin Immunol* 2002; 14: 103-10.
110. Cario E. Bacterial interactions with cells of the intestinal mucosa: Toll-like receptors and NOD2. *Gut* 2005;54: 1182-93.
111. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010; Mar. 19;140(6):805-20
112. Arancibia SA, Beltrán CJ, Aguirre IM, et al. Toll-like Receptors are Key Participants in Innate Immune Responses. *Biol Res*. 2007;40: 97-112.
113. Hermoso MA, Matsuguchi T, Smoak K, Cidlowski JA. Glucocorticoids and tumor necrosis factor alpha cooperatively regulate toll- like receptor 2 gene expression. *Mol Cell Biol* 2004: 24: 4743-56.
114. Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med*. 2009 Jan;37(1):291-304.
115. Metzhitov R, Janeway C Jr. Innate Immunity. *N Engl J Med* 2000;343: 338-44.
116. Xi Y, Shao F, Bai XY, Cai G, Lv Y, Chen X. Changes in the expression of the Toll-like receptor system in the aging rat kidneys. *PLoS One*. 2014;8;9:e96351.
117. Gregory B. Vanden Heuvel. CD14: a candidate biomarker for the prognosis of polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2010;78:537-8.
118. Norman J. Fibrosis and progression of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812:1327-36

119. Swenson-Fields KI, Vivian CJ, Salah SM, Peda JD, Davis BM, van Rooijen N, Wallace DP, Fields TA. Macrophages promote polycystic kidney disease progression. *Kidney Int.* 2013;83:855-64.
120. Janeway CA Jr. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1989;54 Pt 1:1-13
121. Matzinger P. Tolerance, danger and extended family. *Annu Rev Immunol.* 1994;12:991-1045
122. Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature.* 2002 Jul 11;418(6894):191-5.
123. Vénéreau E, Ceriotti C, Bianchi ME. DAMPs from Cell Death to New Life. *Front Immunol.* 2015; 6:1-11.
124. Augustyniak-Bartosik H, Krajewska M, Weyde W, Mazanowska O, Rurek M, Klinger M: The phenotypic characteristics of adult polycystic kidney disease have greater impact on the course of progressive disease than the type of mutation of the polycystin 1 gene. *Adv Clin Exp Med* 2008; 17: 155–9.
125. Helal I, McFann K, Reed B, Yan XD, Schrier RW, Fick-Brosnahan GM. Serum uric acid, kidney volume and progression in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:380-5.

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. İlknur UZUN'a ait "Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalarında Toll Benzeri Reseptör Gen Ekspresyonunun Böbrek Fonksiyon Testleri Üzerine Olan Etkisinin Değerlendirilmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 09/10/2017

İmza:

Başkan : Doç. Dr. İsmail KOÇYİĞİT

Üye :

Prof. Dr. Bülent GÖZ
İç Hastalıkları
Diyadin Bilim Dalı
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastane Eri

Üye :

Doç. Dr. Özkan GİNGÖR