



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK
HASTALARINDA İDRAR L TİPİ YAĞ ASİTİ BAĞLAYICI
PROTEİN ATILIM MİKTARININ RENAL PROGRESYON
ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşenur ÇIRAK GÜRSOY

KAYSERİ-2020



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK
HASTALARINDA İDRAR L TİPİ YAĞ ASİTİ BAĞLAYICI
PROTEİN ATILIM MİKTARININ RENAL PROGRESYON
ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşenur ÇIRAK GÜRSOY

Danışman
Doç. Dr. İsmail KOÇYİĞİT

KAYSERİ-2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım süresince her daim yanımda olup beni destekleyen, zor durumlarda yardım eden, daha başarılı olmam için emek verip büyük katkı sağlayan çok kıymetli hocam Doç. Dr. İsmail Koçyiğit'e,

Hekimlik ve akademisyenlik hakkında kendisinden çok şey öğrendiğim, bilim insanı, değerli ağabeyim Uzm. Dr. Eray Eroğlu'na,

Tez değerlendirme jürimde yer alan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Bülent Tokgöz ve Doç. Dr. Orçun Altunören'e,

Değerli hocam Prof. Dr. Murat Hayri Sipahioğlu'na,

İç hastalıkları asistanlığım süresince katkısı olan bütün değerli hocalarıma ve uzmanlarımıza,

Tez çalışmamda biyokimyasal analizlerdeki katkılarından dolayı sayın Doç. Dr. Çiğdem Karakükçü'ye,

Tez çalışmam için gerekli numunelerin toplanması sürecindeki desteklerinden ötürü Meryem Özdoğan'a,

Uzmanlık eğitimimiz boyunca birlikte çalıştığımız, güzel anılar biriktirdiğimiz, sevgili dostlarım Tuçe Akgönen, Elif Nur Karaoğlu ve Gonca Tanırlı Kayakıran başta olmak üzere değerli asistan ve çalışma arkadaşlarıma,

Tüm nezaketleriyle emek ve yardımlarını esirgemeyen değerli Dr. Ahmet Safa Kaynar ve Dr. Mustafa Çetin'e,

Her zaman sabrı ve ilgisiyle bana destek olup moral veren sevgili eşim Mehmet'e,

Elbette, hayata olağanüstü bir şansla gözlerimi açmamı sağlayan, “iyi insan” olmayı öğreten, her koşulda yanımda olup bana güç veren kıymetlilerim, annem Zemzem, babam Mehmet Nusret, ağabeylerim Kubilay (tez sürecimdeki katkıları için ayrıca şükranlarımı sunarım) ile Mehmet Kürşad Çırak'a ve ağabeylerimin ailelerine çok teşekkür ederim.

Dr. Ayşenur ÇIRAK GÜRSOY

Şubat 2020, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI	3
2.1.1 Epidemiyoloji.....	3
2.1.2 Genetik özellikleri.....	4
2.1.2.1. PKD1 ve polikistin-1:	6
2.1.2.2. PKD2 ve polikistin-2:	7
2.1.2.3.GANAB.....	7
2.1.3. Patogeneze	7
2.1.4. Tanı	10
2.1.5. Klinik	11
2.1.6. Renal bulgular.....	12
2.1.6.1 Hipertansiyon	12
2.1.6.2 Ağrı	16
2.1.6.3 Hematüri	16
2.1.6.4 Proteinüri.....	17
2.1.6.5 Üriner sistem enfeksiyonları	17
2.1.6.6 Son dönem böbrek yetmezliği.....	17
2.1.7. Böbrek dışı bulgular	20

2.1.8. Tedavi	20
2.2. YAĞ ASİTİ BAĞLAYICI PROTEİNLER.....	21
2.2.1.Karaciğer Tipi Yağ Asiti Bağlayıcı Protein (L-FABP).....	23
3. HASTALAR VE YÖNTEM	28
3.1. HASTA SEÇİMİ	28
3.1.1. Çalışmaya dahil olma kriterleri.....	29
3.1.2 Çalışmaya dahil olmama kriterleri.....	29
3.1.3. Ayaktan kan basıncı ölçümleri.....	29
3.1.4 Toplam böbrek hacmi ölçülmesi.....	29
3.1.5 Genetik analiz.....	30
3.2. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE ANALİZLERİN YAPILMASI.....	30
3.3. DİĞER ANALİZLER	31
3.4. İSTATİSTİK	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR	51
KAYNAKLAR	52
TEZ ONAY SAYFASI.....	68

KISALTMALAR

µL	: Mikrolitre
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
Bcl-2	: B hücreli lenfoma - 2 (Apopitoz düzenleyici gen)
BKİ	: Beden kitle indeksi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BUN	: Kan üre azotu
cAMP	: Siklik adenzin monofostat
CFTR	: Kistik Fibrozis transmembran iletkenlik regülâtörü
CKD-EPI	: Chronic kidney disease - epidemiology collaboration
cm	: Santimetre
CRISP	: “The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease” çalışması
dk	: Dakika
dL	: Desilitre
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DM	: Diyabetes mellitus
EGF	: Epidermal growth factor
eGFH	: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
EGFR	: Epidermal growth factor receptor
ELISA	: Enzym-linked immun assay
FSGS	: Fokal segmental glomerüloskleroz
g	: Gram
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
HALT A-PKD	: “Halt Progression of Polycystic Kidney Disease” çalışması
HD	: Hemodiyaliz
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HT	: Hipertansiyon

hs-CRP	: High-sensitivity C-reactive protein
htTKV	: Height-adjusted TKV (Boya göre düzeltilmiş TKV)
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
kDA	: Kilodalton
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
Kg	: Kilogram
L/l	: Litre
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
L-FABP	: L tipi yağ asiti bağlayıcı protein
LBP	: Lipid bağlayıcı protein
m²	: Metrekare
MAPK	: Mitojen Aktive Protein Kinaz
mg	: Miligram
MGN	: Membranöz glomerülonefrit
ml	: Mililitre
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
Ng	: Nanogram
NO	: Nitrik oksit
OAKB	: Ortalama arteriyel kan basıncı
ODPBH	: Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı
PATENT	: “Prevalence, Awareness and Treatment of Hypertension in Turkey” çalışması
PD	: Periton diyalizi
PKD	: Polikistik kidney disease
PPAR	: Peroxisome Proliferator Activated Receptor
RAAS	: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
RCC	: Renal hücreli karsinom
ROS	: Reaktif oksijen türleri
RRT	: Renal replasman tedavisi

SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SKB	: Sistolik kan basıncı
TKV	: Toplam böbrek hacmi
TND	: Türk Nefroloji Derneği
TRP	: Transient receptor potential channel
USG	: Ultrasonografi



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	2018 yılında ilk RRT olarak HD'e başlayan insidan hastaların nedensel dağılımı.....	4
Tablo 2.	2018 yılında ilk RRT olarak PD'ye başlayan insidan hastaların nedensel dağılımı	4
Tablo 3.	Ofis ve ofis dışı kan basıncı ölçümlerine göre hipertansiyon sınır değerleri	13
Tablo 4.	Kan basıncı ölçümlerine göre hipertansiyon sınıflandırması.....	13
Tablo 5.	Kronik böbrek yetmezliği tanı kriterleri – 2012 yılı KDIGO Kılavuzu. .	18
Tablo 6.	KDIGO 2012 Kılavuzu'na göre GFH evrelemesi.	18
Tablo 7.	KDIGO 2012 Kılavuzu - Albüminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı prognozu.....	19
Tablo 8.	İntraselüler FABP üyeleri, bulundukları doku ve gen lokusları.....	22
Tablo 9.	Katılımcıların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması...	34
Tablo 10.	24 saatlik ayaktan kan basıncı ölçüm değerleri.....	36
Tablo 11.	Katılımcıların üriner parametre değerleri.....	37
Tablo 12.	ODPBH bireylerde subgrup analizi.	38
Tablo 13.	HT açısından tek değişkenli ve çoklu regresyon analizi.	39
Tablo 14.	Çoklu değişkenlerin korelasyon analizi.	40
Tablo 15.	PKD1 ve PKD2 mutasyonlarına göre subgrup analizi.....	41
Tablo 16.	Hasta gruplarında idrar L-FABP/idrar kreatinin oranının median değerine göre demografik ve klinik parametrelerin yeniden değerlendirilmesi. ...	42

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Polikistin-1 ve Polikistin-2 proteinlerinin yerleşimi ve aktivasyonu.	6
Şekil 2.	ODPBH’de kistogenezde rol alan mekanizmalar ve olası tedavi hedefleri	10
Şekil 3.	L-FABP görevlerini anlatan şematik model.....	25
Şekil 4.	ODPBH olan ve sağlıklı bireylerin cinsiyet dağılımı.....	32
Şekil 5.	Katılımcıların 24 saatlik, gece ve gündüz ortalama arteriyel kan basınçları	36
Şekil 6.	İdrar L-FABP/idrar kreatinin oranının gruplar arasında istatistiksel karşılaştırılması	38
Şekil 7.	ODPBH bireylerde idrar L-FABP/idrar kreatinin ile hTKV arasında korelasyon analizi.....	41

ÖZET

Amaç: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) olan bireylerde idrar L tipi yağ asiti bağlayıcı protein (L-FABP) atılım miktarının renal progresyon üzerindeki etkisinin incelenmesidir. Ek olarak, L-FABP ile ODPBH’de prognozu etkilediği bilinen hipertansiyon (HT), toplam böbrek hacmi (TKV) ve PKD genindeki mutasyon tipi ile arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Erciyes Üniversitesi Nefroloji polikliniği takibinde olup diyaliz tedavisi almayan 77 ODPBH birey ve 25 kişilik sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı. Tüm katılımcıların anamnez, fizik muayene bulguları, demografik bilgileri, boy, ağırlık ölçümleri kaydedildi, ofis ve 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümleri yapıldı. Rutin idrar, tam kan sayımı, biyokimya tetkikleri kayıt altına alındı. İdrar L-FABP seviyesinin ölçümü için eş zamanlı spot idrar örnekleri alındı. Yalnızca hasta gruba gen mutasyonu araştırılması için genetik analiz yapıldı ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi ile toplam böbrek hacmi (TKV) ölçülüp boya göre hesaplandı. Tüm veriler toplandıktan sonra, ODPBH bireyler HT varlığına göre iki gruba ayrıldı. Hipertansif ODPBH, normotansif ODPBH grupları kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Bulgular: İdrar L-FABP seviyesi; ODPBH bireylerde kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek ($p<0.001$) bulunurken hipertansif ve normotansif ODPBH grupları arasında anlamlı bir farklılık yoktu. PKD1 mutasyonu olan bireylerde PKD2 mutasyonu olan bireylere göre idrar L-FABP seviyesi (medyan değerler 184,4 ng/L ve 138,1 ng/L) daha yüksekti ($p=0.019$). İdrar L-FABP seviyesi; glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ($r = -0,291$, $p=0.003$) ile negatif, serum kreatinin ($r = 0,283$ $p=0,004$) ve proteinüri ($r =0,308$ $p=0.002$) ile pozitif korelasyon gösterdi. İdrar L-FABP/idrar kreatinin oranı hipertansif ODPBH grupta (medyan değer 2,41 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) hem normotansif ODPBH gruba hem de kontrol grubuna göre (medyan değerler 1,10 $\mu\text{g/g}$ kreatinin ve 1,10 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) anlamlı şekilde yüksek ($p<0,001$) bulundu. ODPBH bireylerde boya göre hesaplanmış toplam böbrek hacmi (htTKV) hipertansif olanlarda normotansiflere göre ($731,1\pm450,3$ ml/m ve $452,1\pm239,4$ ml/m) anlamlı şekilde yüksek ($p=0.012$) bulundu. Serum kreatinin ve

proteinüri ile htTKV arasında pozitif korelasyon ($r = 0,513$ $p < 0.001$ ve $r = 0,276$ $p = 0.033$) saptandı. PKD1 mutasyonu, idrar L-FABP/idrar kreatinin oranı, GFH ve htTKV'nin HT açısından prediktif özelliği gösterildi.

Sonuç: ODPBH bireylerde idrar L-FABP seviyesi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. İdrar L-FABP/idrar kreatinin oranı hipertansif ODPBH bireylerde hem kontrol grubuna hem de normotansiflere göre anlamlı yüksek bulunmuştur. ODPBH olan bireylerde, PKD1 mutasyonu, idrar L-FABP/idrar kreatinin oranı, eGFH ve htTKV'nin HT'yi predikte ettiği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, L tipi yağ asiti bağlayıcı protein (L-FABP), Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH)

ABSTRACT

Aim: Investigation the effect of L-type fatty acid binding protein (L-FABP) urinary excretion level on renal progression in individuals with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). In addition, it was aimed to research the link between L-FABP and hypertension, total kidney volume (TKV), PKD mutation.

Materials and methods: From Erciyes University Nephrology Department, 77 ADPKD patients who without dialysis treatment and 25 healthy people as control group were included in the study. Anamnesis, physical examination findings, demographic information, height and weight measurements of all participants were recorded. Office and 24-hour ambulatory blood pressure were measured. Routine urine, complete blood count and biochemistry tests were recorded. Simultaneous spot urine samples were taken for analysis urine L-FABP levels. Only in individuals with ADPKD, genetic analysis was performed for gene mutation detection and total kidney volume (TKV) was measured by magnetic resonance (MRI) imaging and calculated by height. After all data were obtained, ADPKD individuals were divided into two groups according to the presence of hypertension. Hypertensive and normotensive ADPKD groups were compared among themselves and control group.

Results: While urine L-FABP level was significantly higher in individuals with ADPKD than control group ($p < 0.001$), there was no significant difference between hypertensive and normotensive ADPKD groups. Urine L-FABP levels were higher ($p = 0,019$) in individuals with PKD1 mutation than individuals with PKD2 mutation (median values 184,4 ng/L and 138,1 ng/L). Urine L-FABP level was negatively correlated with glomerular filtration rate (GFR) ($r = -0,291$, $p = 0.003$); it was also positive correlated with serum creatinine and proteinuria ($r = 0,283$, $p = 0.004$ and $r = 0,308$, $p = 0.002$). Urine L-FABP/urine creatinine ratio in hypertensive ADPKD group (median value 2,41 $\mu\text{g/g}$ creatinine) compared to both normotensive ADPKD group and control group (median values 1,10 $\mu\text{g/g}$ creatinine and 1,10 $\mu\text{g/g}$ creatinine) was significantly higher ($p < 0.001$). Height-adjusted total kidney volume (htTKV) was significantly higher ($p = 0.012$) in hypertensive patients than normotensives (values 731,1 $\pm$ 450,3 ml/m and 452,1 $\pm$ 239,4 ml/m). HtTKV was positive correlated with serum creatinine and proteinuria ($r = 0,513$, $p < 0.001$ and

$r=0,276$, $p=0.033$). The predictive feature of PKD1 mutation, uriner L-FABP/urine creatinine ratio, GFR and htTKV in terms of hypertension had been demonstrated.

Conclusion: Urine L-FABP levels were higher in individuals with ADPKD than control group. Urine L-FABP/urine creatinine ratio was found higher in individuals with hypertensive ADPKD patients than normotensives and control group. PKD1 mutation, urine L-FABP/urine creatinine ratio, htTKV and GFR have been shown to predict hypertension.

Key words: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD), Hypertension, Liver-type fatty acid binding protein (L-FABP)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH); böbreğin en sık görülen genetik kistik hastalığıdır (1). Bu hastalığın temel özelliğini böbrek tübüllerinden kaynaklanan, zamanla büyüyerek organ hasarı ve son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) gidişe sebep olabilen, içerisinde sıvı bulunan kistler oluşturmaktadır. ODPBH'nin genetik nedenleri ise genellikle 16. kromozomda bulunan PKD1 ve 4. kromozomda bulunan PKD2 genlerindeki mutasyonlardır (2, 3). ODPBH'li hastaların çoğunda glomerüler filtrasyon hızı (GFH) birkaç dekad boyunca normal sınırlar içinde kalmaktadır. Hastalık tipik olarak altıncı dekada SDBY'ye ilerler (4). Son zamanlarda ODPBH ile ilgili yapılan çalışmalar hastalığın progresyonu hakkında bilgi verebilecek sitokinler, biyobelirteçler, reseptörler ve moleküller üzerinde yoğunlaşmıştır (5).

FABP; ilk olarak 1970'lerde, fareler üzerinde yağ metabolizması çalışılırken intestinal mukoza sitozolünde saptanmıştır (6). Multigenetik kodlanan bu molekül, 14-kDa ağırlığında ve lipid bağlayıcı proteinler (LBP) süper ailesinin bir üyesidir (7). Çok sayıda üyesi olması nedeniyle 2 ana gruba ayrılır. Bunlardan birincisi plazma membranlarında yer alan FABP (FABP_{PM}), diğeri intraselüler ya da sitoplazmik FABP (FABP_c)'dir. İntraselüler FABP; dokusal dağılımlarına göre 9 ayrı tipte tanımlanmıştır. Bu tanımlamalar; L (karaciğer), I (intestinal), IL (ileal), B (beyin), H (kas ve kalp), T (testis), A (adiposit), E (epidermal), M (myelin) şeklindedir. FABP ailesinin tüm üyeleri yağ asitlerinin hücre içerisine alınması ve intraselüler

taşınmalarında primer rolü oynar (8). Kemirgenlerin testis ve retinası ile insan retinoblastom hücresinde gösterilen FABP12 bu ailenin en yeni üyesidir(9).

L-FABP; diğer yağ asiti bağlayıcı protein ailesi üyelerinde olduğu gibi hücre içerisindeki yağ asitlerini mitokondri ve peroksizoma taşır. Yağ asitlerinin peroksizoma taşınması oksidasyonda rol alan enzimlerin aktivasyonunu indükleyerek böbrekte tübül içi enerji elde edilmesini sağlar (10). L-FABP; ikinci kromozomda lokalize gen (2p11) tarafından sentezlenir ve 127 aminoasitten oluşur. Sadece karaciğer kökenli olmayıp pankreas, akciğer, böbrek ve bağırsaktan da salgılanmaktadır (11). Hem sağlıklı hem hasarlı böbrekte eksprese edilebilen L-FABP; proksimal tübüllerde görülmekte ve idrarla atılımı olmaktadır (12). Bu molekül son yıllarda akut ve kronik böbrek hasarının erken tespiti ve prognozunda yol gösterici olduğu düşünülen ve araştırılan bir biyobelirteçtir (13).

Renal iskemi arttıkça idrarda L-FABP düzeyinin arttığı yapılan araştırmalarla görülmüştür. İnsan ve hayvan modelleri üzerinde yapılan bir çalışmada; renal transplantasyon sonrası renal kapiller kan akımı, iskemi süresi ve hastane kalış süresi ile idrar L-FABP düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (7).

Başka bir çalışmada, kardiyak cerrahi yapılmış 85 hasta prospektif olarak incelenip idrar L-FABP, serum kreatinin ve idrar albümin düzeylerine bakılmıştır. İstatistiksel analiz sonucunda; idrar L-FABP atılım miktarının akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişimini predikte ettiği gösterilmiştir (14).

Benzer şekilde; Kamijo ve arkadaşları 2004 yılında sağlıklı gönüllüler ile diyabetik olmayan 120 kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastasını izleme almıştır. KBY olan hastaların idrar L-FABP seviyesi sağlıklılara göre belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Çalışma sonucunda idrar L-FABP seviyesi ile idrar proteini ve serum kreatinini arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (15).

Literatürde ODPBH'nın klinik seyrinde idrar L-FABP'inin rolü ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle ODPBH hastalarında progresyonu öngörmeye idrar L-FABP seviyesinin biyobelirteç olarak rolünü araştırmayı amaçladık. Bu araştırmada 77 hasta ve 25 sağlıklı bireyden elde edilen veriler kullanılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı; böbreğin en sık görülen kalıtsal hastalığı olup ilerleyen yaşla birlikte renal kist oluşumu ile hacim artışı, böbrek yetmezliğine gidiş ve ekstrarenal klinik bulgular ile seyreder (1). Ekstrarenal bulgular arasında karaciğerde kist oluşumu, intrakraniyal anevrizma, aort diseksiyonu, kalp kapak hastalıkları, kolon divertikülleri ve inguinal herni sayılabilir (2). ODPBH'li hastaların çoğunda glomerüler filtrasyon hızı (GFH) birkaç dekad boyunca normal sınırlar içinde kalmaktadır. Hastalık tipik olarak altıncı dekada son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerler (4).

2.1.1. Epidemiyoloji

Tüm etnik gruplarda görülmekte olup sıklığı dünya üzerinde 1/400 ile 1/1000 arasında değişmektedir (16, 17). Fransa'da 1/1111, Galler'de 1/2459, Japonya'da ise 1/4033 şeklinde toplumlar arası farkların saptandığı raporlar da mevcuttur (18-20). Kadın ve erkek cinsiyette aynı oranda görülmektedir (1). Dünyada SDBY nedenleri arasında dördüncü sırayı almaktadır. Diyalize giren hastaların ABD'de %5'inden, Avrupa'da %9'undan sorumludur (21, 22).

Türk Nefroloji Derneği (TND)'nin çoklu merkez verilerine göre; 2018 yılında ilk renal

replasman tedavisi (RRT) olarak hemodiyalize (HD) başlayan hastaların 78'i (%3,2), prevalan HD hastalarının %4,3'ü ile aynı yıl içerisinde ilk RRT olarak periton diyalizi (PD) yapmaya başlayan hastaların 13'ü (%7); prevalan PD hastalarının ise %6,1'i polikistik böbrek hastası olarak kaydedilmiştir (Tablo 1, Tablo 2). Dünyada olduğu gibi ülkemizde de SDBY'ne ilerleyen hastalıklar arasında 4. sıradadır (23).

Tablo 1. 2018 yılı içerisinde ilk RRT olarak hemodiyalize başlayan insidan hastaların nedensel dağılımı

Etyolojik Nedenler	Hasta Sayısı (n)	Yüzdesi (%)
Diabetes Mellitus	902	36,8
Hipertansiyon	748	30,5
Glomerulonefrit	131	5,3
Polikistik Böbrek Hastalıkları	78	3,2
Obstrüktif Nefropati	30	1,2
Renal Vasküler Hastalık	17	0,7
Nedeni Bilinmeyen	372	15,2
Diğer Nedenler	175	7,1
Toplam	2453	100,0

Tablo 2. 2018 yılı içerisinde ilk RRT olarak periton diyalizine başlayan insidan hastaların nedensel dağılımı

Etyolojik Nedenler	Hasta Sayısı (n)	Yüzdesi (%)
Hipertansiyon	55	29,1
Diabetes Mellitus	52	27,5
Glomerulonefritler	14	7,4
Polikistik Böbrek Hastalıkları	13	7,0
Renal Vasküler Hastalık	3	1,6
Obstrüktif Nefropati	1	0,5
Nedeni Bilinmeyen	25	13,2
Diğer Nedenler	26	13,7
Toplam	189	100,0

2.1.2 Genetik Özellikler

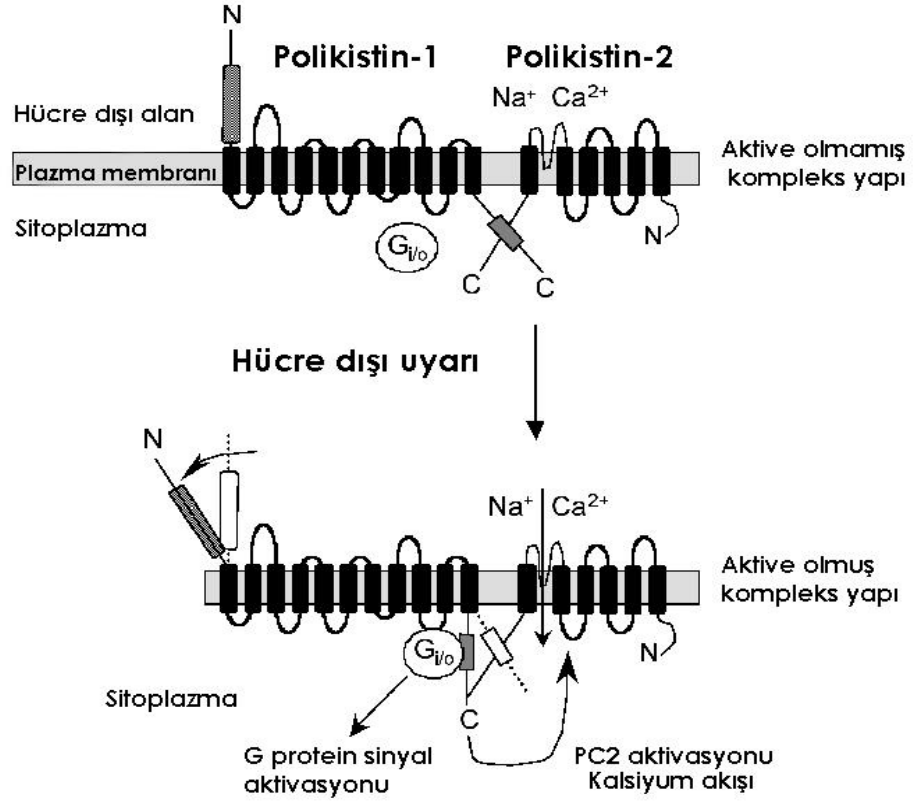
Hastalık otozomal dominant geçiş göstermekte olup sorumlu genler genellikle 16. kromozomda yer alan PKD1 ve 4. kromozomda yer alan PKD2'dir. Hastaların yaklaşık %78'inde PKD1 gen mutasyonu, %14'ünde ise PKD2 gen mutasyonu tespit edilirken yaklaşık %8'inde genetik mutasyon saptanamamaktadır. PKD1 ve PKD2'de mutasyon saptanamayan ailelerin az bir kısmında ise DNAJB11 veya glukozidaz alfa II alt ünitesini kodlayan GANAB genlerinde defekt tespit edilmiştir. (24, 25).

Hastalığın seyri mevcut genetik mutasyondan etkilenmektedir. PKD1 mutasyonu olan bireylerde ortalama SDBY gelişme yaşı 54,3 iken; PKD2 mutasyonu olanlarda bu yaş 74'tür (26). Yaş ve cinsiyete göre bakıldığında PKD2 genini taşıyan bireylerde PKD1 genini bulunduranlara göre daha az sayıda kist oluştuğu görülmüştür (27). PKD1 ve PKD2 mutasyonunun ikisini de taşıyan hastalarda prognoz tek mutasyonu olanlara göre daha kötüdür. Bu durum PKD1 ve PKD2 mutasyon birlikteliğinin sinerjistik etkisi ile açıklanmaktadır (28-30). PKD1 geni için yaklaşık 1270, PKD2 geni için ise 200 civarında mutasyon tanımlanmıştır (31).

Etkilenen hastaların yaklaşık %10'unda aile öyküsü yoktur ve yeni bir varyant (de novo) nedeniyle ortaya çıkmaktadır (32).

PKD1 geni polikistin-1 (PC1), PKD2 geni polikistin-2 (PC2) proteinlerini kodlamaktadır. Bu iki protein hücre içerisinde karboksil grupları (C terminal uç) aracılığı etkileşim içerisindeyken ve birlikte işlev görürler. Büyük bir reseptör olan polikistin-1, TRP (Transient receptor potential channel) ailesine ait nonselektif kalsiyum (Ca^{+2}) kanalı polikistin-2 ile kompleks oluşturur. Her iki polikistin de apikal taraftan lümen uzanan, hareketsiz mikrotübül bazlı bir yapı olan primer siliuma lokalizedir (33-35).

Bir sensör özelliği taşıyan polikistin-1; hücre dışından gelen uyarıları algılayarak hücre içerisine taşımakta ve sinyal iletimini aktif hale getirmektedir. Plazma membranında dinlenme halindeyken hücre dışından gelen uyarı ile polikistin-1'e C terminal uçtan bağlı olan G proteini ayrılarak polikistin-2'nin aktif hale gelmesini sağlar. Böylece hücre içerisinde kalsiyum hareketi başlar (Şekil 1).



Şekil 1. Polikistin-1 ve Polikistin-2 proteinlerinin yerleşimi ve aktivasyonu (36)

Polikistin-1 ve polikistin-2 proteinlerinden herhangi birindeki eksiklik primer siliyer işlev bozukluğuna yol açmaktadır (37).

2.1.2.1. PKD1 ve polikistin-1

PKD1 geni, 16. kromozomun 16p13.3 bölgesinde bulunan ve 46 ekzondan oluşan bir gendir. 4302 aminoasit ve 11 transmembran bölüm içeren, 460 kilodalton (kDa) ağırlığındaki polikistin-1 proteinini kodlar (38). Polikistin-1 tübül epitel hücrelerinde primer siliya ile beraber, membranın adezyon, desmozom ve hücre- hücre bağlantı bölgelerinde bulunur (39-41). Bu nedenle, polikistin-1 proteininde oluşan herhangi bir bozukluk sonucu hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimleri bozularak olağan dışı hücre farklılaşmaları ve fenotipik değişiklikler meydana gelebilir. ODPBH olan böbreklerin kist kökenli hücrelerinde in vitro gösterilen bozulmuş tübülogenez bu durumu desteklemektedir (42). Ek olarak bu genin fazla eksprese edildiği deney hayvanlarının böbrek hücrelerinde tübülogenezi artırdığı ve aynı zamanda apoptozisi azalttığı gösterilmiştir (26, 43).

PKD1 gen mutasyonu olan hastalarda prognoz daha kötüdür. Bununla beraber, aynı aile içerisindeki bireyler ile PKD1 mutasyonu taşıyan başka aileler arasında klinik seyrinde değişiklikler görülebilmektedir. Bu farklılığın oluşmasında genetik ve çevresel modifiye edici faktörlerin yanında germ-line mutasyonların ve somatik mozaizmin arka planda rol oynayabileceği düşünülmektedir (33, 44-47). Monozigotik ikizler ve kardeşler arasında görülen farklı prognozlar genetik ve çevre kökenli modülatörlerin varlığını desteklemektedir (46).

PKD1 geninin 5' bölgesinde mutasyona sahip olan bireylerde; aynı genin 3' bölgesinde mutasyonu olanlara göre prognoz daha kötü seyretmekte ve intrakraniyal anevrizmaların oluşumu ile bunların rüptürü daha fazla görülmektedir (48, 49).

2.1.2.2. PKD2 ve polikistin-2

PKD2 geni 4.kromozomun 4q21 bölgesinde lokalize olup 15 ekzondan oluşmaktadır. Bu gen; 968 aminoasit içeren, yaklaşık 110 kDa ağırlığında olup 6 adet transmembran bölümü olan polikistin-2'yi sentezlemektedir. Primer siliya yapısının yanı sıra endoplazmik retikulum içerisinde de bulunmaktadır.

Polikistin-2 böbrek epitelyal hücrelerinde bulunan bir kalsiyum kanalıdır ve bir membran proteinidir. Kalsiyum iyonlarının hareketi hücre içerisinde pek çok sinyal iletim sistemini ve bir takım reaksiyonları tetiklemektedir (38).

2.1.2.3. GANAB

ODPBH'de oldukça nadir görülen, yeni tanımlanmış üçüncü bir gen lokusudur. GANAB 11. kromozomda yer alır (11q12.3) ve hastaların %0,3'ünde bulunmaktadır (50). Bu mutasyonu taşıyan bireylerde renal fenotip PKD2 mutasyonu olanlara benzetmekle birlikte klinik seyir diğer iki mutasyona göre daha iyidir (25).

2.1.3 Patogenezi

ODPBH'de temel problem bilateral böbreklerde çok sayıda kist oluşumudur. Kistogenezi tam olarak aydınlatılamasa da üç temel görüş üzerinde durulmaktadır. Bunlar sırasıyla tübül hücrelerinin hiperplazisi, tübül hücrelerinden aşırı sekresyon, ekstrasellüler matriks sentezi ve metabolizmasında oluşan bozukluklardır(51).

Araştırmalarda, bütün nefronların hastalığa sebep olan geni taşımasına rağmen kistlerin sadece %1-2 nefrondan gelişmesi “ikinci vuruş” hipotezini ortaya çıkarmıştır. Bu hipoteze göre, hücrede bir allelde patolojik gen olduğunda yapısal değişiklik olmazken bir mutasyon sonucu diğer alleldeki normal gende de bozukluk olduğunda patolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Somatik mutasyon olmadığı süreçte, tüm hücrelerde anormal PKD1 geni olsa da diğer alleldeki normal PKD1 geni etkilendiğinden normal yapı ve miktarda polikistin-1 sentezi gerçekleşmekte ve kist oluşmamaktadır (52). PKD1 geninin üçlü heliks yapısı içermesi onarım sırasında hata riskini artırmakta ve bu genin somatik mutasyon hızının yüksek olmasına yol açmaktadır (53, 54).

Kistogeneze yönelik yapılan araştırmalar sonucunda “eşik” (threshold) hipotezi kabul görmüştür. Bu hipoteze göre PKD1 ve PKD2 fonksiyonel aktivitesi bir hücrede belirli eşik değerin altına düştüğünde kistogenezin başladığı düşünülmektedir. Bu sürecin çevresel etkiler, ilaçlar, eşik değerin farklılığı ve modifiye edici lokustaki genetik varyantlar da dahil olmak üzere pek çok etkene göre değişebileceği öne sürülmektedir (55).

Kistlerin içeriği bulunduğu nefron segmentini yansıtır. Zaman içerisinde kistler boyut artışıyla birlikte bağlantılı olduğu tübül yapılarından ayrılrsa da epitel doku transport fonksiyonlarını korumaktadır ve içeriye sıvı almaya devam ederler. Bu hastalarda sıvı transportuna; normalde tübüllerin bazolateral kısmında bulunan Na/K-ATPaz pompasının ODPBH’de apikal yüzeyde bulunması neden olmaktadır (24). Ek olarak, siklik AMP (cAMP), kistik fibrozis transmembran iletkenlik regülâtörü adı da verilen (CFTR) apikal olarak yerleşmiş klor (Cl-) kanalını aktive ederek kist lümenine sıvı sekresyonunu uyarmaktadır (56).

Kist oluşumuna neden olduğu düşünülen pek çok mekanizma araştırılmaktadır. Hastalarda polikistin-1 ve polikistin-2 proteinlerindeki mutasyon nedeniyle kalsiyum kanal yapılarında bozulmalar olmaktadır. Hücre içine kalsiyum girişinin azalmasıyla intraselüler Ca^{+2} konsantrasyonunun düşmesi cAMP oluşumunu artırır. Artan cAMP molekülleri bir onkogen olan B-RAF’ı güçlü bir şekilde aktive eder. Aktive B-RAF aşırı hücre proliferasyonuna neden olur ve bu sinyal iletimi kistogenezi meydana getiren yollardan biridir (57-61).

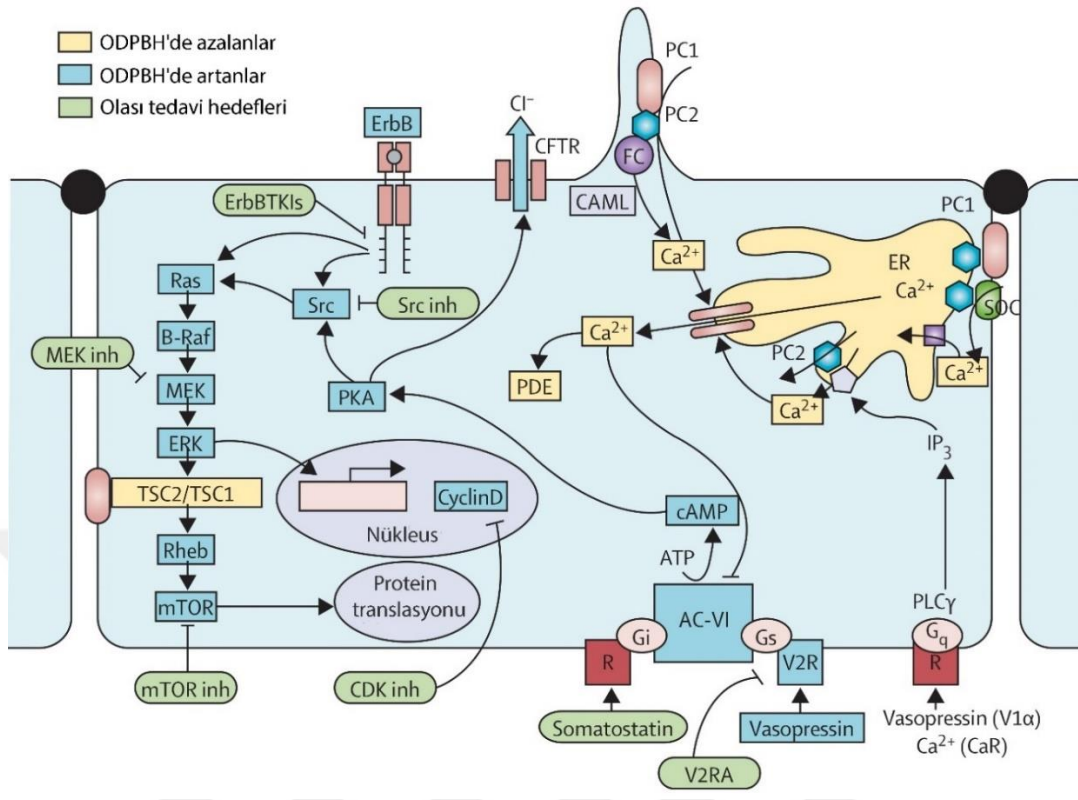
Etkilenmiş bireylerde erken yaşlarda idrarı konsantre etme yeteneği azalmaktadır (62). Bu durum serum vazopressin (antidiüretik hormon-ADH) seviyesini ve dolayısıyla vazopressin reseptör 2'nin (V2R) uyarılmasını artırmaktadır. Son çalışmalar V2 reseptörünün uyarılmasıyla cAMP'nin arttığını, bu durumun kistogeneze katkısı olduğunu göstermiştir. Kistogenez engelleyici tedavi çalışmaları selektif V2 reseptör blokajı yapan tolvaptan üzerine yoğunlaşmıştır (63-67).

Kistogeneizde çeşitli büyüme faktörlerinin ve mitoz bölünmeyi artıran sinyal yollarının etkisi bilinmektedir. Kist kökenli epitel hücrelerinin, epidermal büyüme faktörü reseptörleri olan ErbB1 (epidermal growth factor receptor-EGFR) ve ErbB2'nin ekspresyonu ile apikal yüzeydeki lokalizasyonunu artırdığı bilinmektedir (68). Bu reseptörlerin EGF (Epidermal Growth Factor) bağımlı moleküller tarafından aktivasyonu; kist sıvısı içerisinde mevcut olması muhtemel MAPK/ERK (Mitojen Aktive Protein Kinaz) sinyal ileti sisteminin uyarılmasına neden olur. Aktive olan bu sinyal ileti yolu enzimleri birden fazla etki mekanizması ile hücre proliferasyonunu destekler (68, 69).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada ODPBH'de hem kist epitelinde hem normal epitelde apopitoz artışı görülmüştür. Apopitozu engelleyen genlerden olan Bcl-2 inhibe edildiğinde farelerin böbreklerinde kist oluştuğu ve pek çok dokuda apopitozun arttığı saptanmıştır. Bu çalışmayla kistogeneizde apopitoz artışının rolü desteklenmektedir (70).

Kist oluşumunda rol oynadığı düşünülen ve üzerinde çalışılan diğer mekanizmalar ise G proteinleri, mTOR (mammalian target of rapamisin), fosfoinositid 3-kinaz (PI3K)-AKT, AMP-aktive edilmiş protein kinaz (AMPK) ve Janus kinaz yolağıdır. Kistogeneze olan etkileri ile birlikte yeni tedaviler de araştırılmaktadır. Kistogeneizde rolü olduğu düşünülen mekanizmalar ve olası tedavi hedefleri şekil 2'de gösterilmiştir.

Hücresel düzeyde görülen bu patolojilere ek olarak tübüler epitel hücrelerinde hücre-ekstraselüler matriks arası ilişkilerde de bozukluklar mevcuttur. Adhezyon proteinlerinin sayısında ve yapısındaki değişiklikler, bazal membran kalınlaşması, ekstraselüler alanda makrofaj infiltrasyonu, inflamatuvar sitokin salınımının artışı gibi değişiklikler de kist oluşumunda rol oynamaktadır (71, 72).



Şekil 2. ODPBH’de kistogeneze rol alan mekanizmalar ve olası tedavi hedefleri (53) (AC-VI=adenilil siklaz 6, CDK= siklin-bağımlı kinaz, ER=endoplazmik retikulum. MAPK=mitojen-aktif protein kinaz, mTOR=mammalian target of sirolimus, PC1=polikistin-1, PC2=polikistin-2, PDE=Fosfodiesteraz, PKA=protein kinaz A, R=reseptör, TSC=tuberoskleroz protein tuberin (TSC2) ve hamartin (TSC1), V2R=vasopressin V2 reseptör, V2RA=vasopressin V2 reseptör antagonisti)

2.1.4 Tanı

ODPBH tanısında ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri kullanılmaktadır. Düşük maliyet, ulaşılabilirlik, radyasyon maruziyeti olmaması ve noninvaziv bir yöntem olması nedeniyle USG daha çok tercih edilmektedir. USG ile değerlendirme yapılırken kişilerin yaşı göz önüne alınmalıdır. Bilateral böbreklerde kistlerin olması ve boyut artışı karakteristik bulgular olup kistlerin yapısının basit kistten ayrımı önem arz eder. Aile hikayesi varlığında modifiye Ravine kriterleri ile tanı konulmaktadır.

Modifiye Ravine kriterleri;

- ✓ 15-39 yaş arası kişilerde en az bir böbrekte üç veya daha fazla kist (tek veya iki taraflı),
- ✓ 40-59 yaş arası kişilerde her bir böbrekte en az iki adet kist,
- ✓ 60 yaş ve üstünde ise her bir böbrekte en az dört adet kist bulunması gereklidir (73).

Bu ölçütler 30 yaş ve üzerindeki bireyler ile PKD1 mutasyonu olan 30 yaş altı bireyler için yüksek duyarlılığa sahiptir. 30 yaş altı PKD2 mutasyonlu bireylerin %67'sini saptayamamaktadır (74).

MRG ve BT böbrek kistlerini tespit etmekte daha duyarlı yöntemlerdir ancak zor ulaşılması, kontrast madde ve radyasyon maruziyeti gibi nedenler dolayısıyla tanıda USG ön plana çıkmaktadır. Renal kistlerin komplikasyonları (kist içi kanama, rüptür, enfeksiyon gibi), böbrek hacim ölçümü, renal kitle şüphesi ve nefrolitiazis gibi durumlarda tercih edilirler (75).

Tanı için genetik test yapılması şart değildir (51). Görüntüleme sonuçlarında şüphe olması, aile öyküsü olmayan sporadik vakalar, sendromik özelliklere sahip kistik böbrek hastaları ve böbrek verici adayları gibi kesin teşhisin gerektiği durumlarda genetik testler yapılabilir. Genetik analizler “linkage” veya direkt DNA sekans analiz yöntemleri ile çalışılabilmektedir (76).

Yapılan araştırmalarda; 55 yaşından önce en az 1 aile bireyinde SDBY gelişmesinin PKD1 mutasyonu için pozitif prediktif değeri neredeyse %100, en az 1 aile bireyinin 70 yaş ve sonrasında SDBY'ye ilerlemesinin ise PKD2 mutasyonu açısından yaklaşık %100 pozitif prediktif değere sahip olduğu görülmüştür (77).

2.1.5 Klinik

ODPBH; hipertansiyon, kardiyovasküler patolojiler, sol ventrikül hipertrofisi, karaciğer kistleri, serebral anevrizmalar, ağrı, hematüri, üriner sistem taş ve enfeksiyonları, proteinüri, glomerüler filtrasyon hızında azalma, böbrek boyutlarında

artış ve SDBY ile seyreder. Bu semptomların başlangıç yaşı değişkendir. Erken yaşta semptomların başlaması son dönem böbrek yetmezliği gelişimi açısından daha risklidir. Yapılan bir çalışmada, 30 yaşından önce ortaya çıkan semptomlar nedeniyle erken tanı alan hastaların, 30 yaşından sonra tanı alan hastalara göre beklenen yaşam sürelerinin 10 yıl daha kısa olduğu görülmüştür (78, 79).

2.1.6 Renal bulgular

Etkilenmiş bireylerde renal kist gelişimi hayatları boyunca devam etmekle birlikte 40-60 yaşına kadar GFH’de herhangi bir azalma olmayabilir. GFH düşüşü saptanmaya başladığında görüntüleme yöntemleri ile yavaş yavaş kistler de saptanmaya başlanır. Bu aşamada ortalama GFH düşüş hızı yılda 4.4 ile 5.9 ml/dk arasındadır (31).

Hastaların böbrek yetmezliğine gidiş sürecinde en güçlü belirleyici; toplam böbrek hacmindeki (TKV) artıştır. Özellikle yüksek çözünürlüklü MRG ile belirlenen TKV artışının ODPBH ile ilişkisi iyi bilinmektedir. Zaman içerisinde toplam böbrek hacmi artarken GFH’de düşme olur (80, 81).

2.1.6.1 Hipertansiyon

2018 yılında European Society of Cardiology (ESC) tarafından güncel hipertansiyon kılavuzu yayınlanmıştır (82). Kılavuza göre, tekrarlanan ofis ölçümlerinde arteriyel kan basıncının 140/90 mmHg ve daha yüksek olması hipertansiyon (HT) olarak tanımlanır. HT, sistemik bir hastalık olup, ciddi komplikasyonlara neden olması ve yaygın olarak görülmesi nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemidir. Tedavi edilmeyen hipertansiyonun, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, hemorajik ve trombotik inme, böbrek yetmezliği, periferik arter hastalığı, aort diseksiyonu ve ölüm oranını artırdığı ortaya konmuştur. Tüm HT olgularının yaklaşık %80-90’ını bir nedene bağlanamayan primer (esansiyel) HT, %10-20’sinde ise etyolojik bir sebebin olduğu sekonder HT oluşturur (83).

HT tanısı için farklı ölçüm yöntemleri kullanılabilir. Ofis ölçümleri dışında, ambulator kan basıncı ölçümü ve evde tansiyon takibi de yapılabilir. Evde mükerrer ölçümlerde $\geq 135/85$ mmHg, ambulator ölçümde 24 saatlik ortalama $\geq 130/80$ mmHg veya gündüz ortalaması $\geq 135/85$ mmHg ise HT tanısı konur (82) (Tablo 3).

Tablo 3. Ofis ve ofis dışı kan basıncı ölçümlerine göre hipertansiyon sınır değerleri

Kategori	Sistolik (mmHg)		Diyastolik (mmHg)
Ofis Kan Basıncı	≥140	ve/veya	≥90
Ambulatuvar Kan Basıncı			
Gündüz	≥135	ve/veya	≥85
Gece	≥120	ve/veya	≥70
24 saat	≥130	ve/veya	≥80
Evde Ölçülen Kan Basıncı	≥135	ve/veya	≥85

Arteriyel kan basıncı (AKB) ölçümlerine göre HT evrelemesi yapılmıştır. Bu evrelemeye göre 120/80 mmHg' nın altındaki kan basıncı değerleri normal olarak kabul edilmiştir. Sistolik kan basıncının (SKB) 120-139 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının (DKB) 80-89 mmHg olması artmış kan basıncı kategorisinde değerlendirilmiştir. Güncel kılavuz bilgileri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Kan basıncı ölçümlerine göre hipertansiyon sınıflandırması

Kategori	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
Normal	<120	ve	<80
Artmış kan basıncı	120-139	ve/veya	80-89
Evre I HT	140-159	ve/veya	90-99
Evre II HT	≥160	ve/veya	≥100
Evre III HT	≥180	ve/veya	≥110
İzole sistolik hipertansiyon	≥140	ve	<90

SKB:Sistolik kan basıncı, DKB:Diyastolik kan basıncı

Ülkemizde HT prevalansı ile ilgili olarak 2003 yılında yapılan Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması (Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Turkey, PatenT), hipertansiyonun sıklığı, dağılımı, farkındalığı, tedavi ve kontrol oranları konusunda güncel ve kapsamlı bilgilere erişmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmada erişkin yaş grubunda HT prevalansı kadınlarda %36,1, erkeklerde %27,7, genel popülasyonda %31,8 olarak rapor edilmiştir. Ayrıca, HT olan hastaların sadece %40,7'sinin hastalıklarının farkında olduğu tespit edilmiş, %31,1'inin antihipertansif tedavi aldığı ve tedavi alanların sadece %20,7'sinin kan basıncının kontrol altında

olduğu saptanmıştır. 2012 yılında tekrarı yapılan (Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Turkey 2, PatenT-2) çalışmanın sonucunda ise erişkinlerde HT prevalansında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. HT olan bireylerin %54,7'sinin hastalığının farkında olduğu, %47,4'ünün antihipertansif tedavi aldığı ve tedavi alanların %53,9'unun kan basıncının kontrol altında olduğu saptanmıştır. 2003 yılı verileri ile kıyaslandığında farkındalık, antihipertansif ilaç kullanımı ve ilaç altında kan basıncı kontrolünün anlamlı olarak arttığı görülmüştür (84).

ODPBH'de HT erken ve sık görülen bir komplikasyondur. En sık ölüm sebebi olan kardiyovasküler problemlerle yakından ilişkilidir ve son dönem böbrek yetmezliğine gidişi hızlandırmaktadır(85).

ODPBH'de, diğer böbrek hastalıklarından farklı olarak böbrek fonksiyonlarında normalken HT gelişme oranı %50 -70 arasındadır (86). Yapılan bir çalışmada ODPBH olan 20-34 yaş aralığındaki bireylerin yaklaşık %50'sinde HT saptanmıştır (53). Etkilenmiş kadınların tanı yaşı 34, erkeklerin 32 olup sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında 10-20 yıl daha erken geliştiği görülmüştür (87). HT sıklığı SDBY'ye ilerlemiş hastalarda neredeyse %100'dür (88).

ODPBH'nda ambulatuvar kan basıncı ölçümü, HT teşhisi ve prehipertansif durumun takibinde ofis ölçümüne üstündür. Yapılan bir çalışmada, ODPBH ile takipli genç, normal renal fonksiyona sahip ve kan basıncı 140/90 mmHg'nın altında olan hasta grubunda ambulatuvar kan basıncı sonucuna göre hastaların %16,7'sinde yüksek kan basınçları tespit edilmiştir (89). Ambulatuvar ölçüm uç organ hasarını en iyi yansıtan noktürnal hipertansiyonun en güçlü belirleyicisidir.

Hastalarda HT gelişme mekanizmalarından en bilineni, boyutları artan kistlerin dokuya baskı yaparak intrarenal dolaşımın bozulması ve renal iskemi oluşmasıdır. Renal kapiller dolaşımın bozulması renin-angiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonuna, renal vasküler yapılarda yeniden yapılanmaya ("remodelling") ve angiotensin II artışına bağlı sodyum tutulumuna neden olur (90). Ek olarak, artan renin ve angiotensin II, büyüme faktörü olmaları nedeniyle kist büyümesini doğrudan teşvik edip hipertansiyonu şiddetlendirebilirler. Ayrıca, angiotensin II böbrekte bulunan tip1 (Angiotensin II reseptörü 1-AT1) ve tip2 (Angiotensin II reseptörü 2 - AT2) reseptörlerini uyarak inflamatuvar moleküllerin ve tübülointerstisyel fibrozisin

artmasına neden olur (91). Bu nedenler dolayısıyla ODPBH’de HT tedavisinde ilk tercih RAAS blokajı yapan ajanlardır.

Dolaşımdaki RAAS bileşenlerinden bağımsız olarak intrarenal RAAS aktivitesi de mevcuttur (92). RAAS bileşenlerinden anjiyotensin II’nin intrarenal üretilen formunun HT gelişiminde sistemik kökenli anjiyotensin II’den daha etkin olduğu düşünülmektedir (93). 84 hasta ve 40 sağlıklı birey ile yapılmış bir çalışmada RAAS bileşenlerinden anjiyotensinojenin idrarla atılımı ve HT arasında pozitif korelasyon saptanırken plazma anjiyotensinojen artışı ile HT arasında ilişki bulunmamıştır (94).

HT gelişiminde etkisi bulunan diğer bir mekanizma ise endotel fonksiyon bozukluğu sonucunda nitrik oksit (NO) sentezinde azalma, endotelin-1 düzeyindeki artış ve sempatik hiperaktivitedir (95). Endotelin-1; damar düz kas yapısında otokrin ve parakrin etki gösteren, güçlü bir vazokonstriktör polipeptittir (96). Yapılan çalışmalarda henüz böbrek fonksiyonlarında bozulma olmayan hastaların cilt altı ince kapiller yapılarında NO sentezinin ve endotel bağımlı relaksasyonun bozulduğu gösterilmiştir. PKD1 ile PKD2’nin vasküler düz kas ile endotelde eksprese olmalarının disfonksiyona yol açarak erken başlangıçlı HT’de rol oynadığı düşünülmektedir (97-99).

Kronik hiperürisemi, RAAS’ni uyarır ve endotelial NO sentezini inhibe eder. Bu durum renal vazokonstriksiyon ve HT gelişiminde rol oynar. Ek olarak, yüksek ürik asit düzeyleri interstisyel inflamasyon ve renal hasarın ilerlemesine de yol açmaktadır (100, 101).

Bahsedilen birden çok mekanizma, renal histolojik yapıya da hasar vermektedir. İnterstisyel fibrozisin glomeruloskleroza daha ön planda geliştiği gösterilmiştir (102).

Hastalarda HT tanısı gecikebilmektedir. Erken teşhis edilerek tedaviye başlanması, bu hasta grubunda en sık ölüm sebeplerinden olan kardiyovasküler mortalitenin azaltılması açısından çok önemlidir. Artmış ve kontrolsüz kan basıncına bağlı gelişen sol ventrikül hipertrofisi, diyastolik disfonksiyon, kalp kapak hastalıkları, anevrizmalar, proteinüri artışı, GFH azalması ve SDBY’ye gidiş gibi diğer komplikasyonları engellemek de tedavinin temel amaçlarından (16, 103, 104). Ayrıca, ODPBH’de kan basıncı normalken sol ventrikül hipertrofisi geliştiğini ve

bununla renal progresyon arasında negatif bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (105).

2.1.6.2 Ağrı

Ağrı, ODPBH’de en sık semptom olup yetişkin hastaların yaklaşık %60’ında görülür (106). Sırt, karın veya flank bölgede, kronik ya da akut olarak gelişebilir. Akut ağrı kist içi kanamalar, kist rüptürü, üriner sistem enfeksiyonları ve üriner taş gelişimine bağlı olabilirken kronik ağrının temelinde kistlerin büyümesi ve çevre dokulara bası yapması yatmaktadır (53).

2.1.6.3. Hematüri

ODPBH’de ağrılı veya ağrısız, mikroskopik ve makroskopik hematüri görülebilir. Makroskopik hematüri hastaların %40’ında ilk başvuru şikayetidir (107).

Kistik epitelden sentezlenen vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) anjiyogenezi uyarak kist içerisine kanamaya neden olduğu düşünülmektedir (108). Büyüyen kistin rüptüre olarak toplayıcı kanallara açılması genellikle şiddetli flank ağrıyla birlikte makroskopik hematüriye yol açar. Diğer bir hematüri nedeni ise üriner sistem taşlarıdır. Hastaların yaklaşık %20’sinde ürik asit ve kalsiyum okzalattan oluşan taşlar görülmektedir. Böbreğin anatomik olarak bozulmasının idrar stazına yol açması, düşük idrar pH değeri, düşük idrar sitrat atılımı ve hiperürikozünün nefrolitiazisi artırdığı düşünülmektedir (109, 110).

Hematüri atakları genellikle 2 ilâ 7 günde kendi kendini sınırlar ancak 1 haftayı aşkın hematüri veya ilk hematüri atağının 50 yaşın üzerinde olması neoplazi açısından araştırılmayı gerektirir. ODPBH’de renal hücreli karsinom (RCC) sıklığı <%1 olup normal popülasyon ile aynıdır. Sıklık artmamasına karşın bu hastalarda RCC gelişimi daha erken yaşta, bilateral ve çok odaklı görülmektedir (111). Ek olarak, hematüri ataklarının sık olması SDBY’ye gidişi hızlandırmaktadır (112).

2.1.6.4 Proteinüri

Proteinüri; (idrar protein atılım miktarı günlük 300 mg'ın üzerine çıkması) hastaların %25'inde görülmekte olup 1 g/gün değerini nadiren geçmektedir. Proteinürinin renal toksik etkiye neden olduğu, tübülointerstisyel hasarı artırarak böbrek hastalığının ilerlemesine neden olduğu bilinen bir gerçektir (113-115). Ek olarak ODPBH'de proteinürinin HT, yüksek TKV ve böbrek fonksiyonlarında bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (116). Bu parametre ODPBH'de prognostik bir değere sahiptir (31).

2.1.6.5 Üriner sistem enfeksiyonları

Hastalarda hayatları boyunca %30-50 arasında üriner sistem enfeksiyonu gelişmektedir. Genel popülasyonda olduğu gibi bu hasta grubunda da üriner sistem enfeksiyonları kadınlarda daha fazladır. Sıklıkla etken gram negatif bakterilerdir. Ağırlıklı olarak sistit, üretrit gibi alt üriner sistem enfeksiyonları görülmekle birlikte kist enfeksiyonları, akut pyelonefrit, perinefritik apse, amfizematöz pyelonefrit gibi üst üriner sistem enfeksiyonlarına da rastlanmaktadır.

Abdominal veya flank bölgede ani başlayan ağrıya birlikte yüksek ateş olması kist enfeksiyonunun en belirgin bulgularındandır. Kist içerisine penetrasyonun zayıf olması nedeniyle lipofilik yapıda, uygun ve yeterli süre antibiyoterapi verilmelidir. Uygun antibiyoterapiye rağmen ateşin devam etmesi halinde ve/veya çapı 5 cm'i geçen büyük kistlerin enfeksiyonunda perkütan veya cerrahi drenaj gerekmektedir. Nadiren de olsa nefrektomi gerekebilir (53, 117, 118).

2.1.6.6 Son dönem böbrek yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), GFH'de azalma sonucu hasta böbreğin vücut sıvılarının dengesini sürdüremeyecek şekilde metabolik ve endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanmaktadır (119). Pek çok bireyi etkilemesi ve komplikasyonları nedeniyle bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir.

KBY, zeminde yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay, süren objektif böbrek hasarı ve/veya GFH'nin 60 ml/dk/1,73 m²'nin altına inmesi durumu

olarak tanımlanmaktadır. Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir; bu bulgular idrar, kan testleri, görüntüleme çalışmalarından ve böbrek biyopsisinden elde edilebilir (Tablo 5) (120).

Tablo 5. Kronik böbrek yetmezliği tanı kriterleri – 2012 yılı KDIGO Kılavuzu

KBY kriterleri (en az birisi >3 aydır olmalı)

Böbrek hasarının belirteçleri	•Histolojik olarak saptanmış anormallikler •Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler • Albüminüri (*AER ≥ 30 mg/24 saat; **ACR ≥ 30 mg/gr) • İdrar sediment anormallikleri • Görüntülemeyle saptanmış yapısal anormallikler • Böbrek nakli öyküsü
Azalmış GFH	GFH < 60 ml/dk/1.73 m ² (Kategori G3a-G5)
*AER: Albümin Atılım Oranı **ACR: Üriner Albümin - Kreatinin Oranı	

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 rehberinde KBY’de evre 3 olgular G3a ve G3b olmak üzere iki alt gruba ayrılmış, fonksiyonel allograftı olan hastaları tanımlamak için “T”, diyalize giren evre 5 hastalar için “D” eki eklenmesi önerilmiştir (Tablo 6). Ek olarak albüminüriye dayanan yeni bir KBY sınıflaması yapılmıştır (Tablo 7) (121).

Tablo 6. KDIGO 2012 GFH evrelemesi

Evre	GFH (ml/dk/1.73 m ²)	İsimlendirme
G1	>90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta- ciddi derecede azalmış
G4	15-29	Şiddetli azalmış
G5	<15	Son dönem böbrek yetmezliği (diyaliz tedavisi varsa “D” eklenir)

Tablo 7. KDIGO 2012- Albüminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı prognozu

Albüminüri evreleri	Albümin Atılım Hızı (mg/24 saat)	Albümin/kreatinin oranı (mg/mmol)	İsimlendirme
A1	<30	<3	Normal-hafif yüksek
A2	30-300	3-30	Orta derecede yüksek
A3	>300	>30	Çok yüksek

KBY; prerenal, renal ve postrenal olmak üzere pek çok nedene bağlı gelişebilir. Dehidratasyon, uzun süreli renal arter stenozu, bilateral renal arter embolisi, diyabetes mellitus (DM), HT, kronik glomerülonefritler, çeşitli ilaç ve toksik ajanların kullanımı, kronik tubulointerstisyel nefritler, amiloidoz, kistik hastalıklar ve uzun süreli üriner sistem obstrüksiyonu olarak sayılabilir.

Türk Nefroloji Derneği'nin 2006-2008 yıllarını kapsayan KBY prevelans çalışması CREDIT (Chronic Renal Disease in Turkey)'e ülkemizde 23 ilden 10,748 erişkin birey katılmış olup erişkinlerin %15,7'sinde KBY olduğu gösterilmiştir. Kadınlarda KBY oranı daha yüksek bulunmuştur. Evrelere göre dağılım ise; evre 1 %5,4, evre 2 %5,2, evre 3 %4,7 ve evre 4 %0,3'tür. GFH < 60 ml/dk/1.73 m² hasta oranı % 5,2 olup yaklaşık 2.4 milyon kişidir (122). TND 2018 yılı verilerine göre ise Türkiye'de KBY'nin en sık nedeni DM olup bunu HT izlemektedir. 2018 yılı içerisinde ODPBH nedeniyle diyaliz tedavisi başlanan toplam 91 hasta, aynı nedenle böbrek transplantasyonu yapılan 53 hasta kaydedilmiştir (23).

ODPBH'de SDBY gelişiminde en önemli faktör hastalığa neden olan gen mutasyonudur. Bir çalışmada, PKD1 genini taşıyanlarda serum kreatinin düzeyinin 1,5 mg/dL'yi aşması ortalama 49 yaşında görülürken, PKD2 genini taşıyanlar 70 yaşından sonra bu düzeyi aşmaktadır (123). Gen mutasyonu ile birlikte, yüksek TKV, HT varlığı, hastalığın genç yaşta başlaması (30 yaş altı), erkek cinsiyet, 35 yaşından önce makroskopik hematüri görülmesi, artmış sol ventrikül kitlesi, proteinüri ve artmış serum kopeptin (vazopressin öncülü) düzeyleri prognozu etkilemektedir (105, 124, 125). Son araştırmalar yüksek FGF-23 (fibroblast growth factor-23) düzeylerinin

GFH’de hızlı düşüş ile korele olduğunu ortaya koymuştur. Ek olarak yine yapılan çalışmalarda yüksek FGF-23 düzeylerinin artmış TKV ile ilişkili olduğu saptanmıştır (126).

2.1.7 Böbrek dışı bulgular

ODPBH’de renal kistlerle birlikte karaciğer ve pankreas kistleri, serebral anevrizmalar, kalp kapak hastalıkları, erkek infertilitesi gibi farklı sistemleri etkileyen patolojiler de olmaktadır. Bu nedenle sistemik bir hastalık olduğu düşünülmektedir. ODPBH’de kardiyovasküler hastalıklar mortalite ve morbiditenin önemli nedenleridir. Hastalarda sol ventrikül hipertrofisi, koroner arter diseksiyonu, aort anevrizması, aortik kapak yetmezliği, mitral yetmezlik ve triküspid yetmezliği görülebilir (127-129).

2.1.8 Tedavi

ODPBH’de öncelikli olarak koruyucu önlemler alınmalıdır. Bu önlemler tuz kısıtlanması, kilo kontrolü, sıvı alımının artırılması, sigaranın bırakılması, kafein alımının azaltılması, dövüş sporları gibi travma riski yüksek sporlardan uzak durulması şeklinde sıralanabilir (130).

Hastalığın tedavisinde en önemli konu erken başlangıçlı HT’nin kontrol altına alınmasıdır. Bu konuda ilk tercih sol ventrikül hipertrofisini de azaltan, RAAS üzerine etkili olan ilaçlardır (105). RAAS blokajı ile kist oluşumu ve proteinüri de azaltılarak çoklu fayda görülmektedir. Genetik bir tedavi henüz yoktur. Kist gelişimini engellemeye yönelik araştırmalar devam etmektedir.

2.2. YAĞ ASİTİ BAĞLAYICI PROTEİNLER (FABP)

Yağ asitleri, organizmada pek çok farklı rolü olan moleküllerdir. Karaciğerde glukozdan üretilen veya adipositte depolanmış olan triaçilgliserol; bir enerji kaynağı olmasının yanı sıra modifiye edilerek hücre membranlarındaki fosfolipidlerin ve kolesterolün yapımında, hormon üretiminde, sinyal yollarında kullanılır. Hidrofobik olan lipid yapıları albümin, lipokalin ve yağ asiti bağlayıcı proteinler (FABP) ile birleşerek kısmî hidrofilik hale gelmekte ve organizmada taşınımları kolaylaştırılmaktadır (8).

FABP; ilk olarak 1970'lerde fareler üzerinde yağ metabolizması çalışılırken intestinal mukoza sitozolünde saptanmıştır (6). İntraselüler FABP, multigenetik kodlanan, 14-kDa ağırlığında olup lipid bağlayıcı proteinler (LBP) süper ailesinin bir üyesidir (7).

FABP ailesi, çok sayıda üyesi olması nedeniyle 2 ana gruba ayrılır. Bunlardan birincisi plazma membranlarında yer alan FABP (FABP_{PM}), diğeri intraselüler ya da sitoplazmik FABP (FABP_C)'dir (8). FABP_{PM}, hepatosit, adiposit, kalp kası hücreleri ve enterositlerde bulunmuş olup plazma membranındaki sentezi arttıkça yağ asit transportunun ve metabolizmasının arttığı gösterilmiştir (131).

İntraselüler FABP; bulunduğu dokulara göre 9 tipte tanımlanmıştır. Bunlar; FABP1 geninden sentezlenen L tipi (karaciğer), FABP2 gen ürünü I (intestinal), FABP3 gen ürünü H (çizgili kas ve kalp), FABP4 geninden sentezlenen A (adiposit), FABP5 geninden sentezlenen E (epidermal), FABP6 gen ürünü IL (ileal), FABP7 geninden sentezlenen B (beyin), FABP8 gen ürünü M (myelin) , FABP9 geninden üretilen T (testis) şeklindedir (8). Kemirgenlerin testis ve retinası ile insan retinoblastom hücresinde gösterilen FABP12 bu ailenin en yeni üyesidir (9) (Tablo 8).

Tablo 8. İntraselüler FABP üyeleri, bulundukları doku ve gen lokusları (8)

Gen	Molekül İsmi	Kromozom	Bulunduğu Dokular
FABP1	Liver FABP (L-FABP)	2p11	Karaciğer, pankreas, böbrek, ince bağırsak
FABP2	İntestinal FABP (I-FABP)	4q28-q31	İnce bağırsak
FABP3	Heart FABP (H-FABP)	1p32-p33	Kalp, iskelet kası, böbrek, beyin, adrenal bez, süt bezi
FABP4	Adiposit FABP (A-FABP)	8q21	Adipoz doku
FABP5	1)Epidermal FABP (E-FABP)	8q21.13	Epidermiş, dil, süt bezi, ince bağırsak, psöriyatik cilt dokusu
	2) Psoriasis-associated (PAFABP)		
FABP6	İleal FABP (Il-FABP)	5q23-q35	İleum, over, hipotalamus
FABP7	Beyin FABP (B-FABP)	6q22-q23	Beyin, spinal kanal, amigdala
FABP8	Myelin FABP (M-FABP)	8q21.3-q22.1	Periferik sinir sistemi, spinal kanal
FABP9	Testis FABP (T-FABP)		Testis, tükürük bezi, süt bezi
FABP12			Retinoblastom

Tüm FABP genleri 4 ekzon ve 3 introndan oluşmaktadır. Aminoasit dizilimi %70 oranında farklı olmasına rağmen protein katlanma şekilleri dolayısıyla iç yapıları çok benzerdir. Nükleer manyetik rezonans ve X-ray kristallografi ile yapılan incelemelerde üç boyutlu yapının çarpıcı benzerlikler gösterdiği saptanmıştır (132). Bazı FABP’ler memeliler dışındaki canlılarda da gösterilmiştir (9).

FABP ailesi üyelerinin ortak rolü; yağ asitlerini hücre içerisine alarak intraselüler taşınım ile metabolize edilecekleri bölümlere taşımak, hücre büyümesi ve farklılaşmasına katkıda bulunmaktır (8). Aynı zamanda safra asitleri, eikozanoidler ve hipolipidemik ilaçları bağlayarak sitozol içerisinde taşınımını sağlarlar. L-FABP’inin hepatositlerde mitogenezi artırdığı bilinmektedir (133, 134). Bir çalışmada ağırlıklı olarak çizgili kas ve miyositlerde bulunan H-FABP’inin yeni doğan farelerde miyosit artış ve proliferasyonunu düzenlediği gösterilmiştir (135).

İnsan böbreğinde L tipi ve H tipi olmak üzere iki tür FABP sentezlenmektedir. L-FABP proksimal tübülde bulunurken H tipi distal tübülde yer alır (136).

2.2.1 Karaciğer tipi yağ asiti bağlayıcı proteinler (L-FABP)

L-FABP; ikinci kromozomda lokalize gen (2p11) tarafından sentezlenir ve 127 aminoasitten oluşur. Sadece karaciğer kökenli olmayıp pankreas, akciğer, böbrek ve bağırsaktan da salgınmaktadır (11). Diğer FABP üyeleri gibi, hücre içerisindeki yağ asitlerini metabolize edileceği mitokondri ve peroksizoma taşır. Yağ asitlerinin β -oksidasyon yapılacak olan peroksizoma taşınması tübüler epitel hücreleri için enerji üretimini başlatır (10, 137). Son araştırmalar, L-FABP'inin serbest yağ asitlerini hücre içi transportun yanı sıra sitozolden nükleusa da taşıdığını, yağ asitleri için nükleer hedef olan ve lipid metabolizmasında yer alan enzimlerin gen ekspresyonunu başlatan nükleer protein PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) ile etkileşime girdiğini göstermiştir (138-142). Bu taşıma mekanizmasının yağ asit metabolizmasında anahtar rol oynadığı düşünülmektedir(10).

Hem sağlıklı hem hasarlı böbrekte eksprese edilebilen L-FABP proksimal tübülde bulunur ve idrarla atılımı olur (12). Aynı zamanda yağ asidi peroksidasyon ürünlerine yüksek bir ilgi ile bağlanıp onların da idrarla atılmasını sağlar. Bu nedenle L-FABP'inin endojen güçlü bir antioksidan olduğu düşünülmektedir (143, 144). 2009 yılında yapılan bir çalışmada da bu özelliğinin yapısında yer alan sistein ve metionin aminoasitlerinden kaynaklandığı gösterilmiştir (145).

L-FABP geninin transkripsiyonu serbest yağ asitlerinin artışı, proteinüri, nefrotoksik ilaçlar, oksidatif stres, herhangi bir nedenle tübülointerstisyel hasar oluşması gibi stres faktörleri tarafından uyarılır. Sentezi artan bu molekülün proksimal tübüldeki ve idrarla atılan miktarı da artar (15, 146).

Fizyolojik şartlarda, albümine bağlı yağ asitleri glomerüllerden süzülür ve proksimal tübül boyunca albüminle birlikte geri emilir. (147, 148) Geri emilen sitozolik albümin, yağ asitlerini L-FABP'ine bırakır, yağ asitlerini bağlayan L-FABP peroksizoma doğru harekete geçer (7). KBY olan hastalarda ise proteinüri varlığında yağ asitleri proksimal

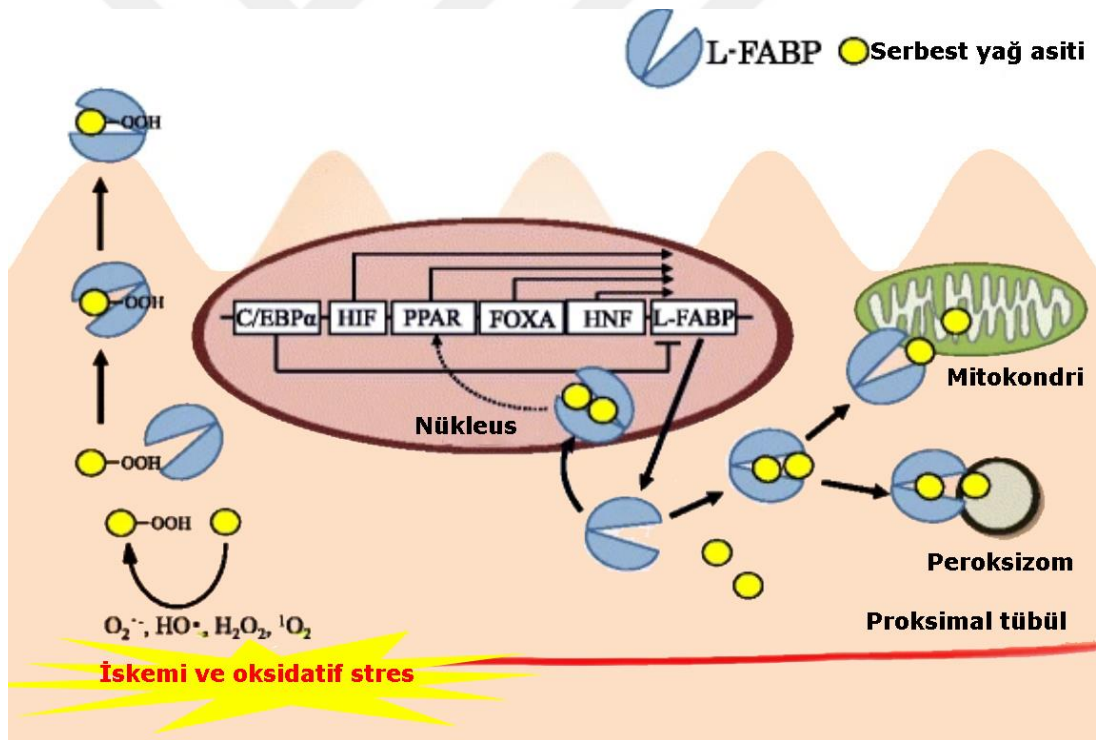
tübülde aşırı miktarda birikirler. Tübüllerde biriken oksitlenmemiş yağ asitleri peroksidasyona uğrar, sitotoksik özellik kazanarak kemoatraktan molekülleri indükler ve tübülointerstisyel hasar oluştururlar (149-152). Proteinürinin böbrek hastalıklarının ilerlemesine neden olduğu bilinen bir gerçektir ve bu yol proteinürinin hasar mekanizmalarından biridir (113, 114, 153). Bir araştırmada, idrar L-FABP seviyesinin KBY progresyonunu öngörmeye proteinüriye göre daha hassas olduğu saptanmıştır (154).

İskemi ve reperfüzyon hasarı akut ve kronik böbrek yetmezliğinde oluşan temel problemlerdendir ve pek çok nedenle meydana gelebilir. Bu durumda, normalden fazla üretilen reaktif oksijen türleri (ROS); plazma membran lipidlerini parçalayıp perokside etmeye başlarlar (155). Peroksidasyon sonucu ortaya çıkan serbest yağ asitleri ve sitotoksik ürünler proksimal tübüle zarar verirler. L-FABP; yıkımla birlikte ortaya çıkan bu ürünleri bağlayarak tübüler lümene geçer ve sitotoksik etkiyi kesintiye uğratarak tübülointerstisyel hasarı azaltır (7). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, iskemi ve reperfüzyon hasarında idrar L-FABP seviyesinin 100 kat arttığı, bu artışın tübülointerstisyel histolojik hasar ile korele olduğu gösterilmiştir (156).

ROS üretimi, anjiyotensin II'nin proksimal tübül hücrelerinde AT1 reseptörünü uyarak nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz enzimini indüklemesiyle de meydana gelir. Anjiyotensin II etkisiyle oluşan ROS; hem intraselüler hem interselüler inflamasyon ve HT oluşumuna neden olan sinyal yollarında ikincil haberci görevi görmektedir. ROS'un tübülointerstisyel alana T hücre infiltrasyonuna ve proinflamatuvar sitokin sentezine neden olarak HT gelişiminde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (157, 158). Bu durumu incelemek üzere yapılmış bir çalışmada L-FABP geni transfer edilen farelerde, anjiyotensin II'nin neden olduğu ROS hasarının ve T hücre infiltrasyonunun üriner L-FABP atılımı sayesinde azaltıldığı gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda L-FABP'inin intrarenal RAAS'ı baskılayarak intrarenal anjiyotensin II nedeniyle meydana gelen hipertansiyona karşı koruyucu olduğu saptanmıştır (159). Fareler ile yapılan başka bir çalışmada da katalazın antioksidatif etkisinin proksimal tübül hücrelerinde anjiyotensin II aracılı HT'yi hafiflettiği gösterilmiştir (160). L-FABP'inin görevleri Şekil 3'te özetlenmiştir.

Son dönemde yapılan pek çok çalışma, L-FABP'nin tübülointerstisyel hasar ve onarımında önemli rol oynayabildiğini göstermiştir. İdrar L-FABP seviyesinin akut ve kronik çeşitli böbrek hastalıklarının oluşumu ve prognozunu öngörececek bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir (161-163).

2007 yılında Noiri ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada böbrek nakli yapılmış hayvan modelleri incelenmiştir. Normalde L-FABP geni içermeyen kemirgen böbreğine bu genin 5' bölgesi transfer edildikten sonra iskemik koşullar altında L-FABP'nin proksimal tübülden lümene atıldığı saptanmıştır. Burada ilk kez L-FABP'nin proksimal tübülde bulunduğu gösterilmiştir. Çalışma sonucunda idrar L-FABP düzeylerinin renal kapiller kan akımı, renal iskemik süre ve hastanede kalış süresi ile anlamlı şekilde korelasyonu saptanmış, akut böbrek yetmezliğinde (ABY) biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür (7).



Şekil 3. L-FABP görevlerini anlatan şematik model (164).

Matsui ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı prospektif bir çalışmada, kardiyak cerrahi geçiren 85 hastanın idrar L-FABP ile serum kreatinin, idrar albümin, serum NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) ve idrar NAG (N-asetil-β-D-glukozaminidaz) değerleri, operasyon öncesi ve sonrasında belli saat aralıkları ile

bakılıp kıyaslanmıştır. İdrar L-FABP'inin her zaman diliminde ABY'yi predikte ettiği gösterilmiştir(14).

Nakamura ve arkadaşlarının yaptığı başka bir araştırmada, 66 elektif koroner anjiyografi yapılan hasta ve 30 sağlıklı birey 14 gün boyunca izlenmiş ve idrar L-FABP seviyelerine bakılmıştır. Anjiyografi sonrası kontrast ilişkili nefropati gelişen 13 hastanın; anjiyografiden önce bakılan idrar L-FABP düzeyi hem sağlıklılara hem de kontrast nefropati gelişmeyen hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kontrast ilişkili nefropati gelişen hastalarda henüz serum kreatinin düzeyi yükselmeden; işlem sonrası 2.günde artmaya başlayan L-FABP 14.güne kadar artışını sürdürmüştür. Kontrast ilişkili nefropati gelişmeyen grup ile sağlıklı bireylerin idrar L-FABP miktarlarında 14 günlük süre boyunca önemli bir değişiklik olmamıştır. Bu çalışma ile anjiyografi öncesi bakılan idrar L-FABP miktarı ile kontrast nefropatinin öngörülebileceği anlaşılmıştır (165).

Portilla ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, kardiyopulmoner by-pass cerrahisi geçirecek olan 40 pediatrik hastada cerrahi öncesi ve sonrasında idrar L-FABP düzeylerine bakılmıştır. Operasyon sonrası ilk 4 saat içerisinde, henüz serum kreatinin düzeyi yükselmeden önce; 21 hastada idrar L-FABP atılım miktarının önemli bir artış gösterdiği ve ilerleyen saatlerde bu hastaların ABY'ye girdiği saptanmıştır. Bu çalışma ile üriner L-FABP seviyesi takibinin, kardiyak cerrahiler sonrasında gelişebilecek ABY hususunda erken bir biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür (166).

Benzer şekilde; Kamijo ve arkadaşları 2004 yılında sağlıklı gönüllüler ile diyabetik olmayan 120 kronik böbrek yetmezliği hastasını izleme almıştır. KBY olan hastaların idrar L-FABP seviyesi sağlıklılara göre belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Çalışma sonucunda idrar L-FABP seviyesi ile idrar proteini ve serum kreatinini arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (15).

2012 yılında yapılmış başka bir çalışmada, 123 tane renal biyopsi ile glomerülonefrit tanısı almış hasta ve 28 sağlıklı bireye 5 yıl boyunca idrar L-FABP, idrar kreatinin, proteinüri ve GFH takibi yapılmıştır. 5 yıllık sürecin sonunda 36 glomerülonefrit hastasında progresyon saptanmış ve progrese olan hastalarla olmayan hastalar karşılaştırılmıştır. Progresyon görülen grupta idrar L-FABP seviyesinin diğer gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve progresyonla korele olarak bu seviyenin arttığı görülmüştür. Bu çalışma ışığında, yeni tanı konmuş primer glomerülonefritlerin

progresyonunun idrar L-FABP seviyesinin takibi ile önceden tahmin edilebileceği düşünülmüştür (167).

Fareler üzerinde yapılan farklı araştırmalarda L-FABP'inin oksidatif stresi azaltarak IgA nefropatisi ve antikör aracılı anti-glomeruler bazal membran hastalığının seyrini hafiflettiği gösterilmiştir (168, 169). 2007 yılında IgA nefropatisi olan normotansif 24 hasta ile yapılan başka bir çalışmada, başlangıçta idrar L-FABP seviyesinin sağlıklı gönüllülere göre anlamlı yüksek olduğu, 3 ay süreyle uygulanan RAAS blokajı ile bu seviyenin düştüğü gösterilmiştir (170).

Kosaki ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları araştırmada, renal hastalık öyküsü olmayan, normal böbrek fonksiyon testlerine sahip 116 kişi incelenmiştir. Katılımcılara yaptırılan kısa süreli ağır egzersiz sonrasında idrar L-FABP/ıdrar kreatinin oranında anlamlı artış gösterilmiştir. Bu durum ön planda egzersizle birlikte renal peritübüller kapiller dolaşımın azalması, hipoksi ve laktik asit oluşumuna bağlanmıştır (171).

Bu çalışmada amacımız idrar L-FABP atılım miktarının renal progresyona etkisinin araştırılmasıdır. ODPBH olan bireylerde idrar L-FABP'inin sağlıklı popülasyona göre atılım miktarının tespit edilmesi, bu parametre ile ODPBH'de prognozu etkilediği bilinen HT, htTKV ve PKD mutasyon tipi arasında bir ilişki olup olmadığının incelenmesidir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Prospektif olarak yapılan bu çalışmaya; Erciyes Üniversitesi Nefroloji polikliniği takibinde ODPBH olan hastalar ve kronik bir hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler dahil edilmiştir.

Çalışma öncesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Akademik Kurulu ve Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınarak başlanmıştır (Etik Kurul Karar No: 2018/563).

3.1 HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya Ağustos 2018 – Ekim 2019 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Nefroloji polikliniğine başvuran, Ravine kriterlerine göre tanı almış 77 ODPBH’li hasta dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubu olarak; 18 yaş üstü ve 70 yaş altında bilinen hiçbir hastalık ve ilaç kullanımı olmayan 25 kişi alındı. Tüm katılımcılara çalışmanın amacı hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş yazılı onamları alındı

ODPBH ve non-ODPBH olarak iki ana gruba ayrılan bireylerin kan örneklerinden çalışılan kreatinin değerleri, cinsiyet, yaş ve ırk göz önüne alınarak CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) yöntemi ile eGFH değerleri hesaplandı(172). Bu değere göre ODPBH grubundan son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar dışlandı.

3.1.1. Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. 18 yaşından büyük olmak
2. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı tanısı almış olmak

3.1.2. Çalışmaya dahil olmama kriterleri:

1. 18 yaşından küçük olmak
2. Gebe olmak
3. Emziriyor olmak
4. Diyaliz tedavisi alıyor olmak
5. Renal transplantasyon öyküsü olması
6. Aktif üriner sistem enfeksiyonu olmak
7. Tolvaptan tedavisi alıyor olmak
8. Çalışmadan rızasını çekmiş olmak

3.1.3. Ayaktan kan basıncı ölçümleri

Yirmi dört saatlik kan basıncı monitörizasyonu bir Del Mar Medical Ressorometer Model P6 (Del Mar Reynolds, Irvine, Kaliforniya, ABD) kullanılarak yapıldı ve sonuçlar üreticinin bilgisayar yazılımı kullanılarak değerlendirildi. Ambulatuvar ölçümler 07.00- 23.00 arası 15 dakikada bir, 23.00 – 07.00 arası 30 dakikada bir olacak şekilde yapıldı. Gündüz ve gece kan basınç ortalama değerleri hesaplanarak değerlendirme yapıldı. 24 saat için ortalama sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg ve/veya ortalama diastolik basınç ≥ 80 mm Hg olması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması hipertansiyon tanısı olarak kabul edildi

3.1.4 Toplam böbrek hacmi ölçülmesi

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) 1.5-T sistemi (MAGNETOM Aera, Siemens, Erlangen, Almanya) kullanılarak yapıldı. Nefrojenik sistemik fibrozis riski nedeniyle gadolinyum uygulanmadı. Çekim sonrası her iki böbrekten ayrı ayrı kesitler incelenerek görüntüler alındı. Boya göre düzeltilmiş toplam böbrek hacmi (htTKV) hesaplandı (173).

3.1.5 Genetik analiz

Genetik analiz bir EDTA'lı tüpe alınan kan örneğinden; DNA izolasyonu, yeni nesil dizileme, bulunan varyantların analizi ve sınıflandırılması aşamalarından geçirilerek yapılmıştır. Genomik DNA, piyasada bulunan tam kan DNA ekstraksiyon kiti (MagNA Pure LC DNA Isolation Kit, Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Almanya) otomatik DNA izolasyon cihazında (MagNA Pure LC 2.0, Roche Diagnostics Ltd., Rotkreuz, İsviçre) kullanılarak izole edildi. Nefropati ile ilişkilendirilmiş 44 gen (PKD1, PKD2, PKHD1, WT1, HNF1b/TSC2, CEP290, UMOD, TTC21B, FOXC1, DSTYK, PAX2, EYA1, SIX1, CLCN5, OCRL, PHEX, CASR, CTNS, SLC12A1, KCNJ1, BSND, CLCNKB, SLC12A3, NR3C2, AVPR2, AQP2, AGXT, GRHPR, SLC34A1, CYP24A1, COL4A3, COL4A4, COL4A5, FN1, NPHS2, LAMB2, ATP6V0A4, ATP6V1B1, CRB2, CUBN, EMP2, KANK2, SLC4A1, SLC4A4) boncuk yakalama teknolojisi ile tüm gen dizilemeleri Sophia Genetics Nephropathy Panel ®'i (Saint-Sulpice, İsviçre) ile yapıldı. SOPHiA DDM® (Saint-Sulpice, İsviçre) biyoinformatik programı kullanılarak varyantlar saptandı.

3.2. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE ANALİZLERİN YAPILMASI

Tüm hastaların rutin sabah poliklinik kontrolü sırasında anamnezi alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. 15 dakika dinlendikten sonra civalı manometre ile sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçülerek kaydedildi. Demografik bilgileri, boy, kilo bilgileri, eşlik eden HT varlığı ile varsa HT süresi, sigara ve ilaç kullanımı sorgulandı. En az 12 saatlik açlık dikkate alınarak rutin tam kan sayımı, biyokimya ve sabah spot idrar tetkikleri kayıt altına alındı. Aynı işlemler sağlıklı gönüllüler için de yapıldı.

Tüm bireylerden poliklinik kontrolü ile eş zamanlı olarak idrar L-FABP seviyesinin ölçümü için sabah spot idrar örneği alındı. Eppendorf tüplerine aktarılan idrar örnekleri ünite de mevcut olan -80 °C dolabında saklandı. Numuneler tamamlandıktan sonra örnekler çalışıldı. ODPBH olan bireylerde PKD gen mutasyonu çalışılmak üzere DNA izolasyonu için 2-3 cc periferik kan EDTA'lı tüpe alındı.

İdrar L-FABP seviyeleri ELISA yöntemi kullanılarak ölçüldü. L-FABP kiti Bioassay (Katalog no: E2159Hu, standart eğri aralığı 8ng/L – 1800 ng/L, Shangai Korain Biotech, China) idi.

3.3. DİĞER ANALİZLER

Tüm katılımcılardan alınan venöz kan örneklerinden tam kan sayımı ve biyokimya parametreleri (açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), kan üre azotu (BUN), kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, ürik asit, albümin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) değerleri standart yöntemlerle değerlendirildi. Sabah spot idrar numunelerinden mikroprotein ve kreatinin değerleri çalışılarak proteinüri düzeyi (idrar mikroprotein / idrar kreatinin) hesaplandı.

Tüm katılımcıların poliklinik kontrolünde kaydedilen boy ve vücut ağırlıkları kullanılarak beden kitle indeksleri hesaplandı.

$$\text{Beden kitle indeksi (BKİ)} = \text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{Boy}^2 \text{ (m)}$$

3.4. İSTATİSTİK

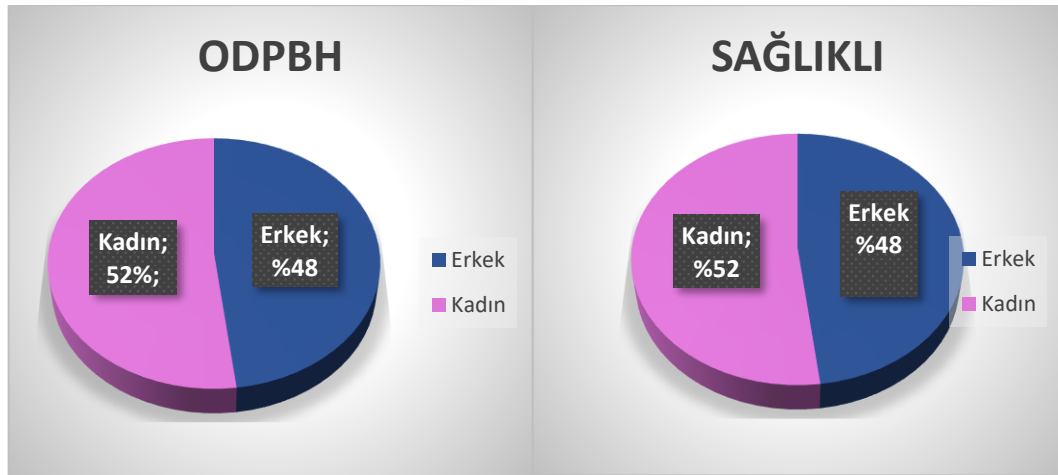
Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde ANOVA (Tukey test-Tamhane), t test, Kruskal-wallis, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı.

HT ile yaş, BKİ, cinsiyet, hemoglobin, total kolesterol, trigliserid, LDL, albümin, PKD1 mutasyonu, htTKV, idrar L-FABP / idrar kreatinin oranı ve ürik asit arasındaki ilişkiyi modellemek için basit ve çoklu doğrusal regresyon analizi yapıldı. Speraman korelasyon testi ile parametreler arasındaki ilişkiler incelendi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya toplam 77 ODPBH, 25 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu dahil edilmiştir. 77 ODBPH vakası kendi içerisinde; hipertansiyonu olan (HT +) 52 kişi ve hipertansiyonu olmayan (HT -) 25 kişi olacak şekilde 2'ye ayrılmıştır. Toplamda 3 grup üzerinden istatistiksel çalışmalar yapılmıştır. Demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tüm ODPBH olan ve sağlıklı bireylerin %52'si kadın, %48'i erkek bireylerden oluşmaktaydı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı benzerdi (Şekil 4).



Şekil 4. ODPBH olan ve sağlıklı bireylerin cinsiyet dağılımı

HT olan ODPBH grubunda yaş ortalaması $51,6 \pm 10,5$, HT olmayan ODPBH grupta yaş ortalaması $37,6 \pm 13,1$ iken sağlıklı grupta $40,4 \pm 8,2$ idi. HT olan grupta hastaların yaşı HT olmayan ve kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.001$) olarak daha yüksekti. HT olmayan ve kontrol grubunda hastaların yaşları birbirine benzerdi.

Lipid profiline bakıldığında, HDL ve LDL değerlerinde gruplar arasında farklılık saptanmazken total kolesterol ve trigliserid değerlerinde farklılıklar mevcuttu. Total kolesterol değerleri HT olan grupta $183,7 \pm 32,9$ mg/dL, HT olmayan grupta $177,0 \pm 33,6$ mg/dL, sağlıklı kontrol grubunda $161,2 \pm 16,3$ mg/dL olarak hesaplandı. HT olan grupta kolesterol değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. HT olmayan grupta kolesterol değeri HT olan ve kontrol grubuyla benzerdi. Lipid profilinde diğer farklılık gösteren parametre olan trigliserid ise HT olan grupta ortalama değer 124 mg/dL, HT olmayan grupta 89 mg/dL, kontrol grubunda 95 mg/dL şeklindeydi. HT olan grupta trigliserid değeri HT olmayan ve sağlıklı gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek bulunurken HT olmayan ve sağlıklı grupta trigliserid değerleri açısından fark saptanmadı.

HT olan grupta BKİ değeri $26,3 \pm 3,7$ kg/m², HT olmayan grupta $24 \pm 3,2$ kg/m² ve sağlıklı grupta $23,8 \pm 2,8$ kg/m² olarak hesaplandı. HT olan grupta BKİ değeri HT olmayan ve sağlıklı gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. HT olmayan ve sağlıklı grupta BKİ değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu

HT olan grupta sigara kullanımı %28,8, HT olmayan grupta %20 ve sağlıklı grupta %32 olarak saptandı. Sigara kullanımı açısından 3 grup arasında anlamlı ($p > 0.05$) farklılık görülmedi.

Serum kreatinin değerleri incelendiğinde, HT olan grupta $1,41 \pm 0,72$ mg/dL, HT olmayan grupta $0,77 \pm 0,23$ mg/dL, kontrol grubunda $0,69 \pm 0,11$ mg/dL idi. HT olan grupta serum kreatinin değeri HT olmayan ve kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.001$) olarak daha yüksekti. HT olmayan ve kontrol grubunda serum kreatinin değeri anlamlı farklılık göstermemişti. CKD-EPI yöntemi ile ölçülen eGFH değerleri kıyaslandığında, HT olan grupta $63,7 \pm 29,6$ ml/dk, HT olmayan grupta $107,6 \pm 24,5$ ml/dk, kontrol grubunda $112,8 \pm 13,6$ ml/dk olarak bulundu. HT olan grupta eGFH değeri HT olmayan ve kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.001$) olarak daha düşüktü. HT olmayan grup ve kontrol grubunda eGFH değeri birbirine benzerdi ($p > 0.05$).

Tablo 9. Katılımcıların demografik özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	HT (+) ODPBH (n = 52)	HT (-) ODPBH (n = 25)	Kontrol grubu (n = 25)	P
Yaş (yıl)	51,6±10,5	37,6±13,1	40,4±8,2	<0.001
Kadın/Erkek	%46 / %54	%64 / %36	%52 / %48	0.348
Total kolesterol, mg/dL	183,7±32,9	177,0±33,6	161,2±16,3	0.013
Trigliserid, mg/dL	153,0±85,1	99,0±32,6	93,4±10,6	0.003
LDL kolesterol, mg/dL	103,6±29,7	105,3±30,3	97,8±15,7	0.598
HDL kolesterol mg/dL	47,8±15,2	51,5±12,4	44,7±6,5	0.290
BKİ kg/m ²	26,3±3,7	24,0±3,2	23,8±2,8	0.003
Sigara kullanımı				0.604
Evet(%)	29	20	68	
Hayır(%)	71	80	32	
Serum kreatinin, mg/dL	1,40±0,72	0,77±0,23	0,69±0,11	<0.001
eGFH*, ml/dk 1.73 m ²	63,7±29,6	107,6±24,5	112,8±13,6	<0.001
Serum sodyum mg/dL	141,3±2,5	141,6±2,0	140,2±1,8	0.066
Serum potasyum mmol/L	4,5±0,43	4,3±0,3	4,4±0,4	0.257
Serum ürik asit, mg/dL	6,0±1,7	4,3±1,4	3,8±0,7	<0.001
Serum kalsiyum, mg/dL	9,5±0,4	9,4±0,4	9,3±0,4	0.070
Serum albümin,g/dL	4,6 (3,8-5,1)	4,8 (4,2-5,4)	4,2 (3,9-5,1)	<0.001
Hemoglobin, g/dL	13,8±1,5	14,4±2,0	15,1±1,8	0.026
Beyaz küre x10 ³ µ/L	6,9±1,8	6,8±1,6	6,6±1,4	0.778
İdrar mikroprotein, mg/dL	8,9 (1,9-287)	16,7(2,7-89,6)	10 (3- 17,5)	0.042
İdrar kreatinin, mg/dL	76,2±34,7	133±67	97,5±23,9	<0.001
Proteinüri	0,13(0,03-3,6)	0,12(0,07-0,43)	0,11(0,05-0,14)	0.006
İdrar L-FABP, ng/L	172,2±29,6	170,9±48,3	101,3±18,9	<0.001
PKD mutasyonu (%)			-	0.323
PKD1 mutasyonu (%)	43,3	20,0	-	
PKD2 mutasyonu (%)	13,3	0,0	-	
Mutasyon tanımlanamayan	20,0	3,3	-	
Ofis sistolik kan basıncı, mmHg	133,0±14,9	121,7±13,7	114,6±5,6	<0.001
Ofis diastolik kan basıncı, mmHg	79,1±10,2	72,6±8,6	71,8±6,6	<0.001
Hipertansiyon ilacı (%)	100	-	-	
RAAS bloker (%)	59,6	-	-	
KKB bloker (%)	3,8	-	-	
RAAS bloker+diüretik (%)	13,5	-	-	
RAAS bloker+diğer (%)	23,1	-	-	

*: CKD-EPI yöntemi ile hesaplanmıştır.

BKİ: Beden kitle indeksi, PKD:Polycystic kidney disease, RAAS: renin anjiyotensin aldosteron sistemi, KKB:Kalsiyum kanal bloker

Elektrolit değerlerine bakıldığında HT olan ODPBH grupta sodyum 141±2,5 mg/dL, potasyum 4,5±0,3 mmol/L, kalsiyum 9,5±0,4 mg/dL idi. HT olmayan ODPBH grupta sodyum 141,6±2,0 mg/dL, potasyum 4,3±0,3 mmol/L, kalsiyum 9,4±0,4 mg/dL olarak hesaplandı. Sağlıklı grupta sodyum 140,2±1,8 mg/dL, potasyum 4,4±0,4 mmol/L, kalsiyum 9,3±0,4 mg/dL düzeyindeydi ve 3 grupta bu elektrolit değerleri benzerdi ($p>0.05$).

HT olan ODPBH grupta ürik asit ortalama değeri 5,7 mg/dL, HT olmayan ODPBH grupta 4,1 mg/dL, sağlıklı kontrol grubunda 3,8 mg/dL olarak hesaplandı. HT olan grupta diğer iki gruptan anlamlı ($p<0.001$) olarak daha yüksekti. HT olmayan ve sağlıklı grupta ürik asit değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık yoktu.

Serum albümin ortanca değerleri incelendiğinde; HT olan grupta 4,6 g/dL, HT olmayan grupta 4,8 g/dL, sağlıklı kontrol grubunda 4,2 g/dL idi. HT olan grupta albümin değeri sağlıklı gruptan anlamlı ($p<0.001$) olarak daha yüksek iken HT olmayan grupta diğer iki gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşük bulundu.

Tam kan sayımına bakıldığında, HT olan grupta hemoglobin değeri $13,8\pm1,5$ g/dL, HT olmayan grupta $14,4\pm2,0$ g/dL, sağlıklı kontrol grubunda $15,1\pm1,8$ g/dL olarak bulundu. HT olan grupta hemoglobin değeri sağlıklı gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. HT olmayan grupta ise hemoglobin HT olan ve sağlıklı grupla benzerdi ($p>0,05$). Beyaz küre ve platelet değerleri 3 grup arasında da benzerdi ($p>0.05$).

PKD gen mutasyonları açısından bakıldığında, 77 hastanın 19'unda PKD1, 4'ünde PKD2 mutasyonu saptandı. 7 hastada genetik analiz yapıldı ancak mutasyon gösterilemedi.

Ofis kan basıncı ölçümlerinde HT olan grupta sistolik kan basıncı (SKB) $133\pm14,9$ mmHg, diyastolik kan basıncı (DKB) $79,1\pm10,2$ mmHg, HT olmayan grupta SKB $121,7\pm13,7$ mmHg, DKB $72,6\pm8,6$ mmHg, sağlıklı kontrol grubunda SKB $114,6\pm5,6$ mmHg, DKB $71,8\pm6,6$ mmHg olarak saptandı. HT olan grupta SKB ve DKB diğer iki gruptan anlamlı ($p<0.001$) olarak daha yüksek bulundu. HT olmayan grupta SKB değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksek iken bu iki grup arasında DKB açısından ($p > 0.05$) farklılık yoktu (Tablo 9).

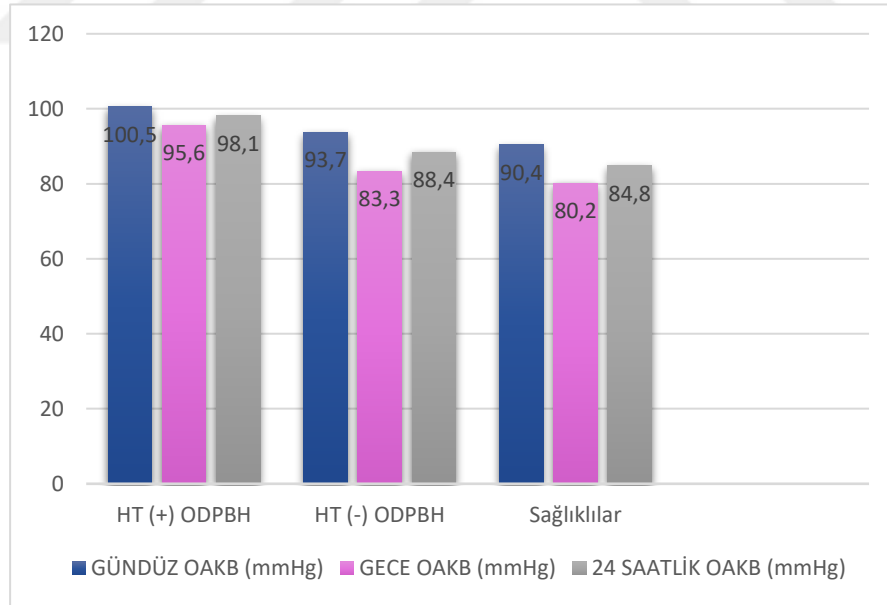
24 saatlik ortalama kan basınçları incelendiğinde ortalama arteriyel kan basıncı (OAKB) HT olan grupta $98,1 \pm 6,0$ mmHg, HT olmayan grupta $88,4 \pm 4,9$ mmHg, sağlıklılarda $84,8\pm 5,2$ mmHg idi ve bu değer HT olan grupta diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). Benzer şekilde gündüz ve gece ayırımı yapılarak ölçülen ortalama arteriyel kan basınçları da HT olan grupta yüksekti (Tablo 10). Ambulatuvar ölçümler ile ofis kan basıncı ölçümleri birbiriyle uyumlu bulundu. Katılımcıların ortalama arteriyel kan basınçları Şekil 5'te gösterilmiştir.

Tablo 10. 24 saatlik ayaktan kan basıncı ölçüm değerleri

<i>Parametreler</i>	HT (+) ODPBH (n=52)	HT(-)ODPBH (n=25)	Kontrol grubu (n= 25)	p
Ortalama 24 saatlik SKB, mmHg	125.0 ± 9.0**†	115.4 ± 5.8	110.8 ± 6.4	<0.001
Ortalama gündüz SKB, mmHg	128.6 ± 9.1**	120.5 ± 7.1	117.6 ± 8.3	<0.001
Ortalama gece SKB, mmHg	121.7 ± 8.9**†	108.2 ± 6.3	106.1 ± 6.3	<0.001
Ortalama 24 saatlik DKB, mmHg	84.9 ± 7.8**†	75.3 ± 4.0	71.9 ± 4.9	<0.001
Ortalama gündüz DKB, mmHg	87.0 ± 7.8**†	80.2 ± 5.2	76.9 ± 5.3	<0.001
Ortalama gece DKB, mmHg	82.6 ± 7.9**†	70.9 ± 5.5*	67.0 ± 4.8	<0.001
Ortalama 24 saatlik KB, mmHg	98.1 ± 6.0**†	88.4 ± 4.9*	84.8 ± 5.2	<0.001
Ortalama gündüz KB, mmHg	100.5 ± 5.8**†	93.7 ± 5.6	90.4 ± 5.9	<0.001
Ortalama gece KB, mmHg	95.6 ± 6.4**†	83.3 ± 5.3*	80.2 ± 4.8	<0.001

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, ODPBH:Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı HT:Hipertansiyon

*p < 0.05 sağlıklı kontrollerle karşılaştırma †p < 0.05 HT (-) ODPBH ile karşılaştırma



Şekil 5. Katılımcıların 24 saatlik, gece ve gündüz ortalama arteriyel kan basınçları

HT olan ODPBH grupta idrar kreatinin değerleri 76,2±34,7 mg/dL, HT olmayan ODPBH grupta 133±67 mg/dL, sağlıklı kontrol grubunda ise 97,5±23,9 mg/dL olarak hesaplandı. HT olan grupta idrar kreatinin değeri HT olmayan ve sağlıklı gruptan

anlamli ($p<0.001$) olarak daha düşüktü. HT olmayan grupta idrar kreatinin değeri sağlıklı gruptan anlamli ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. İdrar mikroproteinine bakıldığında ise; HT olan grupta ortanca değeri 8,9 mg/dL, HT olmayan grupta 16,7 mg/dL, sağlıklı kontrol grubunda 10 mg/dL idi. HT olan grupta bu değeri HT olmayan ve sağlıklı grupla benzer ($p>0.05$) hesaplandı. HT olmayan grupta mikroprotein değeri sağlıklı gruptan anlamli ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 9).

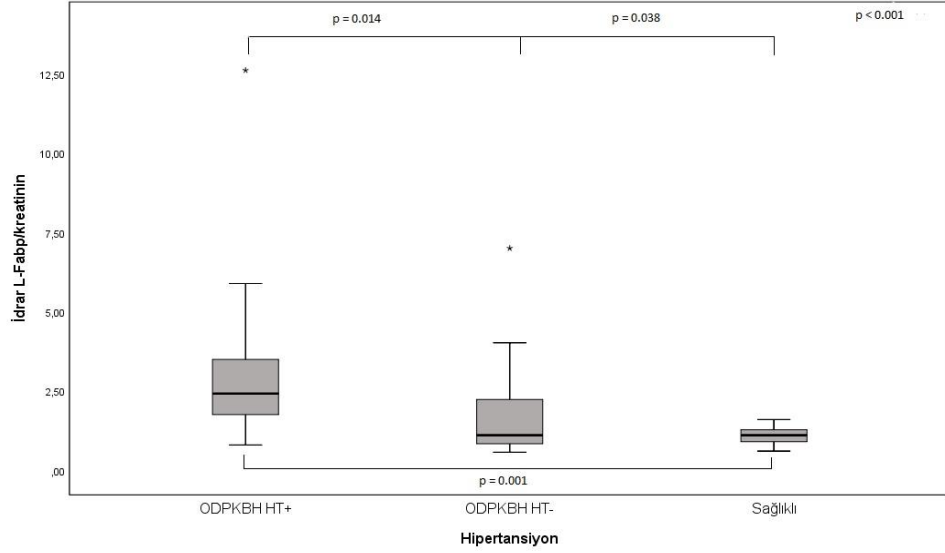
Tablo 11. Katılımcıların üriner parametre değeri

Parametreler		HT(+) ODPBH n=52	HT(-) ODPBH n=25	Kontrol grubu n=25	P
İdrar L-FABP ng/L	Ort.±s.s.	172,2 ± 29,6	170,9 ± 48,3	101,3 ± 18,9	<0.001
	Med(Min-Mak)	171(104-231)	172(87-264)	96(75-147)	
İdrar L-FABP/ İdrar kreatinin oranı	Ort.±s.s.	2,85 ± 1,87	1,75 ± 1,47	1,08 ± 0,26	<0.001
	Med(Min-Mak)	2.4(0.8-12.6)	1.1(0.6-7.0)	1.1(0.6-1.6)	
Proteinüri	Ort.±s.s.	0,32 ± 0,59	0,15 ± 0,08	0,10 ± 0,02	0.006
	Med(Min-Mak)	0.13(0.03-3.6)	0.12(0.07-0.43)	0.11(0.05-0.14)	

HT olan ODPBH grupta proteinüri ortanca değeri 0,13, HT olmayan ODPBH grupta 0,12, kontrol grubunda 0,11 olarak hesaplandı. HT olan grupta proteinüri değeri kontrol grubundan anlamli ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunurken HT olmayan grupla benzerdi (Tablo 11).

HT olan grupta idrar L-FABP seviyesi 172,2±29,6 ng/L, HT olmayan grupta 170,9±48,3 ng/L, sağlıklı kontrol grubunda 101,3±18,9 ng/L olarak bulundu. HT olan ve HT olmayan grupta idrar L-FABP değeri kontrol grubundan anlamli ($p<0.001$) olarak daha yüksek bulunurken HT olan ODPBH ve HT olmayan ODPBH grupları arasında idrar L-FABP seviyesi anlamli ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 11).

HT olan ODPBH grupta idrar L-FABP/ idrar kreatinin oranı ortanca değeri 2,4 µg/g kreatinin, HT olmayan ODPBH bireylerde 1,1 µg/g kreatinin, kontrol grubunda 1,1 µg/g kreatinin idi. Bu değeri HT olan grupta diğer iki gruptan anlamli ($p<0.001$) olarak daha yüksekti. HT olmayan grup ve kontrol grubu arasında idrar L-FABP/idrar kreatinin oranı benzerdi (Tablo 11) (Şekil 6).



Şekil 6. İdrar L-FABP/ idrar kreatinin oranının ODPBH hasta grupları ve kontrol grubu arasında istatistiksel karşılaştırması ($p<0.001$)

ODPBH olan bireyler HT varlığına göre kendi içerisinde iki gruba ayrıldı ve subgrup analizi yapıldı. Buna göre HT olan bireylerde idrar L-FABP/ıdrar kreatinin oranı HT olmayan bireylerden anlamlı şekilde yüksek ($p=0.014$) bulunurken iki grup arasında proteinüri açısından farklılık yoktu ($p=0.162$) (Tablo 12).

Tablo 12. ODPBH bireylerde subgrup analizi

Parametreler	HT (+) ODPBH (n = 52)	HT (-) ODPBH (n = 25)	P
İdrar L-FABP/ıdrar kreatinin oranı ($\mu\text{g/g}$ kreatinin)	2,41(0,8-12,6)	1,10(0,6-7,0)	0.014
Proteinüri	0,13(0,03-3,6)	0,12(0,07-0,43)	0.162
htTKV, ml/m	731,1 $\pm$ 450,3	452,1 $\pm$ 239,4	0.012
24 saatlik ortalama SKB, mmHg	125,0 $\pm$ 9,0	115,4 $\pm$ 5,8	<0.001
24 saatlik ortalama DKB, mmHg	98,1 $\pm$ 6,0	88,4 $\pm$ 4,9	<0.001

htTKV:height-adjusted total kidney volume, SKB:Sistolik kan basıncı, DKB:Diyastolik kan basıncı

HtTKV değerlerine bakıldığında HT olan grupta 731,1 $\pm$ 450,3 ml/m HT olmayan grupta 452,1 $\pm$ 239,4 olarak hesaplandı ve bu değer iki grup arasında anlamlı şekilde farklılık gösterdi ($p=0.012$) (Tablo 12).

Tablo 13. HT gelişimi ile diğer değişkenler arasındaki ilişkiyi saptamak için tek değişkenli ve çoklu regresyon analizi

Değişkenler	Tek değişkenli model		Çok değişkenli model	
	OR (95% GA)	<i>p</i>	OR (95% GA)	<i>p</i>
Yaş	1.07 (1.00-1.13)	0.045	-	-
Cinsiyet (kadın / erkek)	1.21 (0.55-2.33)	0.474	-	-
PKD1 mutasyon	3.66 (1.95-5.44)	<0.001	1.8 (1.41-3.21)	<0.001
Hemoglobin (g/dL)	0.91 (0.69-1.09)	0.175	-	-
İdrar L-FABP/idrar kreatinin oranı (µg/g kreatinin)	1.22 (1.06-1.41)	<0.001	1.13 (1.00-1.22)	0.035
BKİ (kg/m ²)	1.42 (1.21-1.71)	0.0012	-	-
eGFH(ml/dk)*	0.84 (0.72-0.92)	<0.001	0.91 (0.82-0.95)	0.041
htTKV(ml/m)	4.55(1.65-7.96)	<0.001	2.4 (1.33-5.57)	<0.001
Total Kolesterol (mg/dL)	1.00 (0.98-1.03)	0.673	-	-
Trigliserid (mg/dL)	1.04 (1.00-1.08)	0.053	-	-
LDL Kolesterol (mg/dL)	1.01(0.96-1.02)	0.717	-	-
Albümin(g/dL)	0.62 (0.25-0.84)	0.512	-	-
Ürik asit (mg/dL)	1.39 (1.18-1.60)	0.021	-	-

OR: Odds ratio, GA:Güven aralığı, htTKV:height-adjusted total kidney volume, BKİ:Beden kitle indeksi

*: CKD-EPI yöntemi ile hesaplanmıştır

HT olan ODPBH ve HT olmayan ODPBH grupların bulunduğu toplam 77 bireyin ayrımında tek değişkenli modelde yaş, PKD1 mutasyonu olması, idrar L-FABP/ idrar kreatinin oranı, BKİ, eGFH, htTKV ve ürik asit değerinin anlamlı ($p < 0.05$) etkinliği görülmüştür.

HT olan ve HT olmayan hastaların ayrımında çoklu korelasyonların bağımsızlığı çok değişkenli doğrusal regresyon analizleri ile test edildi. Bu indirgenmiş modelde idrar L-FABP/idrar kreatinin oranı ($p=0.035$), PKD1 mutasyonu ($p<0.001$), eGFH ($p=0.041$) ve htTKV'nin ($p<0.001$) anlamlı bağımsız etkinlikleri saptanmıştır.

Tablo 14. Çoklu değişkenlerin korelasyon analizi

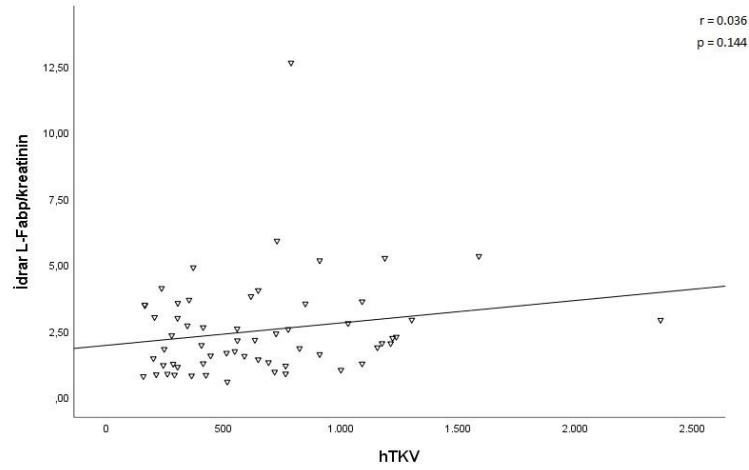
		İdrar L-FABP	İdrar L-FABP/K	Serum Kreatinin	eGFH	Proteinüri	Yaş
HtTKV ml/m	r	0,234	0,234	0,513	-0,476	0,276	0,176
	p	0.067	0.144	<0.001	<0.001	0.033	0.172
İdrar L-FABP ng/L	r		0,686	0,283	-0,291	0,308	0,183
	p		<0.001	0.004	0.003	0.002	0.065
İdrar L-FABP/K (µg/g kreatinin)	r			0,409	-0,441	0,232	0,324
	p			<0.001	<0.001	0.020	0.001
Serum Kreatinin mg/dL	r				-0,940	0,269	0,645
	p				<0.001	0.007	<0.001
eGFH* ml/dk 1.73 m²	r					-0,272	-0,771
	p					0.006	<0.001
Proteinüri	r						0,221
	p						0.027

htTKV: height-adjusted total kidney volume, İdrar L-FABP/K: İdrar L-FABP/İdrar kreatinin oranı

*: CKD-EPI yöntemi ile hesaplanmıştır

ODPBH grubunda bakılan htTKV değeri ile serum kreatinin ve proteinüri değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon görülürken htTKV ile GFH arasında anlamlı ($p < 0.001$) negatif korelasyon saptandı. HtTKV ile, idrar L-FABP, idrar L-FABP/İdrar kreatinin oranı ve yaş ile arasında korelasyon yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 14) (Şekil 7).

İdrar L-FABP seviyesi, serum kreatinin ve proteinüri değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon saptanırken eGFH ile arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon görüldü. İdrar L-FABP/İdrar kreatinin oranı ile serum kreatinin değeri, proteinüri ve yaş arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon vardı. Bu oran ile eGFH arasında anlamlı ($p < 0.001$) negatif korelasyon mevcuttu (Tablo 14).



Şekil 7. ODPBH bireylerde idrar L-FABP /idrar kreatinin ile hTKV arasında korelasyon analizi ($p>0.05$)

ODPBH olan bireyler PKD1 ve PKD2 mutasyon olmasına göre ikiye ayrıldı. İki grup arasında serum kreatinin, eGFH, idrar L-FABP/idrar kreatinin oranı, proteinüri ve htTKV değerleri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi. İdrar L-FABP seviyesinin PKD1 mutasyonu olanlarda ortalanca değeri 184,4 ng/L iken PKD2 mutasyonu olanlarda 138,1 ng/dL olarak hesaplandı ve iki grup arasında anlamlı ($p<0.05$) fark mevcuttu (Tablo 15).

Tablo 15. PKD1 ve PKD2 mutasyonlarına göre subgrup analizi

	PKD1 Mutasyonu olan n=19			PKD2 Mutasyonu olan n=4			p
	Ort.±s.s.		Medyan	Ort.±s.s.		Medyan	
Serum Kreatinin mg/dL	1,41	± 0,94	1,14	1,16	± 0,57	1,03	0.865
eGFH ml/dk	71,0	± 36,3	63,8	70,8	± 32,2	74,1	0.932
İdrar L-FABP ng/L	189,4	± 27,7	184,4	144,0	± 28,7	138,1	0.019
İdrar FABP/K µg/g kreatinin	2,59	± 1,19	2,73	2,23	± 1,17	2,15	0.551
Proteinüri	0,13	± 0,08	0,12	0,21	± 0,11	0,20	0.202
htTKV ml/m	761,9	± 554,3	647,0	456,0	± 315,4	448,0	0.194

Ort.±s.s.: ortalama±standart sapma, İdrar L-FABP/K: İdrar L-FABP/idrar kreatinin oranı

htTKV: height-adjusted total kidney volume, *: CKD-EPI yöntemi ile hesaplanmıştır

Tablo 16. Hasta gruplarında idrar L-FABP/ıdrar kreatinin oranı median değerine göre demografik ve klinik parametrelerin yeniden değerlendirilmesi

Değişkenler	İdrar L-FABP/K (µg/g kreatinin)		p
	< 2,13(n = 39)	≥ 2,13 (n = 38)	
Yaş (yıl)	46,42±15,58	47,78±9,56	0.650
Cinsiyet	39	38	0.907
Kadın	20	20	
Erkek	19	18	
Total kolesterol, mg/dL	180,67±33,41	183,14±33,10	0.749
HDL kolesterol, mg/dL	47,29±12,87	50,25±15,85	0.468
LDL kolesterol, mg/dL	105,87±32,23	102,57±27,61	0.692
Plazma trigliserid,mg/dL	132,87±93,51	141,32±62,25	0.699
BKİ kg/ m ²	25,30±3,35	26,01±4,0	0.400
Serum sodyum, mg/dL	142,10±2,10	140,64±2,35	0.006
Serum potasyum, mmol/L	4,45±0,40	4,42±0,41	0.751
Serum ürik asit, mg/dL	5,07±1,70	5,79±1,83	0.079
Serum fosfor, mg/dL	3,35±0,54	3,16±0,64	0.183
Serum albümin,g/dL	4,63±0,31	4,61±0,30	0.808
Serum kreatinin, mg/dL	1,11±0,60	1,30±0,80	0.226
BUN, mg/dL	18,36±8,47	21,40±11,35	0.193
eGFH*, ml/dk 1.73 m ²	82,40±35,70	72,14±33,71	0.205
Hemoglobin, g/dL	14,15±1,74	13,80±1,65	0.366
Beyaz küre, x10 ³ µ/L	6,75±1,45	6,92±2,0	0.678
Platelet, x10 ³ µ/L	247,81±67,31	240,64±67,74	0.650
İdrar mikroprotein mg/dL	30,0±48,41	15,45±24,24	0.108
İdrar kreatinin,mg/dL	129,50±54,25	58,30±18,60	<0.001
İdrar L-FABP, ng/L	154,13±36,53	190,24±27,24	<0.001
Proteinüri	0,28±0,62	0,24±0,31	0.680
htTKV, ml/m	577,70±315,50	736,90±500,60	0.143
Ofis SKB, mmHg	129,21±17,34	129,90±13,49	0.858
Ofis DKB, mmHg	75,40±10,42	79,20±9,74	0.113

Değerler ortalama ± standard sapma ve n(%) ile gösterilmiştir. $P<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

İdrar L-FABP/K:İdrar L-FABP/ıdrar kreatinin oranı, htTKV: height-adjusted total kidney volume, SKB:Sistolik kan basıncı, DKB:Diyastolik kan basıncı

*: CKD-EPI yöntemi ile hesaplanmıştır.

Yaptığımız çalışmada medyan idrar L-FABP/ıdrar kreatinin oranı 2,13 µg/g kreatinin olarak belirlendi ve ODPBH olan bireyler bu değere göre ikiye ayrıldı. Buna göre, L-FABP/ıdrar kreatinin oranı $\geq 2,13$ µg/g kreatinin olan 38 hastada, idrar L-FABP/ıdrar kreatinin oranı $<2,13$ µg/g kreatinin olan 39 hastaya göre idrar L-FABP seviyesi anlamlı şekilde yüksek bulunurken ($p < 0.001$) serum sodyum ve idrar kreatinin değeri anlamlı şekilde düşük ($p < 0.05$) bulunmuştur (Tablo 16).

5. TARTIŞMA

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı en sık herediter renal kistik hastalık olup sıklığı dünya üzerinde ortalama 1/400 ile 1/ 1000 arasında değişmektedir (16, 17). ODPBH’de oluşan kistler fonksiyonel renal parankimin yerini alarak ilerleyici böbrek hasarına yol açmaktadır. Hastalığın prognozu bireyler arasında genetik ve çevresel modülatörlerin de etkisi ile farklılık gösterir. Kötü prognoz gösterecek hastaların erken tespiti, geliştirilen tedavilere aday kişilerin belirlenmesini sağlar. Bu nedenle klinik seyir hakkında öngördürücü biyobelirteçler klinisyenlere yardımcı olmaktadır.

Yapılan pek çok çalışmada, ODPBH’de artmış TKV, proteinüri, PKD1 mutasyon bulunması ve hipertansiyonun SDBY’ne gidişi hızlandığı gösterilmiştir (79). Bu faktörlerin tespiti için MRG ile TKV ölçümü ve genetik mutasyon analizi gerekmektedir ancak bunlar her yerde yapılamayan pahalı tetkiklerdir. Böbrek fonksiyonlarının takibinde kullanılan serum kreatinini ise hem pek çok farklı nedenden dolayı artabilmekte hem de erken dönemde hastalığın seyrini doğru bir biçimde değerlendirememektedir. Diğer yandan ODPBH hastalarının yaşam kalitesini arttırmak ve gelecekte bu hastalığın gidişatı ile ilgili pratik bir belirteç bulmak oldukça önemlidir. Günümüzde ODPBH bireylerin izleminde klinik seyri belirlemek amacıyla kullanılabilecek pratik bir biyobelirteçe ihtiyaç duyulmaktadır.

ODPBH başta olmak üzere neredeyse tüm kronik böbrek hastalıklarının gelişim sürecinde tübülointerstisyel hasar görülmektedir. Çalışmalar tübülointerstisyel hasarın derecesinin saptanmasını sağlayacak ve progresyonu öngörececek belirteçler üzerinde yoğunlaşmıştır (174). Yaptığımız bu çalışmada potansiyel idrar biyobelirteçlerinden biri olan L-FABP incelenmiştir.

ODPBH, otozomal dominant aktarım nedeniyle her iki cinsten de eşit sıklıkta görülmektedir. Demografik özelliklere bakıldığında, çalışmamıza alınan 77 hastanın kadın/erkek oranı bu hasta grubunu temsil edecek şekilde benzer idi. Hipertansif ODPBH grubunda yaş ortalaması normotansif ODPBH ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ayrıca hipertansif ODPBH grubunda BKİ değeri, normotansif ODPBH ve kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, normotansif ODPBH ve kontrol grubu arasında BKİ değeri anlamlı farklılık göstermemiştir. 241 ODPBH bireyi ile yapılan CRISP (The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease) çalışmasında da benzer şekilde hipertansif grupta yaş ve BKİ değerleri daha yüksek bulunmuştur (75). Bizim çalışmamızdan farklı olarak, Vareesangthip ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptığı çalışmada hipertansif ODPBH, normotansif ODPBH ve kontrol grubu arasında BKİ açısından farklılık saptanmamıştır (175).

Çalışmamızda, HDL ve LDL değerlerinde gruplar arasında farklılık saptanmazken total kolesterol ve trigliserid değerlerinde anlamlı farklılıklar mevcuttu. Hipertansif ODPBH grubunda kolesterol değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunurken normotansif ODPBH grubu ile arasında farklılık yoktu. Trigliserid değerleri ise hipertansif grupta normotansif ve sağlıklı gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. CRISP çalışmasında da benzer şekilde LDL ve HDL değerleri hipertansif ve normotansif ODPBH grupları arasında benzer bulunmuştur. Bizim çalışmamızdan farklı olarak total kolesterol ve trigliserid değerleri de gruplar arasında farklılık göstermemiştir (75).

L-FABP, tübülointerstisyel hasarda üriner atılımının arttığı bilinen bir proteindir. Asıl görevi olan yağ asit transportunun yanı sıra yağ asidi peroksidasyon ürünlerine de yüksek bir ilgi ile bağlanıp onların da idrarla atılmasını sağlar. Bu nedenle L-FABP'nin endojen güçlü bir antioksidan olduğu düşünülmektedir (143,144). Çalışmamızda, ODPBH bireylerin idrar L-FABP seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, idrar L-FABP seviyesi ile eGFH arasında negatif korelasyon mevcuttur. Bu durum daha önce ODPBH olan bireylerle yapılan araştırmalarla tutarlıdır. Segarra-Medrano ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada, 130 ODPBH, 55 nefroskleroz ve 40 noniskemik KBY hastası alınmıştır. KBY nedeninden bağımsız olarak, bizim çalışmamızla benzer şekilde tüm hastalarda kontrol grubuna göre idrar L-FABP yüksekliği saptanmış, idrar L-FABP ile

eGFH arasında anlamlı negatif korelasyon görülmüştür. Ek olarak, ODPBH grup ile diğer hastaların idrar L-FABP atılımı arasında anlamlı fark olmaması bu biyobelirteğin ODPBH spesifik olmadığını düşündürmüştür (176).

Yaptığımız çalışmada idrar L-FABP seviyesi, serum kreatinin ve proteinüri ile anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir. Kamijo ve arkadaşları 2004 yılında nondiyabetik, renal biyopsi ile kronik glomerüler bozukluk (FSGS, MGN) tespit edilen KBY hastalarını izleme almıştır. Çalışmamızla benzer şekilde, bu hastaların idrar L-FABP seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuş, idrar L-FABP seviyesi ile proteinüri ve serum kreatinin arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Ek olarak, izlem süresince bu grup içerisinde seçilen 22 progrese ve 13 nonprogrese kronik glomerüler hastalığı olan birey karşılaştırılmıştır. İdrar L-FABP seviyesi progrese grupta nonprogrese olanlara göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, idrar L-FABP'inin böbrek hasarında prognozu yansıttığını, KBY seyrinde erken bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmüştür (15). Bizim çalışmamızla zıt yönde; Kawano ve arkadaşlarının 23 ODPBH olan hasta ile yaptığı çalışmada, idrar L-FABP seviyesi ODPBH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş fakat bu parametre ile serum kreatinin ve proteinüri ile arasında ilişki saptanmamıştır (177).

Khatir ve arkadaşları, 2017 yılında yaptıkları çalışmaya evre 3-4 SDBY olan 74 birey ve 25 kişilik kontrol grubunu dahil edip 18 ay süreyle izlemişlerdir. Çalışmanın başlangıcında KBY'li bireylerde idrar L-FABP/idrar kreatinin oranı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. İzlem süresinin sonunda, idrar L-FABP/idrar kreatinin oranının KBY'de kalıcı olarak arttığı ve eGFH arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma, idrar L-FABP seviyesi ile idrar L-FABP/idrar kreatinin oranının KBY'de renal prognoz hakkında öngördürücü değerler olduğunu göstermiştir (178). Bizim yaptığımız araştırmada da benzer şekilde idrar L-FABP/idrar kreatinin oranı ile serum kreatinin ve proteinüri arasında pozitif korelasyon görülürken eGFH ile negatif korelasyon saptanmıştır.

HT, ODPBH'de erken ve sık görülen bir komplikasyondur. ODPBH olan bireylerde böbrek fonksiyonları normalken HT gelişme oranı %50 -70 arasındadır (86). Bu durum SDBY'ne ilerlemiş hastalarda yaklaşık %100'dür (88). HT, en sık ölüm sebebi olan kardiyovasküler problemlerle yakından ilişkilidir ve SDBY'ye gidişi

hızlandırmaktadır (85). HALT A-PKD (Halt Progression of Polycystic Kidney Disease) çalışmasına 548 ODPBH birey alınmıştır. Kan basıncı sıkı kontrol edilerek 110/75 mmHg altında tutulan ODPBH bireylerle kan basıncı 120-130/70-80 mmHg olan hasta gruplarının karşılaştırılmasında kan basıncı düşük olan grupta daha düşük proteinüri tespit edilmiştir. Ayrıca başlangıçta hasta gruplarının ilk dört aylık GFH düşüş hızında anlamlı fark izlenmese de beş yıllık takipte düşük kan basıncı olan grupta GFH düşüşünün daha yavaş olduğu görülmüştür (179). Çalışmamızda, benzer şekilde hipertansif ODPBH bireylerde normotansif ODPBH ve kontrol grubuna göre eGFH anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. Ayrıca çoklu değişken regresyon analizinde eGFH değerinin HT açısından anlamlı bağımsız değişken olduğu, prediktör özelliği gösterilmiştir. HALT A-PKD'den farklı olarak ise araştırmamızda hipertansif ODPBH grubu ile normotansif ODPBH grubu arasında proteinüri açısından anlamlı fark görülmemiştir.

Ishimitsu ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yapılan çalışmaya farklı etyolojik nedenlerle KBY gelişmiş hastalar dahil edilmiştir. Hasta grup içerisinde HT, kronik hepatit, hiperürisemi, prostat hastalıkları, tiroid bozuklukları, glokom, nörolojik hastalıklar, gastroduodenal ülser ve hematolojik hastalıkları olan bireyler bulunmaktadır. Çalışmanın sonucunda, hipertansif bireylerin idrar L-FABP seviyelerinin diğer hastalara ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ek olarak kardiyovasküler riskle yakın ilişkili olan hs-CRP (high-sensitivity C-reactive protein) ile idrar L-FABP seviyesi arasında pozitif korelasyon görülmesi, idrar L-FABP ile kardiyovasküler inflamasyonun arttığı durumlar arasında bir bağlantı olabileceğini düşündürmüştür (180). Matsui ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada, farklı nedenlerle KBY gelişmiş olan 244 hasta 3 yıl boyunca izlenmiştir. Hasta grubunda, idrar L-FABP seviyesindeki artış ile SDBY, HT ve kardiyovasküler olaylar arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (181). Çalışmamızda, idrar L-FABP seviyesi açısından hipertansif ODPBH ve normotansif ODPBH bireyler arasında farklılık görülmezken idrar L-FABP/idrar kreatinin oranı kardiyovasküler riskin daha fazla arttığı hipertansif bireylerde anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca yaptığımız regresyon analizinde idrar L-FABP/idrar kreatinin oranının ODPBH'de HT'yi predikte ettiği gösterilmiştir.

ODPBH olan bireylerde tedavide öncelikle RAAS'ni inhibe eden ilaçlarla HT'nin erken dönemde etkili bir şekilde tedavisi; böbrek yetersizliğinin ilerlemesini

yavaşlatmak ve kardiyovasküler riski azaltmak için önemlidir. Nakamura ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı bir çalışmaya; normotansif, ODPBH dışında ek hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan 20 kişi (serum kreatinin ortalaması $1,0 \pm 0,3$) ile aynı sayıda kontrol grubu (serum kreatinin ortalaması $0,9 \pm 0,1$) alınmıştır. Çalışma başlangıcında, hasta grupta proteinüri ve idrar L-FABP seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Hasta grup içerisinde rastgele 10 hastaya anjiyotensin II reseptör blokajı yapan kandesartan, diğer 10 hastaya plasebo verilmiştir. Araştırmanın 3. ve 6. ayında kandesartan alan hastalar ile plasebo alan hastalar karşılaştırılmıştır. İki grup arasında serum kreatinin, BUN ve kan basıncında anlamlı bir fark saptanmazken idrar L-FABP seviyesinin kandesartan alan grupta plasebo alan gruba göre anlamlı şekilde düştüğü gösterilmiştir (182). Yine Nakamura ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı bir çalışmaya ise nondiyabetik, hipertansif, renal biyopsi ile farklı nedenlere bağlı KBY olduğu doğrulanan 30 hasta ve kontrol grubu alınmıştır. Başlangıçta KBY olan grupta sabah spot idrarda idrar L-FABP seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olup bu durumun proteinüri ile korele olduğu saptanmıştır. 15 hastaya RAAS blokajı yapan azelnidipin, 15 hastaya kalsiyum kanal blokajı yapan amlodipin başlanarak izleme alınmıştır. 6 aylık tedavi sonucunda, RAAS blokajı yapılan hipertansif hasta grubunda proteinüri ve idrar L-FABP seviyesinin birlikte azaldığı saptanmıştır (183). Arka arkaya yapılan bu çalışmalar idrar L-FABP atılımının RAAS blokajı ile azaldığını göstermiştir.

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, 2 hafta boyunca anjiyotensin II'ye maruz bırakılan farelerde glomerüler patoloji olmaksızın tübülointerstisyel hasar sonucu tuza bağlı HT saptanmıştır (184). Başka bir çalışmada ise anjiyotensin II infüzyonu verilerek fare böbreğinde oksidatif stres ortamı yaratılmış ve bu stresin L-FABP gen transferi yapılan farelerde üriner L-FABP atılımı ile azaltıldığı gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda L-FABP'inin; intrarenal T hücre infiltrasyonunu engellediği, intrarenal RAAS aktivasyonunu azaltarak anjiyotensin II nedeniyle meydana gelen tuz bağımlı HT'den koruduğu saptanmıştır. Bu araştırma, L-FABP'inin antioksidan özelliğini vurgulamakla birlikte HT gelişiminde terapötik bir hedef olabileceğini düşündürmüştür (159).

ODPBH'de SDBY'ye ilerlemede bilinen en güçlü belirleyici böbrek boyutlarındaki artıştır (185). Zaman içerisinde toplam böbrek hacmi artarken eGFH'de düşme olur (80, 81). CRISP çalışmasında 241 ODPBH birey MRG ile izleme alınmıştır.

Başlangıçta 1500 ml'nin üzerinde olan TKV'nin daha erken GFH düşüşünü predikte ettiği gösterilmiştir. PKD1 geni taşıyan bireylerde yıllık TKV yaklaşık 74,9 ml, PKD2 geni içerenlerde 32,3 ml artmasına karşın bu farklılık ($p>0.05$) anlamlı bulunmamıştır. Hastalarda yıllık %5,4'lük hacim artışı olduğunda 2,4 ml/dk/yıl eGFH düşüşü saptanmıştır. Ayrıca hipertansif bireylerde normotansif ODPBH olanlara göre total böbrek hacminin anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir (186). Bizim çalışmamızda bu verilerle benzer şekilde htTKV ile eGFH arasında negatif korelasyon saptanmış ve htTKV ile PKD gen mutasyonunun tipi arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Ayrıca araştırmamızda yapılan regresyon analizinde htTKV değerinin HT gelişimi için anlamlı bağımsız bir değişken olduğu, prediktör değeri görülmüştür. Benzer şekilde, HALT A-PKD çalışmasında da ODPBH bireyler içerisinde, kan basıncı düşük olan grupta daha düşük TKV tespit edilmiştir (179). Yine Gabow ve arkadaşlarının ODPBH olan 147 hasta üzerinde yaptıkları başka bir çalışmada da hipertansif hastalardaki toplam böbrek hacminin, normotansif olanlara göre belirgin derecede fazla olduğunu göstermişlerdir(187).

Çalışmamızda, PKD1 ve PKD2 mutasyonu bulunan ODPBH bireyler karşılaştırıldığında idrar L-FABP seviyesi PKD1 mutasyonu olan bireylerde daha yüksek ölçülmüştür. Literatürde bu konuda bir çalışma bulunamamıştır.

Watanabe ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı bir çalışmada, 4 haftalık 34 tane ODPBH olan fare ve kontrol grubu incelenmiştir. 8, 16, 20, 24. haftalarda her iki gruptan kan, idrar örnekleri ile böbrek dokusu alınmış, tüm deneklerde SKB ve BKİ takibi yapılmıştır. TKV tahmini için temel elipsoid denklemi kullanılmıştır. Araştırma süresince, kontrol grubunda böbrek boyutları 16.haftadan sonra artış göstermezken ODPBH farelerde böbrek boyutlarının hem başlangıçta daha büyük hem de sürekli artma eğiliminde olduğu gösterilmiştir. İdrar L-FABP seviyesi; hasta farelerde yaşla birlikte artma eğiliminde olup sağlıklı gruba göre her yaşta anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise idrar L-FABP seviyesi yaş ile ilişkili görülmemiş ancak idrar L-FABP/idrar kreatinin oranı ile hastaların yaşı arasında anlamlı pozitif korelasyon görülmüştür. Watanabe ve arkadaşlarının çalışmasının sonucunda; idrar L-FABP seviyesi ile immünohistokimyasal olarak gösterilen tübüler epitel proliferasyonu, tübülointerstisyel fibrozis, makrofaj infiltrasyonu ve tip 1 kollajen depolanması ile korelasyonu saptanmıştır. Serum kreatinin, eGFH, SKB ve

BKİ ölçümlerinde iki grup arasında farklılık saptanmamıştır. ODPBH farelerde 16 haftalıkken bakılan idrar L-FABP seviyesi ile aynı fareler 20 haftalık olduğunda bakılan TKV arasında korelasyon saptanmıştır. Bu durum L-FABP'inin ODPBH için progresyonu öngördürücü bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmüştür (188). Segarro Medrano'nun 130 ODPBH bireyle yaptığı araştırmada da benzer şekilde idrar L-FABP seviyesi ile htTKV arasında zayıf-orta korelasyon gösterilmiştir(176). Bu araştırmalara zıt şekilde; Kawano ve arkadaşlarının normal böbrek fonksiyonlarına sahip 23 ODPBH olan hasta ile yaptığı çalışmada, idrar L-FABP seviyesi ile böbrek hacmi arasında ilişki bulunamamıştır.

L-FABP, böbreğin yanı sıra karaciğerden de sentezlenen bir protein olup serumdan da ölçümü yapılabilmektedir. Hem hepatik hem de renal hastalıkların araştırılmasında serum ve idrar düzeylerine bakılıp aralarındaki ilişki aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Plesiński ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı bir çalışmada 20'si ODPBH olmak üzere toplam 39 renal kistik hastalığı olan pediatrik hasta ve kontrol grubu alınmıştır. İdrar ve serum L-FABP düzeyleri, yaş, cinsiyet ve altta yatan kistik hastalık etyolojisinden bağımsız olarak; kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Non-ODPBH grupta serum L-FABP düzeyi ile DKB arasında negatif korelasyon mevcuttur. ODPBH olan 20 çocuk değerlendirildiğinde; serum L-FABP, serum kreatinin ve serum ürik asit değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Ek olarak idrar L-FABP ile serum ürik asit düzeyi arasında da anlamlı pozitif korelasyon gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda, idrar ve serum L-FABP konsantrasyonunun HT ve böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmeden önce böbrek parankim hasarı hakkında bilgi verebileceği düşünülmüştür (189). Kamijo ve arkadaşlarının 2000-2001 yılları arasında yaptığı bir çalışmaya 73 KBY, 71 kronik viral hepatit hastası ve 71 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. KBY olan bireylerin DM, HT gibi kronik sistemik hastalıkları bulunmayıp renal biyopsi ile primer glomerüler patolojileri gösterilmiştir. Her üç gruptan eş zamanlı kan ve idrar L-FABP düzeylerine bakılmıştır. KBY olan grupta serum L-FABP düzeyi $5,4 \pm 4,4$ ng/mL, kronik viral hepatit olanlarda $8,4 \pm 6,7$ ng/mL, sağlıklı gönüllülerde $1,2 \pm 0,7$ ng/mL olarak ölçülürken; idrar L-FABP/idrar kreatinin oranı KBY grubunda $39,5 \pm 73,1$ µg/g kreatinin, kronik viral hepatiti olanlarda $13,0 \pm 9,3$ µg/gram kreatinin, sağlıklı gönüllülerde $5,2 \pm 3,6$ µg/gram kreatinin olarak bulunmuştur. Her iki grupta da serum L-FABP ile serum kreatinin arasında anlamlı korelasyon ($p<0.001$) saptanmıştır.

KBY'li bireylerde idrar L-FABP/idr r kreatinin düzeyi diğ r iki gruba göre anlamlı Şekilde yüksek bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda, kronik viral hepatiti olanlarda serum L-FABP ve idrar L-FABP düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmış fakat KBY olanlarda serum L-FABP düzeyinin idrar L-FABP düzeyini etkilemediğ i gösterilmiştir (190).

Hiperürisemi, KBY başlangıcında ve progresyonunda bir risk faktörü olmakla birlikte kardiyovasküler mortalite ile de ilişkilidir. Böbrek fonksiyonlarındaki azalma ile ortaya çıkan hiperüriseminin tübüler hasarı artırdığ i d Ő n l r k Tanaka ve arkadaşları tarafından 2014 yılında bir araştırma planlanmıŐtır. Bu çalışmaya farklı etyolojik nedenlere bağlı gelişmiş evre 3 KBY olan 45 hasta alınmıştır. 12 haftalık febuksostat tedavisi sonunda plazma ürik asit düzeyinin azaltılmasıyla birlikte, idrar L-FABP ve diğ r tübüler biyobelirteçlerin atılımının azaldığ ı da gösterilmiştir (191). Çalışmamızda hipertansif ODPBH bireylerde plazma ürik asit seviyesi normotansiflere ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuş fakat hastalarda idrar L-FABP/idr r kreatinin oranı ile plazma ürik asit düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p=0.386$).

 dr r L-FABP, diyabetik nefropatide de araŐtırılmakta olan bir biyobelirteçtir. Yapılan bazı çalışmalar, idrar L-FABP'inin diyabetik nefropatinin evresinden bağımsız olarak progresyonu öngördüren bir prediktör olduğ unu göstermiştir (154, 192) Suzuki ve arkadaşlarının yaptığ ı bir çalışmaya, 356 tane tip 2 DM olan hasta alınmış ve diyabetik nefropatinin düzeyine göre 4 gruba ayrılmıŐlardır. Çalışmanın sonucunda, normoalbuminürik ve mikroalbuminürik evrede idrar L-FABP/idr r kreatinin oranında önemli bir artış olmazken makroalbumin rik grup ve serum kreatinin düzeyi 2 mg/dL'yi geçen grupta anlamlı yükseklik saptanmıştır. KBY sürecinde kalıcı Şekilde idrar L-FABP artışı görülürken, L-FABP ve yaş arasında korelasyon saptanamamıŐtır (193).

Serum ve idrar L-FABP  l  m  dışında, biyobelirteç araŐtırmaları farklı FABP türleri için de yapılmaktadır. Messchendorp ve arkadaşlarının 2018 yılında 104 ODPBH birey ile yaptığ ı çalışmada, distal tübülden sentezlenen bir FABP türü olan H-FABP bakılmıŐ ve bu parametrenin hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğ u gösterilmiştir (194).

6. SONUÇLAR

ODPBH olan bireylerde, idrar L-FABP atılım miktarının renal progresyon üzerine olan etkileri ve hipertansiyonla ilişkisi incelendiğinde;

1. Hipertansif ODPBH bireylerin yaş, BKİ, total kolesterol ve trigliserid değerlerinin normotansif ODPBH grubuna göre anlamlı yüksek olduğu görüldü.
2. Hipertansif ODPBH grubunda serum kreatinin ve serum ürik asit değerlerinin normotansif ODPBH grubundan anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı.
3. Normotansif ve hipertansif, tüm ODPBH bireylerde idrar L-FABP atılım miktarının sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu görüldü.
4. Hipertansif ODPBH ile normotansif ODPBH bireyler arasında idrar L-FABP atılım miktarında fark olmadığı tespit edildi.
5. İdrar L-FABP'inin serum kreatinin ve proteinüri ile pozitif, eGFH ile negatif korelasyonu görüldü.
6. Hipertansif ODPBH bireylerde idrar L-FABP/idrar kreatinin oranının normotansif ODPBH bireylere ve kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptandı.
7. Hipertansif ODPBH bireylerde proteinüri değeri normotansif ODPBH grup ile benzer iken kontrol grubundan yüksek bulundu.
8. HtTKV değeri, hipertansif ODPBH grubunda normotansif ODPBH grubuna göre yüksek bulundu.
9. İdrar L-FABP/idrar kreatinin oranı, PKD1 mutasyonu, htTKV ve eGFH değerlerinin ODPBH'de hipertansiyonu predikte eden parametreler olduğu gösterildi.
10. HtTKV değerinin, serum kreatinin ve proteinüri ile pozitif, eGFH ile negatif korelasyon gösterdiği saptandı.
11. İdrar L-FABP atılım miktarının PKD1 mutasyonu olanlarda PKD2 mutasyonu olanlara göre daha yüksek olduğu tespit edildi.

KAYNAKLAR

1. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney international*. 2009;76(2):149-68.
2. Hughes J, Ward CJ, Peral B, Aspinwall R, Clark K, San Millán JL, et al. The polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene encodes a novel protein with multiple cell recognition domains. *Nature genetics*. 1995;10(2):151.
3. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, Xenophontos SL, Veldhuisen B, Saris JJ, et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science*. 1996;272(5266):1339-42.
4. Franz KA, Reubi FC. Rate of functional deterioration in polycystic kidney disease. *Kidney international*. 1983;23(3):526-9.
5. Grantham JJ. Mechanisms of progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney International Supplement*. 1997(63).
6. Ockner RK, Manning JA, Poppenhausen RB, Ho WK. A binding protein for fatty acids in cytosol of intestinal mucosa, liver, myocardium, and other tissues. *Science*. 1972;177(4043):56-8.
7. Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, Doi K, Negishi K, Kamijo A, et al. Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(11):2894-902.
8. Chmurzyńska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *Journal of applied genetics*. 2006;47(1):39-48.
9. Liu R-Z, Li X, Godbout R. A novel fatty acid-binding protein (FABP) gene resulting from tandem gene duplication in mammals: transcription in rat retina and testis. *Genomics*. 2008;92(6):436-45.
10. Sweetser DA, Heuckeroth RO, Gordon JI. The metabolic significance of mammalian fatty-acid-binding proteins: abundant proteins in search of a function. *Annual review of nutrition*. 1987;7(1):337-59.
11. Smathers RL, Petersen DR. The human fatty acid-binding protein family: evolutionary divergences and functions. *Human genomics*. 2011;5(3):170.
12. KAMIJO-IKEMORI A, Sugaya T, Matsui K, Yokoyama T, Kimura K. Roles of human liver type fatty acid binding protein in kidney disease clarified using hL-FABP chromosomal transgenic mice. *Nephrology*. 2011;16(6):539-44.
13. Xu Y, Xie Y, Shao X, Ni Z, Mou S. L-FABP: A novel biomarker of kidney disease. *Clinica Chimica Acta*. 2015;445:85-90.

14. Matsui K, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yasuda T, Kimura K. Usefulness of urinary biomarkers in early detection of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Circulation Journal*. 2011;1111011450-.
15. Kamijo A, Kimura K, Sugaya T, Yamanouchi M, Hikawa A, Hirano N, et al. Urinary fatty acid-binding protein as a new clinical marker of the progression of chronic renal disease. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2004;143(1):23-30.
16. Iglesias CG, Torres VE, Offord KP, Holley KE, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota: 1935–1980. *American Journal of Kidney Diseases*. 1983;2(6):630-9.
17. Torres V, Holley K, Offord K. General features of autosomal dominant polycystic kidney disease: Epidemiology. Problems in diagnosis and management of polycystic kidney disease. 1985:49-69.
18. Simon P, Le JG, Ang K, Charasse C, Le PC, Cam G. Epidemiologic data, clinical and prognostic features of autosomal dominant polycystic kidney disease in a French region. *Nephrologie*. 1996;17(2):123-30.
19. Davies F, Coles GA, Harper PS, Williams AJ, Evans C, Cochlin D. Polycystic kidney disease re-evaluated: a population-based study. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1991;79(3):477-85.
20. Higashihara E, Nutahara K, Kojima M, Tamakoshi A, Yoshiyuki O, Sakai H, et al. Prevalence and renal prognosis of diagnosed autosomal dominant polycystic kidney disease in Japan. *Nephron*. 1998;80(4):421-7.
21. Harris PC, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Annual review of medicine*. 2009;60:321-37.
22. Parfrey PS, Bear JC, Morgan J, Cramer BC, McManamon PJ, Gault MH, et al. The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 1990;323(16):1085-90.
23. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI VE TÜRK NEFROLOJİ DERNEĞİ ORTAK RAPORU. 2019.
24. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(5):332-42.
25. 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. *The American Journal of Human Genetics*. 2016;98(6):1193-207.
26. Newby LJ, Streets AJ, Zhao Y, Harris PC, Ward CJ, Ong AC. Identification, characterization, and localization of a novel kidney polycystin-1-polycystin-2 complex. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(23):20763-73.

27. Magistroni R, He N, Wang K, Andrew R, Johnson A, Gabow P, et al. Genotype-renal function correlation in type 2 autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(5):1164-74.
28. Pei Y, Paterson AD, Wang KR, He N, Hefferton D, Watnick T, et al. Bilineal disease and trans-heterozygotes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *The American Journal of Human Genetics*. 2001;68(2):355-63.
29. Wu G, Tian X, Nishimura S, Markowitz GS, D'Agati V, Hoon Park J, et al. Trans-heterozygous Pkd1 and Pkd2 mutations modify expression of polycystic kidney disease. *Human molecular genetics*. 2002;11(16):1845-54.
30. Cornec-Le Gall E, Alam A, Perrone RD. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *The Lancet*. 2019.
31. Chebib FT, Torres VE. Autosomal dominant polycystic kidney disease: core curriculum 2016. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;67(5):792-810.
32. Harris PC, Torres VE. Polycystic kidney disease, autosomal dominant. *GeneReviews®*[Internet]: University of Washington, Seattle; 2018.
33. Gallagher AR, Germino GG, Somlo S. Molecular advances in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*. 2010;17(2):118-30.
34. Hanaoka K, Qian F, Boletta A, Bhunia AK, Piontek K, Tsiokas L, et al. Co-assembly of polycystin-1 and-2 produces unique cation-permeable currents. *Nature*. 2000;408(6815):990-4.
35. Vassilev PM, Guo L, Chen X-Z, Segal Y, Peng J-B, Basora N, et al. Polycystin-2 is a novel cation channel implicated in defective intracellular Ca²⁺ homeostasis in polycystic kidney disease. *Biochemical and biophysical research communications*. 2001;282(1):341-50.
36. Delmas P. The gating of polycystin signaling complex. *Biological research*. 2004;37(4):681-91.
37. Harris PC, Torres VE. Genetic mechanisms and signaling pathways in autosomal dominant polycystic kidney disease. *The Journal of clinical investigation*. 2014;124(6):2315-24.
38. Ong AC, Harris PC. Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex. *Kidney international*. 2005;67(4):1234-47.
39. Huan Y, van Adelsberg J. Polycystin-1, the PKD1 gene product, is in a complex containing E-cadherin and the catenins. *The Journal of clinical investigation*. 1999;104(10):1459-68.

40. Scheffers M, van der Bent P, Prins F, editors. Subcellular localization of polycystin-1 during adhesion complex assembly. The Netherlands PKD Workshop; 2000.
41. Wilson PD, Geng L, Li X, Burrow CR. The PKD1 gene product, " polycystin-1," is a tyrosine-phosphorylated protein that colocalizes with alpha2beta1-integrin in focal clusters in adherent renal epithelia. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology. 1999;79(10):1311-23.
42. Carone FA, Nakamura S, Bacallao R, Nelson WJ, Khokha M, Kanwar YS. Impaired tubulogenesis of cyst-derived cells from autosomal dominant polycystic kidneys. Kidney international. 1995;47(3):861-8.
43. Park JH. Genetic mechanisms of ADPKD. Cystogenesis: Springer; 2016. p. 13-22.
44. Hateboer N, Lazarou LP, Williams AJ, Holmans P, Ravine D. Familial phenotype differences in PKD1. Kidney international. 1999;56(1):34-40.
45. Milutinovic J, Rust PF, Fialkow PJ, Agodoa LY, Phillips LA, Rudd TG, et al. Intrafamilial phenotypic expression of autosomal dominant polycystic kidney disease. American journal of kidney diseases. 1992;19(5):465-72.
46. Persu A, Duyme M, Pirson Y, Lens XM, Messiaen T, Breuning MH, et al. Comparison between siblings and twins supports a role for modifier genes in ADPKD. Kidney international. 2004;66(6):2132-6.
47. Connor A, Lunt P, Dolling C, Patel Y, Meredith A, Gardner A, et al. Mosaicism in autosomal dominant polycystic kidney disease revealed by genetic testing to enable living related renal transplantation. American Journal of Transplantation. 2008;8(1):232-7.
48. Rossetti S, Burton S, Strmecki L, Pond GR, San Millán JL, Zerres K, et al. The position of the polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene mutation correlates with the severity of renal disease. Journal of the American Society of Nephrology. 2002;13(5):1230-7.
49. Rossetti S, Chauveau D, Kubly V, Slezak JM, Saggat-Malik AK, Pei Y, et al. Association of mutation position in polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene and development of a vascular phenotype. The Lancet. 2003;361(9376):2196-201.
50. 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. 2018;29(1):13-23.
51. KOÇYİĞİT İ, EROĞLU E. Erişkin Polikistik Böbrek Hastalığı Tedavisinde Gelişmeler. Türkiye Klinikleri Nephrology-Special Topics. 2019;12(1):51-9.
52. Reeders ST. Multilocus polycystic disease. Nature genetics. 1992;1(4):235-7.

53. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *The Lancet*. 2007;369(9569):1287-301.
54. 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.
55. Gallagher A, Hidaka S, Gretz N, Witzgall R. Molecular basis of autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*. 2002;59(4):682-93.
56. Magenheimer BS, John PLS, Isom KS, Abrahamson DR, De Lisle RC, Wallace DP, et al. Early embryonic renal tubules of wild-type and polycystic kidney disease kidneys respond to cAMP stimulation with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator/Na⁺, K⁺, 2Cl⁻ Co-transporter-dependent cystic dilation. *Journal of the american society of nephrology*. 2006;17(12):3424-37.
57. Qamar S, Vadivelu M, Sandford R. TRP channels and kidney disease: lessons from polycystic kidney disease. Portland Press Ltd.; 2007.
58. Li X, Luo Y, Starremans PG, McNamara CA, Pei Y, Zhou J. Polycystin-1 and polycystin-2 regulate the cell cycle through the helix-loop-helix inhibitor Id2. *Nature cell biology*. 2005;7(12):1202-12.
59. Belibi FA, Reif G, Wallace DP, Yamaguchi T, Olsen L, Li H, et al. Cyclic AMP promotes growth and secretion in human polycystic kidney epithelial cells. *Kidney international*. 2004;66(3):964-73.
60. Hanaoka K, Guggino WB. cAMP regulates cell proliferation and cyst formation in autosomal polycystic kidney disease cells. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2000;11(7):1179-87.
61. Yamaguchi T, Nagao S, Wallace DP, Belibi FA, Cowley Jr BD, Pelling JC, et al. Cyclic AMP activates B-Raf and ERK in cyst epithelial cells from autosomal-dominant polycystic kidneys. *Kidney international*. 2003;63(6):1983-94.
62. Torres VE. Water for ADPKD? Probably, yes. *Am Soc Nephrol*; 2006.
63. Gattone VH, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nature medicine*. 2003;9(10):1323-6.
64. Torres VE, Wang X, Qian Q, Somlo S, Harris PC, Gattone VH. Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nature medicine*. 2004;10(4):363-4.
65. Gattone VH, Maser RL, Tian C, Rosenberg JM, Branden MG. Developmental expression of urine concentration-associated genes and their altered expression in murine infantile-type polycystic kidney disease. *Developmental genetics*. 1999;24(3-4):309-18.

66. Nagao S, Nishii K, Katsuyama M, Kurahashi H, Marunouchi T, Takahashi H, et al. Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(8):2220-7.
67. Baur BP, Meaney CJ. Review of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2014;34(6):605-16.
68. Sweeney WE, Avner ED. Molecular and cellular pathophysiology of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Cell and tissue research*. 2006;326(3):671-85.
69. Bukanov NO, Smith LA, Klinger KW, Ledbetter SR, Ibraghimov-Beskrovnaya O. Long-lasting arrest of murine polycystic kidney disease with CDK inhibitor roscovitine. *Nature*. 2006;444(7121):949-52.
70. Guan T, Gao Q, Chen P, Fu L, Zhao H, Zou Z, et al. Effects of polycystin-1 N-terminal fragment fusion protein on the proliferation and apoptosis of rat mesangial cells. *Molecular medicine reports*. 2014;10(3):1626-34.
71. Wilson PD. Polycystic kidney disease: new understanding in the pathogenesis. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2004;36(10):1868-73.
72. Torres VE, Harris PC. Strategies targeting cAMP signaling in the treatment of polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;25(1):18-32.
73. Ravine D, Sheffield L, Danks D, Gibson R, Walker R, Kincaid-Smith P. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *The Lancet*. 1994;343(8901):824-7.
74. Nicolau C, Torra R, Badenas Cl, Vilana Rn, Bianchi L, Gilabert R, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease types 1 and 2: assessment of US sensitivity for diagnosis. *Radiology*. 1999;213(1):273-6.
75. Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, Torres VE, Bae KT, Baumgarten DA, et al. Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney international*. 2003;64(3):1035-45.
76. De Rycke M, Georgiou I, Sermon K, Lissens W, Henderix P, Joris H, et al. PGD for autosomal dominant polycystic kidney disease type 1. *Molecular human reproduction*. 2005;11(1):65-71.
77. Soroka S, Alam A, Bevilacqua M, Girard L-P, Komenda P, Loertscher R, et al. Assessing risk of disease progression and pharmacological management of autosomal dominant polycystic kidney disease: a Canadian expert consensus. *Canadian journal of kidney health and disease*. 2017;4:2054358117695784.

78. Johnson AM, Gabow PA. Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1997;8(10):1560-7.
79. Schrier RW, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA, Chonchol M, Friend K, Gitomer B, et al. Predictors of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;25(11):2399-418.
80. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, Guay-Woodford L, Bae KT, Landsittel D, et al. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;7(3):479-86.
81. Higashihara E, Nutahara K, Okegawa T, Shishido T, Tanbo M, Kobayasi K, et al. Kidney volume and function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical and experimental nephrology*. 2014;18(1):157-65.
82. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European heart journal*. 2018;39(33):3021-104.
83. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü, Abacı A, et al. 2019 Turkish Hypertension Consensus Report. *Türk Kardiyoloji Dernegi arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*. 2019;47(6):535.
84. Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, Derici U, Arici M, Sindel S, et al. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. *Journal of hypertension*. 2016;34(6):1208.
85. Chapman AB, Stepniakowski K, Rahbari-Oskoui F. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*. 2010;17(2):153-63.
86. Ecdar T, Schrier RW. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001;12(1):194-200.
87. Schrier RW, Johnson AM, McFann K, Chapman AB. The role of parental hypertension in the frequency and age of diagnosis of hypertension in offspring with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney international*. 2003;64(5):1792-9.
88. Kelleher CL, McFann KK, Johnson AM, Schrier RW. Characteristics of hypertension in young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease compared with the general US population. *American journal of hypertension*. 2004;17(11):1029-34.

89. Lopes J, Almeida A, Lopes M, Prata M. Ambulatory blood pressure measurement in young normotensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Revista portuguesa de cardiologia: orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia= Portuguese journal of cardiology: an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*. 2007;26(3):235-43.
90. Lam SY, Leung PS. Chronic hypoxia activates a local angiotensin-generating system in rat carotid body. *Molecular and cellular endocrinology*. 2003;203(1-2):147-53.
91. Ding G, Reddy K, Kapasi AA, Franki N, Gibbons N, Kasinath BS, et al. Angiotensin II induces apoptosis in rat glomerular epithelial cells. *American Journal of physiology-renal physiology*. 2002;283(1):F173-F80.
92. Loghman-Adham M, Soto CE, Inagami T, Cassis L. The intrarenal renin-angiotensin system in autosomal dominant polycystic kidney disease. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2004;287(4):F775-F88.
93. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacological reviews*. 2007;59(3):251-87.
94. Kocyigit I, Yilmaz MI, Unal A, Ozturk F, Eroglu E, Yazici C, et al. A link between the intrarenal renin angiotensin system and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *American journal of nephrology*. 2013;38(3):218-25.
95. Kocyigit I, Eroglu E, Kaynar AS, Kocer D, Kargi S, Zararsiz G, et al. The association of endothelin-1 levels with renal survival in polycystic kidney disease patients. *Journal of nephrology*. 2019;32(1):83-91.
96. Schneider MP, Hilgers KF, Klingbeil AU, John S, Veelken R, Schmieder RE. Plasma endothelin is increased in early essential hypertension. *American journal of hypertension*. 2000;13(6):579-85.
97. Wang D, Iversen J, Wilcox CS, Strandgaard S. Endothelial dysfunction and reduced nitric oxide in resistance arteries in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney international*. 2003;64(4):1381-8.
98. Clausen P, Feldt-Rasmussen B, Iversen J, Lange M, Eidemak I, Strandgaard S. Flow-associated dilatory capacity of the brachial artery is intact in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *American journal of nephrology*. 2006;26(4):335-9.
99. Kocaman O, Oflaz H, Yekeler E, Dursun M, Erdogan D, Demirel S, et al. Endothelial dysfunction and increased carotid intima-media thickness in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *American journal of kidney diseases*. 2004;43(5):854-60.

100. Feig DI, Kang D-H, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(17):1811-21.
101. Johnson RJ, Kang D-H, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003;41(6):1183-90.
102. Zeier M, Fehrenbach P, Geberth S, Möhring K, Waldherr R, Ritz E. Renal histology in polycystic kidney disease with incipient and advanced renal failure. *Kidney international*. 1992;42(5):1259-65.
103. Fick GM, Johnson AM, Hammond WS, Gabow PA. Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1995;5(12):2048-56.
104. Ecker T, Chapman AB, Brosnahan GM, Edelstein CL, Johnson AM, Schrier RW. Effect of antihypertensive therapy on renal function and urinary albumin excretion in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *American journal of kidney diseases*. 2000;35(3):427-32.
105. 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.
106. Bajwa ZH, Gupta S, Warfield CA, Steinman TI. Pain management in polycystic kidney disease. *Kidney international*. 2001;60(5):1631-44.
107. Johnson RJ, Feehally J, Floege J. *Comprehensive Clinical Nephrology E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2014.
108. Bello-Reuss E, Holubec K, Rajaraman S. Angiogenesis in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney international*. 2001;60(1):37-45.
109. Grampsas SA, Chandhoke PS, Fan J, Glass MA, Townsend R, Johnson AM, et al. Anatomic and metabolic risk factors for nephrolithiasis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *American journal of kidney diseases*. 2000;36(1):53-7.
110. 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*. 2009;4(4):838-44.
111. Jilg CA, Drendel V, Bacher J, Pisarski P, Neeff H, Drognitz O, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence of renal neoplasias in surgical kidney specimens. *Nephron Clinical Practice*. 2013;123(1-2):13-21.
112. Gabow PA, Duley I, Johnson AM. Clinical profiles of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *American journal of kidney diseases*. 1992;20(2):140-3.

113. Eddy AA, McCulloch L, Liu E, Adams J. A relationship between proteinuria and acute tubulointerstitial disease in rats with experimental nephrotic syndrome. *The American journal of pathology*. 1991;138(5):1111.
114. Eddy AA. Experimental insights into the tubulointerstitial disease accompanying primary glomerular lesions. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1994;5(6):1273-87.
115. Remuzzi G, Ruggenenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney international*. 1997;51(1):2-15.
116. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA, Schrier RW. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1994;5(6):1349-54.
117. Lantinga MA, Drenth JP, Gevers TJ. Diagnostic criteria in renal and hepatic cyst infection. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;30(5):744-51.
118. Jouret F, Lhommel R, Devuyst O, Annet L, Pirson Y, Hassoun Z, et al. Diagnosis of cyst infection in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: attributes and limitations of the current modalities. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(10):3746-51.
119. Süleymanlar G, Altıparmak M, Seyahi N, Trabulus S. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon-Registry 2012. *Türk Nefroloji Derneği Yayınları*, Ankara. 2013:743-800.
120. Levey AS, Coresh J, Bolton K, Culleton B, Harvey KS, Ikizler TA, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;39(2 SUPPL. 1).
121. Andrassy KM. Comments on ‘KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease’. *Kidney international*. 2013;84(3):622-3.
122. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(6):1862-71.
123. Schrier RW, McFann KK, Johnson AM. Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney international*. 2003;63(2):678-85.
124. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King Jr BF, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(20):2122-30.
125. Boertien WE, Meijer E, Zitteema D, van Dijk MA, Rabelink TJ, Breuning MH, et al. Copeptin, a surrogate marker for vasopressin, is associated with kidney

function decline in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(11):4131-7.

126. Chonchol M, Gitomer B, Isakova T, Cai X, Salusky I, Pereira R, et al. Fibroblast growth factor 23 and kidney disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(9):1461-9.

127. Hossack KF, Leddy CL, Johnson AM, Schrier RW, Gabow PA. Echocardiographic findings in autosomal dominant polycystic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 1988;319(14):907-12.

128. Lumiaho A, Ikäheimo R, Miettinen R, Niemitukia L, Laitinen T, Rantala A, et al. Mitral valve prolapse and mitral regurgitation are common in patients with polycystic kidney disease type 1. *American journal of kidney diseases*. 2001;38(6):1208-16.

129. Ecker T, Schrier RW. Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2009;5(4):221.

130. Igarashi P, Somlo S. Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:2384-98.

131. Clarke DC, Miskovic D, Han X-X, Calles-Escandon J, Glatz JF, Luiken JJ, et al. Overexpression of membrane-associated fatty acid binding protein (FABPpm) in vivo increases fatty acid sarcolemmal transport and metabolism. *Physiological genomics*. 2004;17(1):31-7.

132. Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nature reviews Drug discovery*. 2008;7(6):489-503.

133. Khan SH, Sorof S. Liver fatty acid-binding protein: specific mediator of the mitogenesis induced by two classes of carcinogenic peroxisome proliferators. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994;91(3):848-52.

134. Fan W, Chen K, Zheng G, Wang W, Teng A, Liu A, et al. Role of liver fatty acid binding protein in hepatocellular injury: effect of CrPic treatment. *Journal of inorganic biochemistry*. 2013;124:46-53.

135. Tang M, Kindler P, Cai D, Chow P, Li M, Lee K. Heart-type fatty acid binding proteins are upregulated during terminal differentiation of mouse cardiomyocytes, as revealed by proteomic analysis. *Cell and tissue research*. 2004;316(3):339-47.

136. Maatman RG, van de Westerlo EM, Van Kuppevelt T, Veerkamp JH. Molecular identification of the liver-and the heart-type fatty acid-binding proteins in human and rat kidney. Use of the reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Biochemical Journal*. 1992;288(1):285-90.

137. McMahon GM, Waikar SS. Biomarkers in nephrology: core curriculum 2013. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013;62(1):165-78.
138. Lawrence JW, Kroll DJ, Eacho PI. Ligand-dependent interaction of hepatic fatty acid-binding protein with the nucleus. *Journal of lipid research*. 2000;41(9):1390-401.
139. Huang H, Starodub O, McIntosh A, Kier AB, Schroeder F. Liver fatty acid-binding protein targets fatty acids to the nucleus Real time confocal and multiphoton fluorescence imaging in living cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(32):29139-51.
140. Wolfrum C, Borrmann CM, Borchers T, Spener F. Fatty acids and hypolipidemic drugs regulate peroxisome proliferator-activated receptors α - and γ -mediated gene expression via liver fatty acid binding protein: a signaling path to the nucleus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(5):2323-8.
141. Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature*. 1990;347(6294):645-50.
142. Wolfrum C, Ellinghaus P, Fobker M, Seedorf U, Assmann G, Borchers T, et al. Phytanic acid is ligand and transcriptional activator of murine liver fatty acid binding protein. *Journal of lipid research*. 1999;40(4):708-14.
143. Ek-von Mentzer BA, Zhang F, Hamilton JA. Binding of 13-hode and 15-hete to phospholipid bilayers, albumin, and intracellular fatty acid binding proteins implications for transmembrane and intracellular transport and for protection from lipid peroxidation. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(19):15575-80.
144. Wang G, Gong Y, Anderson J, Sun D, Minuk G, Roberts MS, et al. Antioxidative function of L-FABP in L-FABP stably transfected Chang liver cells. *Hepatology*. 2005;42(4):871-9.
145. Yan J, Gong Y, She Y-M, Wang G, Roberts MS, Burczynski FJ. Molecular mechanism of recombinant liver fatty acid binding protein's antioxidant activity. *Journal of lipid research*. 2009;50(12):2445-54.
146. MEUNIER-DURMORT C, POIRIER H, NIOT I, FOREST C, BESNARD P. Up-regulation of the expression of the gene for liver fatty acid-binding protein by long-chain fatty acids. *Biochemical Journal*. 1996;319(2):483-7.
147. Spector AA. Fatty acid binding to plasma albumin. *Journal of lipid research*. 1975;16(3):165-79.
148. Hamilton JA, Era S, Bhamidipati SP, Reed RG. Locations of the three primary binding sites for long-chain fatty acids on bovine serum albumin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1991;88(6):2051-4.
149. Kees-Folts D, Sadow JL, Schreiner GF. Tubular catabolism of albumin is associated with the release of an inflammatory lipid. *Kidney international*. 1994;45(6):1697-709.

150. Kamijo A, Kimura K, Sugaya T, Yamanouchi M, Hase H, Kaneko T, et al. Urinary free fatty acids bound to albumin aggravate tubulointerstitial damage. *Kidney international*. 2002;62(5):1628-37.
151. Sheridan AM, Schwartz JH, Kroshian VM, Tercyak AM, Laraia J, Masino S, et al. Renal mouse proximal tubular cells are more susceptible than MDCK cells to chemical anoxia. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1993;265(3):F342-F50.
152. Humes HD, Nguyen V, Cieslinski DA, Messana JM. The role of free fatty acids in hypoxia-induced injury to renal proximal tubule cells. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1989;256(4):F688-F96.
153. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(20):1448-56.
154. Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, Yamanouchi M, Hirata Y, Ishimitsu T, et al. Clinical evaluation of urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein as a marker for the monitoring of chronic kidney disease: a multicenter trial. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2005;145(3):125-33.
155. Kwiecien S, Jasnos K, Magierowski M, Sliwowski Z, Pajdo R, Brzozowski B, et al. Lipid peroxidation, reactive oxygen species and antioxidative factors in the pathogenesis of gastric mucosal lesions and mechanism of protection against oxidative stress-induced gastric injury. *J Physiol Pharmacol*. 2014;65(5):613-22.
156. Negishi K, Noiri E, Doi K, Maeda-Mamiya R, Sugaya T, Portilla D, et al. Monitoring of urinary L-type fatty acid-binding protein predicts histological severity of acute kidney injury. *The American journal of pathology*. 2009;174(4):1154-9.
157. Quiroz Y, Johnson RJ, Rodríguez-Iturbe B. The role of T cells in the pathogenesis of primary hypertension. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(suppl_4):iv2-iv5.
158. Rodríguez-Iturbe B, Pons H, Quiroz Y, Gordon K, Rincón J, Chávez M, et al. Mycophenolate mofetil prevents salt-sensitive hypertension resulting from angiotensin II exposure. *Kidney international*. 2001;59(6):2222-32.
159. Osaki K, Suzuki Y, Sugaya T, Tanifuji C, Nishiyama A, Horikoshi S, et al. Amelioration of Angiotensin II–Induced Salt-Sensitive Hypertension by Liver-Type Fatty Acid–Binding Protein in Proximal Tubules. *Hypertension*. 2013;62(4):712-8.
160. Godin N, Liu F, Lau GJ, Brezniceanu M-L, Chénier I, Filep JG, et al. Catalase overexpression prevents hypertension and tubular apoptosis in angiotensinogen transgenic mice. *Kidney international*. 2010;77(12):1086-97.
161. Yang J, Choi HM, Seo M, Lee J, Kim K, Jun H, et al., editors. Urine liver-type fatty acid-binding protein predicts graft outcome up to 2 years after kidney transplantation. *Transplantation proceedings*; 2014: Elsevier.

162. Parr SK, Clark AJ, Bian A, Shintani AK, Wickersham NE, Ware LB, et al. Urinary L-FABP predicts poor outcomes in critically ill patients with early acute kidney injury. *Kidney international*. 2015;87(3):640-8.
163. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Thiessen-Philbrook H, Peixoto AJ, Perazella MA, et al. Urinary biomarkers and progression of AKI in patients with cirrhosis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;9(11):1857-67.
164. Sato E, Kamijo-Ikemori A, Oikawa T, Okuda A, Sugaya T, Kimura K, et al. Urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein reflects the severity of sepsis. *Renal Replacement Therapy*. 2017;3(1):26.
165. Nakamura T, Sugaya T, Node K, Ueda Y, Koide H. Urinary excretion of Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein in contrast medium-induced nephropathy. *American journal of kidney diseases*. 2006;47(3):439-44.
166. Portilla D, Dent C, Sugaya T, Nagothu K, Kundi I, Moore P, et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney international*. 2008;73(4):465-72.
167. Mou S, Wang Q, Li J, Shi B, Ni Z. Urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein as a marker of progressive kidney function deterioration in patients with chronic glomerulonephritis. *Clinica Chimica Acta*. 2012;413(1-2):187-91.
168. Zuo N, Suzuki Y, Sugaya T, Osaki K, Kanaguchi Y, Wang L, et al. Protective effects of tubular liver-type fatty acid-binding protein against glomerular damage in murine IgA nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(7):2127-37.
169. Kanaguchi Y, Suzuki Y, Osaki K, Sugaya T, Horikoshi S, Tomino Y. Protective effects of L-type fatty acid-binding protein (L-FABP) in proximal tubular cells against glomerular injury in anti-GBM antibody-mediated glomerulonephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(11):3465-73.
170. Nakamura T, Inoue T, Sugaya T, Kawagoe Y, Suzuki T, Ueda Y, et al. Beneficial effects of olmesartan and temocapril on urinary liver-type fatty acid-binding protein levels in normotensive patients with immunoglobulin A nephropathy. *American journal of hypertension*. 2007;20(11):1195-201.
171. Kosaki K, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Kumamoto S, Tanahashi K, Kumagai H, et al. Incremental short maximal exercise increases urinary liver-type fatty acid-binding protein in adults without CKD. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2019.
172. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-12.

173. Bae KT, Tao C, Wang J, Kaya D, Wu Z, Bae JT, et al. Novel approach to estimate kidney and cyst volumes using mid-slice magnetic resonance images in polycystic kidney disease. *American journal of nephrology*. 2013;38(4):333-41.
174. Nath KA. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *American Journal of Kidney Diseases*. 1992;20(1):1-17.
175. Vareesangthip K, Tong P, Wilkinson R, Thomas TH. Insulin resistance in adult polycystic kidney disease. *Kidney international*. 1997;52(2):503-8.
176. Segarra-Medrano A, Martin M, Agraz I, Vilapriñó M, Chamoun B, Jatem E, et al. Association between urinary biomarkers and disease progression in adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical Kidney Journal*. 2019.
177. Kawano H, Muto S, Ohmoto Y, Iwata F, Fujiki H, Mori T, et al. Exploring urinary biomarkers in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical and experimental nephrology*. 2015;19(5):968-73.
178. Khatir DS, Bendtsen MD, Birn H, Nørregaard R, Ivarsen P, Jespersen B, et al. Urine liver fatty acid binding protein and chronic kidney disease progression. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2017;77(7):549-54.
179. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, Braun WE, Steinman TI, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(24):2255-66.
180. Ishimitsu T, Ohta S, Saito M, Teranishi M, Inada H, Yoshii M, et al. Urinary excretion of liver fatty acid-binding protein in health-check participants. *Clinical and experimental nephrology*. 2005;9(1):34-9.
181. Matsui K, Kamijo-Ikemori A, Imai N, Sugaya T, Yasuda T, Tatsunami S, et al. Clinical significance of urinary liver-type fatty acid-binding protein as a predictor of ESRD and CVD in patients with CKD. *Clinical and experimental nephrology*. 2016;20(2):195-203.
182. Nakamura T, Kawagoe Y, Sugaya T, Koide H, Ueda Y, Osada S. Candesartan reduces urinary fatty acid-binding protein excretion in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *The American journal of the medical sciences*. 2005;330(4):161-5.
183. Nakamura T, Kawagoe Y, Suzuki T, Sugaya T, Ueda Y, Koide H, et al. Azelnidipine reduces urinary protein excretion and urinary liver-type fatty acid binding protein in patients with hypertensive chronic kidney disease. *The American journal of the medical sciences*. 2007;333(6):321-6.
184. Lombardi D, Gordon KL, Polinsky P, Suga S, Schwartz SM, Johnson RJ. Salt-sensitive hypertension develops after short-term exposure to angiotensin II. *Hypertension*. 1999;33(4):1013-9.

185. Alan S, Shen C, Landsittel DP, Harris PC, Torres VE, Mrug M, et al. Baseline total kidney volume and the rate of kidney growth are associated with chronic kidney disease progression in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Kidney international*. 2018;93(3):691-9.
186. Harris PC, Bae KT, Rossetti S, Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB, et al. Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(11):3013-9.
187. Chapman AB, Gabow PA. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney International-Supplements*. 1997(61):71-3.
188. Watanabe S, Ichikawa D, Sugaya T, Ohata K, Inoue K, Hoshino S, et al. Urinary level of liver-type fatty acid binding protein reflects the degree of tubulointerstitial damage in polycystic kidney disease. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2018;43(6):1716-29.
189. Plesiński K, Adamczyk P, Świętochowska E, Morawiec-Knysak A, Gliwińska A, Korlacki W, et al. Evaluation of liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) and interleukin 6 in children with renal cysts. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2019;28(12):1675-82.
190. Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, Yamanouchi M, Hirata Y, Ishimitsu T, et al. Urinary liver-type fatty acid binding protein as a useful biomarker in chronic kidney disease. *Molecular and cellular biochemistry*. 2006;284(1-2):175-82.
191. Tanaka K, Nakayama M, Kanno M, Kimura H, Watanabe K, Tani Y, et al. Renoprotective effects of febuxostat in hyperuricemic patients with chronic kidney disease: a parallel-group, randomized, controlled trial. *Clinical and experimental nephrology*. 2015;19(6):1044-53.
192. Panduru NM, Forsblom C, Saraheimo M, Thorn L, Bierhaus A, Humpert PM, et al. Urinary liver-type fatty acid-binding protein and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(7):2077-83.
193. Suzuki K, Babazono T, Murata H, Iwamoto Y. Clinical Significance of Urinary Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein in Patients With Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care*. 2005;28(8):2038-9.
194. Messchendorp AL, Meijer E, Boertien WE, Engels GE, Casteleijn NF, Spithoven EM, et al. Urinary biomarkers to identify autosomal dominant polycystic kidney disease patients with a high likelihood of disease progression. *Kidney international reports*. 2018;3(2):291-301.

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Ayşenur ÇIRAK GÜRSOY 'a ait "Otozomal Dominant Polikistik Böbrek hastalarında idrar L-FABP atılım miktarının renal progresyona etkisi"adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

TARİH 02.03.2020

Danışman: Doç.Dr.İsmail KOÇYİĞİT

Üye: Prof.Dr.Bülent TOKGÖZ

Üye: Doç.Dr.Orçun ALTUNÖREN