

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI OTOZOMAL DOMİNANT VE OTOZOMAL
RESESİF POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIKLARININ
GENETİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Özüm TUTAL
UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır

ANKARA

2021

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI OTOZOMAL DOMİNANT VE OTOZOMAL
RESESİF POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIKLARININ
GENETİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Özüm TUTAL
UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Fatih Özaltın

ANKARA
2021

TEŞEKKÜR

Tezimin oluşması ve yürütülmesi sürecinde her aşamada bilgi ve deneyimlerini sunan, bilimsel katkıları ile yol gösterici olan başta tez danışmanım Prof. Dr. Fatih Özeltin'a, Çocuk Nefroloji Bölümü öğretim üyeleri Prof. Dr. Rezan Topaloğlu'na, Prof. Dr. Ali Düzova'ya, Doç. Dr. Bora Gülhan'a ve Çocuk Nefroloji ünitesi Nefrogenetik Laboratuvarı çalışanlarına,

Tezin hazırlanmasında istatistik bilgi ve tecrübelerinden sıkça faydalandığım Prof. Dr. Mutlu Hayran'a,

Yetkin ve donanımlı bir çocuk hekimi olma yolunda bilgi birikimleri ve akademik tecrübeleri ile yolumuza ışık tutan başta Prof. Dr. Elif Nursel Özmert olmak üzere Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışıp emek verdiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma, uzmanlara ve diğer sağlık çalışanlarına,

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, her zaman desteklerini yanımda hissettiğim çok sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

Destegini hiçbir zaman esirgemeyen ve tezimin hazırlanış sürecinde çok önemli katkıları olan sevgili eşim Anıl Doğukan Tatal'a

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından TTU-2019-17817 nolu Tıpta Uzmanlık Tez Projesi kapsamında desteklenmiştir.

Dr. Özüm TUTAL

ÖZET

Tutal, Ö, Çocukluk Çağı Otozomal Dominant ve Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalıklarının Klinik ve Genetik Özelliklerinin Araştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2021. Kistik böbrek hastalıkları, klinik ve genetik olarak oldukça heterojen hastalıklardır. Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ORPBH) *PKHD1* genindeki mutasyonların sonucu olarak genellikle intrauterin veya doğumdan sonra tanı alır. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) da genellikle *PKD1* veya *PKD2*'deki mutasyonlarla ilişkili, en yaygın görülen kalıtsal böbrek hastalığıdır. Bu çalışmada, ORPBH ve ODPBH'nin klinik ve genetik özelliklerini araştırmayı amaçladık. Bu çalışmaya yedi pediatrik nefroloji merkezinden, tanısı genetik olarak doğrulanmış, ORPBH (10 kız, 11 erkek) ve ODPBH (28 kadın, 20 erkek) olan toplam 69 çocuk dahil edildi. Demografik özellikler, aile öyküsü, başvuru anındaki ve bir yıllık takiplerinde klinik ve laboratuvar bulguları toplandı. ORPBH hastaları için tanı anındaki ortalama yaş 10.5 (IQR; 0.75-58.5) aydı. Ebeveynler arasında akrabalık 11 hastada (%52,4) mevcuttu. Tanı anında 14 (%66,7) hastada tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) <90 ml/dk/1.73 m² idi. Ortalama takip süresi 4,1 ± 3,7 yıldır. Son ziyarette ortalama eGFR değeri 74 (IQR; 43-126) ml/dk/1.73 m² saptandı. Toplam altı hastaya (%28,6) renal replasman tedavisi (RRT) uygulandı, bunların üçü bebeklik döneminde öldü ve ikisi takip sırasında böbrek nakli oldu. Diğer bir hasta için ise nakil hazırlıkları yapılmaktadır. Tüm hastalarda biallelik *PKHD1* mutasyonu vardı. ODPBH hastaları için ortalama tanı yaşı 5.5 ± 4.6 yıldır. Tanı anında 11 (%22,9) hastada eGFR <90 ml/dk/1.73m² idi. Ortalama takip süresi 2,6 ± 2,1 yıldır. Son ziyarette ortalama eGFR değeri 114 (IQR; 98-135) ml/dk/1.73 m² idi. Sadece bir hastaya böbrek nakli yapıldı. Toplam 42 hastada (%87,5) *PKD1* mutasyonu varken, 6 hastada (%12,5) *PKD2* mutasyonu vardı. Büyüme geriliği, tanı anındaki hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığına (KBH) ilerleme oranı, bi-allelilik *PKHD1* mutasyonu olan hastalarda heterozigot *PKD1* veya *PKD2* mutasyonu olan hastalara göre daha yüksekti (sırasıyla p <0.001, p <0.001 ve p = 0.001). Renal sağkalım analizinde, mutasyon tipi, başvuru sırasındaki büyüme geriliği, malnütrisyon ve ultrasonografide (USG) artmış renal ekojenite KBH'ye ilerleme için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

Anahtar Kelimeler: KBH, ODPBH, ORPBH, PKD1, PKD2, PKHD1

Destekleyen kuruluşlar: Hacettepe Üniversitesi BAP, Proje no: TTU-2019-17817

ABSTRACT

Tutal, O, Clinical and Mutational Spectrum of Children with Autosomal Recessive and Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis of Pediatrics, 2021. Cystic kidney diseases are a heterogeneous group of chronic renal disease. Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) is generally diagnosed *in utero* or at birth due to mutations in *PKHD1* gene. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common inherited kidney disease commonly associated with mutations in *PKD1* or *PKD2*. In this study, we aimed to investigate clinical and genetic features of ARPKD and ADPKD in a group of Turkish patients. A total of 69 children with genetically confirmed ARPKD (10 females, 11 males) or ADPKD (28 females, 20 males) from seven pediatric nephrology centers were included in this study. Demographic features, family history, clinical and laboratory findings at presentation and during 12 months intervals were collected. For ARPKD patients, the median age at diagnosis was 10,5 (IQR; 0,75-58,5) months. Consanguinity between parents was present in 11 patients (52,4%). At the time of diagnosis, 14 (66,7%) patients had eGFR<90 ml/min/1.73 m². Mean duration of follow-up was 4,1±3,7 years. At the last visit, median eGFR was 74 (IQR; 43-126) ml/min/1.73m². A total of 6 patients (28,6%) underwent a renal replacement therapy (RRT), three of them died in infancy and two of them had renal transplantation during follow up. Preparations for renal transplantation are made for the other patient. All patients had bi-allelic *PKHD1* mutation. For ADPKD patients, the mean age at diagnosis was 5,5±4,6 years. At the time of diagnosis 11 (22,9%) patients had eGFR<90 ml/min/1.73m². Mean duration of follow-up was 2,6±2,1 years. At the last visit, median eGFR was 114 (IQR; 98-135) ml/min/1.73m². Only one patient underwent a renal transplantation. A total of 42 patients (87,5%) had a heterozygous *PKD1* mutation while 6 (12,5%) had a heterozygous *PKD2* mutation. The rate of growth retardation, hypertension at diagnosis and progression to chronic kidney disease (CKD) were higher in patients with bi-allelic *PKHD1* mutation than the patients with heterozygous *PKD1* or *PKD2* mutation ($p < 0.001$, $p < 0.001$ and $p = 0.001$, respectively). In renal survival analysis, mutation type, growth retardation and malnutrition at presentation, increased renal echogenicity in ultrasonography were found as independent risk factors for progression to CKD.

Key Words: ADPKD, ARPKD, CKD, PKD1, PKD2, PKHD1

Supported by: Hacettepe University Scientific Research Projects, Project number TTU-2019-17817

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı (ORPBH).....	5
2.1.1. Klinik bulgular	6
2.1.2. Tanı.....	8
2.1.3. Genetik.....	10
2.1.4. Tedavi ve Prognoz.....	14
2.2. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı (ODPBH).....	16
2.2.1. Klinik Bulgular.....	17
2.2.2. Tanı.....	20
2.2.3. Genetik.....	21
2.2.4. Tedavi ve Prognoz.....	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	26
4. BULGULAR.....	28
4.1. ORPBH Hastalarının Tanımlayıcı Özellikleri.....	28
4.2. ODPBH Hastalarının Tanımlayıcı Özellikleri	33
4.3. ODPBH ve ORPBH Hastalarının Klinik Veriler Üzerinden Karşılaştırılması	38
4.4. Renal Sağkalım Analizleri ve Genotip Fenotip İlişkisi	42
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇLAR.....	67
KAYNAKLAR.....	69
EK-1	
EK-2	

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABY	: Akut böbrek yetmezliği
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ARB	: Anjiyotensin II reseptör inhibitörü
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BUN	: Kan üre azotu
eGFR	: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
ERCP	: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi
IQR	: Interquartile range
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KF	: Kistik fibrozis
MR	: Manyetik rezonans
ODPBH	: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı
ORPBH	: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı
PBH	: Polikistik böbrek hastalığı
PC1	: Polikistin-1
PC2	: Polikistin-2
RAAS	: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
RRT	: Renal replasman tedavisi
RS	: Renal sağkalım
SDBH	: Son dönem böbrek hastalığı
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VUR	: Vezikoüreteral reflü

ŞEKİLLER

Şekil 2-1 Primer Siliya Bazal Cisimcik Yapısı.....	13
Şekil 2-2 PC1, PC2, Fibrocystin ve DZIP1L'nin yapısı.....	22
Şekil 4-1 Mutasyon Türlerine Göre Hastaların İzlem Süresi Boyunca RS (eGFR<90 ml/dk/1.73 m ²).....	42
Şekil 4-2 ORPBH Hastalarında Cinsiyet, Tanı Anında Hipertansiyon, Büyüme Geriliği, Malnütrisyon, USG'de Renal Ekojenite Bulgusu ve Mutasyon Fonksiyonuna Göre RS Eğrileri	45
Şekil 4-3 ODPBH Hastalarında Tanı Yaşı, Tanı Anında Hipertansiyon, Büyüme Geriliği, Malnütrisyon ve USG'de Renal Ekojeniteye Göre RS Eğrileri	48

TABLÖLAR

Tablo 2-1 Siliya ve Böbrek Kistleri ile İlişkili Hastalıklar	3
Tablo 4-1 ORPBH Hastalarının Özellikleri	31
Tablo 4-2 Yaş Grupları ile Tanı Anı ve İzlem Sonundaki Klinik ve Laboratuvar Bulguların Karşılaştırılması	33
Tablo 4-3 ODPBH Hastalarının Özellikleri	35
Tablo 4-4 Yaş Grupları ile Klinik ve Laboratuvar Değerler ile Hastaların İzlem Sürelerinin Karşılaştırılması.....	38
Tablo 4-5 Mutasyon Türlerine Göre Demografik Bilgiler.....	39
Tablo 4-6 ORPBH ve ODPBH Hasta Gruplarının Klinik, Laboratuvar ve USG Bulguları	41
Tablo 4-7 Mutasyon Türü, Tanı, Cinsiyet ve Bazı Klinik Özelliklere Göre 3 Yıllık ve 6 Yıllık RS ve Karşılaştırılması.....	43
Tablo 4-8 ORPBH Hastalarının Demografik, Klinik ve Genetik Faktörlere Göre 3 ve 6 Yıllık RS ve Karşılaştırılması.....	46
Tablo 4-9 PKHD1 Mutasyonu Olan Hastalarda Mutasyonun İşlevi ve Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması	47
Tablo 4-10 ODPBH Hastalarının Demografik ve Klinik Faktörlere Göre 3 ve 6 Yıllık RS ve Karşılaştırılması	49
Tablo 4-11 PKD1 Mutasyonu Olan Hastalarda Mutasyonun İşlevi ve Klinik ve Laboratuvar Bulguların Karşılaştırılması	50

1. GİRİŞ

Polikistik böbrek hastalıkları her iki böbrekte yaygın kist gelişimi ile karakterize kalıtsal bir grup hastalıktır. Hastalık kalıtım tipine göre iki forma ayrılmaktadır. Bunlar otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ORPBH) ve otozomal dominant polikistik böbrek hastalığıdır (ODPBH). ODPBH'ye neden olan genetik mutasyonlar, polikistin 1 (PC1) proteinini kodlayan *PKD1* ve polikistin 2 (PC2) proteinini kodlayan *PKD2* genleri üzerindedir. ORPBH'ye ise “fibrocystin/polyductin” proteinini kodlayan *PKHD1* genindeki mutasyonlar neden olmaktadır (1).

Her iki hastalık da klinik ve genetik olarak oldukça heterojen hastalıklardır. Hastalık prognozunun en önemli belirleyicileri polikistik böbrek hastalığının tipi ve hastalardaki mutasyonun tipidir. Mutasyon analizi ile klinik belirti olmadan erken dönemde hastalığın tespit edilmesi gelecekte hastalığın geliştirebileceği komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. Türkiye’de polikistik böbrek hastalığı tanısı almış çok sayıda hasta olmasına rağmen hastaların kayıt altına alınarak sistematik olarak incelendiği çalışma bulunmamaktadır. Bu tez çalışmasında Türkiye’deki birçok çocuk nefroloji merkezinden Hacettepe Üniversitesi Nefrogenetik Laboratuvarı’na mutasyon analizi için kanları gönderilen ve *PKD1*, *PKD2* ya da *PKHD1* genlerinde mutasyon saptanmış hastalar yer almaktadır. Bu hastaların periyodik aralıklarla yapılmış olan klinik ve laboratuvar takipleri ilgili merkezlerden elde edilmiş, bunların detaylı istatistiksel analizleri yapılmış, hastalıkla prognozunu belirleyecek prediktif değeri olabilecek faktörler aranmış ve genotip-fenotip ilişkileri araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Polikistik böbrek hastalıkları (PBH) klinik ve genetik olarak heterojen bir gruptur. Bulguları geniş yelpazede değişir. Belirtilerin başlangıcı intraüterin hayattan yetişkinliğe kadar değişen zamanlarda kendini gösterebilir. Bu grupta yer alan en önemli hastalıklar ise otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ORPBH) ve otozomal dominant polikistik böbrek hastalığıdır (ODPBH). Bunların dışında kistik böbrek hastalığı, sendromik siliyopatilerin ortak bir özelliğidir (Tablo 2-1). Son yıllarda, PBH'nin patolojik temeline ilişkin bilgilerimiz önemli ölçüde artmıştır. PBH ile ilişkili proteinlerin, epitelin farklı bölgelerinde yer alan multimerik komplekslerde birlikte lokalize olduğu gösterilmiştir. Ultrastrüktürel analizler, bu proteinlerin primer siliyumda lokalize olduğunu ortaya koymuştur ve primer siliyer fonksiyon bozukluğunun kistik böbrek hastalığının altında yatan temel neden olduğunu göstermiştir (2). PBH üzerinde yapılan çalışmalar, siliyopatilerin büyük bir bölümünün patogenezi hakkında fikir vermiştir. Çoğu siliyopatide böbrek kisti varlığı saptanmakla beraber, siliyopatilerin ayırt edici özelliği olarak renal kistojenik bir bileşene sahip olduğu gerçeği daha belirgin hale gelmiştir (3). Genel olarak, PBH ve siliyopatiler, son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan tüm hastaların önemli bir bölümünü oluşturur. Bu hastalarda kistik böbrek değişikliklerine ek olarak, sıklıkla böbrek dışı belirtiler de bulunur (4).

Böbreklerinde kist saptanan çocuklar için, altta yatan genetik bozukluğun belirlenmesi dikkatli bir klinik çalışma gerektirir. Doğru bir tanı, hastaların klinik yönetimi ve ailelere verilecek genetik danışmanlık için son derece önemlidir. Hastanın aile öyküsü, böbrek morfolojisi, kist yeri ve klinik fenotip ile ilgili bilgiler de sınıflandırma sürecinde yer alır (5).

Tablo 2-1 Siliya ve Böbrek Kistleri ile İlişkili Hastalıklar

Hastalık	İlgili gen	Böbrek ilişkili bulgular	Böbrek dışı bulgular
ODPBH (OMIM #173900, #613095)	PKD1, PKD2	Böbrek kisti oluşumu	Karaciğerde kist, intrakraniyal anevrizma, kalp yetmezliği
ORPBH (OMIM #263200)	PKHD1	Böbrek kisti oluşumu	Konjenital hepatik fibrozis, portal hipertansiyon, pulmoner hipoplazi, büyüme geriliği, dismorfik bulgular
Meckel-Gruber sendromu (OMIM #249000, #607361, #603194, #617562, #615397, #611134, #611561, #612284, #267010, #613885, #614209, #614175)	MKS1, TMEM67, TMEM216, TMEM107, TMEM231, CEP290/NPHP6, NPHP8/RPGRIP1L, CC2D2A, NPHP3, TCTN2, B9D1, B9D2	Böbrek kisti oluşumu	Posterior fossa anomalileri, karaciğerde kistler, hepatik fibrozis, mikrosefali, anensefali, yarı damak, yarı dudak, pulmoner hipoplazi, retinal kolobom
Nefronofitizis (OMIM #256100, #604387, #602088, #606966, #611498, #613824, #613550, #613820, #614377, #614844, #614845, #615382, #615862, #616217, #617271)	NPHP1, NPHP3, NPHP2 (INVS), NPHP4, NPHP5/IQCB1, NPHP6/CEP290, NPHP7/GLIS2, NPHP8/RPGRIP1L, NPHP9/NEK8, TMEM67/MKS3, TTC21B/JBTS11, WDR19, ZNF423, CEP164, ANKS6, CEP83, DCDC2, MAPKBP1	Renal fibrozis ve kist oluşumu	Büyüme geriliği, kronik demir tedavisine dirençli anemi
Joubert sendromu (OMIM #213300, #608091, #608629, #609583, #610188, #610688, #611560, #612291, #300804, #614424, #614464, #614465, #614815, #614844, #614970, #615636, #615665, #616654, #617120, #617121, #617562, #614175, #618161)	INPP5E, TMEM216, AHI1, NPHP1, NPHP6/CEP290, TMEM67/MKS3, RPGRIP1L/NPHP8, ARL13B, OFD1, TMEM237, CEP41, TMEM138, TCTN3, ZNF423, TMEM231, CSPP1, PDE6D, TCTN2, B9D1, MKS1,	Böbrek kisti oluşumu	Serebellar ve beyin sapı malformasyonu, hipotoni, gelişim geriliği, takipne-apne epizotları, retinal distrofi, kolobom, oksipital ensefalosel, hepatik fibrozis, polidaktili, oral hamartomlar ve endokrin bozukluklar

TMEM107, B9D2, ARL3			
Oro-fasio-dijital sendrom tip I (OMIM #311200)	OFD1	Kistik böbrek hastalığı	İntraserebral kist, korpus kallosum agenezi, serebellar agenezi, lobule dil, dilde nodul, yarık damak, diş anomalileri, parmak anomalileri
Kranioektodermal displazi (OMIM #218330, #613610, #614099, #614378)	IFT122, WDR35, IFT43, WDR19/IFT144	Böbrek yetmezliği	Dar göğüs kafesi, ekstremitelerde proksimal kısalık, brakidaktili, ektodermal bozukluklar, eklem laksitesi, büyüme geriliği, karakteristik yüz görünümü
Bardet-Biedl sendromu (OMIM #209900, #615981, #600151, #615982, #615983, #605231, #615984, #615987, #615988, #615989, #615991, #615990, #615993, #615994, #615995, #617119)	BBS1, BBS2, ARL6, BBS4, BBS5, BBS6/MKKS, BBS7, BBS8, BBS9, BBS10, TRIM32, BBS12, CCDC28B, CEP290/NPHP6, TMEM67/MKS3, MKS1, SDCCAG8, LZTFL1, BBIP1, IFT27, IFT74	Çocuklarda kronik böbrek yetmezliği	Retinal distrofi, strabismus, katarakt, obezite, polidaktili, işitme kaybı, hipogonadotropik hipogonadizm, genitoüriner malformasyon, gelişme geriliği
Senior-Loken sendromu (OMIM #266900, #606996, #609254, #610189, #613615, #616307, #616629)	NPHP1, NPHP4, IQCB1, CEP290, SDCCAG8, WDR19/IFT144, TRAF3IP1	Juvenil nefronofitizi s, böbrek kisti	Retinitis pigmentosa
Alström sendromu (OMIM #203800)	ALMS1	Böbrek yetmezliği	Görme bozukluğu, işitme bozukluğu, kardiyomiopati, obezite, insülin direnci, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, endokrin ve ürolojik bozukluklar
Renal hücreli karsinom (OMIM #144700)	VHL, NPHP4, NPHP9/NEK8, TTBK2	Kist ve kanser	
Von Hippel-Lindau hastalığı (OMIM #193300)	VHL	Kist ve kanser	SSS hemanjioblastomları, retinal kapiller hemanjioblastom, Feokromasitoma, pankreasın seröz kistadenomları ve nöroendokrin tümörleri

Kaynak: Adamiok-Ostrowska A, Piekietko-Witkowska A. Ciliary Genes in Renal Cystic Diseases. Cells. 2020 Apr 8;9(4):907 (6).

2.1. Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı (ORPBH)

ORPBH, özellikle böbreklerin ve karaciğerin etkilendiği, yaşamı tehdit eden erken başlangıçlı ve ciddi bir konjenital bir hastalıktır. Konjenital hepatorenal fibrokistik sendrom grubuna ait olup çocuklarda böbrek ve karaciğer ile ilişkili morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Böbrek toplayıcı tübüllerinin obstrüktif olmayan fuziform dilatasyonu ve karaciğerde konjenital hepatik fibrozis ile sonuçlanan duktal gelişim malformasyonu ile karakterizedir (7).

Beyaz ırkta yaklaşık 20.000 canlı doğumdan 1'inde görülür. Bazı popülasyonlarda yaklaşık 1:70'lik bir taşıyıcılık oranı mevcuttur (5). Yayınlanmış çalışmaların hasta kohortlarındaki farklılıklar (postmortem tanı alan vakalardan, orta derece etkilenmiş böbrek hastalığı olan hastalara kadar değişen geniş yelpazede olması) ve ciddi şekilde etkilenmiş bazı bebeklerin kesin bir tanı almadan perinatal dönemde ölmelerinden dolayı kesin bir insidans verilememektedir. Otozomal resesif kalıtmı beklenildiği gibi her iki cinsiyet eşit derecede etkilenir ve her gebelikte tekrarlama riski %25'tir. Heterozigot taşıyıcılar herhangi bir hastalık belirtisi göstermez, ancak polikistik karaciğer hastalığı için artmış bir riske sahip olabilir (2).

Ciddi derecede etkilenen bebeklerde genellikle bu tanıdan antenatal ultrasonografilerde (USG) genişlemiş, ekojenik böbrekler ve oligohidramniyoz bulgularının varlığı ile şüphelenilir. Ağır etkilenmiş bebekler, pulmoner hipoplazi ile büyük ve fonksiyon görmeyen böbrekler nedeniyle erken mortalite ile sonuçlanabilen postnatal solunumsal ve renal komplikasyonlar gösterebilirler. Bu nedenle hayatın ilk dönemlerinden itibaren birçok branşın müdahil olmasını gerektiren bir ekip çalışmasına ihtiyaç duyulur. Bu kadar ağır bir klinik tablo nedeniyle bu bebeklerde genetik tanının konması sonraki gebelikler ve genetik danışma verilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Hastalığın klinik yönetimi geleneksel olarak pediatrik nefrologların alanı olsa da perinatal dönemden yetişkinliğe kadar ideal olarak perinatologlar, neonatologlar, nefrologlar, hepatologlar, genetik ve psikiyatri uzmanlarından oluşan multidisipliner ekip tarafından yönetilmelidir (4).

2.1.1. Klinik bulgular

ODPBH ile karşılaştırıldığında, ORPBH’de klinik bulgular tipik olarak çok erken dönemde ortaya çıkar ve daha ağırdır. Vakaların çoğu gebeliğin geç döneminde veya doğumda tespit edilir. Etkilenmiş bir fetüs; büyük böbrekler, pulmoner hipoplazi, karakteristik yüz görünümü ve ekstremitte anomalileri olan bir "Potter" fenomeni sergiler (8).

Etkilenen yenidoğanların yaklaşık %30-50’si pulmoner hipoplazi ve renomegaliye ikincil torasik bası nedeniyle, kısa süre içerisinde solunum yetmezliğinden kaybedilir (2). Bununla birlikte, klinik spektrum genellikle tahmin edilenden daha değişkendir. Vakaların çoğunda doğumda veya gebeliğin sonlarında tanıdan şüpheleniliyor olmasına rağmen, ORPBH olan ve sadece orta derecede etkilenmiş olduğu bildirilen bazı erişkin vakalar da vardır (9).

En çok etkilenen organlar böbrekler (polikistik böbrekler) ve karaciğerdir (konjenital hepatik fibrozis). Ek olarak, diğer bazı ekstrarenal belirtiler (pulmoner hipoplazi, portal hipertansiyon ve komplikasyonları, splenomegali, dismorfik bulgular) de görülebilir. ORPBH’de organ tutulumunun değişkenliği henüz tam olarak anlaşılmamıştır. *PKHD1* genindeki farklı mutasyon kombinasyonlarının varlığı ve bunun sonucunda fibrocystin/polyductin protein yapısındaki değişikliklerin fenotipik varyasyonu en azından kısmen açıklayabileceği öne sürülmüştür. Etkilenen kardeşler arasındaki aile içi klinik varyasyonlar nedeniyle sonuçta ortaya çıkan ORPBH fenotiplerinin sadece *PKHD1* genotipine dayanarak da açıklanamayacağı kabul edilmiş ve doğrulanmıştır. Fenotipler, mutasyon kombinasyonlarına veya hastalığı değiştiren (modifiye eden) genlere, epigenetik faktörlere, hormonal etkilere ve çevresel etkilere bağlı olarak ortaya çıkabilir (2).

Böbrek tutulumu genellikle yenidoğan döneminde bilateral büyük flank kitleleri (nefromegali) olarak karşımıza çıkar. Renal toplayıcı kanallarda ektatik kistler ve böbreklerde belirgin büyüme; hipertansiyona ve ilerleyici böbrek yetmezliğine yol açabilir. İdrar çıkışı genellikle azalmaz; renal konsantrasyon defekti nedeniyle poliüri ve polidipsi mevcuttur. Bununla birlikte hayatın ilk haftasında oligüri ve belirgin akut böbrek yetmezliği (ABY) de görülebilmektedir. Hiponatremi genellikle yenidoğan döneminde mevcuttur, ancak genellikle böbrek yetmezliği yoksa düzelir. Böbrek

fonksiyonları genellikle bozulmuştur. Zamanla böbrek fonksiyonlarında görülebilen düzelme, yaşamın ilk üç yılı boyunca normal böbrek gelişiminin progresyonu ile mümkün olabilir. Çoğu zaman şiddetli olan hipertansiyon, yaşamın ilk birkaç haftasında görülür, ancak gelişimsel maturasyon ile zamanla iyileşebilir (8).

Karaciğerdeki biliyer disgeneziye yol açan progresif periportal konjenital hepatik fibrozis; portal hipertansiyon, splenomegali, hipersplenizm, özofagus veya mide varisleri, hemoroid, protein kaybettiren enteropati ve gastrointestinal kanama ile sonuçlanabilir. ORPBH hastalarının %30'undan fazlasında konjenital hepatik fibroze ek olarak intrahepatik safra kanallarının nonobstruktif dilatasyonu (Caroli sendromu) ve ortak safra kanalında dilatasyon görülür. Ortaya çıkan anormal hepatobiliyer drenaj; asendan kolanjit ve sepsis riskine neden olur. Kolestaz, yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E ve K) emilim bozukluğuna yol açabilir. Ayrıca biliyer hücrelerinin anormal çoğalmasının ileri yaşta karaciğerin benign veya malign tümörlerine, özellikle kolanjiokarsinoma yol açtığı bildirilmiştir (10). Hastalığa yakalanan bireylerin yaklaşık %70'i progresif periportal fibrozis nedeniyle portal hipertansiyon geliştirir. Bu hastalarda meydana gelen portal hipertansiyonun bir komplikasyonu olarak özofagus varislerinden kanama, hastalığın morbidite ve mortalitesine önemli katkı sağlar (8, 9). Portal hipertansiyonun yönetimi ileride özofagus varislerine endoskopik bant ligasyonu veya portosistemik şanti gerektirebilir. Ağır portal hipertansiyon veya ağır kombine böbrek ve hepatobiliyer hastalık vakalarında, sırasıyla karaciğer veya kombine karaciğer böbrek nakli uygulanabilir bir seçenek haline gelmiştir (11).

ORPBH olan bazı hastalarda hepatosplenomegali saptanabilir, bu bulgu genellikle rastlantısal veya görüntüleme esnasında saptanır. Bu hastalar genellikle böbrek tutulumu hafif olan hastalardır. Yapılan bazı çalışmalar, splenomegalinin biliyer disfonksiyonun erken dönem göstergesi olabileceği vurgulamıştır (12).

ORPBH'de akciğer tutulumu, genellikle yenidoğan döneminde oligohidramniyozla beraber olan pulmoner hipoplazi şeklinde görülür. Yenidoğan döneminde morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Çok büyümüş böbrekler de ayrıca diyafragma hareketini sınırlandırarak hipoventilasyon ve solunum sıkıntısına neden olabilir. Üçüncü trimesterde ORPBH ile oligohidramniyoz veya anhidramniyozlu yenidoğanların küçük bir kısmında hafif bir akciğer hastalığı olabilir. Bunun nedeni belirsizdir, ancak bazı yayınlarda böbrekte üretilen ve akciğer gelişimi

için kritik olan büyüme faktörlerinin intrauterin aşırı yapımının, akciğer gelişimi üzerinde henüz açıklanamayan olumlu bir etkiye sahip olabileceği ileri sürülmektedir (10).

Oligohidramnion ile ilişkili düşük yerleşimli kulaklar, mikrognati, basık burun, intrauterin yanlış konumlanmaya bağlı bazı ekstremitte bozuklukları ve büyüme geriliği gibi dismorfik özellikler de mevcut olabilir (8).

ODPBH'de sıklıkla bildirilen serebral anevrizma, daha önceden ORPBH olan iki yetişkin ve bir çocukta bildirilmiş olsa da bu rastlantısal bir bulgu olarak kabul edilmiştir ve ORPBH için bir ekstrarenal bulgu olarak kabul edilmemiştir (2, 13).

ORPBH'li birçok yenidoğanda görülen riskler, böbrek fonksiyon bozukluğu, hipertansiyon ve karaciğer hastalığı ile bunlarla ilişkili tedaviler göz önüne alındığında, bu bireylerin nörokognitif fonksiyon bozukluğu açısından da ciddi risk altında olduğu ileri sürülmektedir. Hastalıkla ilgili klinik durumlar beyin gelişiminin kritik olduğu erken dönemlerde meydana gelirse nörokognitif işlev bozuklukları riski o ölçüde artar (14).

2.1.2. Tanı

Prenatal değerlendirmelerde ve yenidoğanda bilateral büyümüş ve ekojenitesi diffüz artmış böbrekler görüldüğünde ORPBH'den şüphelenilmelidir. Otuz iki ülkenin dahil olduğu bir çalışmada hayatının ilk bir ayında diyaliz yapılmış 264 yenidoğanın %13,2'sinde kistik böbrek hastalıkları; bunların %80'inde de ORPBH saptanmıştır (15). ORPBH için risk altındaki bireylerin (daha önce doğan hasta çocuk öyküsü) erken teşhisi ve yakın izlemi, gelecekteki yeni tedavilerden yararlanma ve gelişebilecek hastalık komplikasyonlarını erken yakalama veya önleme fırsatı sağlar (10).

Tanı genellikle klinik ve radyolojik bulgular ile konulur. Genetik analiz ile de kesinleştirilir. Tanı için kullanılan görüntüleme yöntemleri arasında USG, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulunur. USG, boyutları 1 ile 1,5 cm arasında değişen kistleri tespit edebilir; yaygın kullanılan ve ucuz bir görüntüleme yöntemidir. BT; 0,5 cm kadar düşük algılama sınırları ile USG'den daha hassastır. Ancak maliyeti ve radyasyon içermesi çocuklarda rutin teşhis çalışmaları

için kullanımını sınırlamaktadır. BT, USG görüntülemesinin şüpheli olduğu veya tümör olasılığı gibi daha karmaşık sorunlardan şüphelenildiği durumlarda kullanılabilir. MRG; USG veya BT'den daha duyarlıdır ve farklı alanlardaki hacim değişikliklerini (kistik, mikrokistik, normal parankim veya fibrozis) izlemek için en iyi görüntüleme yöntemi olabilir. Bu görüntüleme yöntemi, ORPBH böbreklerinde ve karaciğerlerindeki değişikliklerin doğal seyrinin incelenmesinde özellikle değerlidir. Daha da önemlisi, eğer bu tür değişiklikler standartlaştırılabilirse, MRG gelecekte hastalığı durdurmayı veya iyileştirmeyi amaçlayan tedavilerin etkinliğini değerlendirmek için invazif olmayan bir araç olabilir. USG'nin BT veya MRG ile karşılaştırıldığında sınırlı çözünürlüğüne rağmen, kullanım kolaylığı, yaygın olarak bulunması ve düşük maliyeti, ORPBH tanısında USG'yi en yaygın kullanılan görüntüleme tekniği yapmaktadır. ORPBH'nin tipik ultrasonografik görünümü; kortikomedüller ayrımının kaybolması ile birlikte büyük ekojenik böbreklerdir. ODPBH'nin bir özelliği olan makrokistler ORPBH'de genellikle doğumda bulunmazlar, ancak hastalık ilerledikçe görülmesi nadir değildir (8, 10).

ORPBH için kesin tanı kriterleri henüz belirlenmemiştir. Bununla birlikte, Zerres ve arkadaşları tarafından önerilen ve daha sonra düzenlenen kriterler, pediatrik nefrologlar tarafından en yaygın kullanılan kriterlerdir (16). Bu kriterler aşağıda belirtildiği gibidir:

Zayıf kortikomedüller ayrımının eşlik ettiği büyük ekojenik böbrekler ve aşağıdakilerden biri veya daha fazlası:

- a) Her iki ebeveynde de USG ile renal kist yokluğu, özellikle 40 yaş üzerinde ise,
- b) Klinik, laboratuvar veya radyografik olarak konjenital hepatik fibrozis kanıtı,
- c) Karakteristik hepatik duktal gelişim anormallikleri,
- d) Daha önce patolojik açıdan etkilenmiş veya hastalığı kanıtlanmış kardeş olması,
- e) Otozomal resesif kalıtımı destekleyen ebeveynler arasında akrabalık olması

Yukarıda belirtildiği gibi, renal USG, daha sonra belirtileri ortaya çıkan çocuklarda daha az tanı koydurucu olabilir. Daha ileri yaşta başvuran çocuklar ve ergenlerde, hepatik anormallikler sıklıkla öne çıkan özelliktir. Karaciğerdeki diğer

USG bulguları arasında hepatomegali, artmış ekojenite, periferik portal venlerin zayıf görüntülenmesi ve splenomegali bulunur. Tersine dönmüş venöz akış Doppler USG çalışmasıyla görüntülenebilir ve splenomegali ile ilişkili olduğunda, portal hipertansiyonu ve dolayısıyla ORPBH'yi düşündürür. Karaciğerin sol yan segmentinin büyümesi de nadiren gözlenir. MRG veya endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) ile incelendiğinde hastalarda intrahepatik biliyer duktal dilatasyon (Caroli hastalığı) saptanabilir (10).

Renal biyopsi, ORPBH'nin izole fuziform toplayıcı kanal kistlerini ODPBH'nin heterojen kistik nefron tutulumundan açıkça ayırt etmesine rağmen, genellikle ORPBH için klasik kriterleri karşılayan ve/veya genetik testi olan hastalar için endike değildir. Seçilmiş vakalarda karaciğer biyopsisi hastalığın durumu ile ilgili ek bilgi sağlayabilir (10, 17).

ORPBH'de mutasyon analizleri ile genetik tanı %85 oranında konulabilir. Fakat buna rağmen tanı genellikle görüntüleme çalışmalarına, tam bir aile öyküsüne, klinik bulgulara ve nadiren biyopsi bulgularına dayanır. Genetik tanı, nispeten pahalı bir yaklaşımdır (10).

2.1.3. Genetik

İlk kez 1990'ların ortalarında ORPBH gen lokusu kromozom 6p21.1-p12 bölgesine haritalanmıştır ve haplotip analizleri ile hasta bireylerde genetik tanı doğrulanabilmiş ve prenatal tanı yapılabilmiştir (7). Bundan 12 yıl sonra 2002 yılında, *PKHD1* geni, ORPBH'de hastalığa neden olan ana gen olarak tanımlanmıştır (18).

PKHD1, insan genomunda hastalık yapan en büyük genler arasındadır, en az 470 kb'lik bir genomik segment üzerinde uzanır. *PKHD1* değişken transkriptler üreten karmaşık ve kapsamlı bir alternatif splicing düzenine maruz kalır. Ağırlıklı olarak böbrekte (çoğunlukla toplayıcı kanallar ve Henle kulbunun çıkan kalın kolunda), karaciğerde (safra kanalı epiteli) ve pankreasta ifade edilir. En uzun *PKHD1* transkripti, 4.074 amino asitlik bir proteini kodlayan 67 ekzon içerir (2, 19). Bu protein fibrokistin veya poliduktin olarak da adlandırılır. Öngörülen tam uzunluktaki bu protein, hücre dışı alanda yüksek düzeyde glikozile edilmiş amino terminali içeren bir sinyal peptidi, transmembran segmenti ve protein kinaz A fosforilasyon alanları içeren

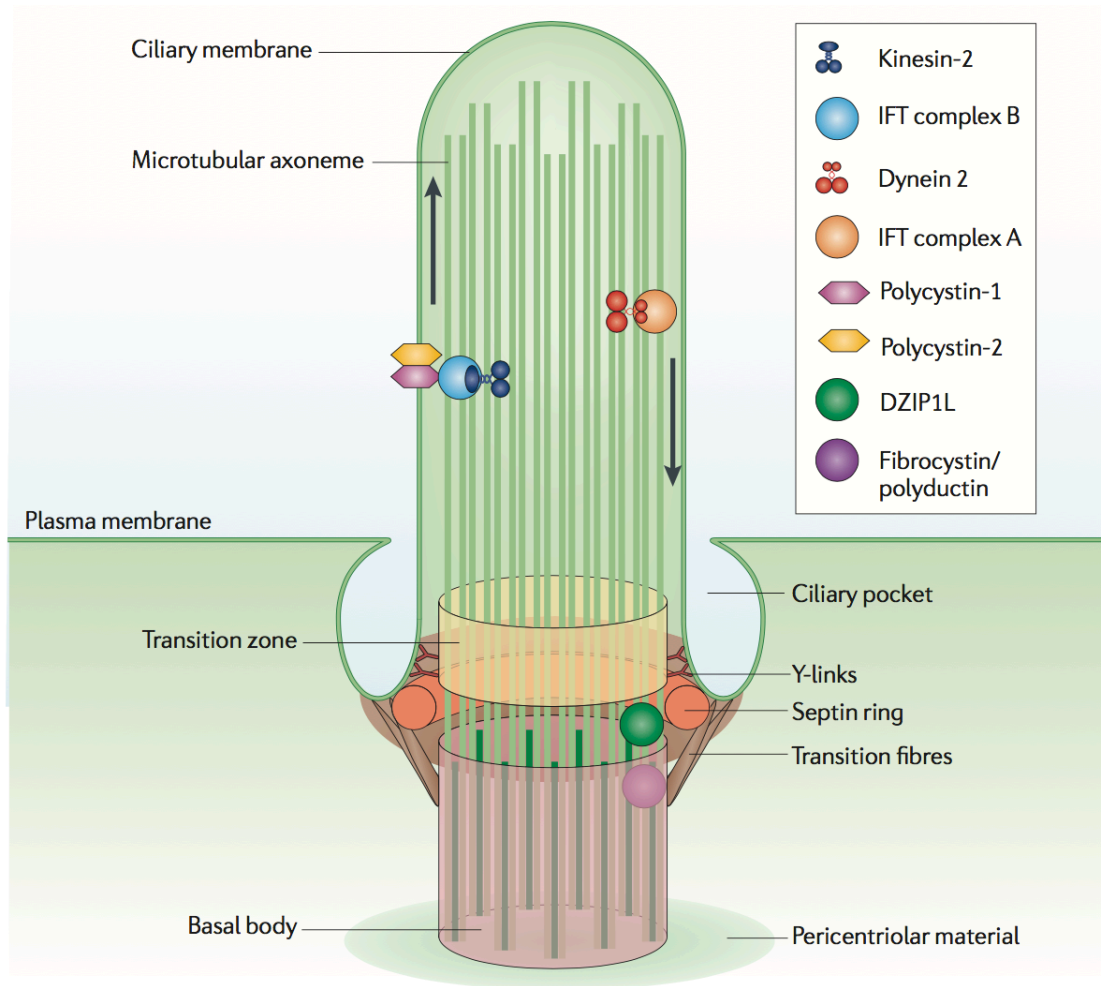
bir sitoplazmik C terminali ile yapı olarak tip 1 transmembran proteinini temsil eder. Fibrokistin, 18 aminoasitlik bir sitoplazmik kuyruk aracılığıyla siliyada hedef sinyallerine olanak sağladığı düşünülen siliyer membrana yerleşir. 3860 aminoasitlik hücre dışı kısmı, bazı hücre yüzeyi reseptörlerinde ve transkripsiyon faktörlerinde bulunanlara benzer IPT (Immunglobulin benzeri kıvrım, pleksinler ve transkripsiyon faktörleri) ve IPT benzeri sinyal alanları içerir (20). Bu proteinin siliyum, bazal cisimcik, apikal membran, endoplazmik retikulum, Golgi aparatı ve eksozomlarda lokalize olduğu bildirilmiştir (21) (Şekil 2-1). *PKHD1*'in yapısal özellikleri ve ORPBH hastalarında bulunan histopatolojik anormallikler, fibrokistin hücre-hücre adezyonu ve proliferasyonunun düzenlenmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. İlave olarak tahmin edilen fonksiyonel alanları, membran lokalizasyonu ve transmembran özellikleri, membrana bağlı bir reseptör olarak hareket edebileceğini de göstermektedir (2, 20).

Ebeveynler heterozigottur (taşıyıcı) ve klinik olarak sağlıklı bireylerdir. Etkilenmiş çocuk sahibi olma riski %25'tir ve etkilenmemiş çocuklar için de *PKHD1* geninde mutasyon taşıma riski %50'dir. ORPBH'de cinsiyet açısından farklılık yoktur ve tüm etnik gruplar eşit derecede etkilenir (1).

ORPBH mutasyonları, *PKHD1* geninin tüm uzunluğu boyunca tanımlanmıştır. Bugüne kadar, ORPBH mutasyon veri tabanında (<http://www.humgen.rwth-aachen.de>) 300'den fazla patojenik mutasyon tanımlanmıştır; bunların yaklaşık yarısı “missense” değişikliklerdir. Yapılan çalışmalarda en yaygın mutasyonun, tüm mutasyona uğramış allellerin yaklaşık %20'sini oluşturan ve 3. ekzonda saptanan c.107C.T (p.Thr36Met) olduğu saptanmıştır. ORPBH'de genotip-fenotip korelasyonlarını aydınlatmak için birçok çalışma yapılmıştır. *PKHD1* mutasyonlarının çeşitliliği göz önüne alındığında, çoğu hasta birleşik heterozigottur, yani 2 farklı mutant allel taşırlar. Bu nedenle, herhangi bir belirli mutant allelin işlevsel etkisinin ayırt edilmesi zor olabilir. Özellikle proteinde trunkasyona neden olan iki mutasyon taşıyan hastalar tipik olarak perinatal ölüme yol açan ciddi bir fenotipe sahiptir. Genel olarak, erken başlangıçlı şiddetli hastalığı olan hastalar için mutasyon tespit oranları daha yüksektir, çünkü tespit edilmesi daha kolay olan “trunke edici” mutasyonlara sahip olma olasılıkları daha yüksektir. Bununla birlikte tüm “missense” mutasyonların daha iyi seyir gösterdiğine dair bir veri de yoktur. Birtakım missense mutasyonlar,

“trunke” edici bir mutasyonla veya homozigot formda olduğunda ağır fenotiplere neden olabilmektedir. Çok sayıda varyasyon hastalıkla ilişkilendirilmiş olmasına rağmen birçok hastada yeni saptanan *PKHDI* varyantlarının yorumu klinikte zorluklara yol açabilir (7).

DZIPIL, primer siliya bazal cisimcik yapısında yer alan ve siliya içerisinde geçiş fonksiyonunda kritik bir role sahip bir moleküldür; nefronofitizis, Joubert sendromu ve Meckel-Gruber sendromu gibi siliyer hastalıklarla ilişkili bir dizi proteinler gibi polikistin-1 ve polikistin-2'nin siliyer trafiği için kritik öneme sahiptir (22). Bugüne kadar, *PKHDI*'in ORPBH ile ilişkili tek gen olduğu düşünülüyordu. Yakın zamanda yapılan birkaç çalışma, *DZIPIL*'nin ORPBH ile bağlantılı ikinci bir gen olabileceğini göstermektedir (23, 24). Başka bir çalışmada ise *DZIPIL*'nin ORPBH'ye neden olan ikinci gen olmaktan ziyade ORPBH benzeri hastalık ile ilişkisi ileri sürülmektedir. Fakat bunun kesin olarak kanıtlanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (22).



Şekil 2-1 Primer Siliya Bazal Cisimcik Yapısı

Kaynak: Hartung EA, Guay-Woodford LM. Polycystic kidney disease: DZIP1L defines a new functional zip code for autosomal recessive PKD. Nat Rev Nephrol. 2017 Sep;13(9):519-520. doi: 10.1038/nrneph.2017.102. Epub 2017 Jul 24. PMID: 28736432 (22).

Laboratuvarların çoğu, son araştırmalara benzer şekilde yaklaşık %80'lik beklenen mutasyon saptama oranları ile direkt olarak tüm kodlama bölgesinin doğrudan dizilimini sunar. Bununla birlikte, doğrudan sekanslama, tüm mutasyonları (örneğin, kodlanmayan ekzonlarda veya promoter veya düzenleyici bölgelerde olanlarda) saptayamaz. ORPBH için güçlü klinik ve/veya histopatolojik kanıtların olduğu vakalarda, tüm klinik spektrumdaki hastalar için yaklaşık %80-85'lik mutasyon saptama oranları gösterilmiştir. Çok sayıda fenokopi bozukluğu göz önüne alındığında, mevcut tek gen test metodolojileri kullanılarak *PKHD1*'in mutasyonel analizi, ORPBH benzeri fenotip ile başvuran bebekler ve çocuklar için birinci basamak

bir tanı yaklaşımı olarak düşünülmemektedir. Birden çok kistik böbrek hastalığı geninin aynı anda incelenmesine olanak tanıyan yeni nesil sekanslama yöntemleri, genetik tanı için giderek daha fazla kullanılabilir hale gelmiştir (4).

2.1.4. Tedavi ve Prognoz

Yenidoğan kritik bakımındaki gelişmeler, ORPBH'li yenidoğanların hayatta kalma oranlarında artışa neden olmuştur. Oligüri veya anürisi olan yenidoğanlar, yaşamın ilk günlerinde periton diyalizi gerektirebilir. Hangi ORPBH'li yenidoğanların yaşamı tehdit eden derecede pulmoner hipoplaziye sahip olacağını tahmin etmek şu anda mümkün değildir. Pulmoner hipoplaziye veya çok büyük böbrekler nedeniyle gelişen hipoventilasyonu tedavi etmek için mekanik ventilasyon gerekli olabilir. Aşırı derecede büyümüş böbrekler diyafragma hareketini engellediğinde ve/veya şiddetli beslenme intoleransına neden olduğunda, tek taraflı veya iki taraflı nefrektomiye gerekebilir (25). Deneyimler, tek taraflı nefrektominin sınırlı bir değere sahip olabileceğini düşündürmektedir; çünkü karşı taraftaki böbrekte genellikle tek taraflı nefrektomiye takiben belirgin büyüme görülmektedir (8, 10).

Önemli derecede böbrek yetmezliği olmasa bile ORPBH'li genç hastalar yakından izlenmelidir. Bu hastalarda böbrekte konsantrasyon bozukluğu, eşlik eden hastalıklarla birlikte önemli bir dehidratasyon riski yaratır. Nazogastrik veya gastrostomi tüpleri aracılığıyla ek beslemeler veya sıvı tedavisi gerekebilir. Şiddetli poliüridi hastalarda, tiyazid diüretikler distal nefronda solut ve su atılımını azaltmak için kullanılabilir. Metabolik asidozu olan hastalara, ek bikarbonat tedavisi verilmesi gerekebilir. ORPBH'li hastalarda %50'ye varan idrar yolu enfeksiyonu (İYE) riski oranları bildirilmiştir, kızlarda erkeklerden daha sık görülür. İYE teşhisi konulursa, veziköüreteral reflü (VUR), obstrüksiyon veya mesane disfonksiyonunu ekarte etmek için bir değerlendirme önerilir. ORPBH'li bebekler ve çocuklar, ilerleyici kronik böbrek hastalığı (KBH) ve sonuçları (büyüme geriliği, anemi, renal osteodistrofi ve kognitif bozukluklar) açısından risk altındadır; böbrek fonksiyonları azaldıkça bu riskler artar (1).

Sistemik hipertansiyon, morbiditenin bir başka önemli nedenidir ve hipertansiyon başlangıcını genellikle glomerüler filtrasyon hızında düşüş izler. Sıkı

kan basıncı kontrolünün diğer hastalıklarda KBH ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir; bu nedenle ORPBH'li çocuklar için de hedef kan basıncını 90 persentil altı olarak hedeflemek makul görünmektedir (7). Hipertansiyon genellikle anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerine veya anjiyotensin II reseptör blokörlerine (ARB) iyi yanıt verir ve bunlar ilk tercih edilen tedavilerdir. Hipertansiyon çoğu zaman birden çok antihipertansif ilaç gerektirecek kadar şiddetli olabilir (8).

Çoğu ORPBH olan hasta, SDBH'ye ilerler, ancak SDBH başlangıç yaşı oldukça değişkendir. Yenidoğan döneminde sağ kalanlardan oluşan geniş bir kohorttaki verilerde genel renal sağ kalım oranı 5 yaşında %86 iken ve 20 yaşında sağ kalım oranının %42'ye düştüğü görülmüştür. Bununla birlikte, SDBH'nin başlangıç yaşının, tanı yaşına da bağlı olduğu saptanmış (26). Bir diğer kohortta ise, perinatal dönemde başvuran hastaların %25'inin 11 yaşına kadar renal replasman tedavisi gerektirdiği bulunmuştur. Bunun tersine, perinatal dönemden sonra başvuranlar arasında ise, hastaların %25'inin renal replasman tedavisinin gerektiği yaş, 32 olarak saptanmıştır (27). Benzer şekilde, başka bir çalışmada, tanıdan 20 yıl sonra böbrek sağ kalım oranı, 1 yaşından önce teşhis konulan hastalarda %36 iken, 1-20 yaş civarında teşhis edilenlerde %80 bulunmuştur (28).

Belirgin KBH olan çocuklar, diyaliz ve böbrek nakli dahil olmak üzere pediatrik SDBH tedavisinin tüm modaliteleriyle tedavi edilmelidir. Bazı bebekler bilateral nefrektomi sonrası yenidoğan döneminde diyalize ihtiyaç duyar. Küçük bebeklerde hemodiyaliz teknik zorlukları göz önüne alındığında, genellikle periton diyalizi tercih edilir. Bununla birlikte, ARPKD'li bebeklerde periton diyalizi, nefrektomi sırasında peritoneal yapıda bozulmanın neden olduğu peritoneal sızıntı ve yetersiz beslenmeye bağlı zayıf yara iyileşmesi nedeniyle komplike hale gelebilir (7). Evre 3 veya daha ileri KBH olan çocuklarda anemi, demir takviyesi ve eritropoez uyarıcı ajanlarla (EPO) tedavi gerektirebilir (1).

ORPBH'li hastalarda duktal gelişim malformasyonu olarak adlandırılan gelişimsel biliyer defektler mevcuttur. Anormal intrahepatik safra kanalları giderek genişler ve bazen kistler geliştirir. Progresif portal sistem fibrozisi portal hipertansiyona, hipersplenizme ve varis ilişkili komplikasyonlara yol açabilir. Biliyer fonksiyon bozukluğu, beraberinde yağ ve yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E ve K vitaminleri) emilim bozukluğu ile asendan kolanjit riskini getirir. Ursodeoksikolik asit

tedavisi, safra asidi miktarını artırabilir ve/veya safra taşı oluşumunu azaltabilir. Şiddetli portal hipertansiyonu ve dalak disfonksiyonu olanlarda kapsüllü bakterilere karşı aşılama önerilir. Palivizumab (Respiratuar sinsityal virus monoklonal antikoru) kronik akciğer hastalığı ve/veya prematüre olan 24 aylıktan küçük çocuklar için önerilir. Asendan kolanjit gelişme riski yüksek olanlara antibiyotik profilaksisi önerilir (8). Sağ üst kadranda ağrısı, ateş varlığında özellikle kolanjit akla gelmeli ve uygun antibiyotik tedavisi ile agresif şekilde tedavi edilmelidir (1, 7).

Hastalığın prognozu oldukça heterojendir. Yenidoğan döneminde hayatta kalan bireylerin yaklaşık %50'si yaşamın ilk on yılı içinde SDBH'ye ilerler. Karaciğer hastalığı, ORPBH'nin değişmez bir özelliğidir ve bazı durumlarda, baskın bir klinik özellik olabilir. Tüm ORPBH olan yenidoğanlardan hayatta kalanların %40'ında ciddi ikili organ hastalığı olduğu tahmin edilmektedir, geri kalanı da şiddetli böbrek/hafif hepatobiliyer hastalık, hafif böbrek/ şiddetli hepatobiliyer hastalık ve hafif çift organ tutulumu olanlar olacak şekilde eşit dağılım gösterir. Yaşamın ilk yılında hayatta kalan hastaların 15 yıllık sağ kalımının %85'in üzerinde olduğu tahmin edilmektedir (29). Karaciğer transplantasyonundaki gelişmelerle birlikte, ikili böbrek/hepatobiliyer hastalığı olan çocuk grubu için yeni klinik yaklaşımları düşünmek uygundur. Daha önce küçük vaka serilerinde ORPBH'li bireylerde başarılı eş zamanlı karaciğer-böbrek transplantasyonu bildirilmiştir (30, 31).

2.2. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı (ODPBH)

ORPBH'den daha yaygın olan ODPBH, dünya çapında etkilenen 13 milyon kişiyle ve yaklaşık olarak 1:400- 1:1000 insidans ile yetişkinlerde son dönem böbrek yetmezliğinin %7-10'unu oluşturur (1). Tüm ırklar ve her iki cinsiyet eşit derecede etkilenmesine rağmen, renal fenotip erkeklerde daha şiddetli olabiliyorken, kadınlarda karaciğer bulguları daha şiddetli olabilir (10).

ODPBH, tipik olarak yetişkinliğe kadar ortaya çıkmayan klinik semptomlar nedeniyle "yetişkin" polikistik böbrek hastalığı olarak da adlandırılmıştır. Bireylerin yaklaşık %50'si 60 yaşına kadar son dönem böbrek yetmezliği geliştirir (1). Genellikle bilateral renal kistler, karaciğer kistleri ve intrakraniyal anevrizma riskinde artış ile karakterize, geç başlangıçlı bir multisistem hastalıktır. Diğer organlardaki belirtiler

şunları içerir: pankreas, seminal veziküller ve araknoid membranda kistler, aort kökünün dilatasyonu ve torasik aortun diseksiyonu, mitral kapak prolapsusu ve karın duvarı fıtıkları. Karaciğer kistlerinin prevalansı yaşla birlikte artar ve bazen klinik olarak önemli ciddi polikistik karaciğer hastalığı ile sonuçlanır. Genel olarak intrakraniyal anevrizmaların prevalansı genel popülasyona göre iki kat daha yüksektir ve ailede anevrizma veya subaraknoid kanama öyküsü olanlarda daha da artmıştır. Böbrek hastalığının ciddiyetinde ve diğer ekstrarenal belirtilerde aynı aile içinde bile önemli değişkenlik vardır (32).

2.2.1. Klinik Bulgular

ODPBH'nin bir yetişkin hastalığı olarak klasik ders kitaplarında tanımlanmasına rağmen, önemli klinik belirtileri çocuklarda ve bazı durumlarda intrauterin dönemde görülebilir (32, 33). Pediatrik hastalar, etkilenen yetişkinlerinkine benzer böbrek bulgularına sahiptir. Buna karşılık, yetişkinlerde yaygın olarak görülen ODPBH'nin ekstrarenal belirtileri (örneğin, karaciğer ve pankreastaki kistler, intrakraniyal anevrizmalar) pediatrik hastalarda seyrek veya nadiren görülmektedir (1).

Çocukluk çağı ODPBH'nin klinik spektrumu, ORPBH'den ayırt edilemeyen şiddetli neonatal prezentasyondan, asemptomatik ergenlerde USG taramasında belirtilen renal kistlere ve yetişkinliğe kadar klinik olarak sessiz kalan hastalığa kadar uzanmaktadır. Genellikle yaşamın ortalarına kadar asemptomatiktir; ancak %2-5'i, önemli morbidite ve mortalite ile erken ve şiddetli bir neonatal seyir izlemektedir. ODPBH'nin bu tür erken klinik belirtileri ORPBH'ninkilerle aynı olabilir ve yalnızca histolojik veya genetik analizle ayırt edilebilir. Etkilenen çocuklarda erken başlangıçlı hastalık varsa, kardeşlerinde de erken hastalık riski daha yüksektir. Ancak aileler içindeki bu ilişki mutlak değildir. Bunun nedeni, mutasyon dışındaki birçok faktörün (epigenetik, diyet, çevresel faktörler vb.) ODPBH'nin klinik seyrini etkilemesindendir (10).

Renal belirtileri arasında hipertansiyon, makroskopik veya mikroskopik hematüri, yan ağrısı, piyelonefrit, nefrolitiazis, proteinüri ve böbrek yetmezliği bulunur (1). Âşikar proteinüri normalde daha ileri yapısal böbrek hastalıklarının bir

özelliğidir ve ODPBH'li çocuklarda nadirdir; ancak mikroalbüminüri ile ODPBH'li çocuklarda böbrek hacmi veya işlevi arasında korelasyon bildirilmemiştir (34). Böbrek başına 202 ± 36 ml'lik normal yetişkin hacmine kıyasla, ODPBH 1500 ml üzerine ulaşan böbrek hacimleri ile ilerleyici nefromegali karakteristiktir (35). Her iki böbrekte çok sayıda kist bulunmasına rağmen, glomerüler filtrasyon hızı çoğu hastada 30-40 yaşına kadar iyi korunmuştur. Bununla birlikte, 40 ile 70 yaşları arasında, böbrek fonksiyonları hızla düşer. SDBH, 60 yaşına kadar ODPBH'li hastaların yaklaşık %50'sini etkiler. Böbrek fonksiyonundaki bozulmayı açıklayan mekanizmalar: kistlerin genişleyerek normal böbrek parankimini baskı altına alması, vasküler skleroz, interstisyel inflamasyon ve fibrozis ile tübüler epitel hücrelerinin apoptozisidir (32).

Hipertansiyon, yenidoğan veya bebeklik dönemlerinde ortaya çıkabilir ve normal böbrek fonksiyonuna rağmen pediatrik ve genç erişkin ODPBH hastalarında yaygındır. Hipertansiyonun etiyolojisi tartışmalı bir konudur; ancak bazı araştırmalar, kistlerin genişlemesi nedeniyle renal parankimin iskemik hasarına bağlı olarak renin-angiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonunun tetiklendiğini öne sürmektedir (36). ODPBH hastalarında kan basıncını değerlendirmek için ambulator kan basıncı izleminin kullanılması, daha fazla kesinlik sağlayıp daha çok hipertansiyon hastası saptamaya imkân sağlamakla birlikte diğer kan basıncı anormalliklerini de ortaya çıkarır. Yapılan bir çalışmada ODPBH'li çocukların yaklaşık %33'ü yalnızca noktürnal hipertansiyon gösteriyor olup, normotansif genç yetişkinlerin önemli bir kısmında da ölçümlerde "prehipertansiyon" vardır. Normotansif hastalar zaman içerisinde hipertansiyon gelişme riski açısından rutin aralıklarla izlenmelidir (37).

Genç hipertansif çocuklar akut konjestif kalp yetmezliği ile kliniğe başvurabilirler. Glomerüler filtrasyon hızında önemli bir azalma tespit edilmeden önce hastaların %50-70'inde hipertansiyon görülür. Hipertansiyon insidansı, etkilenen ebeveyn hipertansif olduğunda önemli ölçüde daha yüksektir. Hipertansiyon, SDBH'ye hızlı bir ilerleme ve artmış kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir. Erken kardiyovasküler ölüm için önemli bir risk faktörü olan sol ventrikül hipertrofisi, ODPBH hastalarında %44'e varan oranda görülür (10).

Ağrı, ODPBH'nin yaygın bir bulgusudur. Potansiyel nedenleri arasında kist kanaması, nefrolitiazis, kist enfeksiyonu ve nadiren tümör bulunur. Makroskopik hematüri, kist kanaması ve nefrolitiazis gibi komplikasyonlarla birlikte veya izole bir

olay olarak ortaya çıkabilir. Kist kanamasına, ateş eşlik etmesi halinde kist enfeksiyonu da mevcut olabilir. Çoğu zaman ağrı kendi kendini sınırlar ve 2-7 gün içinde geçer. Nadiren ağrı, şiddetli olabilen ve transfüzyon gerektiren retroperitoneal kanamadan kaynaklanabilir (32).

ODPBH'li bireylerde böbrek taşı hastalığı prevalansı yaklaşık %20'dir. Taşların çoğu ürik asit veya kalsiyum oksalattan oluşur. Bozulmuş böbrek anatomisine ve metabolik faktörlere sekonder olduğu düşünülen idrar stazı patogeneizde rol oynar. ODPBH'de böbrek taşı hastalığının gelişmesine zemin hazırlayan faktörler arasında amonyak atılımının azalması, düşük idrar pH'ı ve düşük idrar sitrat konsantrasyonu yer alır. Ancak bu faktörler, nefrolitiazis öyküsü olan ve olmayan ODPBH'li bireylerde aynı sıklıkta ortaya çıkar (38).

Renal hücreli karsinom, ODPBH'li bireylerde genel popülasyona göre daha sık görülmez. Bununla birlikte, ODPBH'li bireylerde geliştiğinde farklı bir biyolojik davranış sergiler. Bunlar arasında erken yaşta prezentasyon, sık yapısal semptomlar, daha yüksek oranda sarkomatoid yapı, bilateral, multisentrik ve metastatik olma eğilimi yer alır. ODPBH'li erkek ve kadınların renal hücreli karsinom geliştirme riski eşittir (32).

Kistik karaciğer hastalığı ODPBH'nin en yaygın böbrek dışı bulgusudur, ancak karaciğer kistleri genellikle iyi huyludur ve genelde karaciğer fonksiyonunu etkilemez (10). MRG çalışmaları, 15 ile 46 yaş arasındaki bireylerin %83'ünde ve 15-25 yaş arasındaki hastaların %55'inde karaciğer kistlerinin bulunduğunu ortaya koymuştur (39). Bu veriler, hepatik kistlerin ODPBH olan çocuklarda yaygın olabileceğini ve mevcut olduklarında pankreas kistleri gibi ODPBH'yi ORPBH'den açıkça ayırabileceğini düşündürmektedir. ODPBH hastalarında hepatik kist prevalansı erkeklerde ve kadınlarda benzerdir, ancak kadınlarda daha erken yaşta kist gelişebilir ve şiddetli hepatik kistik hastalık neredeyse sadece kadınlarda görülür. Şiddetli karaciğer kistik hastalığı, herhangi bir böbrek tutulumu ile ilişkili olmayan ayrı bir genetik antite olan otozomal dominant polikistik karaciğer hastalığında da görülebilir (10).

İntrakraniyal anevrizmalar hastaların yaklaşık %8'inde görülür. ODPBH'li çocuklarda rüptüre olmuş serebral anevrizmalar nadir olmakla birlikte, bildirilmiştir (10, 40). Takiplerde yüksek riskli olan özellikle ailede rüptür öyküsü olan hastalar için

20 yaşında intrakraniyal anevrizma için tarama önerilir (41). İntrakraniyal anevrizmalara ek olarak, ODPBH'nin vasküler fenotipleri arasında, mitral kapak prolapsusu ve sol ventrikül hipertrofisi de yer alır.

2.2.2. Tanı

ODPBH'den şu durumlarda şüphelenilmelidir:

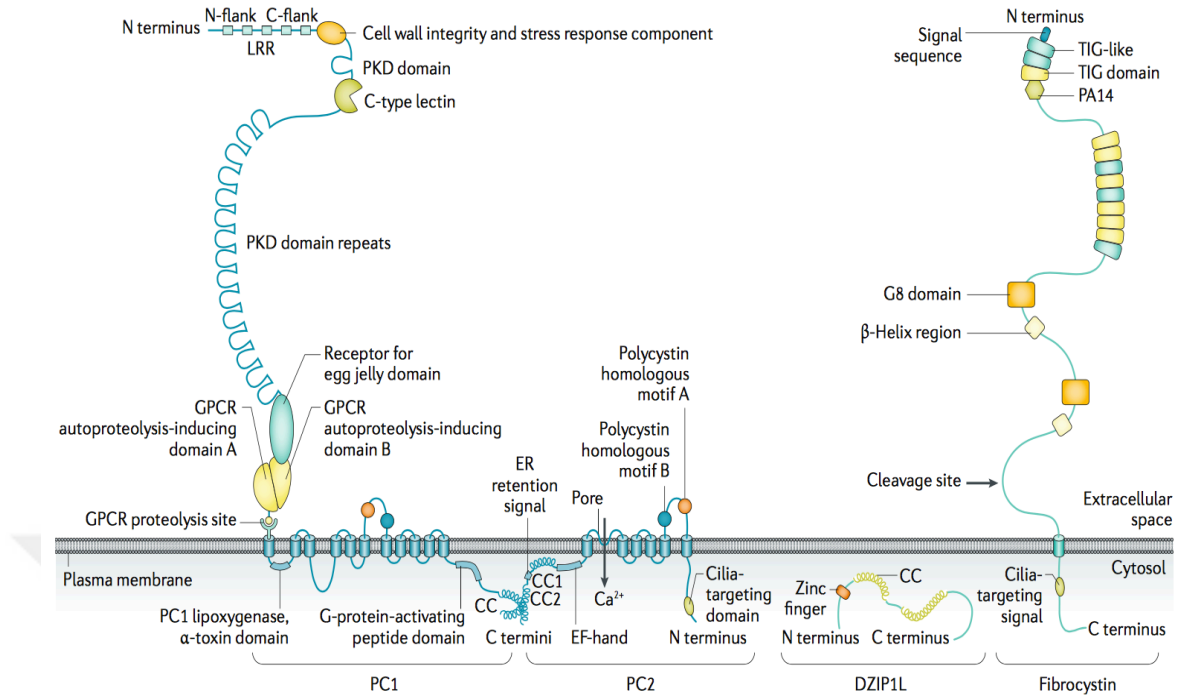
- Çok sayıda bilateral renal kist ve farklı renal kistik hastalığı düşündüren belirtilerin olmaması,
- Diğer organlarda, özellikle karaciğerde, ayrıca seminal veziküller, pankreas ve araknoid membranda kistler,
- Fizik muayenede böbrek veya karaciğerin büyük saptanması,
- 35 yaşından küçük bir bireyde hipertansiyon varlığı
- İntrakraniyal anevrizma varlığı,
- Ailede ODPBH öyküsü olması (32).

De novo mutasyonlar, mozaizm, hafif hastalığa neden olan *PKD2* mutasyonu ve “trünke” edici olmayan *PKD1* mutasyonları olması veya ebeveynlerin tıbbi kayıtlarına ulaşamaması nedeniyle hastaların %10-15'inde pozitif bir aile öyküsü olmayabilir (42). ODPBH tanısı klinik olarak hastanın öyküsü ve fizik muayenesine dayanır. Bununla birlikte, birbiriyle örtüşen semptomlara sahip diğer bozukluklar nedeniyle kesin tanı zor olabilir. Bu nedenle tanıyı doğrulamak için tanısal görüntüleme veya genetik testler gibi tamamlayıcı yaklaşımlar gereklidir. USG, BT veya MRG dahil görüntüleme teknikleri böbrek, karaciğer veya pankreastaki kistlerin tespitine izin verir (43). Doğrudan DNA sekanslama moleküler bir tanı sunabilir; ancak, *PKD1*'in (çoğu ODPBH vakasından sorumludur) genetik analizi karmaşıktır. Genin 5' bölgesi (ekzon 1-34), kromozom 16 üzerinde en az altı yüksek oranda homolog kopyada kopyalanır. Gen sekanslama ile izole edilen sonuç zahmetli ve pahalıdır; hastalar için daha iyi bir teşhis ve prognoz sağlamak için sınırlı miktarda bilgi sağlar. Ayrıca, hastalıktan sorumlu ana mutasyonun, fenotipi değiştiren ve hastalığın genetik karmaşıklığını genişleten diğer PBH veya siliyopati lokuslarıyla etkileşime girebileceği açıklanmıştır. Bu nedenle uzmanlar, daha doğru bir tanıya gitmek için PBH'nin atipik formlarından sorumlu genler de dahil olmak üzere tüm

kistik hastalık yapan genleri ortak bir stratejide taramanın gerekliliğini vurgulamaktadır. Bu bağlamda, yeni nesil sekanslama stratejilerinin ardından varyantların direkt DNA sekanslama tarafından doğrulanması daha hızlı, daha uygun maliyetli ve daha güvenilir genetik teşhise izin veren ve önerilen metodoloji haline gelmiştir (44).

2.2.3. Genetik

ODPBH'ye sıklıkla *PKD1* (%78) veya *PKD2* (%15) genlerindeki mutasyonlar neden olur. Kromozom 16 (16p13.3) üzerinde bulunan *PKD1*, bir G protein ilişkili reseptör proteolitik bölgesinde bölünen büyük bir multidomain glikoprotein olan polikistin-1'i (PC1) kodlar. Kromozom 4 (4q21) üzerinde bulunan *PKD2*, potansiyel olarak kalsiyum düzenleyici katyon kanalı ailesine ait bir protein olan polikistin-2'yi (PC2) kodlar. Hem PC1 hem de PC2, dış ortamdan hücreye sinyal aktardıkları düşünülen primer siliyalar üzerindedirler. Artık çok sayıda kanıt, PC1 ve PC2'nin doza bağlı bir şekilde kistogenezi inhibe ettiği ve PC1 veya PC2 konsantrasyonu belirli bir eşğin altına düştüğünde kistogenezin meydana geldiği fikrini desteklemektedir. PC1 ve PC2'nin etkileşimi, PC1 olgunlaşmasının, primer siliyada sinyal iletimi ve primer siliya stabilitesinin bir belirleyicisidir (Şekil 2.2). PC1 veya PC2 kaybının, hücre içi düşük kalsiyum konsantrasyonları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir; bu, adenil siklaz 5 ve 6'nın artan aktivitesine ve azalmış fosfodiesteraz 1 aktivitesine, aşırı siklik AMP (cAMP) konsantrasyonlarına, proliferasyon ve sekresyon yollarının aktivasyonu yoluyla kistogeneze yol açmaktadır. ODPBH mutasyon veri tabanında 1500'den fazla farklı *PKD1* ve *PKD2* mutasyonu indekslenmiştir; her iki genin kodlayıcı bölgelerinin sekansının kapsamlı analizi ve *PKD1*'in genomik yapısının karmaşıklığının getirdiği yüksek allelik heterojenite, ODPBH'li hastalarda rutin genetik testlerin önünde uzun süreden beri engeller teşkil etmiştir. Yine de genomikteki yenilikler, bu hastalarda genetik testlere daha geniş bir erişilebilirlik vadetmektedir. *PKD1*, *PKD2* ve kistik hastalıklarla ilgili diğer genleri taramak için yeni nesil dizileme panelleri, giderek artan sayıda akademik ve özel genetik laboratuvarlar tarafından klinik tanı testleri olarak sunulmaktadır (45).



Şekil 2-2 PC1, PC2, Fibrocystin ve DZIP1L'nin yapısı

Kaynak: Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, Horie S, Peters DJM, Torres VE. Polycystic kidney disease. Nat Rev Dis Primers. 2018 Dec 6;4(1):50 (46)

2016 yılında, otozomal dominant polikistik böbrek veya karaciğer hastalığı olan dokuz ailede GANAB (Glukosidaz alfa nötral AB form) geninde heterozigot mutasyonlar tespit edilmiştir; bu mutasyonlar daha sonra baskın karaciğer tutulumu olan iki ailede daha bulunmuştur (47). GANAB, membran ve salgılanan proteinlerin katlanması, maturasyonu ve trafiğini yöneten N-bağlantılı glikozilasyonda anahtar bir kalite kontrol sürecinde yer alan endoplazmik retikulumun yerleşik bir enzimi olan glukosidaz II'nin alfa alt birimini kodlar. Özellikle, bu enzimin beta alt birimi, otozomal dominant polikistik karaciğer hastalığında rol oynayan ana genlerden biri olan *PRKCSH* tarafından kodlanır, karaciğerde sıvı dolu kistlerin gelişmesiyle karakterize edilen nadir bir durumdur, böbrek kisti yoktur veya çok azdır. *GANAB*'daki mutasyonlar, PC1'in maturasyonu ve lokalizasyonunu bozar (48). Ek olarak, yeni bir gen olan *DNAJB11*, 2018'de ODPBH'nin atipik prezentasyonu olan yedi ailede tanımlanmıştır (49). Bu genin ürünü, endoplazmik retikulum şaperon bağlayıcı immünoglobülin proteininin (BiP; ayrıca HSPA5 ve GRP78 olarak da bilinir) en çok bulunan kofaktörlerinden biridir; bir ısı şok proteini şaperon olarak endoplazmik

retikulumda sekretuar ve membran proteinlerinin doğru katlanması ve paketlenmesi için gereklidir. Bu genler arasındaki ortak nokta, membran veya sekretuar proteinlerin yetersiz maturasyonu ve trafiğine neden olduğu ve böylelikle böbrek veya karaciğer kist oluşumuna neden olduğunun düşünülmesidir (45).

2.2.4. Tedavi ve Prognoz

ODPBH hastaları için tedavi seçenekleri böbrek ve böbrek dışı komplikasyonların yönetiminden oluşur. Risk taşıyan asemptomatik çocuklar özellikle hipertansiyon ve prehipertansiyon, hematüri, poliüri, proteinüri veya palpabl abdominal kitlelerin gelişimi açısından yakından izlenmelidir. Bu bulguların herhangi biri varlığında, daha fazla değerlendirme yapılmalıdır. ODPBH'de SDBH'ye ilerlemeyi yavaşlatmak için çocuklarda hipertansiyonun belirlenmesi ve tedavisi hayati önem taşımaktadır (1).

Antihipertansif tedavi seçiminde hastalık patogenezinde de suçlanan RAAS aktivasyonu nedeniyle, böbrek fonksiyonları korunmuş hastalarda ACE inhibitörleri ve anjiotensin 2 reseptör blokörleri ilk sırada yer almaktadır. Bu ajanlar renal kan akımını artırır, düşük bir yan etki profiline sahiptir, vasküler düz kas proliferasyonunu ve ateroskleroz gelişimini azaltabilirler. Aynı zamanda mikroalbuminüriyi de azaltırlar (32).

ODPBH'de vazopressinin potansiyel rolü, normotansif ODPBH hastalarına göre hipertansif olanlarda plazma vazopressin seviyelerinin daha fazla yükseldiği gözlemleriyle öne çıkmıştır. Polikistik böbrek hastalığı olan hastalar ve hayvan modellerinde, yüksek vazopressin seviyeleri ve aquaporin 2'nin "up-regülasyonu" mevcuttur. Moleküler seviyede vazopressin adenilat siklazı aktive eder ve cAMP seviyelerini artırır. Hem epitelyal hücre proliferasyonunu hem de klor atılımını teşvik ederek kist genişlemesine neden olarak kistogenezde çok önemli bir rol oynar. Çalışmalar, vazopressin V2 reseptörünü hedefleyerek cAMP seviyelerinin modülasyonunun, nefronofitizis, ORPBH ve ODPBH'nin hayvan modellerinde kist gelişimini dramatik bir şekilde inhibe edebileceğini göstermiştir. Vazopressin V2 reseptör antagonisti olan tolaptan ile tedaviyi ele alan birçok çalışma mevcuttur. İki randomize, çift kör, kontrollü, faz 3 çalışmada (TEMPO 3:4 ve REPRİSE) tolaptan alanlarda; toplam böbrek volümü (yalnızca TEMPO 3:4 çalışmasında) ve böbrek

fonksiyonlarındaki düşüşün (her iki çalışmada) plaseboya kıyasla daha az olduğu bulunmuştur (50). Yetişkinlerde hastalığın ilerlemesini yavaşlatması için onaylanmış tek tedavi olan tolvaptanın etkileri hakkında pediatrik hastalarda çok az veri mevcuttur. Tolvaptanın susuzluk ve poliüri gibi başlıca yan etkileri yetişkinler tarafından genellikle iyi tolere edilse de, çocuklarda kullanımı zor olabilir, suya erişim daha kısıtlıdır ve enürezis potansiyel bir endişe kaynağıdır (36).

ODPBH için araştırılan diğer tedaviler arasında, kist genişlemesini yavaşlatmada umut verici bir ajan olabilecek bilinen bir Cl^- atılım inhibitörü olan somatostatin de bulunmaktaydı. Altı ay boyunca uzun etkili somatostatin analogu olan oktreotid ile tedavi edilen hastaların, BT ile belirlendiği üzere böbrek hacminde daha az artışa sahip olduğu görülen bazı çalışmalar da yapılmıştır. Fakat oktreotidin büyüme hormonu salınımı üzerindeki bilinen inhibisyon etkisi, glukoz intoleransı ve artmış safra taşı riski göz önüne alındığında, çocuklukta kullanımı durdurulmuştur (36).

Güncel veriler, ODPBH'li bireylerin, diğer nedenlerden kaynaklanan SDBH'li bireylere göre diyalizde daha iyi performans gösterdiğini ortaya koymuştur. Kadınlar erkeklerden daha iyi seyretmektedir. Bunun nedeni tam olarak belli değildir, ancak daha yüksek endojen eritropoietin üretimi yoluyla daha iyi korunmuş hemoglobin seviyeleri ile ilgili olabilir. Her ne kadar hastalar cerrahi onarım gerektiren kasık ve göbek fıtıkları için yüksek risk altında olsalar da böbrek boyutuna rağmen periton diyalizi genellikle ODPBH'li bireylerde yapılabilir. ODPBH'li bireyler ile diğer nedenlerle SDBH'li kişiler arasında transplantasyonu takiben hasta veya greft sağ kalımı açısından farklılık yoktur ve komplikasyonlar genel popülasyondakinden daha fazla değildir. Nefrektominin optimal zamanlaması konusunda fikir birliği yoktur; Nefrektominin nakilden önce, nakil sırasında veya sonrasında yapılıp yapılmadığı, bir dereceye kadar nefrektomi endikasyonuna ve diğer hususlara bağlıdır. Teknik olarak laparoskopik nefrektomi giderek daha fazla kullanılmaktadır (32).

ODPBH'li bireylerde nefrolitiyazisin tedavisi ODPBH olmayan bireyler ile aynıdır. Yüksek sıvı alımı ve potasyum sitrat verilmesi; ürik asit taşları, hipositrik kalsiyum oksalat taşları ve distal asidifikasyon kusurlarında tercih edilen tedavidir. Ürik asit taşlarının tedavisinde idrar alkalizasyonu ve allopurinol uygulaması yapılabilir. Ekstrakorporeal şok dalgası litotripsi ve perkütan nefrolitotomi, komplikasyon olmaksızın ODPBH'li bireylerde başarılı olabilir (32).

Rüptüre veya semptomatik intrakraniyal anevrizma varlığında tedavinin temel dayanağı, anevrizmanın cerrahi olarak onarılmasıdır. Asemptomatik hastalarda beş mm ve altında çapı olan tarama ile tanı konulan anevrizmalar gözlenip başlangıçta yıllık aralıklarla takip edilebilir. Boyut artarsa, ameliyat endikedir. Altı-dokuz mm boyutundaki anevrizmaların yönetimi tartışmalıdır. Cerrahi müdahale genellikle 10 mm ve üzeri çaptaki anevrizmalar için endikedir. Yüksek cerrahi riski olan veya teknik olarak yönetilmesi zor lezyonları olan kişiler için, endovasküler tedavi gerekebilir (32).

Hastalıkta kötü prognostik faktörler şunlardır: 30 yaşından önce tanı, 30 yaşından önce ilk hematüri atağı; 35 yaşından önce hipertansiyon başlangıcı; hiperlipidemi ve yüksek vücut kitle indeksi (VKİ); yüksek idrar sodyum atılımı; düşük renal kan akımı; düşük serum HDL kolesterolü; toplam böbrek hacmi büyüklüğü; ve “trunke” edici bir *PKDI* varyantının varlığı (32).

Genetik mutasyonun yerleşimi ve mutasyon türü de prognoz üzerinde önemli etkilere sahiptir. Genkys çalışmasının sonuçlarında, *PKDI* mutasyonu saptanan ailelerinin yaklaşık üçte ikisini etkileyen “trunke” edici *PKDI* mutasyonların diğer mutasyonlara göre anlamlı derecede daha genç bir SDBH başlangıç yaşı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (51). Başka bir çalışmada ise, *PKDI*'in 5' ucundaki mutasyonların vasküler bir fenotip ve rüptüre intrakraniyal anevrizmalar ile ilişkili olduğu görülmüştür (52).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Tez çalışmamıza Türkiye'deki çeşitli çocuk nefroloji merkezlerinden (Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Ankara Üniversitesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Pamukkale Üniversitesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı ve Başkent Üniversitesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı) Hacettepe Üniversitesi Nefrojenetik Laboratuvarı'na mutasyon analizleri için rutin tanısal amaçla gönderilmiş *PKD1*, *PKD2* ve *PKHD1* mutasyonları saptanarak genetik olarak tanısı teyit edilmiş polikistik böbrek hastalığı nedeniyle takip edilen 69 hasta dahil edilmiştir. Hastaların tanı anından itibaren uzun dönem klinik sonuçlarının ortaya konması, böbrek yetmezliğini öngörmede kullanılabilecek faktörlerin araştırılması ve genotip fenotip ilişkisi kurulması çalışmamızın ana amacını oluşturmaktadır.

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan GO 18/329-14 karar numaralı etik kurul onayı ile yapılmıştır. Reşit olan hastaların kendilerine ve velilerine, reşit olmayan hastaların velilerine çalışma hakkında detaylı bilgi verilmiş, çalışmaya katılmak isteyenler aydınlatılmış onam belgesi imzaladıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastalara ait veriler; hasta dosyaları ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri elektronik verileri ile hastaların takip edildikleri diğer merkezlerle iletişime geçilerek bu çalışma için oluşturulmuş olan standart veri formları istenerek elde edilmiştir (Ek-1 ve Ek-2). Araştırmamız prospektif kohort tipi bir çalışmadır.

Hastaların doğum tarihi, tanı tarihi, anne babaları arasında akrabalık olup olmadığı, annede, babada veya kardeşte kistik böbrek hastalığı olup olmadığı, ailesinde kistik böbrek hastalığı veya kronik böbrek yetmezliği (KBY) olup olmadığı, hastanın boyu, vücut ağırlığı ve persentilleri, kullandığı ilaçları, kan üre azotu (BUN), serum kreatinin, albumin, ürik asit, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, spot idrar protein kreatinin oranı, tam idrar tetkikinde dansite, pH, protein, mikroskopi, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) değerleri, üriner sistem, karaciğer ve dalak ultrasonografi (USG) sonuçları ile fizik muayene bulguları kaydedilmiştir. Bu veriler tanı anında ve daha sonraki vizitlerinde elde edilerek veri tabanına kaydedilmiştir.

Hastalar tanı anında mutasyon sonuçlarına göre ORPBH (*PKHD1* mutasyonu) ve ODPBH (*PKD1* ve *PKD2* mutasyonu) olarak gruplandırılmıştır. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı hesaplanırken Schwartz formülü kullanılmıştır (53).

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 23 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklenmiş ve değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca (IQR), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde frekans tabloları uygulanmıştır. Normal dağılım gösteren veriler için ortalama±standart sapma; normal dağılım göstermeyenler için ortanca en büyük ve en küçük değerler hesaplanmıştır. Nitelik belirten değişkenler arasındaki ilişki Ki-kare testi ile incelenmiştir. Gruplar karşılaştırılırken normal dağılım gösteren veriler için iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (bağımsız gruplarda t testi), normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki sayısal değişken arasındaki ilişkiyi incelemek için normal dağılım gösteren verilerde Pearson korelasyon katsayısı, normal dağılım göstermeyenlerde ise Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Bütün hasta kohortunda ve ODPBH ile ORPBH’de ayrı ayrı sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi ile elde edilmiştir. Tüm veriler için $p < 0,05$ olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamına yukarıda belirtilen Türkiye’deki yedi farklı çocuk nefroloji merkezlerinden toplanan otozomal resesif veya otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı tanısı alan ve ikinci nesil dizileme yöntemi kullanılarak tübüler panel ile çalışılıp daha sonra Sanger dizileme ile de teyit edilen *PKD1*, *PKD2* veya *PKHD1* mutasyonu saptanan 69 hasta alındı.

Çalışmaya dahil edilen 69 hastanın otuz dokuzu (%56,5) Hacettepe Üniversitesi, onu (%14,5) Pamukkale Üniversitesi, sekizi (%11,6) Ankara Üniversitesi, yedisi (%10,1) Gazi Üniversitesi, üçü (%4,3) İstanbul Cerrahpaşa Üniversitesi ve birer hasta da (%1,4) Başkent Üniversitesi ve Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı’nda takip edilen hastalardır. Hastaların 38’i (%55,1) kız, 31’i (%44,9) erkek cinsiyetteydi. Toplam hasta kohortunun 21’ini (%30,4) *PKHD1* mutasyonu taşıyan hastalar oluştururken; geri kalan 48 hastanın (%69,6) 42’sini (%60,9) *PKD1* mutasyonu, 6’sını ise (%8,7) *PKD2* mutasyonu taşıyan hastalar oluşturmaktadır.

4.1. ORPBH Hastalarının Tanımlayıcı Özellikleri

ORPBH olan ve *PKHD1* mutasyonu saptanan toplam 21 hastanın 10’u kız (%47,6), 11’i erkekti (%52,4) (Tablo 4-1). Hastaların tanı anı ortalanca yaşı 10,5 ay (IQR 0,75-58,5) olarak saptandı.

Anne baba arasındaki akrabalık oranı %52,4 (n=11) olarak saptandı. Böbrekte kistik hastalık kardeşlerde %19 oranında (n=4) mevcuttu. Tablo 4-1’de belirtilen PN2107 ve PN2325 numaralı hastaların kardeşlerinde kistik hastalık öyküsü mevcut olup PN1540 II-1 ve PN1540 II-2 numaralı hastalar ise kardeşlerdir. Hastaların hiçbirinde anne veya babada böbrekte kistik hastalık yoktu. Ailelerinde kistik hastalık öyküsü 8 hastada (%38,1), kronik böbrek yetmezliği (KBY) öyküsü 5 hastada (%23,8) mevcuttu. Hastaların hepsinde bi-allel *PKHD1* mutasyonu saptandı. Bunların 6’sında (%28,6) homozigot mutasyon saptanırken, 15’inde (%71,4) birleşik heterozigot mutasyon saptandı (Tablo 4-1).

Hastaların yaşına ve cinsiyetine göre antropometrik ölçümleri değerlendirildi. Yaşa göre boyu 3 persentilin altında olan hastalar büyüme geriliği olarak değerlendirildi. Boya göre vücut ağırlığının %90'ın altında olması malnütrisyon olarak değerlendirildi. Bunlara göre 11 hastada (%52,4) malnütrisyon, 7 hastada (%33,3) büyüme geriliği saptandı. Malnütrisyonu ve/veya büyüme geriliği olan hasta sayısı ise 14 (%66,7) olarak saptandı. Hastaların 7'sinde (%33,3) abdominal distansiyon, 13'ünde (%61,9) hipertansiyon, ikisinde (%9,5) poliüri ve polidipsi, üçünde (%14,3) tekrarlayan İYE olduğu görüldü. Başvuru anında iki hastada (%9,5) kollateral kan akımı (özefagus varisi, hemoroid, paraumbilikal venler gibi venöz oluşumlar) ve hematemez, bir hastada ise (%4,8) melena mevcuttu. Hipertansiyon nedeniyle daha önceden 12 hastaya (%57,1) ACE inhibitörü, 6 hastaya (%28,6) bunun yanında beta bloker tedavisi verilmişti ve hastalar tanı anında bu ilaçları almaktaydı.

Tanı anında yapılmış olan böbrek USG'de 17 hastada (%81) böbreklerde ekojenite artışı, iki hastada (%9,5) nefrokalsinozis saptandı. Hastalardan 16'sında (%76) tanı anında her iki böbrekte çok sayıda kistler mevcut olup bunlardan 10'u (%47,6) kortikomedüller yerleşimli, üçü (%14,2) medüller, ikisi (%9,5) kortikal yerleşimliydi. Hastaların hiçbirinde kist rüptürüne rastlanmadı. İki hastada (%9,5) USG bulgusu medüller sünger böbrek şeklindeydi. Karaciğer USG'de, altı hastada (%28,6) periportal fibrozis saptanmış olup bunlardan üçünde safra yollarında dilatasyon, birinde asit ve dalak USG'de splenomegali saptandı. Beş hastada (%23,8) karaciğerde kist mevcuttu.

On hastada (%47,6) hastalığın sadece böbrek bulguları ile prezentasyonu mevcutken, 11 hastada (%52,4) hem karaciğer hem böbrek bulgularıyla prezentasyonu mevcuttu. Ortanca izlem süresi 28 ay (IQR 6,5-86,5) olarak saptandı. Altı hastaya renal replasman tedavisi (periton diyalizi ve/veya hemodiyaliz) uygulandı. Bu hastalardan bir tanesine kadavradan, bir tanesine de annesinden böbrek nakli yapıldı. Renal replasman tedavisi alan altı hastadan üçü öldü. Bunların birinde (PN2325) anhidramnioz, prematür doğum öyküsü (35 hafta) ve ciddi nefromegali vardı. Takipte sol nefrektomi işlemi yapılmış ve sepsis nedeniyle kaybedilmişti. Diğer hasta (PN1556) takip edildiği merkez dışında kaybedilmiş bir hastaydı. Bu nedenle ölüm nedeni tam olarak belirlenemedi. Kaybedilen son hasta ise (PN1967) respiratuar distress sendrom (RDS) olan, hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği gelişen ve yenidoğan

döneminde kaybedilen bir hastaydı. Ek hastalık olarak PN1963 nolu hastada kistik fibrozis (KF), PN2040 nolu hastada ise nöroblastom bulunmaktaydı.

Hastaların laboratuvar değerlendirmelerinde; tanı anında ortalama kreatinin değeri 0,58 (IQR 0,37-0,83) mg/dL, ortalama±standart sapma olarak eGFR 70,8±43 ml/dk/1,73m², serum albümin 4,1±0,71 g/dL, kan üre azotu (BUN) 17,2±9,9 mg/dL, idrar dansitesi 1008±4,9 iken, ortalama spot idrar protein/kreatinin değeri 0,3 (IQR 0,2-2) mg/mg olarak saptandı.

Renal replasman tedavisi (RRT) alan hastalar (n=6) çok düşük eGFR nedeniyle tüm grubun ortalamasını etkileyeceği için ayrı bir grup olarak değerlendirildi. Bu grubun tanı anında ortalama kreatinin değeri 0,99 mg/dL (IQR 0,61-1,2), ortalama eGFR değeri 19,9±9,2 ml/dk/1,73 m², ortalama izlem süresi 9,5 ay (IQR 0-61,2 ay), izlem sonundaki ortalama kreatinin değeri 0,88 mg/dL (IQR 0,52-2) ve eGFR değeri 3,8 (IQR 0-77) ml/dk/1,73 m² olarak saptandı. RRT ihtiyacı olmayan geri kalan hastaların tanı anında ortalama kreatinin değeri 0,42 mg/dL (IQR 0,26-0,63), ortalama eGFR değeri 86,5 ml/dk/1,73 m² (IQR 75-119), ortalama izlem süresi 62 ay (IQR 18-87 ay), izlem sonundaki ortalama kreatinin değeri 0,78 mg/dL (IQR 0,51-1,3), eGFR değeri ise 74 (IQR 43,6-96,8) ml/dk/1,73 m² olarak saptandı. Tanı anı ile izlem sonu eGFR değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,18).

Tablo 4-1 ORPBH Hastalarının Özellikleri

Hasta kodu	Cinsiyet	Tanı yaşı	Anne-baba arasında akrabalık	Ailede kistik hastalık	Mutasyon sonucu (PKHD1)
PN1556	kız	prenatal	var	yok	c.707+1G>A (Hom)
PN772	erkek	10 yaş	yok	yok	c.788_789delCT(p.Ser263fs*22) (het), c.10036T>C (p.Cys3346Arg) (het)
PN778	erkek	7 ay	var	yok	c.9524A>G (p.Asn3175Ser) (het), c.5785_5790delTCCAGG (p.Ser1929_Arg1930del) (het)
PN1483	erkek	11 ay	yok	yok	c.5365G>T (p.Val1789Phe) (het), c.5275G>C (p.Gly1759Arg) (het)
PN1540 II2	erkek	2 yaş 1 ay	var	var	c.4870C>T (p.Arg1624Trp) (het), c.9189C>A (p.Asn3063Lys) (het)
PN1540 III1	kız	14 yaş	var	var	c.4870C>T (p.Arg1624Trp) (het), c.9189C>A (p.Asn3063Lys) (het)
PN1680	kız	1 yaş	yok	yok	c.5735G>A (p.Trp1912*) (het), c.5353T>C (p.Phe1785Leu) (het)
PN1700	erkek	1 yaş	yok	yok	c.4870C>T (p.Arg1624Trp) (het), c.2279G>A (p.Arg760His) (het)
PN1671	erkek	prenatal	yok	yok	c.8315T>C (p.Leu2772Pro) (het), c.1397G>A (p.Gly466Glu) (het)
PN1855	erkek	9 yaş 3 ay	var	yok	c.8863C>T (p.Arg21955*) (het), c.5134G>A (p.Gly1712Arg) (het)
PN1820	erkek	3 yaş 9 ay	yok	var	c.6610G>A (p.Val2204Met) (het), c.5735G>A (p.Trp1912*) (het)
PN1831	erkek	5 ay	yok	yok	c.7912T>A (p.Tyr2638Asn) (het), c.5134G>A (p.Gly1712Arg) (het)
PN1881	kız	6 yaş	yok	yok	c.8441-1G>A (het), c.10658T>C (p.Ile3553Thr) (het)
PN2107	erkek	7 ay	var	var	c.9945delG (p.Met3316fs*2) (het), c.1116C>G (p.Phe372Leu) (het)
PN2285	kız	1,5 ay	var	var	c.602+5G>T (Hom)
PN2261	erkek	4 ay	var	var	c.6771T>G (p.Asn2257Lys) (Hom)
PN2040	kız	15 yaş	var	yok	c.10910G>A (p.Arg3637His) (het), c.2539G>A (p.Val847Met) (het)
PN2044	kız	prenatal	var	var	c.1116C>G (p.Phe372Leu) (Hom)
PN1967	kız	prenatal	var	yok	c.9945delG (p.Met3316fs*2) (Hom)
PN1963	erkek	10 ay	yok	yok	c.10623C>A (p.Asn3541Lys) (het), c.107C>T (p.Thr36Met) (het)
PN2325	kız	prenatal	yok	var	c.5513A>G (p.Tyr1838Cys) (Hom)

Hom: homozigot, het: heterozigot

ORPBH olan hastalar klinik izlemlerinin karşılaştırılması amacıyla tanı anındaki yaşlarına göre 1 yaş sınır olacak şekilde iki gruba ayrıldı (Tablo 4-2). Bu gruplamaya göre 13 (%61,9) hasta tanı anında 1 yaş altında (küçük yaş grubu), 8 (%38,1) hasta 1 yaş üstünde (büyük yaş grubu) konumlandırıldı. Küçük yaş grubunda ortalama izlem süresi 19,5 ay (IQR 0,5-53,5), büyük yaş grubunda 86 ay (IQR 39,5-103,5) olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,02$). Hastaların tanı anında büyüme geriliği ve malnütrisyon bulguları tanı yaşına göre anlamlı bir değişiklik göstermedi (sırasıyla $p=0,65$ ve $p=0,38$). Tanı anında ortalama kreatinin değerlerine bakıldığında küçük yaş grubunda 0,52 (IQR 0,24-0,75) mg/dL iken, büyük yaş grubunda 0,63 (IQR 0,45-0,87) mg/dL olarak bulundu ($p=0,71$). Tanı anında ortalama eGFR değerleri küçük yaş grubunda $58,1 \pm 40,6$ ml/dk/1.73 m², büyük yaş grubunda $91,5 \pm 40,9$ ml/dk/1.73 m² olarak saptandı ($p=0,07$). İzlem sonundaki değerlerinde ortalama kreatinin değerleri küçük yaş grubunda 0,53 (IQR 0,3-0,95) mg/dL, büyük yaş grubunda 0,9 (IQR 0,55-1,25) mg/dL ($p=0,19$); izlem sonu ortalama eGFR değerleri ise küçük yaş grubunda $61,6 \pm 49,2$ ml/dk/1.73 m², büyük yaş grubunda $80,8 \pm 34,3$ ml/dk/1.73 m² ($p=0,30$) olarak saptandı. İki grup arasında tanı anı kreatinin, izlem sonu kreatinin ve izlem sonu eGFR değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Küçük yaş grubunun tanı anı ve izlem sonu kreatinin ve eGFR değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,26$ ve $p=0,53$). Bu grupta iki hastaya böbrek nakli yapıldı. Nakil yapılan hastalar değerlendirme dışı tutulduğunda tanı anı ortalama eGFR değeri $61,6 \pm 40,3$ ml/dk/1.73 m², izlem sonu ortalama eGFR değeri $52,9 \pm 39,9$ ml/dk/1.73 m² olarak saptandı ($p=0,21$).

Büyük yaş grubunda ise kreatinin değeri izlem sonunda tanı anına göre daha yüksek saptandı ($p=0,012$). İzlem sonu eGFR düzeyi ise tanı anına göre daha düşük olarak gözlemlendi ($p=0,35$).

Büyüme geriliği olan hastaların tanı anında ortalama eGFR değeri $37 \pm 29,5$ ml/dk/1.73 m² iken , büyüme geriliği olmayan hastalarda $87,8 \pm 39$ ml/dk/1.73 m² olarak saptandı ($p=0,007$). İzlem sonunda büyüme geriliği olanların eGFR değeri $59,4 \pm 56$ ml/dk/1.73 m², büyüme geriliği olmayanların $92,3 \pm 65,8$ ml/dk/1.73 m² olarak saptandı ($p=0,27$). Tanı anında malnütrisyonu olan hastaların eGFR değeri $63,2 \pm 42$ ml/dk/1.73 m², olmayanların ise $79,2 \pm 38,8$ ml/dk/1.73 m² olarak saptandı ($p=0,41$).

İzlem sonunda malnütrisyonu olan hastaların eGFR değeri $60,3 \pm 50,4$ ml/dk/1.73 m², olmayanların $104,4 \pm 68,8$ ml/dk/1.73 m² olarak saptandı (p=0,11).

Tablo 4-2 Yaş Grupları ile Tanı Anı ve İzlem Sonundaki Klinik ve Laboratuvar Bulguların Karşılaştırılması

	Tanı yaşı <1 (n=13)	Tanı yaşı ≥1 (n=8)	p değeri
Büyüme geriliği	5 (38,4)	2 (25)	0,65*
Malnütrisyon	8 (61,5)	3 (37,5)	0,38*
Tanı anı kreatinin (mg/dL)	0,52 (IQR 0,24-0,75)	0,63 (IQR 0,45-0,87)	0,71
Tanı anı eGFR ml/dk/1.73 m ²	58,1±40,6	91,5±40,9	0,07
İzlem sonu kreatinin (mg/dL)	0,53 (IQR 0,3-0,95)	0,9 (IQR 0,55-1,25)	0,19
İzlem sonu eGFR ml/dk/1.73 m ²	61,6±49,2	80,8±34,3	0,30
İzlem süresi (ay)	19,5 (IQR 0,5-53,5)	86 (IQR 39,5-103,5)	0,02

*: Fischer's Exact test kullanılmıştır.

4.2. ODPBH Hastalarının Tanımlayıcı Özellikleri

ODPBH olup *PKD1* veya *PKD2* mutasyonu saptanan toplam 48 (%78,6) hastanın 42'sinde (%87,5) *PKD1*, altısında (%12,5) ise *PKD2* mutasyonu saptandı. *PKD1* mutasyonu saptanan iki hasta dışında hepsi heterozigot mutasyona sahipti. Bu iki hastadan biri olan PN1590-II1 numaralı hastanın mutasyonu homozigot iken, PN1590-II2 numaralı kardeşi heterozigot mutasyona sahipti. Homozigot mutasyonu olan diğer hastamız PN1991 idi.

Hastaların 28'i kız (%58,3), 20'si erkekti (%41,7). Hastaların tanı anında ortalama yaşı $5,5 \pm 4,6$ yıl olarak tespit edildi. Hastalarda anne baba arasındaki akrabalık oranı %20,8 (n=10) olarak saptandı. Kardeşte kistik hastalık %31,3 oranında (n=15) mevcut iken; anne veya babada böbrekte kistik hastalık görülme oranı %62,5

(n=30) idi. Tablo 4-3’de verilen *PKD1* mutasyonu saptanan PN1608 II1 ve PN1608 II2 numaralı hastalar, PN1843-II1, PN1843-II2 ile PN1843-II3 numaralı hastalar, PN1822-II1 ile PN1822-II2 numaralı hastalar ve PN1590-II1 ile PN1590-II2 numaralı hastalar kardeşler. *PKD2* mutasyonu saptanan PN2269-II1 ve PN2269-II2 numaralı hastalar da kardeşler. Ailede kistik hastalık %79,2 (n=38), KBY %41,7 (n=20) oranında saptandı.

Hastaların yaşına ve cinsiyetine göre antropometrik ölçümleri değerlendirildi. Yaşa göre boyu 3 persentilin altında olan hastalar büyüme geriliği olarak değerlendirildi. Boya göre vücut ağırlığının %90’ın altında olması malnütrisyon olarak değerlendirildi. Bunlara göre tanı anında sekiz hastada (%16,7) malnütrisyon, beş hastada (%10,4) büyüme geriliği, on bir hastada ise (%22,9) malnütrisyon ve/veya büyüme geriliği mevcuttu. Hastaların beşinde (%10,4) abdominal distansiyon, dokuzunda (%18,8) hipertansiyon, onunda (%20,8) tekrarlayan İYE mevcuttu. Hiçbir hastada poliüri şikâyeti yokken, bir hastada polidipsi mevcuttu. Hiçbir hastada kollateral kan akımı, kolanjit, hematemez veya melena saptanmadı. Hastaların altısı (%12,5) hipertansiyon nedeniyle başvuruda ACE inhibitörü, bir hasta ise buna ilave olarak beta bloker tedavisi almaktaydı.

Tanı anında yapılan böbrek USG’de hastaların %25’inde (n=12) böbreklerde ekojenite artışı saptandı. Hastaların %14,5’inde (n=7) böbrekte korteks-medulla ayrımının kaybolduğu belirlendi. İki hastada böbrekte kist rüptürü saptandı. Dört hastada nefrokalsinozis bulgusu mevcuttu. Kist yerleşimleri on bir hastada kortikal, iki hastada medüller, on altı hastada ise kortikomedüller olacak şekildeydi. Karaciğer USG’de iki hastada karaciğerde kist, bunlardan birinde (PN1608 II1) periportal fibrozis, asit ve dilate safra yolları da mevcuttu.

Ortalama izlem süresi 31 ± 25 ay olarak saptandı. Hastalardan birine izlemde kadavradan böbrek transplantasyonu yapılmış olup, bu hasta dışında renal replasman tedavisi (hemodiyaliz veya periton diyalizi) alan hasta bulunmamaktaydı. Bu grupta yer alan ve *PKD2* gen mutasyonu olan bir hastada vezikoüreteral reflü (VUR) ve nörojenik mesane tanıları da mevcuttu. ODPBH grubunda izlem süresi içinde ölen hasta olmadı.

Hastaların laboratuvar değerlendirmelerinde; tanı anında ortalama serum kreatinin değeri $0,44 \pm 0,19$ mg/dL, eGFR $114,2 \pm 35,5$ ml/dk/1,73 m², serum albümin

4,2±0,4 g/dL, BUN 11,1±3,9 mg/dL, idrar dansitesi 1016±8 iken ortalanca spot idrar protein/kreatinin değeri 0,16 mg/mg (IQR 0,1-0,24) olarak saptandı. İzlem sonunda ortalama kreatinin değeri 0,48±0,16 mg/dL, ortalanca eGFR değeri ise 114 ml/dk/1,73 m² (IQR 98,2-135,7) olarak saptandı.

Tablo 4-3 ODPBH Hastalarının Özellikleri

Hasta kodu	Cinsiyet	Tanı yaşı	Anne-baba arasında akrabalık	Ailede kistik hastalık	Mutasyon sonucu
PN1698*	erkek	4 ay	yok	var	c.12682C>T (p.Arg4228*) (het)
PN1608 III*	erkek	20 gün	yok	var	c.8311G>A (p.Glu2771Lys) (het)
PN1608 II2*	erkek	5 ay	yok	var	c.8311G>A (p.Glu2771Lys) (het)
PN1582*	kız	4 yaş	var	var	c.8614del (p.(Ile2872Serfs*3) (het)
PN1605*	erkek	7 yaş 6 ay	yok	yok	c.9914_9915delCT (p.Ser3305fs*84) (het)
PN1571*	erkek	2 yaş	yok	var	c.679C>T (p.Gln227*) (het)
PN1519*	kız	11 yaş	yok	var	c.11563_11564delAC (p.Thr3855AlafsTer105) (het)
PN1613*	kız	6 yaş	yok	var	c.1839_1842delCAGC (p.Ser614fs*170) (het)
PN1533*	erkek	3 ay	yok	var	c.5099_5101delCCA (p.Thr1700del) (het)
PN1843-III*	erkek	16 yaş	yok	var	c.11935C>T (p.Gln3979*) (het)
PN1843-II2*	erkek	3 yaş 3 ay	yok	var	c.11935C>T (p.Gln3979*) (het)
PN1843-II3*	kız	9 yaş 6 ay	yok	var	c.11935C>T (p.Gln3979*) (het)
PN1822-III*	kız	6 yaş	yok	var	c.8614del (p.(Ile2872Serfs*3) (het)
PN1822-II2*	kız	8 ay	yok	var	c.8614del (p.(Ile2872Serfs*3) (het)
PN1746*	erkek	5 yaş 5 ay	var	yok	c.8464G>A (p.Val2822Met) (het)
PN1747*	erkek	9 yaş 9 ay	var	yok	c.1910C>T (p.Ala637Val) (het)
PN1652*	kız	5 yaş 9 ay	yok	var	c.4551C>G (p.Tyr1517*) (het)
PN1794*	kız	4 yaş 9 ay	yok	var	c.5860A>T (p.Asn1954Tyr) (het)
PN1590-III*	kız	1,5 ay	var	var	c.10033C>T (p.Arg3345Trp) (Hom)
PN1590-II2*	erkek	10 yaş 1 ay	var	var	c.10033C>T (p.Arg3345Trp) (het)
PN1821*	erkek	2 yaş 5 ay	var	var	c.1910C>T (p.Ala637Val) (het)
PN1872*	erkek	9 yaş	yok	yok	c.7418G>A (p.Gyl2473Glu) (het)

PN1878*	kız	12 yaş 8 ay	yok	var	c.8447_8448insA (p.Ala281fs*5) (het)
PN1889*	kız	9 ay	yok	var	c.10618+2T>C (het)
PN2124*	erkek	5 yaş 6 ay	yok	var	c.10842delC (p.Phe3615fs*17) (het)
PN1711*	kız	2,5 ay	yok	var	c.2896C>T (p.Arg966Trp) (het)
PN1724*	kız	5 ay	var	var	c.4639C>T (p.Arg1547Cys) (het)
PN1743*	kız	7 yaş	yok	yok	c.3451dupC (p.Leu1151fs*60) (het)
PN1915*	erkek	5 yaş	yok	var	c.12010C>T(p.Gln4004*) (het)
PN1922*	erkek	3 yaş 2 ay	yok	var	c.5014_5015delAG (p.Arg1672fs*98) (het)
PN2131*	kız	6 yaş 10 ay	var	var	c.11082C>A (p.Cys3694*) (het)
PN2086*	erkek	8 yaş	yok	yok	c.12910T>A (p.*4304Lys) (stop loss) (het)
PN2064*	kız	3 yaş 2 ay	yok	var	c.8311G>A (p.Glu2771Lys) (het)
PN2042*	kız	3 yaş 11 ay	yok	var	c.5995G>A (p.Gly1999Ser) (het)
PN2201*	kız	2,5 ay	yok	yok	c.7418G>A (p.Gly2473Glu) (het)
PN2222*	erkek	12 yaş 3 ay	yok	var	c.4306C>T (p.Arg1436*) (het)
PN2216*	erkek	5 yaş 4 ay	yok	yok	c.9895T>A (p.Tyr3299Asn) (het)
PN2142*	kız	8 ay	yok	var	c.8914G>A (p.Asp2972Asn) (het)
PN2283*	kız	14 yaş	yok	var	c.11000T>C (p.Leu3667Pro) (het)
PN1991*	kız	2 ay	var	var	c.7852G>A (p.Val2618Met) (Hom)
PN1980*	kız	2 yaş	yok	var	c.5014_5015delA G (p.Arg1672fs*98) (het)
PN2336*	kız	4 yaş 7 ay	var	var	c.11258G>A (p.Arg3753Gkn) (het)
PN1668 [†]	kız	10 ay	yok	yok	c.1859G>T (p.Gly620Val) (het)
PN1583 [†]	erkek	6 yaş	yok	var	c.1445T>G (p.Phe482Cys) (het)
PN1824 [†]	kız	8 yaş 2 ay	yok	var	c.1445T>G (p.Phe482Cys) (het)
PN2269-III [†]	kız	10 yaş 5 ay	yok	var	c.1281_1282 delAG (p.Tyr429fs*5) (het)
PN2269-II2 [†]	kız	15 yaş 4 ay	yok	var	c.1281_1282 delAG (p.Tyr429fs*5) (het)
PN2270 [†]	kız	15 yaş	yok	var	c.1372C>T (p.Gln458*) (het)

Hom: homozigot, het: heterozigot

*: PKD1 mutasyonu olan hastalar

[†]: PKD2 mutasyonu olan hastalar

Hastaların klinik gidişatıyla tanı anındaki yaşlarının ilişkisini incelemek amacıyla ODPBH olan hastalar, beş yaş sınır olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır (Tablo 4-4). Bu gruplamaya göre yirmi üç (%48) hasta 5 yaş altında (küçük yaş grubu), yirmi beş (%52) hasta 5 yaş üzerinde (büyük yaş grubu) konumlandırılmıştır. Bu iki grupta tanı anında büyüme geriliği ve malnütrisyon bulgusunun varlığı açısından anlamlı bir fark bulunamadı (sırasıyla $p=0,45$ ve $p=0,40$). Küçük yaş grubunun ortalama izlem süresi 22 ay (IQR 11-60), büyük yaş grubunun ise 26 ay (IQR 8,5-46) idi ($p=0,773$). Tanı anı ortalama kreatinin değerlerine bakıldığında küçük yaş grubunda $0,31$ mg/dL (IQR 0,27-0,5), büyük yaş grubunda $0,42$ mg/dL (IQR 0,37-0,55) ($p=0,021$) iken, tanı anında eGFR küçük yaş grubunda 103 ± 47 ml/dk/1.73 m², büyük yaş grubunda ise 127 ± 34 ml/dk/1.73 m² olarak tespit edildi ($p=0,05$). İzlem sonundaki ortalama kreatinin değerlerine bakıldığında küçük yaş grubunda $0,44\pm0,18$ mg/dL, büyük yaş grubunda ise $0,52\pm0,13$ mg/dL olarak bulundu ($p=0,09$). İzlem sonundaki ortalama eGFR değerlerine bakıldığında küçük yaş grubunda 104 (IQR 96-135), büyük yaş grubunda 122 (IQR 100,5-137,6) ml/dk/1.73 m² olarak bulundu ($p=0,32$).

Küçük yaş grubunun tanı anı ve izlem sonu kreatinin değerleri ve eGFR değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmazken (sırasıyla $p=0,43$ ve $p=0,17$), büyük yaş grubunda izlem sonunda kreatinin değerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,014$) ancak bu grupta tanı anı ve izlem sonu eGFR değerlerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığı görüldü ($p=0,69$).

Büyüme geriliği olan hastaların tanı anında ortalama eGFR değeri $66\pm36,9$ ml/dk/1.73 m² iken büyüme geriliği olmayan hastalarınki $121,6\pm39,7$ ml/dk/1.73 m² olarak saptandı ve bu şekilde büyüme geriliği olan grupta eGFR değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,005$). Son vizitlerinde ise büyüme geriliği olanların eGFR değeri $105,1\pm26,7$ iken olmayanların ise $122,2\pm31,3$ bulundu ($p=0,30$). Malnütrisyonu olan hastaların ise tanı anında ortalama eGFR değeri $105,5\pm72,6$ ml/dk/1.73m², malnütrisyonu olmayan hastalarınki $117,9\pm34,9$ ml/dk/1.73 m² olarak saptandı ($p=0,45$). İzlem sonunda malnütrisyonu olan grupta eGFR değeri $121,4\pm47,5$ ml/dk/1.73 m², olmayan grupta $125\pm32,5$ ml/dk/1.73 m² olarak bulundu ($p=0,93$).

Tablo 4-4 Yaş Grupları ile Klinik ve Laboratuvar Değerler ile Hastaların İzlem Sürelerinin Karşılaştırılması

	Tanı yaşı <5 (n=23)	Tanı yaşı ≥5 (n=25)	p değeri
Büyüme geriliği	3 (13)	2 (8)	0,45*
Malnütrisyon	3 (13)	5 (20)	0,40*
Tanı anı kreatinin (mg/dL)	0,31 (IQR 0,27-0,5)	0,42 (IQR 0,37-0,55)	0,02
Tanı anı eGFR ml/dk/1.73 m ²	103±47	127±34	0,05
İzlem sonu kreatinin (mg/dL)	0,44±0,18	0,52±0,13	0,09
İzlem sonu eGFR ml/dk/1.73 m ²	104 (IQR 96-135)	122 (IQR 100,5-137,6)	0,32
İzlem süresi (ay)	22 (IQR 11-60)	26 (IQR 8,5-46)	0,77

*: Fischer's Exact testi kullanılmıştır.

4.3. ODPBH ve ORPBH Hastalarının Klinik Veriler Üzerinden Karşılaştırılması

PKHD1, *PKD1* ve *PKD2* mutasyon türlerine göre hastaların tanı anındaki yaş, cinsiyet, takipli oldukları merkez, anne baba arasındaki akrabalık, anne ve/veya babada, kardeşte kistik böbrek hastalığı ve ailede KBY öyküsü olması değişkenlerine göre gruplandırması ve istatistiksel olarak karşılaştırması Tablo 4-5'de özetlenmiştir. *PKHD1*, *PKD1* ve *PKD2* mutasyonu olan hastalar arasında tanı yaşı, *PKHD1* mutasyonu olan hastalarda anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0,009). *PKD1* ve *PKD2* mutasyonu olan hastalar kıyaslandığında ise *PKD2* mutasyonu olanlar daha geç tanı almış olduğu görüldü (p=0,03). Hastalar arasında cinsiyet, kardeşte kistik böbrek hastalığı ve ailede KBY olan hasta öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bununla beraber anne baba arasında akrabalık oranı *PKHD1* mutasyonu olan hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla bulunurken, anne ve/veya babada kistik böbrek hastalığı bulunma yüzdesi de *PKD1* ve *PKD2* mutasyonu olan hastalarda *PKHD1* mutasyonu saptananlara kıyasla daha yüksek saptandı.

Tablo 4-5 Mutasyon Türlerine Göre Demografik Bilgiler

	PKHD1 (n=21)	PKD1 (n=42)	PKD2 (n=6)	p değeri
Tanı yaşı	10,5 ay (IQR 0,75 ay-4,9 yaş)	4,6 yaş (IQR 8 ay-7,6 yaş)	9,3 yaş (IQR 4,7-15 yaş)	0,009
Cinsiyet				
Kız	10 (47,6)	23 (54,8)	5 (83,3)	0,30
Erkek	11 (52,4)	19 (45,2)	1 (16,7)	
Merkez				
HÜTF	17 (81)	17 (40,5)	5 (83,3)	
PÜTF	1 (4,8)	8 (19)	1 (16,7)	
AÜTF	1 (4,8)	7 (16,7)	0 (0)	
GÜTF	1 (4,8)	6 (14,3)	0 (0)	
CÜTF	1 (4,8)	2 (4,8)	0 (0)	
BÜTF	0 (0)	1 (2,4)	0 (0)	
ABŞH	0 (0)	1 (2,4)	0 (0)	
Anne baba arasında akrabalık	11 (52,4)	10 (23,8)	0 (0)	0,017
Anne babada kistik böbrek hastalığı	0 (0)	26 (61,9)	4 (66,7)	0,0001
Kardeşte kistik böbrek hastalığı	4 (19)	12 (28,6)	3 (50)	0,32
Ailede KBY öyküsü	5 (23,8)	19 (45,2)	1 (16,7)	0,14

HÜTF: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, PÜTF: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, AÜTF: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, GÜTF: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, CÜTF: Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, BÜTF: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, ABŞH: Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Hastalar ODPBH ve ORPBH tanılarına göre gruplandırılarak klinik, laboratuvar ve USG bulguları Tablo 4-6’da gösterilmiştir. Buna göre hastaların tanı anındaki bulgularına bakıldığında büyüme geriliği, hipertansiyon ve karın distansiyonu bulguları ORPBH grubunda ODPBH’a göre istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek oranda saptandı (sırasıyla $p=0,0001$, $p=0,0001$ ve $p=0,036$). İki grup arasında poliüri/polidipsi görülme sıklığı, tekrarlayan İYE ve kollateral kan akımı açısından anlamlı fark bulunmadı. Laboratuvar bulgularına bakıldığında; ORPBH hastalarının tanı anı ortalama eGFR değeri $70,8 \pm 43$ ml/dk/1.73 m², ODPBH hastalarının ise $114,2 \pm 35,5$ ml/dk/1.73 m² olarak bulundu ($p=0,0001$). Ortalama idrar dansitesi ORPBH grubunda 1008 ± 5 , ODPBH grubunda ise 1016 ± 8 olarak saptandı ($p=0,0001$). Spot idrar protein/kreatinin oranının ortanca değeri ise ORPBH’de 0,3

mg/mg (IQR 0,2-2), ODPBH’de 0,15 mg/mg (IQR 0,1-0,24) olarak bulundu (p=0,005). Hasta gruplarında kan sodyum, potasyum ve ürik asit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. BUN ve kreatinin değerlerinin tanı anında ORPBH olan grupta daha yüksek olduğu gözlemlendi (sırasıyla p=0,06 ve p=0,058).

ORPBH olan grupta izlem süresi boyunca altı hastada (%28,6) evre 2, üç hastada (%14,3) evre 3, iki hastada (%2,5) evre 4, beş hastada ise (%23,8) evre 5 KBY gelişti. Altı hastaya (%28,6) periton diyalizi veya hemodiyaliz uygulandı. Bir hasta sağlıklı annesinden, bir diğer hasta ise kadavradan böbrek nakli oldu. ODPBH olan grupta ise izlem boyunca altı hastada (%12,5) evre 2, bir hastada (%2,1) evre 3 ve bir hastada (%2,1) evre 5 KBY gelişti. SDBH gelişen bir hastaya kadavradan böbrek nakli yapıldı.

Böbrek USG bulgularına bakıldığında böbreklerde ekojenite artışı ve kortikomeduller ayrımın kaybolması bulguları anlamlı olarak ORPBH hastalarında daha sık saptandı (sırasıyla p=0,0001 ve p=0,01). Aynı şekilde karaciğer USG bulgularında da karaciğerde kist ve periportal fibrozis bulguları ORPBH’de daha sık rastlandı (sırasıyla p=0,03 ve p=0,005). İki hastalık grubu arasında asit, safra yollarında dilatasyon ve splenomegali açısından fark bulunmadı.

İzlem sonunda ORPBH hastalarında ODPBH hastalarına göre ortanca kreatinin değeri daha yüksek (p=0,009), eGFR değeri ise daha düşük saptandı (p=0,0001).

Tablo 4-6 ORPBH ve ODPBH Hasta Gruplarının Klinik, Laboratuvar ve USG Bulguları

	ORPBH (n=21)	ODPBH (n=48)	p değeri
Tanı anı bulguları			
Malnütrisyon	11 (52,4)	8 (16,7)	0,002*
Büyüme geriliği	7 (33,3)	5 (10,4)	0,02†
Hipertansiyon	13 (61,9)	9 (18,8)	0,0001*
Karın distansiyonu	7 (33,3)	5 (10,4)	0,03†
Poliüri/polidipsi	2 (9,5)	1 (2,1)	0,21†
Tekrarlayan İYE	3 (14,3)	10 (20,8)	0,74†
Kollateral kan akımı	2 (9,5)	0 (0)	0,09†
Tanı anında lab verileri			
Na ⁺	137,4±3,8	138,6±1,6	0,17
K ⁺	4,5±0,6	4,4±0,3	0,76
BUN	17,1±9,9	13,6±11,5	0,06
Ürik asit	4,5±2,1	3,9±1	0,24
Kreatinin	0,58 (IQR 0,37-0,83)	0,38 (IQR 0,3-0,52)	0,058
eGFR (ml/dk/1.73 m ²)	70,8±43	114,2±35,5	0,0001
İdrar dansitesi	1008±5	1016±8	0,0001
Spot idrar protein	0,3 (IQR 0,2-2)	0,15 (IQR 0,1-0,24)	0,005
Tanı anında böbrek USG			
Ekojenite artışı	17 (81)	12 (25)	0,0001*
KMA kaybolması	9 (42,9)	7 (14,6)	0,017*
Kist yerleşimi			
Kortikal	2 (9,5)	13 (27,1)	
Meduller	3 (14,3)	3 (6,3)	0,22
Kortikomeduller	10 (47,6)	20 (41,7)	
Tanı anı abdomen USG			
Karaciğerde kist	5 (23,8)	2 (4,2)	0,03†
PF	6 (28,6)	1 (2,1)	0,005†
Asit	1 (4,8)	1 (2,1)	1,00†
SYD	3 (14,3)	2 (4,2)	0,31†
Splenomegali	1 (4,8)	2 (4,2)	1,00†
İzlem sonu kreatinin (mg/dL)	0,78 (IQR 0,51-1,3)	0,46 (IQR 0,37-0,59)	0,009
İzlem sonu eGFR (ml/dk/1.73 m ²)	74 (IQR 43,6-96,8)	114 (IQR 98,2-135,7)	0,0001
Delta eGFR (son eGFR-ilk eGFR)	0 (IQR -16,5-12,5)	0 (IQR -17 – 34)	0,59
İzlem süresi (ay)	28 (IQR 6,5-86,5)	25,5 (IQR 9,5-48,2)	0,36
RRT alan	6 (28,6)	1 (2,1)	0,03†
Renal tx	2 (9,5)	1 (2,1)	0,21†

*: Pearson ki-kare kullanılmıştır

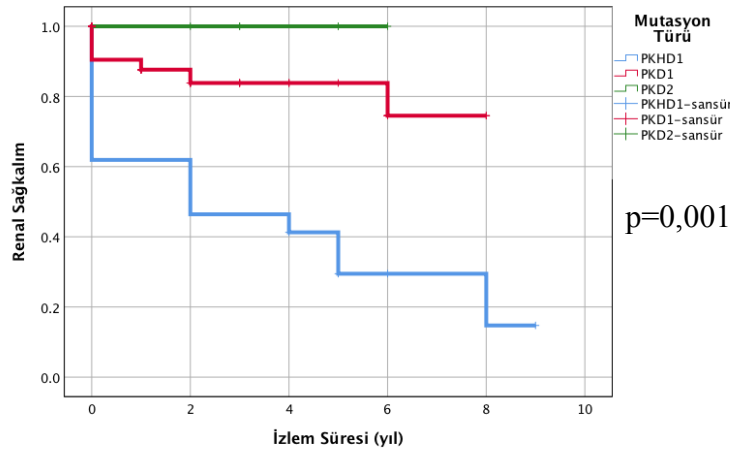
†: Fischer's Exact test kullanılmıştır.

KMA: korteks medulla ayrımı, Lab: laboratuvar, PF: periportal fibrozis, Renal tx: renal transplantasyon, RRT: renal replasman tedavisi, SYD: safra yollarında dilatasyon

4.4. Renal Sağkalım Analizleri ve Genotip Fenotip İlişkisi

Genel hasta grubunda, ORPBH ve ODPBH içerisinde bazı klinik özelliklere göre renal sağkalım (RS) verileri elde edilmiştir (Tablo 4-7). Böbrek prognozunun değerlendirilmesi için eGFR sınırı 90 ml/dk/1.73 m² olarak alınmıştır.

Mutasyon türüne göre yapılan analizde (Şekil 4-7) *PKHD1* mutasyonu olan grubun üç yıllık RS yüzdesi %51,6, altı yıllık RS yüzdesi %32,8 olarak saptandı. Buna karşılık *PKD1* mutasyonu olan grubun üç ve altı yıllık RS'leri sırasıyla %83,8 ve %74,5 idi (p=0,001). *PKD2* mutasyonu olan grupta ise üç ve altı yıllık RS %100 idi (*PKHD1*-*PKD2* p=0,02 ve *PKD1*-*PKD2* p=0,28). ODPBH ve ORPBH olan iki grup karşılaştırıldığında ise ODPBH olan grubun üç ve altı yıllık RS sırasıyla %86,2 ve %77,6 iken ORPBH olan grubunkî %51,6 ve %32,8 olarak bulundu (p=0,001).



Şekil 4-1 Mutasyon Türlerine Göre Hastaların İzlem Süresi Boyunca RS (eGFR<90 ml/dk/1.73 m²)

Tanı anında büyüme geriliği bulgusunun mevcut olup olmamasına göre bakılan RS analizinde büyüme geriliği olan grupta (n=12) üç ve altı yıllık RS %50 ile %16,7, büyüme geriliği olmayan grupta (n=57) ise %80,4 ile %71,5 olarak bulundu (p=0,001). Malnütrisyon bulgusu olan hastalarda ise sırasıyla üç ve altı yıllık RS %40,9 ve %0,

malnütrisyon olmayan grupta ise %88,8 ve %79,4 olarak saptandı (p=0,0001). Tanı anında hipertansiyon varlığına göre ise hipertansiyon bulgusu olan grupta (n=22) üç ve altı yıllık RS %61,5 ve %26,9, olmayan grupta (n=47) ise %81,8 olarak saptandı (p=0,002). Aynı şekilde tanı anında böbrek USG’de renal ekojenite açısından bakıldığında normal olan grupta (n=28) sırasıyla %95,5 ve %76,4 üç ve altı yıllık RS mevcut iken, ekojenite artmış olan grupta (n=32) üç ve altı yıllık RS %64,3 idi (p=0,04). Cinsiyete göre bakıldığında ise kız ile erkek hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,72).

Tablo 4-7 Mutasyon Türü, Tanı, Cinsiyet ve Bazı Klinik Özelliklere Göre 3 Yıllık ve 6 Yıllık RS ve Karşılaştırılması

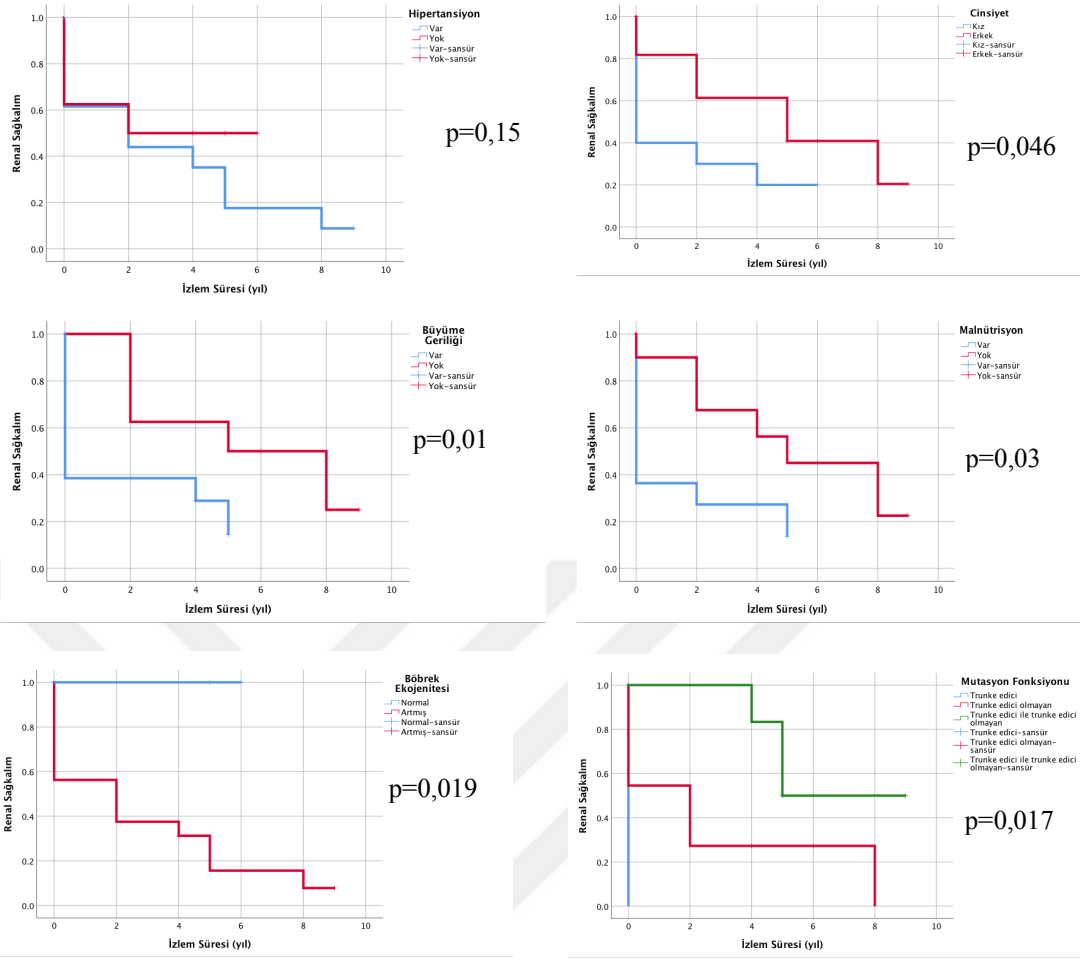
	Hasta sayısı (n)	3 yıllık RS* % (SH)	6 yıllık RS* % (SH)	p değeri
Mutasyon türü				
PKHD1	n=21	51,6 (11,1)	32,8 (11,2)	0,001
PKD1	n=42	83,8 (6,2)	74,5 (10,4)	(PKHD1-PKD1: 0,001
PKD2	n=6	100 (-)	100 (-)	PKD1-PKD2: 0,28 PKHD1-PKD2: 0,02)
Tanı				
ODPBH	n=48	86,2 (5,3)	77,6 (9,5)	0,001
ORPBH	n=21	51,6 (11,2)	32,8 (11,1)	
Cinsiyet				
Kız	n=38	69,4 (7,8)	64,1 (8,8)	0,72
Erkek	n=31	82,3 (7,4)	52,6 (15,2)	
Hipertansiyon				
Var	n=22	61,5 (10,8)	26,9 (12,5)	0,002
Yok	n=47	81,8 (5,9)	81,8 (5,9)	
Büyüme geriliği				
Var	n=12	50 (14,4)	16,7 (14,4)	0,001
Yok	n=57	80,4 (5,7)	71,5 (7,8)	
Malnütrisyon				
Var	n=19	40,9 (11,5)	0 (0)	0,0001
Yok	n=50	88,8 (4,8)	79,4 (7,6)	
USG renal ekojenite				
Normal	n=28	95,5 (4,4)	76,4 (17,4)	0,04
Artmış	n=32	64,3 (14,6)	64,3 (14,6)	

*GFR<90 ml/dk/1.73 m²

(RS: Renal sağkalım, SH: Standart hata, USG: Ultrasonografi)

RS analizlerine, ORPBH ve ODPBH gruplarında ayrı ayrı bakıldı. ORPBH’deki RS eğrileri şekil 4-2’de ve demografik, klinik ve genetik faktörlere göre RS analizleri tablo 4-8’de gösterilmiştir. Tanı yaşına göre bir yaş altı (n=13) ve bir yaş

ve üzeri (n=8) gruplarda renal prognoz açısından anlamlı bir fark gösterilemedi ($p=0,62$). Cinsiyete göre bakıldığında ise erkeklerin kızlara göre RS oranlarının daha iyi olduğu görüldü ($p=0,046$). Büyüme geriliği olan grupta ve malnütrisyonu olan grupta üç ve altı yıllık RS'lerin anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0,01$ ve $p=0,03$). Başvuru anında hipertansiyonu mevcut olan hastalarla (n=13), olmayan hastalar (n=8) karşılaştırıldığında üç ve altı yıllık RS açısından her ne kadar istatistiksel anlamlılık gösterilemese de ($p=0,15$), hipertansiyonu olmayan hastaların renal prognozlarının daha iyi seyrettiği görüldü. Tanı anında USG bulgusu olarak böbreklerde renal ekojenite artışı olan hastaların (n=17), olmayan hastalardan (n=4) RS'si daha düşüktü ($p=0,019$). Hastalık fenotipine bakıldığında sadece renal bulgular izlenen hastalarla renal ve karaciğer bulguları birlikte izlenen hastaların RS'leri karşılaştırıldı. İkili organ tutulumu olan hastalarda altı yıllık RS daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,85$). Hastaların mutasyonları ekzonlara göre gruplandırıldığında dört grup oluşturuldu. Ekzon 1-15 arasında beş, ekzon 16-30 arasında iki, ekzon 31-45 arasında on bir ve ekzon 46-67 arasında on iki allele mutasyon vardı. Bu gruplamanın, RS ile ilişkisi anlamlı bulunamadı ($p=0,42$). Homozigot mutasyonu olan hastalarla (n=6), birleşik heterozigot olan hastalar (n=15) karşılaştırıldığında ise homozigot olan hastaların daha tanı anından itibaren böbrek fonksiyonlarının çok kötü olduğu, dolayısıyla üç ve altı yıllık renal prognoz istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu görüldü ($p=0,0001$). Mutasyonun fonksiyonel etkisine göre mutasyonlar trunke edici (n=3) ve trunke edici olmayan (n=11) şeklinde öncelikle iki gruba ayrıldı. ORPBH olan hastalardaki birleşik heterozigot mutasyonlar göz önüne alınarak trunke edici ile trunke edici olmayan mutasyonun birlikteliği de ayrı bir grup olarak değerlendirildi (n=7). Trunke edici mutasyonlar içerisinde "splice", "nonsense", "frameshift" ve büyük delesyonlar yer aldı. Üç ve altı yıllık prognoz karşılaştırıldığında trunke edici mutasyonu olan hastaların en kötü renal prognoza sahip grup olduğu gösterildi ($p=0,017$).



Şekil 4-2 ORPBH Hastalarında Cinsiyet, Tanı Anında Hipertansiyon, Büyüme Geriliği, Malnütrisyon, USG’de Renal Ekojenite Bulgusu ve Mutasyon Fonksiyonuna Göre RS Eğrileri

Tablo 4-8 ORPBH Hastalarının Demografik, Klinik ve Genetik Faktörlere Göre 3 ve 6 Yıllık RS ve Karşılaştırılması

	Hasta sayısı (n)	3 yıllık RS* % (SH)	6 yıllık RS* % (SH)	p değeri
Tanı yaşı				
<1	n=13	50 (14,4)	33,3 (16,7)	0,62
≥1	n=8	55,6 (16,6)	33,3 (15,7)	
Cinsiyet				
Kız	n=10	30 (14,5)	20 (12,6)	0,046
Erkek	n=11	71,6 (14)	47,7 (16,6)	
Hipertansiyon				
Var	n=13	44 (14,3)	17,6 (11,2)	0,15
Yok	n=8	62,5 (11,1)	62,5 (11,1)	
Büyüme geriliği				
Var	n=7	28,6 (17,1)	0 (0)	0,01
Yok	n=14	64,3 (12,8)	45,9 (14,3)	
Malnütrisyon				
Var	n=11	27,3 (13,4)	13,6 (11,7)	0,03
Yok	n=10	78,8 (13,4)	52,5 (17,6)	
USG renal ekojenite				
Normal	n=4	100 (-)	100 (-)	0,019
Artmış	n=17	43,8 (12,4)	18,2 (11)	
Fenotipik prezentasyon				
Renal	n=10	50 (15,8)	40 (15,5)	0,85
Renal+KC	n=11	53 (15,5)	19,9 (16,3)	
PKHD1 mutasyon				
Ekzon 1-15	n=5	40 (21,9)	0 (0)	0,42 [†]
Ekzon 16-30	n=2	50 (35,4)	50 (35,4)	
Ekzon 31-45	n=11	54,5 (15)	34,1 (15)	
Ekzon 46-67	n=12	64,8 (14,3)	43,2 (15,7)	
Mutasyon türü				
Hom	n=6	0 (0)	0 (0)	0,0001
Birleşik het	n=15	72,2 (11,9)	45,9 (14,4)	
Mutasyon fnx				
T+	n=3	0 (0)	0 (0)	0,017**
T-	n=11	36,4 (14,5)	36,4 (14,5)	
T+ ve T-	n=7	100 (-)	50 (20,4)	

(Fnx: Fonksiyon, Hom: Homozigot, het: Heterozigot, KC: Karaciğer, SH: Standart hata, T+: Trunke edici mutasyon, T-: Trunke edici olmayan mutasyon)

*: GFR<90 ml/dk/1.73 m²

[†]: Ekzon 1-15 ile 16-30 için p=0,42, Ekzon 1-15 ile 31-45 için p=0,25, Ekzon 1-15 ile 46-67 için p=0,08, Ekzon 16-30 ile 31-45 için p=0,76, Ekzon 16-30 ile Ekzon 46-67 için p=0,91, Ekzon 31-45 ile 46-67 için p=0,75 bulunmuştur.

** : T+ ile T- için p=0,103, T+ ile T+ ve T- için p=0,003, T- ile T+ ve T- için p=0,08

PKHD1 mutasyonu olan hastalarda, mutasyonun trunke edici olup olmasına göre tanı yaşı, büyüme geriliği bulgusu, malnütrisyon, tanı anı ve izlem sonundaki eGFR değerleri karşılaştırılarak incelendi. Trunke edici mutasyonu olan hastaların hepsi küçük yaş grubunda yer aldı. Trunke edici olmayan mutasyona sahip hastaların %63,6'sının tanı yaşı küçük yaş grubunda yer aldı. Her iki tip mutasyonun heterozigot birlikteliğinde ise hastaların %57,1'i büyük yaş grubunda tanı aldı ($p=0,058$). Malnütrisyon, trunke edici mutasyonu olanlarda %100, büyüme geriliği ise %66,7 oranında mevcuttu. Birleşik heterozigot grupta malnütrisyon ve büyüme geriliği %28,6, trunke edici olmayan mutasyonu olanlarda malnütrisyon %54,5, büyüme geriliği %27,3 oranında mevcuttu. Trunke edici mutasyonu olan hastalarda malnütrisyon ve büyüme geriliği daha sık olduğu gözlemlendi fakat muhtemelen hasta sayısındaki azlık nedeniyle istatistiksel anlamlılığa ulaşamadığı düşünüldü (sırasıyla $p=0,11$ ve $p=0,41$). Tanı ve izlem sonu eGFR değerlerine bakıldığında da trunke edici mutasyonu olan grupta diğer ikisine göre daha düşük eGFR değerleri olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,055$ ve $p=0,02$).

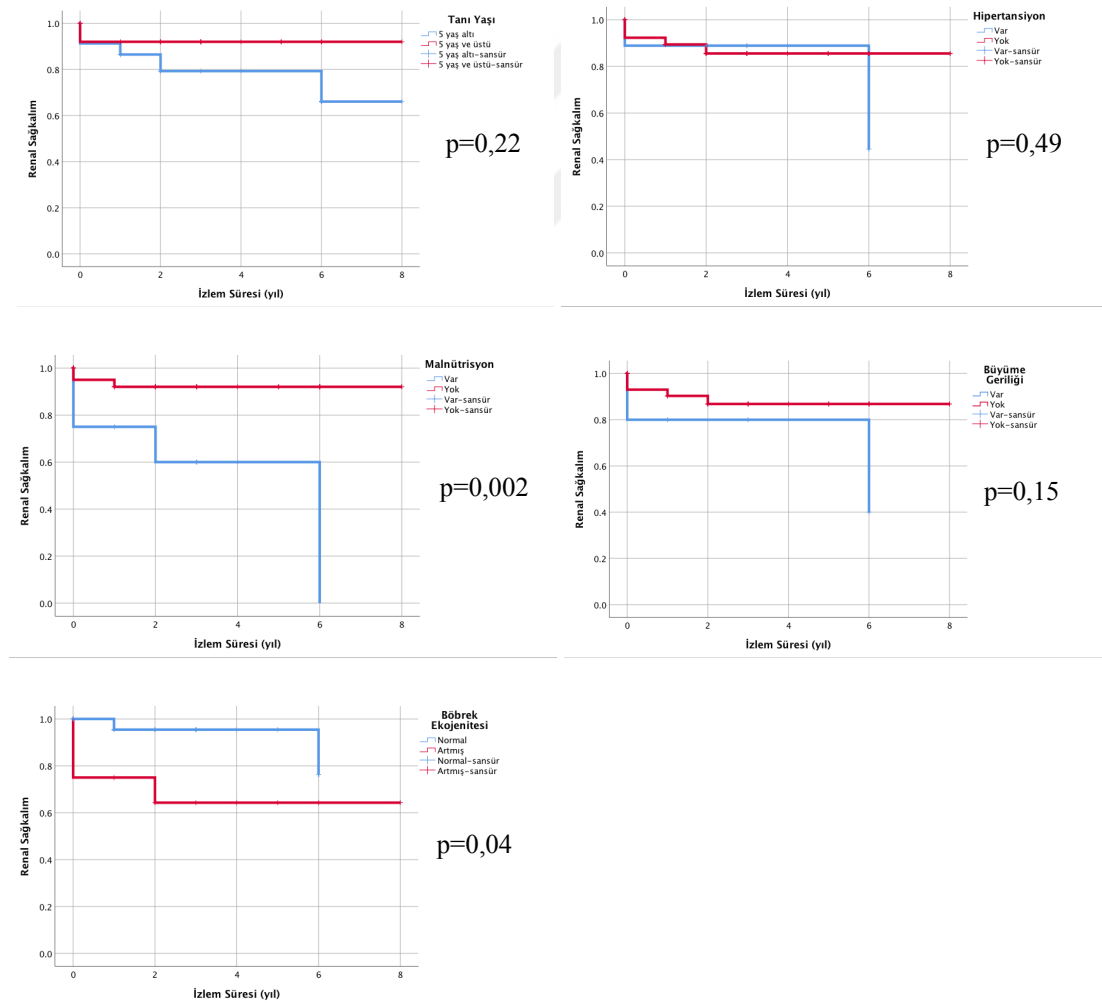
Tablo 4-9 PKHD1 Mutasyonu Olan Hastalarda Mutasyonun İşlevine Göre Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

	T+ (n=3)	T- (n=11)	T+ ve T- (n=7)	p değeri
Tanı yaşı				
<1 yaş	3 (100)	7 (63,6)	3 (42,9)	0,058
≥1 yaş	0 (0)	4 (36,4)	4 (57,1)	
Büyüme geriliği	2 (66,7)	3 (27,3)	2 (28,6)	0,41
Malnütrisyon	3 (100)	6 (54,5)	2 (28,6)	0,11
Tanı eGFR	19,5±12	73,6±34,9	88,6±48,9	0,055
İzlem sonu eGFR	5,2±4,3	75,3±18,3	94,7±34,3	0,02

T+: Trunke edici mutasyon, T-: Trunke edici olmayan mutasyon

ODPBH için de aynı şekilde RS eğrileri elde edildi (Şekil 4.4.3) ve bakılan değişkenlerle karşılaştırmalı sonuçları özetlendi (Tablo 4-10). Tanı yaşına göre hastalar beş yaş altı ($n=23$) ve beş yaş ve üzeri ($n=25$) olarak gruplandığında üç ve altı yıllık RS'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da ($p=0,22$); büyük yaş grubundaki hastaların RS'lerinin daha iyi seyrettiği görüldü. Cinsiyet

açısından incelendiğinde de aynı şekilde anlamlı bir fark gösterilemese de ($p=0,75$), altı yıllık RS'lerin erkeklerde kızlara göre belirgin şekilde düştüğü gösterildi. Tanı anında malnütrisyon bulgusu olan hastaların olmayanlara göre ve USG'de renal ekojenite artışı olan hastaların ekojenitesi normal olan hastalara göre renal prognozlarının daha kötü olduğunu yine bu grupta da gözlemledik (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,04$). Büyüme geriliği bulgusu olanların ise olmayanlara göre üç yıllık prognozu benzer olmakla beraber altı yıllık RS'de belirgin farklılık olduğu, büyüme geriliği olanların daha kötü seyrettiği gözlemlendi, fakat muhtemelen büyüme geriliği olan hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel anlamlılık saptanamadı ($p=0,15$). ODPBH ise mutasyonlar ekzonlara göre gruplandırıldığında üç grup oluşturuldu. Ekzon 1-15 arasında 14, ekzon 16-30 arasında 17, ekzon 31-46 arasında 11 hastada mutasyon vardı. Gruplarda RS açısından belirgin fark saptanamadı ($p=0,80$).



Şekil 4-3 ODPBH Hastalarında Tanı Yaşı, Tanı Anında Hipertansiyon, Büyüme Geriliği, Malnütrisyon ve USG'de Renal Ekojeniteye Göre RS Eğrileri

Tablo 4-10 ODPBH Hastalarının Demografik ve Klinik Faktörlere Göre 3 ve 6 Yıllık RS ve Karşılaştırılması

	Hasta sayısı (n)	3 yıllık RS* % (SH)	6 yıllık RS* % (SH)	p değeri
Tanı yaşı				
<5	n=23	79,3 (9,6)	66,1 (14,5)	0,22
≥5	n=25	92 (5,4)	92 (5,4)	
Cinsiyet				
Kız	n=28	84,1 (7,4)	84,1 (7,4)	0,75
Erkek	n=20	90 (6,7)	45 (32)	
Hipertansiyon				
Var	n=9	88,9 (10,5)	44,4 (31,9)	0,49
Yok	n=39	85,5 (6,1)	85,5 (6,1)	
Büyüme geriliği				
Var	n=5	80 (17,9)	40 (29,7)	0,15
Yok	n=43	86,8 (5,6)	86,8 (5,6)	
Malnütrisyon				
Var	n=8	60 (18,2)	0 (0)	0,002
Yok	n=40	92 (4,4)	92 (4,4)	
USG renal ekojenite				
Normal	n=34	95,5 (4,4)	76,4 (17,4)	0,04
Artmış	n=12	64,3 (14,6)	64,3 (14,6)	
PKD1 mutasyon				
Ekzon 1-15	n=14	83,6 (10,8)	62,7 (19,8)	0,73 [†]
Ekzon 16-30	n=16	81,3 (9,8)	81,3 (9,8)	
Ekzon 31-46	n=12	88,9 (10,5)	88,9 (10,5)	
Mutasyon fnx (PKD1)				
T+	n=23	94,4 (5,4)	94,4 (5,4)	0,03
T-	n=19	71,1 (11,3)	59,2 (14,3)	
Mutasyon fnx (PKD2)				
T+	n=3	100 (-)	-	
T-	n=3	100 (-)	-	

(Fnx: Fonksiyon, SH: Standart hata, T+: Trunke edici mutasyon, T-: Trunke edici olmayan mutasyon)

*: GFR<90 ml/dk/1.73 m²

†: PKD1 Ekzon 1-15 ile 16-30 arasında p=0,95, ekzon 1-15 ile 31-46 arasında p=0,59 ve ekzon 16-30 ile 31-46 arasında p=0,54 bulunmuştur.

ODPBH hastalarında *PKD1* ve *PKD2* mutasyonu olan hastalar kendi içlerinde trunke edici ve trunke edici olmayan mutasyonlar şeklinde gruplanarak prognoza etkileri araştırıldı. *PKD1* mutasyonu için iki grup arasında trunke edici olmayan mutasyonu olan hastaların RS'lerinin daha iyi olduğu gözlemlendi (p=0,03). *PKD2*

mutasyonu olan hastaların ise izlem süreleri altı yıla ulaşmadığı için ve eGFR izlem boyunca 90 ml/dk/1.73 m² altına hiç düşmediği için mutasyonun fonksiyonuna göre bir çıkarımda bulunulamadı.

PKD1 mutasyonu olan hastalar trunke edici mutasyonu olanlar ve olmayanlar olarak ayrıldığında, bu gruplar arasında tanı yaşına ve tanı anında büyüme geriliği bulgusuna göre anlamlı bir fark bulunamadı. Tanı eGFR değeri trunke edici mutasyonu olmayan hastalarda daha düşüktü, fakat izlem sonu eGFR'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 4-11 PKD1 Mutasyonu Olan Hastalarda Mutasyonun İşlevine Göre Klinik ve Laboratuvar Bulguların Karşılaştırılması

	T+ (n=23)	T- (n=19)	p değeri
Tanı yaşı			
<5 yaş	9 (39,1)	13 (68,4)	0,06*
≥5 yaş	14 (60,9)	6 (31,6)	
Büyüme geriliği	3 (13)	2 (10,5)	0,40 [†]
Malnütrisyon	2 (8,7)	6 (31,5)	0,11 [†]
Tanı eGFR	131±35,4	95±47	0,008
İzlem sonu eGFR	129 (IQR 112-139)	102 (IQR 86-145)	0,43

*: Pearson ki-kare kullanılmıştır.

†: Fischer's Exact test kullanılmıştır.

5. TARTIŞMA

Kistik böbrek hastalıkları, klinik ve genetik olarak oldukça heterojen hastalıklardır. Son yıllarda bu konuda artan literatür bilgileri göz önüne alındığında hem ORPBH hem de ODPBH çocukluk çağında görülebilen hastalıklardır ve bu iki hastalığın zaman zaman klinik olarak ayırt edilmesi pek mümkün olmayabilir. Eski klasik bilgilerimiz ODPBH'nin erişkin tipi PBH olduğu yönündeydi. Fakat güncel literatür ODPBH'nin tıpkı ORPBH gibi bebeklikte hatta intrauterin dönemde dahi bulgu verebildiğini göstermektedir (54).

Bu konu ile ilgili şimdiye kadar yapılmış çalışmalar ORPBH ve ODPBH'ni ayrı ayrı ele alıp, klinik ve genetik sonuçlarını kendi içerisinde değerlendirmiştir. Bu tez çalışması, Türkiye'de pediatrik yaş grubunda genetik olarak tanısı doğrulanmış ORPBH ve ODPBH hastalarını birlikte değerlendiren ilk büyük ve çok merkezli kohort çalışmasıdır.

Çalışmamızda bu hastalarda renal prognoz nasıl olduğu, böbrek yetmezliğinin ne zaman gelişeceği, bunu önceden belirleyebilecek prognostik bir faktör olup olmadığı, mutasyon ile klinik gidişat arasında bir ilişki olup olmadığı sorularına yanıt aradık. Bu yanıtlar uzun süreli prognoz dahil hastaların tanı anından itibaren uzun vadede nasıl yönetilmesi gerektiği hakkında klinisyenlere bir rehber olabilir.

Önceden infantil PBH olarak da adlandırılan ORPBH, daha çok bebeklik ve erken çocuklukta tanı alan bir hastalıktır (1, 46). Çalışmamızda *PKHD1* mutasyonu olan hastalarımızın hepsinin bi-allelilik mutasyonu mevcuttu ve bunlardan da %28,6'sı homozigot, %71,4'ü birleşik heterozigottu. Ortanca tanı yaşı 10,5 ay (IQR 0,75 ay-4,9 yaş) olarak saptandı. Tanı anında ortalanca eGFR değeri 81,6 (28,7-110) ml/dk/1,73 m², izlem sonu ortalanca değeri ise 74 (IQR 43,6-96,8) ml/dk/1,73 m² olarak saptandı. Tanı anı ve izlem sonunda eGFR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı (p=0,18). Bunun olası nedeninin hasta sayısındaki azlık olabileceği düşünüldü. ORPBH hasta grubunda altı hastaya RRT uygulandı ve RRT uygulanan hastalara ayrı değerlendirme yapıldı. Bu hastaların hepsi bir yaşın altında tanı alan hastalardı. RRT alan hastaların %50'si öldü, %33,3'ü (n=2) böbrek nakli oldu. RRT alan hastaların tanı anında ortalanca eGFR değeri 18,8 (IQR 12,5-30) ml/dk/1,73 m²,

izlem sonunda ise 3,8 (IQR 0-77) ml/dk/1,73 m² olarak saptandı. RRT uygulanan hastaların da eGFR değişiminde istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0,75). Bu durumun iki hastaya böbrek nakli yapılması ve bu şekilde renal fonksiyonların iki hastada düzelmesinden kaynaklı olduğu düşünüldü. Tanı yaşının hastalık seyrine etkisini incelemek amacıyla ORPBH hastalarının tanı aldıkları yaş 1 yaş sınır olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Tanı anında ortalama eGFR değerleri küçük yaş grubunda 58,1±40,6 ml/dk/1.73 m², büyük yaş grubunda 91,5±40,9 ml/dk/1.73 m² olarak saptandı (p=0,07). İzlem sonundaki ortalama eGFR değerleri ise küçük yaş grubunda 61,6±49,2 ml/dk/1.73 m², büyük yaş grubunda 80,8±34,3 ml/dk/1.73 m² (p=0,30) olarak saptandı. Tanı anındaki eGFR değeri, küçük yaş grubunda büyük yaş grubuna göre daha düşük saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememesinin nedeni hasta sayısındaki yetersizlikten kaynaklanmış olabilir. Tanı yaşı küçük olan hasta grubunda tanı anındaki eGFR değeri ile izlem sonu eGFR değeri arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,53). Tanı yaşı büyük olan hasta grubunun eGFR değeri izlem sonuna doğru düşüş eğiliminde olmakla beraber tanı yaşı küçük olan hasta grubunda önemli farklılık göstermemekteydi. Tanı yaşı küçük olan grupta böbrek nakli yapılmış hastaların olduğu, izlem sonu eGFR'deki düşüşün olmamasının nakil olan hastaların böbrek fonksiyonlarının düzelmesinden kaynaklı olabileceği düşünüldü. Tanı yaşı küçük grupta nakil yapılmış hastalar değerlendirme dışı tutulduğunda ortalama tanı eGFR değeri 61,6±40,3, izlem sonu eGFR değeri 52,9±39,9 ml/dk/1.73 m² olarak saptandı (p=0,21). Tanı yaşı küçük olan hastalar ortanca olarak 19,5 ay (IQR 0,5-53,5 ay), büyük olan hastalar ise 86 ay (IQR 39,5-103,5 ay) olarak izlenmiş olup (p=0,02); tanı yaşı küçük olan hasta grubundan üç hastanın kısa sürede kaybedilmeleri sonucu izlem süresinin kısa olmasının buna katkı sağladığı düşünüldü. Hasta sayısı ve izlem süresinin daha uzun olacağı çalışmalar bu konulara netlik kazandıracaktır. Çok yakın zamanda yayınlanmış bir çalışmada 50 ORPBH hastasının uzun dönem sonuçları araştırılmıştır (55). Bu çalışmada hasta kohortunun üçte ikisini bir yaşından önce tanı alan hastalar oluşturmakta olup tanı yaşı ile böbrek prognozu arasında ilişki bulunamamıştır. Bununla birlikte erken tanı yaşı ile hipertansiyon gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Hastaların hiçbirisi genetik olarak test edilmemiş olup tanıları klinik olarak konulmuştur. Çalışmamızda da benzer şekilde RS analizlerinde, tanı yaşının 1 yaş altında veya 1 yaş üstünde

olmasının böbrek prognozu ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gözlemledik ($p=0,62$). RRT alan küçük yaş grubundaki hastalar RS analizlerine dahil edildiğinde üç yıllık RS %50, altı yıllık RS %33,3 olarak saptanmış iken; bu altı hasta değerlendirme dışı tutulduğunda ise sonuç sırasıyla %62,5 ve %41,7 olarak gözlemlenmiştir. Bulgularımız her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da RRT alan tüm hastaların küçük yaş grubunda konumlandığı da göz önüne alınırsa, 1 yaş altında tanı alan hastaların daha kötü bir prognoza sahip olduğunu düşündürmektedir. Daha fazla hasta sayısı ile yapılacak olan çalışmalar buna açıklık getirecektir.

ORPBH’de cinsiyete göre bakılan RS analizlerinde kız cinsiyette olan hastaların 3 ve 6 yıllık prognozunun daha kötü olduğu gösterildi ($p=0,04$). Her ne kadar klasik bilgiler polikistik böbrek hastalıklarında her iki cinsiyetin eşit derecede etkilendiğini söylese de bu konuda yapılan çalışmalar bunun böyle olmayabileceğini göstermektedir. Yüz on beş ORPBH hastasında yapılmış bir çalışmada, ORPBH’de bir yıllık RS’lerin kız hastalarda erkeklere göre daha düşük olduğu, kızların böbrek fonksiyonlarının daha kötü seyrettiği, daha fazla oranda SDBH geliştirdiği ve kızlarda daha fazla sıklıkta büyüme geriliği olduğu saptanmıştır (16). Büyük hasta gruplarında daha uzun izlem süresi sağlanarak bu bulgunun araştırılması gerekmektedir.

Büyüme geriliği, bir çocuğun aynı cinsiyette olan yaşlılarına göre daha yavaş büyümesi, boyunun büyüme eğrisi üzerinde ortalamadan 2 standart sapma daha düşük veya 3 persentilin altında bulunmasıdır (56). Çalışmamızda hastaların yaşına ve cinsiyetine uygun olarak büyüme eğrisi üzerinde boy ölçümünün 3 persentilin altında olması büyüme geriliği olarak boy ölçümüne göre vücut ağırlığı %90’ın altında olan hastalar da malnütrisyon olarak değerlendirilmiştir (57). ORPBH hastalarında %52,4 oranında malnütrisyon, %33,3 oranında ise büyüme geriliği saptandı. ORPBH hastaları tanı yaşı 1 yaş sınır olacak şekilde iki gruba ayrıldığında, tanı yaşına göre büyüme geriliği ve malnütrisyon bulgusu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla $p=0,67$ ve $p=0,42$). Araştırmamızda ortaya koyduğumuz en önemli verilerden biri de tanı anında büyüme geriliği veya malnütrisyon bulgusunun olmasının ORPBH’de üç ve altı yıllık RS üzerindeki olumsuz etkisini saptamamızdır. Büyüme geriliği bulgusu, KBY hastalarında sık ve önemli bir bulgu olarak karşımıza çıkar. Bu duruma katkıda bulunan faktörler arasında büyüme hormonu-IGF-1

aksındaki anormallikler, hastalığın getirdiği metabolik sorunlar (asidoz, elektrolit imbalansı, hiperparatiroidizm, renal osteodistrofi vb.), hastaneye yatışlar, enfeksiyonlar ve beslenme yetersizliği yer alır. 2002 yılında 1112 SDBH olan hastada yapılan çalışmada, hastaların %13'ünde ağır, %13'ünde orta derecede büyüme geriliği saptanmıştır. Bu çalışmada büyüme geriliği olan hastaların diğer hastalara oranla hastaneye yatış oranının daha yüksek olduğu, morbidite ve mortalitenin daha yüksek oranda görüldüğü bulunmuştur (58). Başka bir çalışmada ise, ORPBH hastalarında büyüme geriliği bulgusu sıklığı ile diğer konjenital nedenlerle (renal aplazi, hipoplazi, displazi ve obstrüktif üropati) KBH olan hastalardaki büyüme geriliği sıklığı karşılaştırılmıştır. Lineer büyüme üzerine ORPBH'ye özel bir etki saptanmamıştır. KBY olan hastalarda büyüme geriliği bulgusu hastalığın erken başlangıcına, prematür veya düşük doğum ağırlıklı doğum öyküsüne, yoğun bakımda yatış ihtiyacı olmasına, beslenme yetersizliği ve eşlik eden diğer komorbid durumlara bağlanmıştır. ORPBH'de buna katkı sağlayabilecek karaciğer ve akciğer problemleri ile ileri derecede büyümüş böbrekler nedeniyle beslenme intoleransının da eklenebileceği bildirilmiştir (59). ORPBH'de büyüme geriliğinin görülme sıklığı daha önceki çalışmalarda %25 oranında bildirilmiş olsa da (16, 60), biz çalışmamızda ORPBH grubunda %33,3 oranında saptadık. Tanı anında büyüme geriliği olan ORPBH hastalarında ortalama eGFR değeri 42 ± 33 ml/dk/1.73 m², büyüme geriliği olmayanların ise $87,8 \pm 39$ ml/dk/1.73 m² olarak saptandı ($p=0,007$). İzlem sonunda ise nakil yapılmış hastalar çıkarılarak eGFR değerleri karşılaştırıldığında büyüme geriliği olanlarda 40 ± 38 ml/dk/1.73 m², olmayanlarda 73 ± 38 ml/dk/1.73 m² olarak saptandı ($p=0,11$). Bu bulgular ışığında bu çocuklarda renal fonksiyonların daha erken başlangıçlı olarak bozulduğu ve bu nedenle büyümenin etkilenmiş olabileceğini düşünülse de tanı yaşına göre büyüme geriliği varlığı istatistiksel anlamlı bir fark göstermediği için, büyümenin multifaktöriyel olarak başka nedenlerden de etkilenebileceği akılda tutularak, bu konuda neden sonuç ilişkisinin kurulacağı daha büyük çalışma gruplarında ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca son çalışmalarda, boy kısalığı olan ORPBH hastalarında rekombinant büyüme hormonu tedavilerinin de yüz güldürücü sonuçlara sahip olduğu bildirilmektedir (61). Bizim hastalarımız arasında büyüme hormonu tedavisi alan hasta yoktu.

Hastalar, boy ölçümlerine göre vücut ağırlığı oranına bakılarak malnütrisyonu olan ve olmayan olarak da ayrıldı. ORPBH’de tanı anında malnütrisyon %52,4 oranında saptandı. Malnütrisyonun RS’ye etkisine bakıldığında ise ORPBH’de malnütrisyonu olan hastaların üç ve altı yıllık RS’leri %27,3 ile %13,6 olarak saptanırken, olmayanların %78,8 ile %52,5 olduğu görüldü ($p=0,03$). Otuz dokuz ülkeden 196 pediatrik nefrolog, hepatolog ve gastroenterolog katılımı ile yapılan bir çalışmada katılımcılara ORPBH hastalarına gastrostomi uygulanması ile ilgili tecrübe ve düşünceleri sorulmuştur (62). Katılımcıların %45’i bu uygulamayı desteklemiştir. Portal hipertansiyon varlığı bu uygulama için kontrendikasyon olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada 21 katılımcı daha önce gastrostomi uygulanmış 38 hasta ile ilgili tecrübeleri paylaşmıştır. Hastaların 21’inde (%60,5) gastrostomi uygulanma nedeni malnütrisyon olarak saptanmıştır. Bunu kilo alamama, ilaç uygulanması gerekliliği ve rekürren kusma nedeniyle beslenememe izlemiştir. Bu hastaların %92’sinde işlem sırasında komplikasyon olmamıştır. Çalışmada ORPBH hastalarında özellikle kilo alamayan çocuklar için çocuk gastroenteroloji ve çocuk nefroloji uzmanlarının ortak kararı alınarak gastrostomi seçeneğinin değerlendirilmesi önerisinde bulunulmuştur. Bu konuda malnütrisyonu düzeltecek bu tip müdahaleler ile hastalık prognozunun değişimi ilişkisini kuracak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. 2018 yılında yayınlanmış ‘‘AREgPKD’’ uluslararası kayıt sistemine alınan hastalardan oluşan, 58 merkezden 385 ORPBH tanılı hastada yapılan çalışmada, hastalarda erken diyaliz ihtiyacını öngörmede prediktif faktörler aranmıştır. Hastalarda oligohidramniyoz veya anhidramniyoz varlığı, ileri derecede büyümüş böbrekler, yüksek doğum ağırlığına sahip olma, 10. dakika APGAR skorunun düşük olması ve yardımcı solunum veya ventilasyon ihtiyacının varlığı, yaşamın ilk yılında diyaliz gereksinim riskinde artışla ilişkili bulunmuştur (63). Biz çalışmamızda malnütrisyon ve büyüme geriliği bulgularının kötü RS’yle ilgili olduğunu saptadık. Bulgularımız doğrultusunda tanı konulan hastalarda başlangıçta antropometrik ölçümlerin daha ayrıntılı değerlendirilmesi, malnütrisyon veya büyüme geriliği olan hastaların diğerlerine göre kötü prognozlu olabileceği akılda tutularak beslenme yönünden gerekli desteğin sağlanması, boy ve vücut ağırlığı ölçümlerinin yakın takip edilmesi gerekliliği bu hastaları takip eden hekimlere vurgulanmalıdır.

Çalışmamızın en güçlü olduğu noktalardan biri hastalarımızın hepsinde genetik mutasyon sonuçlarının mevcut olup tanılarının kesinleştirilmiş olmasıydı. Tüm *PKHDI* mutasyonu olan hastaların bi-allelilik mutasyonları mevcuttu. ORPBH olan hastaların %28,6'sında (n=6) homozigot mutasyon, %71,4'ünde de (n=15) birleşik heterozigot mutasyon vardı. Yaptığımız RS analizleri ile homozigot mutasyonu olan hastaların üç ve altı yıllık RS'lerinin birleşik heterozigot mutasyonu olan hastalara göre anlamlı olarak daha kötü seyrettiğini gözlemledik (p=0,0001). Homozigot mutasyonu olan hasta grubunda üç hasta erken dönemde kaybedilmiş (PN1556, PN1967, PN2325), bir hastaya (PN2285) erken dönemde periton diyalizi başlanmış ve bilateral nefrektomi yapılmıştı. Diğer iki hastada ise izlemde evre 2 ve evre 4 KBY gelişmişti. Birleşik heterozigot mutasyonu olan grupta PN2107 numaralı hastanın tanı anında SDBH mevcut olup sol nefrektomi sonrası böbrek nakli yapılmıştı. Hastaların mutasyonları, yaptıkları etkiye göre trunke edici ve trunke edici olmayan olarak ayrıldı. *PKHDI* mutasyonu içeren grupta bi-allelilik mutasyonların önemli bir kısmı birleşik heterozigot mutasyona sahip olduğu için bazı hastalarda hem trunke edici mutasyon hem de trunke edici olmayan mutasyon birlikte bulunmaktaydı. Yaptığımız RS analizlerinde homozigot olarak trunke edici mutasyonu olan hastaların RS'leri daha tanı anından itibaren en kötü giden gruptu (p=0,017).

Polikistik böbrek hastalıklarında organ tutulumlarının çeşitlilik göstermesi şimdiye kadar birçok çalışmada araştırılmış fakat hala netlik kazanmamış bir konudur. ORPBH olan hastalarda, böbrek ve karaciğer fenotipik prezentasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda, yenidoğanlarda hayatta kalanların %40'ında ciddi ikili organ hastalığı olduğu, geri kalanının da şiddetli böbrek/hafif hepatobiliyer hastalık, hafif böbrek/şiddetli hepatobiliyer hastalık ve hafif çift organ tutulumu olacak şekilde eşit dağılım gösterdiği bildirilmiştir (29). Günümüzde ciddi çift organ tutulumu olan hastalarda hem böbrek hem karaciğer nakli yapılabilmektedir. ORPBH olan 50 çocukta yapılan bir çalışmada, portal hipertansiyonun %58 oranında bulunduğu rapor edilmiştir (55). Karaciğer komplikasyonu olmayan dokuz çocuğa (%18) böbrek nakli yapılmıştır. Tekrarlayan kolanjiti olan 20 yaşındaki bir hastaya hem böbrek hem de karaciğer nakli uygulanmış, 15 yaşında portosistemik şanti olan bir hastaya da kontrol edilemeyen özefagus varisi nedeniyle karaciğer nakli yapılmıştır. Bizim ORPBH kohortumuzda fenotipik prezentasyon, %47,6 (n=10) sadece böbrek, %52,4 (n=11)

böbrek ve karaciğer tutulumu şeklinde dağılmaktaydı. Dört hastada (%19) sadece ciddi böbrek tutulumu, iki hastada ise (%9,5) hem böbrek hem de karaciğerde ciddi tutulum vardı. Hiçbir hastamıza karaciğer nakli yapılmadı, bunun yanında ciddi böbrek ve karaciğer tutulumu olan iki hastamızdan birine (PN1680) böbrek nakli yapıldı, diğerine ise (PN2285) sağ ve sol nefrektomi uygulandı. Bu hasta periton diyalizi tedavisi altında izlenmekte ve bu hastaya uygun donör bulunduğunda böbrek nakli planlanmaktadır. ORPBH’de en sık organ tutulumu; böbrekler, karaciğer ve akciğerlerdir. ORPBH’nin pulmoner hipoplazi, portal hipertansiyon ve komplikasyonları, splenomegali, dismorfik bulgular gibi diğer sistem tutulumları ile birlikteliğinin olduğu da gösterilmiştir. Fakat organ tutulumunun değişkenliği henüz tam olarak anlaşılmamıştır. *PKHD1* genindeki farklı mutasyon kombinasyonlarının varlığı ve bunun sonucunda oluşan protein yapısındaki değişiklikler ile hastalığı değiştiren genler, epigenetik faktörler, hormonal etkiler ve çevresel faktörlere bağlı olarak hastalarda fenotipik prezentasyon değişkenlik gösterebilir (2). ORPBH hasta kohortumuzda üç hastada prematürite ve RDS bulguları hastalığa eşlik etmekteydi. PN1963 nolu hastada eşlik eden kistik fibrozis (KF) hastalığı da bulunmaktaydı. Daha önce KF ile ODPBH birlikteliğini bildiren yayınlar mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde 26 kişilik bir ailede, 11 kişide KF, 4 kişide ODPBH, 2 kişide ise hem ODPBH hem de KF olduğu bildirilmiştir (64). Başka bir çalışmada ise yine bir ailede KF ve ODPBH birlikteliği olan bir hasta bildirilmiştir (65). Bu hasta ile sadece ODPBH olan kardeşi kıyaslandığında, KF olan hastanın renal kistleri daha az sayıda ve böbrek tutulumu daha hafif olduğu saptanmıştır. Bu iki çalışmada da KF ile ODPBH birlikteliğinin PBH kliniğinde hafiflemeye neden olabileceği düşünülmüş. KF’nin ODPBH ile birlikteliği daha önce bildirilmiş olsa da ORPBH ile birlikteliğine literatürde rastlanmadı. Fakat hastamızın annesi ile babası arasında akrabalık öyküsü olduğu göz önüne alınarak, otozomal resesif geçişli diğer hastalıkların birlikteliğinin artması şaşırtıcı değildir. ORPBH olan başka bir hastamızda da (PN2040) daha önce bilinen nöroblastom öyküsü mevcuttu. Nöroblastom ile renal kist birlikteliği daha önce bir vaka serisinde bildirilmiştir (66). Yedi hastanın değerlendirildiği bu vaka serisinde nöroblastom geçmişi olan ve kemik iliği nakli olmuş hastaların böbreklerinde çoklu kistler saptanmıştır. Hastalarda karaciğerde kist olmaması, aile öyküsü olmaması nedeniyle ODPBH dışlanmış, edinilmiş kist olduğu düşünülmüştür. Fakat hiçbir

hastaya genetik mutasyon analizi yapılmamıştır. Hastamız, nöroblastom ve genetik analizle kanıtlanmış ORPBH birlikteliği olan literatürdeki ilk vaka olup, anne baba akrabalığı mevcut olan hastalarda (hastamızda olduğu gibi) veya ailede kistik böbrek hastalığı öyküsü olan hastalarda genetik çalışma yapmanın önemini bir kez daha göstermektedir.

Geçmişte yetişkin tipi PBH olarak adlandırılan ODPBH'nin günümüzde çocukluk çağında hatta intrauterin dönemde bile tanı konulduğu görülmüştür. ODPBH olan hastalarımızın tanı yaşı *PKD1* mutasyonu olanlarda 4,6 yaş (IQR 8 ay-7,6 yaş), *PKD2* mutasyonu olanlarda ise 9,3 yaş (IQR 4,7-15 yaş) olarak saptandı (p=0,03). Diğer yandan tanı yaşı ODPBH'de son çalışmalarda gittikçe önem kazanmaya başlamıştır. 2016 yılında Amerika'da yapılmış bir çalışma, çok erken başlangıçlı (antenatal veya 18 ayın altında tanı alan) 70 ODPBH hastası ile erken başlangıçlı olmayan 70 ODPBH hastası karşılaştırmıştır (67). Dört hastada SDBH gelişmiş olup bunların hepsi çok erken başlangıçlı grupta yer almış. Hipertansiyon gelişimi ile eGFR'nin 90 ml/dk/1.73 m² altına düşmesi çok erken başlangıçlı ODPBH grubunda anlamlı şekilde yüksek oranda bulunmuştur. Fakat bu çalışmada da genetik tanı oranı düşük oranda mevcut olup, çok erken başlangıçlı ODPBH hastalarının %47'sinde, erken başlangıçlı olmayanların %33'ünde *PKD1* mutasyonu saptanmış, hiçbir hastaya *PKD2* mutasyonuna bakılmamıştır. Çalışmamızda ODPBH olan hasta grubu 5 yaş sınır olacak şekilde küçük ve büyük yaş grubu olarak ayrıldı. Tanı anında ortanca kreatinin değeri küçük yaş grubunda 0,31 mg/dL (IQR 0,27-0,5), büyük yaş grubunda ise 0,42 mg/dL (IQR 0,37-0,55) olarak saptandı. Tanı anındaki ortalama eGFR değerleri ise küçük yaş grubunda 103±47 ml/dk/1.73 m², büyük yaş grubunda 127±34 ml/dk/1.73 m² olarak saptandı. Büyük yaş grubunda tanı anında kreatinin değeri ve eGFR değeri daha yüksekti (sırasıyla p=0,02 ve p=0,05). İzlem sonunda ise her iki grupta kreatinin ve eGFR değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0,09 ve p=0,32). Küçük yaş grubunun ortanca izlem süresi 22 ay (IQR 11-60) ve büyük yaş grubunun ortanca izlem süresi 26 ay (IQR 8,5-46) olarak saptandı, izlem süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (p=0,77). ODPBH'de malnütrisyon %16,7, büyüme geriliği %10,4 oranında saptandı. Tanı yaşına göre malnütrisyon ve büyüme geriliği bulgularında istatistiksel anlamlı fark gösterilemedi (sırasıyla p=0,40 ve p=0,45). Tanı anında, büyüme geriliği olan ODPBH hastalarının

ortalama eGFR değeri $66 \pm 36,9$ ml/dk/1.73 m², büyüme geriliği olmayanların ise $121,6 \pm 39,7$ ml/dk/1.73 m² olarak saptandı. Tıpkı ORPBH’de olduğu gibi büyüme geriliği olanların olmayanlara göre eGFR değerlerinde belirgin bir düşüklük olduğunu gözlemledik ($p=0,005$). İzlem sonunda da büyüme geriliği olan hastaların eGFR değerleri, büyüme geriliği olmayanlara göre daha düşük gözlemlendi, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,30$). Malnütrisyon açısından bakıldığında tanı anında ve izlem sonunda malnütrisyonu olan hastaların olmayanlara göre eGFR değerlerinin bir miktar daha düşük olduğunu gözlemlese de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla $p=0,45$ ve $p=0,93$). Yapılan RS analizlerinde büyüme geriliği bulgusu olanların olmayanlara göre üç yıllık prognozu benzer olmakla beraber (sırasıyla %80 ve %86,8) altı yıllık RS’de belirgin farklılık olduğu, büyüme geriliği olanların daha kötü seyrettiği gözlemlendi (sırasıyla %40 ve %86,8), fakat çok büyük olasılıkla büyüme geriliği olan hasta sayısının az olması ($n=5$) nedeniyle istatistiksel anlamlılık saptanamadı ($p=0,15$). Malnütrisyon bulgusu olanların üç ve altı yıllık RS %60 ve %0 iken, olmayanların üç ve altı yıllık RS %92 olarak saptandı ($p=0,002$). Erişkin yaş grubundan 288 hastada yapılmış bir çalışmada, çalışmaya dahil edilen hastalardan %7,3’ünde hafif ile orta derece beslenme yetersizliği ve %21,7’sinde malnütrisyon riski saptanmıştır (68). Genel olarak, yetersiz beslenme riski taşıyan hastaların, iyi beslenen gruba kıyasla daha yaşlı, daha düşük vücut kitle indeksine sahip olduğu, daha düşük hemoglobin seviyeleri ve daha kötü böbrek fonksiyonlarına sahip olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada hesaplanan toplam böbrek hacminin 2340 ml/m² üzerinde olanların 7 kat daha yüksek malnütrisyon riski taşıdığı gösterilmiştir.

ODPBH’de cinsiyete göre bakıldığında RS açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanamadı ($p=0.75$). Bununla birlikte ODPBH’de, altı yıllık izlemde erkek cinsiyetteki hastaların RS’si %45 iken kız cinsiyetteki hastaların RS’si %84,1 olarak bulundu. Her ne kadar PBH’de her iki cinsiyet eşit derecede etkilense de, bazı çalışmalarda ODPBH’de erkeklerde renal fenotipin, kadınlarda ise karaciğer bulgularının daha şiddetli olabileceği gösterilmiştir (10). Erkeklerde renal fenotipin ağır olmasının nedenlerinin araştırıldığı bir çalışmada, bu durumun sadece erkeklerde kadınlara göre kas kitlesinin fazla olması ile açıklanamayacağını, erkeklerdeki hipertansiyonun daha fazla oranda olmasının bunun başlıca nedenlerinden biri olabileceği belirtilmiş (69). Kadınlarda ise çoklu gebelik öyküsü olan ODPBH

hastalarının böbrek fonksiyonlarının daha hızlı kötüleştiği gösterilmiş. ODPBH olan fareler üzerinde yapılmış bir çalışmada da erkek farelerin böbrek fonksiyonlarının daha kötü seyrettiği, dişilerde ise cinsiyet koruyucu etkinin overlerin çıkarılması sonrası zayıfladığı, bunun da “endotelin-1, vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve endotelial nitric oksit sentaz (eNOS)” düzeylerindeki değişimle ilişkili olabileceğini göstermişler (70).

Çalışmamızda ODPBH hastalarının hepsinde *PKD1* veya *PKD2* mutasyonları mevcuttu. *PKD1* mutasyonu olan hastaların iki tanesinde homozigot mutasyon, kalan 40 hastada heterozigot mutasyon mevcuttu. *PKD2* mutasyonu olan altı hastanın hepsinde heterozigot mutasyon mevcuttu. *PKD1* ve *PKD2* mutasyonuna sahip hastaların izlem süreleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,19$). Yapılan RS analizlerinde *PKD1* ve *PKD2* mutasyonuna sahip olan hastaların üç ve altı yıllık RS’leri arasında her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamasa da ($p=0,28$), bu durum *PKD2* mutasyonuna sahip olan hastaların sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Erişkin ODPBH tanılı hastalarda yapılmış bir çalışmada, *PKD2* mutasyonu olan hastaların, *PKD1* mutasyonuna sahip hastalardan daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (51). Aynı çalışmada *PKD1* mutasyonlarını trunke edici (frameshift, nonsense, splice ve büyük delesyonlar) ve trunke edici olmayan (missense, in frame delesyon ve insersiyonlar) şeklinde iki gruba ayırdıklarında trunke edici grupta SDBH gelişme riskinin 2,74 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. Mutasyonların ekzonlara göre dağılımını ve proteinin 5’ veya 3’ ucuna yakınlıklarına göre dağılımını hastalık prognozu açısından anlamlı bulunamamıştır. Biz de benzer şekilde *PKD1* ve *PKD2* mutasyonları içeren grupları kendi içerisinde trunke edici ve trunke edici olmayan mutasyonlar olarak ayırarak renal prognozlarını kıyasladık. *PKD1* mutasyonu içeren grupta trunke edici mutasyonu olan hastaların RS’si nispeten daha iyiydi ($p=0.03$). Trunke edici olmayan mutasyona sahip grubun tanı anındaki ortalama eGFR değeri 95 ± 47 ml/dk/1.73 m², trunke edici mutasyonu olanların ise $131\pm35,4$ ml/dk/1.73 m² olarak saptandı ($p=0,008$). Bundan yola çıkarak, hastalık prognozunda etkili birçok bileşenin mevcut olduğunu, bu bileşenlerden genetik mutasyonlar kadar çevresel etmenler ve birçok epigenetik faktörün de önemli olduğunu unutmamak gerekir. *PKD2* mutasyonu olan grupta ise her iki mutasyon

grubunun da RS'ye katkısı izlem süresinin kısa olması nedeniyle net değerlendirilemedi. Üç yıllık RS'ler arasında fark bulunamamakla beraber bu grubun renal prognozu mutasyonun trunke edici olup olmamasından bağımsız olarak çok iyi seyretti.

ODPBH'lerde genotip fenotip ilişkisinin araştırıldığı daha birçok çalışma mevcuttur. Erken başlangıçlı ODPBH olan, bi-allelik *PKD1* mutasyonuna sahip Suudi Arabistan'lı dört aileden hastaların bildirildiği bir çalışmada, bu hastaların şiddetli seyirli otozomal resesif siliyopati sendromlarını taklit eder fenotipi olduğunu belirtilmiştir (71). Özellikle ebeveyn akrabalığının yüksek oranda olduğu toplumlarda erken ve kötü seyirli PBH'de bi-allelik *PKD1* mutasyonlarının akılda tutulması gerektiği önerilmiştir. Hasta kohortumuzda yer alan *PKD1* mutasyonu saptanan ve kardeş olan iki hastada p.Arg3345Trp mutasyonu mevcuttu. Bu mutasyon PN1590-II1 nolu hastada homozigot, PN1590-II2 nolu hastalarda heterozigot şeklindeydi. Bu hastaların anne babaları arasında akrabalık öyküsü olup ailelerinde de PBH olan bireyler mevcuttu. Homozigot mutasyonu olan hastamızın tanı yaşı 1,5 ay, tanı anındaki eGFR değeri 27,5 ml/dk/1.73 m² idi. Bu hastanın tanı anında hipertansiyon ve mikroskopik hematüri bulgusu mevcut olup, karaciğer görüntülemesi normaldi. Heterozigot olan hastamız ise 10 yaşında tanı almış olup tanı anında mikroskopik hematüri dışında bulgusu yoktu. Tanı anında eGFR değeri 113 ml/dk/1.73 m² olarak saptanmıştı. Bu iki kardeşle aynı genetik mutasyonun homozigot veya heterozigot olarak varlığının klinik bulgulara yansımaları gözlemlene fırsatı bulduk. 2019 yılında yapılmış genotip-fenotip ilişkisini araştıran ODPBH hastalarında yapılmış 612 akraba olmayan aileden 1290 hastanın alındığı bir çalışmada (72), hastalar hafif ve ağır hastalık olarak gruplandırıldıklarında aile içerisinde hastalık şiddetinde, mutasyon türünden (*PKD1*, *PKD2*) ve mutasyonun işlevinden (trunke edici, trunke edici olmayan) bağımsız olarak en az %12 farklılık saptanmıştır. Büyük ailelerde bu farklılık %30'a ulaşmıştır. Çalışmamızda da ORPBH hastalarımızdan iki kardeş (PN1540 II1 ve PN1540 II2) arasında klinik çeşitlilik gözlemledik. Her iki kardeşle de bir allelde PKHD1 p.Arg1624Trp diğer allelde p.Asn3063Lys mutasyonu mevcuttu. PN1540 II1 nolu hastanın tanı anındaki yaşı 14, PN1540 II2 nolu hastanın ise 2'yd. Küçük kardeşin tanı anında poliüri, polidipsi, hipertansiyon bulguları mevcut olup, tanı anı eGFR değeri 39 ml/dk/1.73 m² idi. Bu hastanın, izleminde büyüme geriliği ve

abdominal USG’de karaciğerde kist bulguları da tabloya eklendi. Evre 3 KBY olarak izlenmeye devam etmektedir. Büyük kardeşin ise tanı anında hipertansiyon dışında bulgusu yoktu. Tanı anında eGFR 95 ml/dk/1.73 m² olarak saptanmış olup karaciğerinde bulgusu yoktu. Bu hasta da evre 2 KBY olarak izlenmektedir. Her iki kardeşte de böbrek USG’de yaygın kortikomedüller yerleşimli kistler mevcuttu. Genetik hastalıklarda hastalık fenotipindeki çeşitliliklerin birçok sebebi olabilir. Bunlar arasında genetik mozaizm ve hastalık modifiye edici genlerdeki mutasyonlar sayılabilir. ODPBH olan hastalarda obezite, diyabet, vasküler hastalık, sigara, akut böbrek hasarı, yeterli su içme ve diyet gibi çevresel faktörlerin de etkili olduğu bildirilmiştir (72, 73). Böbrek fonksiyonları ve karaciğer tutulumları açısından izlemimiz süresince klinik çeşitlilik izlediğimiz bu iki hastanın takip süresinin uzaması daha fazla ipuçları verecektir. ODPBH kohortumuzda karaciğerde tutulum iki hastada mevcuttu, her ikisinde de karaciğerde kistler mevcuttu. Karaciğerde kistleri olan bir hastamızda (PN1608 II1) aynı zamanda periportal fibrozis, dilate safra yolları ve asit de mevcuttu. Bu vakayı ODPBH’nın karaciğer prezentasyonu açısından tipik bulmasak da literatürde benzer örneklerinin mevcut olduğu görüldü. ODPBH olan üç aileden sekiz hastanın ele alındığı bir çalışmada (74), hastaların hepsinde patojenik *PKD1* mutasyonu gösterilmiş, hiçbirinde *PKHD1* geninde mutasyon saptanmamıştır. Bütün hastalarda, konjenital hepatik fibrozis ve splenomegali mevcutmuş. Bu çalışmada önceki literatür de gözden geçirilerek, konjenital hepatik fibrozis ile prezente olan 14 aileden 19 ODPBH olan hasta olduğu belirtilmiştir.

Çocukluk çağında ODPBH ve ORPBH’yi birlikte ele alan çok az çalışma vardır. Bu açıdan çalışmamız bu alanda nadirlerden birisidir ve bize hastalıkların ne kadar heterojen olduğunu ve birbirlerine çok yakın özellikleri olan hastaları gözlemlene imkânı sunmuştur. Bu hususta genetik mutasyonun tespitinin ne kadar büyük önem arz ettiğini gözlemledik. Araştırmanın güçlü olduğu diğer bir nokta bütün hastalarımızın genetik analizlerinin, Sanger dizileme yöntemi ile teyit edilmiş olmasıydı. Bu sayede tanıda şüpheye yer kalmadan, hastalıkları karşılaştırma imkânı sağlandı. Aynı zamanda çalışmamızın başlangıç noktalarından biri olan genotip fenotip ilişkisini kurmaya çalışarak, hastalık prognozu ile ilgili daha geniş araştırmalar yapabilme imkânı yakalandı. Hastalarımız arasında ORPBH olanların çok daha erken tanı aldığını ($p=0,05$), ODPBH olanlardan ise *PKD2* mutasyonu olanların *PKD1*

mutasyonu olanlardan daha geç tanı aldığını gözlemledik ($p=0,03$). Hastaların anne babaları arasında akrabalık görülme oranı ORPBH’de daha sıkı ($p=0,017$). Anne veya babada kistik böbrek hastalığı ORPBH’de hiç görülmezken, *PKD1* mutasyonu olanlarda %61,9, *PKD2* mutasyonu olanlarda %66,7 oranında mevcuttu ($p=0,0001$). Büyüme geriliği ORPBH hastalarında anlamlı bir şekilde daha yüksek oranda saptandı ($p=0,02$). Tanı yaşına göre büyüme geriliği bulgusu varlığı hem ORPBH hem de ODPBH grubunda anlamlı bir fark göstermemekteydi (sırasıyla $p=0,65$ ve $p=0,45$). Fakat tanı anında büyüme geriliği olan ORPBH ve ODPBH hastalarında, olmayanlara göre başvuru anında eGFR değerlerinde belirgin bir düşüklük olduğunu gözlemledik (sırasıyla $p=0,007$ ve $p=0,005$). ORPBH’de tanı anında malnütrisyon %52,4 oranında, ODPBH’de malnütrisyon %16,7 oranında saptandı ($p=0,002$). Büyüme geriliğinde de olduğu gibi malnütrisyon, ORPBH grubunda anlamlı şekilde daha yüksek oranda bulundu. Malnütrisyonun RS’ye etkisine bakıldığında ise ORPBH’de malnütrisyonu olan hastaların üç ve altı yıllık RS’leri %27,3 ile %13,6 olarak saptanırken, olmayanların %78,8 ile %52,5 olduğu görüldü ($p=0,03$). ODPBH’de ise malnütrisyon bulgusu olanların üç ve altı yıllık RS’leri %60 ve %0 iken, olmayanların üç ve altı yıllık RS’leri %92 olarak saptandı ($p=0,002$). Böylelikle malnütrisyon ve büyüme geriliğinin hem resesif hem de dominant PBH için renal sağkalım açısından kötü bir risk faktörü olduğunu gösterdik. Bu bulgular bu hastalarda klinik yönetimde malnütrisyon ve büyüme geriliğine özel bir önem verilmesini vurgulamaktadır. Bunları düzeltecek girişimler ile hastalık prognozunun değişimi arasındaki ilişkileri değerlendirecek ileri çalışmalar bu konuya açıklık getirecektir.

Hipertansiyon böbrek hastalıklarında çok sık görülen bir bulgudur. Bu bulgunun görülme sıklığı, ORPBH olan çocuklarda %33-75, ODPBH hastalığı olan çocuklarda ise %10-35 olarak daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (4, 37). Çalışmamızda hipertansiyon bulgusu literatürle uyumlu olarak ORPBH hastalarında %61,9, ODPBH hastalarında ise %18,8 oranında mevcuttu ($p=0,0001$). Genel hasta popülasyonumuzda hipertansiyon varlığının üç ve altı yıllık prognozu olumsuz etkilediğini gösterdik ($p=0,002$). Bununla birlikte ORPBH’de tanı anında hipertansiyon varlığına göre RS oranlarına bakıldığında üç ve altı yıllık RS’de, hipertansiyon olmayan grubun RS’si (üç ve altı yıllık RS %62,5), hipertansiyon olan gruba göre (üç ve altı yıllık RS %44 ve %17,6) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da

daha yüksek olduğunu gözlemledik. ODPBH’de ise hipertansiyon bulgusu olan hastalarla, olmayan hastaları kıyasladığımızda, olanların altıncı yıldaki RS’lerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük olduğunu gözlemledik. Evre 2-4 KBH olan çocuklarda yapılan çok merkezli bir çalışmada agresif kan basıncı kontrolünün SDBH’ye ilerleme hızını yavaşlatabileceği gösterilmiştir (75). Hipertansiyonun renal prognoz üzerine etkisi olduğu yönünde güçlü kanıtlar olmakla birlikte bunu net olarak ortaya koyacak ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastalarımız, görüntüleme yöntemi olarak USG ile izlendi. Böbreklerde ekojenite artışı, tanı anında ORPBH hastalarında %81 oranında, ODPBH hastalarında ise %25 oranında saptandı ($p=0,0001$). Böbrekte kortikomeduller ayrımın kaybolması ORPBH grubunda %42,9 sıklıkta, ODPBH grubunda ise %14,6 sıklıkta idi ($p=0,017$). Karaciğerde kist ve periportal fibrozis bulguları da anlamlı olarak ORPBH hastalarında daha fazla sıklıkta saptandı (sırasıyla $p=0,03$ ve $p=0,005$). Renal ekojenite artışının renal prognoza etkisi araştırılarak RS analizleri yapıldı. Hem genel hasta popülasyonunda hem de ORPBH ile ODPBH hasta gruplarında ayrı ayrı yapılan bu analizlerde, renal ekojenite artışının üç ve altı yıllık RS’ye olumsuz etkisi gözlemlendi (sırasıyla $p=0,044$, $p=0,019$ ve $p=0,04$). Böbrek USG bulgularından ekojenite artışı bulgusu günümüze kadar birçok çalışmaya konu olmuştur. 2020 yılında yapılmış bir çalışmada, prenatal USG’lerde böbreklerinde ekojenite artışı saptanmış bebeklerin etiyolojileri ortaya konulmuştur (76). Bu çalışmada prenatal izole hiperekoben böbrekleri olan hastaların yaklaşık yarısının genetik nedenlerinin (ORPBH, ODPBH, Bardet-Biedl Sendromu, HNF1 beta ilişkili hastalıklar, Beckwith Wiedemann Sendromu, tübüler disgenezi, ailesel nefroblastom, sitogenetik anomaliler) olduğunu saptanmıştır. Çalışmanın çıktılarından biri de prenatal genetik tanı yöntemleri ile bu tanımlar dışlanırsa, böbreklerinde izole hiperekobenite saptanan hastaların kısa süreli renal prognozlarının normal olacağının o anda öngörülebileceği olmuştur. Başka bir çalışmada ise ailede akrabalık öyküsü olan, ailesel nefronofitizis şüphesi olan, USG bulgusu olarak böbreklerinde ekojenite artışı saptanmış 79 hastadan 50’sinde tüm ekzom dizileme yöntemi ile tanı konulmuştur. %64’ünde nefronofitizis ilişkili siliyopati sendromları, %16’sında renal tübülopatiler, %8’inde Alport sendromu, %6’sında CAKUT (böbrek ve üriner sistem konjenital anomalileri),

%4'ünde ORPBH tanısı konulmuştur (77). Prenatal olarak hidronefrozu saptanan 97 hasta ile yapılan bir çalışmada, renal USG'de ekojenite artışının böbrek fonksiyonlarını yansıtmada prognostik bir belirteç olabileceği önerilmiştir (78). Hastalar, postnatal USG'lerinde üçüncü ve dördüncü dereceden VUR saptanmış olup, MAG3 sintigrafi ile elde edilen renal fonksiyon sonuçlarına göre kategorize edilmiştir. Renal fonksiyonu %20 ve üzerinde olan hasta grubunda, USG'de ekojenite artışının, hastaların renal prognozunu göstermede duyarlılığının %100 ve özgüllüğünün %99 olduğu bulunmuştur. Her ne kadar sık rastlanan ve özgül olmayan bir bulgu olarak görülse de ekojenite artışı, önemli birçok renal patolojinin habercisi olabilir. Çalışmamızdaki veriler de bunu desteklemektedir. Bu nedenle prenatal US'de renal ekojenite artışı üzerinde durulması ve postnatal dönemde de izlenmesi gereken önemli bir bulgu olarak değerlendirilmelidir.

Bu tez çalışması prospektif ve çok merkezli bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Bunun sağladığı birçok avantajın yanında kısıtlılıklar da mevcuttur. Çalışma süreci içerisinde hastaları tanı konuldukça çalışmaya dahil ettiğimiz için, izlem süreleri yeterince homojen değildi. Bunun yanında hasta kohortumuzdaki ORPBH ve ODPBH hastalarının sayıları eşit değildi. Diğer kısıtlılıklar arasında hastaların tansiyon değerlerinin ölçümü yer almaktadır. Hipertansiyon bulgularının varlığı hastaların muayene esnasındaki ve evdeki tansiyon ölçümlerine dayanarak saptandı. Oysaki bu ölçüme göre yalancı negatif veya pozitif sonuçlar çıkabileceğinden ambulatuar kan basıncı ölçümü daha fazla yol gösterecektir. Bir diğer konu ise çalışmamızda proteinürinin PBH'lerde sıklığı ve renal prognoza etkisine net olarak bakılamamış olmasıydı. Tam idrar tetkikinde protein varlığı ve spot idrarda protein/kreatinin oranların bakılması planlansa da hastaların bir kısmında bu veriler eksikti ve net değerlendirme yapılamadı. Bu konuda özellikle büyük çocuklarda 24 saatlik idrarda protein atılımına bakılması daha net fikir verecektir. Tüm bu faktörlere rağmen, nadir görülen bir hastalık grubu için yeterince büyük bir hasta kohortuna sahip olundu ve birçok parametre ele alınarak araştırma yürütüldü.

Çalışmamızda tanı anında büyüme geriliği, malnütrisyon ve USG'de renal ekojenite artışı olan hastaların renal prognozlarının daha kötü olduğunu gösterdik. Genetik mutasyon sonuçlarında ise *PKHD1* mutasyonu olanların, *PKD1* mutasyonu olanlardan daha kötü RS'sinin olduğunu, en iyi prognozlu grubun *PKD2* mutasyonuna

sahip olan hastalar olduğunu gösterdik. Trunke edici mutasyonun ORPBH için kötü prognostik olduğu ve bu mutasyona homozigot olarak sahip olanları, birleşik heterozigot olarak trunke edici mutasyon ve trunke edici mutasyonu olmayanların birlikteliği olan hastaların izlediğini gösterdik. Çalışmamız bu sonuçlarla literatüre önemli katkılar sağlayacaktır. *PKHD1* mutasyonu olan hastaların aksine, trunke edici mutasyonun RS'ye olan olumsuz etkisini *PKDI* mutasyonu olan hastalarda gösteremedik. Bu bize prognoza katkı sağlayacak daha birçok nedenin olabileceğini göstermektedir ve bu nedenle bu konuda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

- Hem ORPBH hem de ODPBH çocukluk çağında görülebilen, klinik olarak bazen ayırt edilmesi çok zor iki hastalıktır. Bu durumda genetik analiz yaparak hastalığa neden olan mutasyonun tespiti önem arz etmektedir.
- *PKHD1* mutasyonuna sahip ORPBH olan hastalar daha küçük yaşta tanı almıştır. ODPBH olan hastalarda ise *PKD2* mutasyonu olan hastalar *PKD1* mutasyonu olan hastalara göre daha ileri yaşta tanı almıştır.
- Tanı anında büyüme geriliği, malnütrisyon, hipertansiyon ve karın distansiyonu bulguları ORPBH’de daha sık görülmektedir.
- Laboratuvar değerlendirmelerinde ORPBH hastalarında, tanı anındaki ve izlem sonundaki eGFR değerleri ODPBH hastaları ile karşılaştırıldığında daha düşük, idrar dansitesi ODPBH hastalarında daha yüksektir.
- USG bulgularından renal ekojenite artışı, kortikomedüller ayrımın kaybolması, karaciğerde kist ve periportal fibrozis görülmesi oranı ORPBH’de ODPBH ile karşılaştırıldığında daha yüksektir.
- Renal USG’de böbreklerde ekojenite artışı bulgusunun varlığı, her iki hastalıkta da RS üzerinde olumsuz etkilidir.
- ORPBH’de RRT alan hasta oranı ODPBH’dan daha yüksektir.
- Büyüme geriliği ve malnütrisyon bulgusunun olması, her iki hastalıkta da renal prognozun kötü seyredeceğinin bir belirtisi olabilir.
- Çalışmamızda ORPBH olan hastalarda cinsiyete göre ayırım yapıldığında kız cinsiyetin prognozunun daha kötü olduğunu gösterdik. PBH’de cinsiyete göre hastalık seyri değişebilir.
- Hipertansiyon varlığı hem ORPBH’de hem de ODPBH’de uzun dönemde RS’yi olumsuz yönde etkileyebilir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
- ORPBH olan hastalarda *PKHD1* geninde trunke edici mutasyonu olanların olmayanlara göre RS’leri tanı anından itibaren daha kötü seyretmektedir.
- ORPBH’de homozigot mutasyonu olanlar birleşik heterozigot mutasyonu olanlara göre daha kötü seyretmektedir.
- ODPBH hastalarında *PKD2* mutasyonuna sahip olan hastalar *PKD1* mutasyonuna sahip olan hastalara göre daha iyi seyretmektedir.

- Bu çalışmada ODPBH olan hastalarda trunke edici mutasyonların RS'ye etkisini gösteremedik. Hastalığın gidişatı üzerinde genetik mutasyonlar kadar çevresel, hormonal, epigenetik birçok etmen rol oynar. Bu bileşenlerin ve genetik mutasyon sonucunun birlikte RS'ye etkisinin araştırılacağı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
- *PKHD1* ve *PKD1* genlerinde mutasyonun hangi ekzonda yer aldığıının prognostik açıdan bir önemi bulunmamıştır.
- USG'de böbrek ekojenite artışı ve/veya kistleri olan hastalarda ebeveyn akrabalığı ve ailede böbrek kisti mevcut ise ORPBH ve ODPBH açısından genetik çalışma yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Patil A, Sweeney WE, Jr., Avner ED, Pan C. Childhood Polycystic Kidney Disease. In: Li X, editor. Polycystic Kidney Disease. Brisbane (AU): Codon Publications Copyright: The Authors.; 2015.
2. Bergmann C. Genetics of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease and Its Differential Diagnoses. *Frontiers in pediatrics*. 2017;5:221.
3. Bergmann C. Educational paper: ciliopathies. *European journal of pediatrics*. 2012;171(9):1285-300.
4. Guay-Woodford LM, Bissler JJ, Braun MC, Bockenhauer D, Cadnapaphornchai MA, Dell KM, et al. Consensus expert recommendations for the diagnosis and management of autosomal recessive polycystic kidney disease: report of an international conference. *The Journal of pediatrics*. 2014;165(3):611-7.
5. Bergmann C. Early and Severe Polycystic Kidney Disease and Related Ciliopathies: An Emerging Field of Interest. *Nephron*. 2019;141(1):50-60.
6. Adamiok-Ostrowska A, Piekietko-Witkowska A. Ciliary Genes in Renal Cystic Diseases. *Cells*. 2020;9(4).
7. Hartung EA, Guay-Woodford LM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: a hepatorenal fibrocystic disorder with pleiotropic effects. *Pediatrics*. 2014;134(3):e833-45.
8. Sweeney WE, Avner ED. Polycystic Kidney Disease, Autosomal Recessive. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2020, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
9. Gunay-Aygun M, Tuchman M, Font-Montgomery E, Lukose L, Edwards H, Garcia A, et al. PKHD1 sequence variations in 78 children and adults with autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis. *Molecular genetics and metabolism*. 2010;99(2):160-73.
10. Sweeney WE, Jr., Avner ED. Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2011;26(5):675-92.
11. Sweeney WE, Jr., Avner ED. Pathophysiology of childhood polycystic kidney diseases: new insights into disease-specific therapy. *Pediatric research*. 2014;75(1-2):148-57.
12. Gunay-Aygun M, Font-Montgomery E, Lukose L, Tuchman Gerstein M, Piwnicka-Worms K, Choyke P, et al. Characteristics of congenital hepatic fibrosis in a large cohort of patients with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Gastroenterology*. 2013;144(1):112-21.e2.
13. Chalhoub V, Abi-Rafteh L, Hachem K, Ayoub E, Yazbeck P. Intracranial aneurysm and recessive polycystic kidney disease: the third reported case. *JAMA neurology*. 2013;70(1):114-6.

14. Hooper SR. Risk Factors for Neurocognitive Functioning in Children with Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Frontiers in pediatrics*. 2017;5:107.
15. van Stralen KJ, Borzych-Dużalka D, Hataya H, Kennedy SE, Jager KJ, Verrina E, et al. Survival and clinical outcomes of children starting renal replacement therapy in the neonatal period. *Kidney international*. 2014;86(1):168-74.
16. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Deget F, Holtkamp U, Brodehl J, Geisert J, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease in 115 children: clinical presentation, course and influence of gender. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische, Nephrologie. Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 1996;85(4):437-45.
17. Holthöfer H, Kumpulainen T, Rapola J. Polycystic disease of the kidney. Evaluation and classification based on nephron segment and cell-type specific markers. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1990;62(3):363-9.
18. Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S, Walker D, Sneddon T, Wang X, et al. The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nature genetics*. 2002;30(3):259-69.
19. Nagasawa Y, Matthiesen S, Onuchic LF, Hou X, Bergmann C, Esquivel E, et al. Identification and characterization of Pkhd1, the mouse orthologue of the human ARPKD gene. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002;13(9):2246-58.
20. Follit JA, Li L, Vucica Y, Pazour GJ. The cytoplasmic tail of fibrocystin contains a ciliary targeting sequence. *The Journal of cell biology*. 2010;188(1):21-8.
21. Ma M. Cilia and polycystic kidney disease. *Seminars in cell & developmental biology*. 2020.
22. Hartung EA, Guay-Woodford LM. Polycystic kidney disease: DZIP1L defines a new functional zip code for autosomal recessive PKD. *Nature reviews Nephrology*. 2017;13(9):519-20.
23. Lu H, Galeano MCR, Ott E, Kaeslin G, Kausalya PJ, Kramer C, et al. Mutations in DZIP1L, which encodes a ciliary-transition-zone protein, cause autosomal recessive polycystic kidney disease. *Nature genetics*. 2017;49(7):1025-34.
24. Zhang J, Dai LM, Li FR, Zhang B, Zhao JH, Cheng JB. A Chinese family of autosomal recessive polycystic kidney disease identified by whole exome sequencing. *Medicine*. 2020;99(22):e20413.
25. Shukla AR, Kiddoo DA, Canning DA. Unilateral nephrectomy as palliative therapy in an infant with autosomal recessive polycystic kidney disease. *The Journal of urology*. 2004;172(5 Pt 1):2000-1.
26. Bergmann C, Senderek J, Windelen E, Küpper F, Middeldorf I, Schneider F, et al. Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney international*. 2005;67(3):829-48.
27. Gunay-Aygun M, Font-Montgomery E, Lukose L, Tuchman M, Graf J, Bryant JC, et al. Correlation of kidney function, volume and imaging findings, and PKHD1 mutations

- in 73 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(6):972-84.
28. Adeva M, El-Youssef M, Rossetti S, Kamath PS, Kubly V, Consugar MB, et al. Clinical and molecular characterization defines a broadened spectrum of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Medicine*. 2006;85(1):1-21.
 29. Telega G, Cronin D, Avner ED. New approaches to the autosomal recessive polycystic kidney disease patient with dual kidney-liver complications. *Pediatric transplantation*. 2013;17(4):328-35.
 30. Harps E, Brinkert F, Ganschow R, Briem-Richter A, van Husen M, Schmidtke S, et al. Immediate postoperative intensive care treatment of pediatric combined liver-kidney transplantation: outcome and prognostic factors. *Transplantation*. 2011;91(10):1127-31.
 31. Chapal M, Debout A, Dufay A, Salomon R, Roussey G, Burtey S, et al. Kidney and liver transplantation in patients with autosomal recessive polycystic kidney disease: a multicentric study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(5):2083-8.
 32. Harris PC, Torres VE. Polycystic Kidney Disease, Autosomal Dominant. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2020, University of Washington, Seattle. *GeneReviews* is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
 33. MacDermot KD, Saggar-Malik AK, Economides DL, Jeffery S. Prenatal diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease (PKD1) presenting in utero and prognosis for very early onset disease. *Journal of medical genetics*. 1998;35(1):13-6.
 34. Cadnapaphornchai MA, George DM, McFann K, Wang W, Gitomer B, Strain JD, et al. Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014;9(5):889-96.
 35. Cheong B, Muthupillai R, Rubin MF, Flamm SD. Normal values for renal length and volume as measured by magnetic resonance imaging. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2007;2(1):38-45.
 36. Rizk D, Chapman A. Treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): the new horizon for children with ADPKD. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2008;23(7):1029-36.
 37. Cadnapaphornchai MA. Hypertension in children with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Current hypertension reviews*. 2013;9(1):21-6.
 38. Nishiura JL, Neves RF, Eloi SR, Cintra SM, Ajzen SA, Heilberg IP. Evaluation of nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009;4(4):838-44.
 39. Bae KT, Zhu F, Chapman AB, Torres VE, Grantham JJ, Guay-Woodford LM, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomal-dominant

polycystic kidney disease: the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease cohort. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2006;1(1):64-9.

40. Kubo S, Nakajima M, Fukuda K, Nobayashi M, Sakaki T, Aoki K, et al. A 4-year-old girl with autosomal dominant polycystic kidney disease complicated by a ruptured intracranial aneurysm. *European journal of pediatrics*. 2004;163(11):675-7.
41. Schrier RW, Belz MM, Johnson AM, Kaehny WD, Hughes RL, Rubinstein D, et al. Repeat imaging for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with initially negative studies: a prospective ten-year follow-up. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15(4):1023-8.
42. Reed B, McFann K, Kimberling WJ, Pei Y, Gabow PA, Christopher K, et al. Presence of de novo mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease patients without family history. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2008;52(6):1042-50.
43. Pei Y. Diagnostic approach in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2006;1(5):1108-14.
44. Cordido A, Besada-Cerecedo L, García-González MA. The Genetic and Cellular Basis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease-A Primer for Clinicians. *Frontiers in pediatrics*. 2017;5:279.
45. Cornec-Le Gall E, Alam A, Perrone RD. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet (London, England)*. 2019;393(10174):919-35.
46. Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, Horie S, Peters DJM, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Nature reviews Disease primers*. 2018;4(1):50.
47. Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, Dillinger EK, Heyer CM, Hopp K, et al. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase II α Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *American journal of human genetics*. 2016;98(6):1193-207.
48. Besse W, Dong K, Choi J, Punia S, Fedeles SV, Choi M, et al. Isolated polycystic liver disease genes define effectors of polycystin-1 function. *The Journal of clinical investigation*. 2017;127(5):1772-85.
49. Cornec-Le Gall E, Olson RJ, Besse W, Heyer CM, Gainullin VG, Smith JM, et al. Monoallelic Mutations to DNAJB11 Cause Atypical Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *American journal of human genetics*. 2018;102(5):832-44.
50. Schaefer F, Mekahli D, Emma F, Gilbert RD, Bockenhauer D, Cadnapaphornchai MA, et al. Tolvaptan use in children and adolescents with autosomal dominant polycystic kidney disease: rationale and design of a two-part, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European journal of pediatrics*. 2019;178(7):1013-21.
51. Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Chen JM, Hourmant M, Morin MP, Perrichot R, et al. Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2013;24(6):1006-13.

52. Rossetti S, Chauveau D, Kubly V, Slezak JM, Saggar-Malik AK, Pei Y, et al. Association of mutation position in polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene and development of a vascular phenotype. *Lancet* (London, England). 2003;361(9376):2196-201.
53. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(3):629-37.
54. Cornec-Le Gall E, Torres VE, Harris PC. Genetic Complexity of Autosomal Dominant Polycystic Kidney and Liver Diseases. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2018;29(1):13-23.
55. Dorval G, Boyer O, Couderc A, Delbet JD, Heidet L, Debray D, et al. Long-term kidney and liver outcome in 50 children with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany). 2020.
56. E. Nazlı Gönç, ZAOzn, Ayfer Alikeşifoğlu, Nurgün Kandemir. Çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi ve boy kısalığında tanısallık yaklaşım. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2015;58:80-5.
57. Geme RMKJS. Nelson Textbook of Pediatrics- 21th Edition2020.
58. Furth SL, Hwang W, Yang C, Neu AM, Fivush BA, Powe NR. Growth failure, risk of hospitalization and death for children with end-stage renal disease. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany). 2002;17(6):450-5.
59. Hartung EA, Dell KM, Matheson M, Warady BA, Furth SL. Growth in Children with Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease in the CKiD Cohort Study. *Frontiers in pediatrics*. 2016;4:82.
60. Guay-Woodford LM, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical experience in North America. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):1072-80.
61. Lilova M, Kaplan BS, Meyers KE. Recombinant human growth hormone therapy in autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany). 2003;18(1):57-61.
62. Burgmaier K, Brandt J, Shroff R, Witters P, Weber LT, Dötsch J, et al. Gastrostomy Tube Insertion in Pediatric Patients With Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD): Current Practice. *Frontiers in pediatrics*. 2018;6:164.
63. Burgmaier K, Kunzmann K, Ariceta G, Bergmann C, Buescher AK, Burgmaier M, et al. Risk Factors for Early Dialysis Dependency in Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *The Journal of pediatrics*. 2018;199:22-8.e6.
64. O'Sullivan DA, Torres VE, Gabow PA, Thibodeau SN, King BF, Bergstralh EJ. Cystic fibrosis and the phenotypic expression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1998;32(6):976-83.

65. Xu N, Glockner JF, Rossetti S, Babovich-Vuksanovic D, Harris PC, Torres VE. Autosomal dominant polycystic kidney disease coexisting with cystic fibrosis. *Journal of nephrology*. 2006;19(4):529-34.
66. Moodalbil DG, Apple LZ, Meyers KE, Ginsberg JP, Kaplan BS, Bellah R. Acquired Multiple Cysts of the Kidney in Neuroblastoma Survivors. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2016;68(1):134-7.
67. Nowak KL, Cadnapaphornchai MA, Chonchol MB, Schrier RW, Gitomer B. Long-Term Outcomes in Patients with Very-Early Onset Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *American journal of nephrology*. 2016;44(3):171-8.
68. Ryu H, Kim H, Park HC, Kim H, Cho EJ, Lee KB, et al. Total kidney and liver volume is a major risk factor for malnutrition in ambulatory patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC nephrology*. 2017;18(1):22.
69. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Kimberling WJ, Lezotte DC, Duley IT, et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney international*. 1992;41(5):1311-9.
70. Stringer KD, Komers R, Osman SA, Oyama TT, Lindsley JN, Anderson S. Gender hormones and the progression of experimental polycystic kidney disease. *Kidney international*. 2005;68(4):1729-39.
71. Al-Hamed MH, Alsahan N, Rice SJ, Edwards N, Nooreddeen E, Alotaibi M, et al. Biallelic PKD1 mutations underlie early-onset autosomal dominant polycystic kidney disease in Saudi Arabian families. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2019;34(9):1615-23.
72. Lanktree MB, Guiard E, Li W, Akbari P, Haghighi A, Iliuta IA, et al. Intrafamilial Variability of ADPKD. *Kidney international reports*. 2019;4(7):995-1003.
73. Lanktree MB, Iliuta IA, Haghighi A, Song X, Pei Y. Evolving role of genetic testing for the clinical management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2019;34(9):1453-60.
74. O'Brien K, Font-Montgomery E, Lukose L, Bryant J, Piwnicka-Worms K, Edwards H, et al. Congenital hepatic fibrosis and portal hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;54(1):83-9.
75. Wühl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *The New England journal of medicine*. 2009;361(17):1639-50.
76. Digby EL, Liauw J, Dionne J, Langlois S, Nikkel SM. Etiologies and outcomes of prenatally diagnosed hyperechogenic kidneys. *Prenatal diagnosis*. 2020.
77. Braun DA, Schueler M, Halbritter J, Gee HY, Porath JD, Lawson JA, et al. Whole exome sequencing identifies causative mutations in the majority of consanguineous or familial cases with childhood-onset increased renal echogenicity. *Kidney international*. 2016;89(2):468-75.

78. Chi T, Feldstein VA, Nguyen HT. Increased echogenicity as a predictor of poor renal function in children with grade 3 to 4 hydronephrosis. *The Journal of urology*. 2006;175(5):1898-901.



**EK-1 OTOZOMAL RESESİF VE OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK
BÖBREK HASTALIĞI İLK BAŞVURU HASTA VERİ FORMU**

1. TANI: **a) ORPKBH** **b) ODPKBH**

2. DEMOGRAFİK BİLGİLER

Merkez:

Hasta no:

Hastanın doğum tarihi / yaşı:

Cinsiyet:

Doğum yeri:

3. AİLE ÖYKÜSÜ

Anne doğum yeri:

Baba doğum yeri:

Anne-baba arasında akrabalık:

Anne veya babada kistik hastalık öyküsü:

Kardeşte kistik hastalık öyküsü:

Ailede kistik hastalık öyküsü:

Ailede kronik böbrek yetmezliği/son dönem böbrek yetmezliği öyküsü / varsa nedeni:

4. İLK DEĞERLENDİRME:

Vücut ağırlığı: kg (..... persentil)

Boy:.....(cm)(.....persentil)

Belirtilerin başlama tarihi (prenatal bulgular dahil):

Tanı tarihi:

İlk vizit tarihi:

Abdominal distansiyon: Var/Yok

Hipertansiyon: Var/Yok

Büyüme geriliği: Var/Yok

Poliüri: Var/Yok

Polidipsi: Var/Yok

Tekrarlayan İYE: Var/Yok

Tekrarlayan pnömoni: Var/Yok

Kolanjit: Var/Yok

Hematemez: Var/Yok

Melena: Var/Yok

Kollateral kan akımı: Var/Yok

Tanı anında laboratuvar bulguları:

Elektrolitler

Na:

K:

Cl:

Ca:

P:

Böbrek fonksiyon testleri:

BUN:

Kreatinin:

Ürik asit:

alb:

eGFR:

İdrar analizi:

pH:

dansite:

protein:

mikroskopi:

Spot idrar protein/kreatinin:

Tanı anında böbrek USG bulguları:

Ekojenite: Normal/Artmış/Bilinmiyor

Nefrokalsinozis: Var/Yok/Bilinmiyor

Korteks-medulla ayrımı: Korunmuş/Azalmış/Bilinmiyor

Böbrek kistleri:

Sağ böbrek: kortikal/medüller/kortikomedüller/

Sayı: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 >10

Sol böbrek: kortikal/medüller/kortikomedüller/

Sayı: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 >10

En büyük kistin çapı:

Kist rüptürü: Evet/Hayır

Diğer:

Tanı anında karaciğer USG bulguları:

Dilate safra yolları: Var/Yok

Karaciğer kistleri: Var/Yok

Periportal fibrozis: Var/Yok

Asit: Var/Yok

Diğer

Tanı anında dalak USG bulguları:

Splenomegali: Var/Yok

Tedavi

ACEi: Var/Yok

Varsa başlama tarihi:

Propranolol: Var/Yok

Varsa başlama tarihi:

Diğer:

5. GENETİK SONUCU

**EK-2 OTOZOMAL RESESİF VE OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK
BÖBREK HASTALIĞI YILLIK VİZİT HASTA VERİ FORMU**

Tarih:

Vücut ağırlığı: kg (.....persentil)
(.....persentil)

Boy: cm

Abdominal distansiyon: Var/Yok

Hipertansiyon: Var/Yok

Büyüme geriliği: Var/Yok

Poliüri: Var/Yok

Polidipsi: Var/Yok

Tekrarlayan İYE: Var/Yok

Tekrarlayan pnömoni: Var/Yok

Kolanjit: Var/Yok

Hematemez: Var/Yok

Melena: Var/Yok

Kollateral kan akımı: Var/Yok

Laboratuvar bulguları:

Elektrolitler

Na:

K:

Cl:

Ca:

P:

Böbrek fonksiyon testleri:

BUN:

Kre:

Ürik a:

alb:

eGFR

İdrar analizi:

pH:

dansite:

protein:

Mikroskopi:

Spot idrar protein/kreatinin:

Böbrek USG bulguları: Yapıldı/Yapılmadı

Ekojenite: Normal/Artmış/Bilinmiyor

Nefrokalsinozis: Var/Yok/Bilinmiyor

Korteks-medulla ayrımı: Korunmuş/Azalmış/Bilinmiyor

Böbrek kistleri:

Sağ böbrek: kortikal/medüller/kortikomedüller/

Sayı: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 >10

Sol böbrek: kortikal/medüller/kortikomedüller/

Sayı: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 >10

Kist rüptürü: Evet/Hayır

Diğer:

Karaciğer USG bulguları: Yapıldı/Yapılmadı

Dilate safra yolları: Var/Yok

Karaciğer kistleri: Var/Yok

Periportal fibrozis: Var/Yok

Asit: Var/Yok

Diğer

Dalak USG bulguları: Yapıldı/Yapılmadı

Splenomegali: Var/Yok

Tedavi

ACEi: Var/Yok

Varsa başlama tarihi:

Propranolol: Var/Yok

Varsa başlama tarihi:

Diğer: