



**T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
BURSA YÜKSEK İHTİSAS  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI  
PROGRESYONUNDA THIOL-DİSÜLFİD DENGESİ**

**Dr. Selin Aktürk Esen**

**Tez Danışmanı: Uzm. Dr. M. Ahmet Hnk**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**BURSA/2017**





**T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
BURSA YÜKSEK İHTİSAS  
EĞTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI  
PROGRESYONUNDA THİOL-DİSÜLFİD DENGESİ**

**Dr. Selin Aktürk Esen**

**Tez Danışmanı: Uzm. Dr. M. Ahmet Hnk**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**BURSA/2017**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR .....	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
ÖZET .....	VI
ABSTRACT .....	VIII
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	2
OTOZOMAL DOMİNANT BÖBREK HASTALIĞI.....	2
TANIMLAR, TARİHÇE VE EPİDEMİYOLOJİ.....	2
GENETİK ÖZELLİKLER.....	3
KİSTOGENEZ.....	7
KLİNİK BULGULAR.....	11
TANI.....	21
TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE.....	26
THİOL-DİSÜLFİT HOMEOSTAZI.....	29
GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM.....	31
BULGULAR.....	34
TARTIŞMA.....	43
SONUÇLAR.....	50
KAYNAKLAR.....	51
EKLER.....	64
EK-1: ETİK KURUL KABUL YAZISI.....	64
ÖZGEÇMİŞ.....	67

## TEŞEKKÜR

Hekimlik sanatını bana öğreten, uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini ve bilgilerini hiçbir zaman esirgemeyen; başta, tezimi hazırlamamda büyük katkıları olan ve yardımını her zaman yanımda hissettiğim saygıdeğer hocam Doç. Dr. Serdar KAHVECİOĞLU'na, değerli hocalarım, Uzm. Dr. Mustafa Ahmet HÜNÜK, Prof. Dr. Gürcan KISAKOL, Doç. Dr. Sinem KIYICI ve Doç. Dr. C. Bülent GÜL'e, tezimi hazırlamamda en büyük destekçilerimden olan Doç. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ'a; tüm uzmanlık eğitimim boyunca dostluklarından büyük mutluluk duyduğum yol arkadaşlarım Dr. Burçin UYGUN, Dr. Seda SALI, Dr. Derya ÜSTÜN EROĞLU, Dr. Gamze EMLEK, Dr. Hilal ÇİFTÇİ, Dr. Esen ÖNLEN, Dr. Derya KOÇASLAN, Dr. Bünyamin POLAT, Dr. Tufan TEKER, Dr. Ali Osman Çelik, Dr. Seren ŞEVİKER, Dr. Direnç ÇELİK, Dr. Uğur ÇİFTÇİ'ye; genel dahiliye eğitimime önemli katkıları olan, Uzm. Dr. Yusuf KARABULUT, Uzm. Dr. Volkan ATMIŞ, Doç. Dr. Soner CANDER, Doç. Dr. Metin GÜÇLÜ, Uzm. Dr. Arif Bayram HACIHASANOĞLU'na ve birlikte çalıştığım tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma; binbir emek ve fedakârlıkla beni bu günlere getiren, desteklerini ve dualarını hiçbir zaman esirgemeyen canımdan öte annem ve babama; yoğun çalışma süresince bana her konuda destek olan hep yanımda hissettiğim değerli eşim Uzm. Dr. İrfan ESEN'e; en önemlisi de asistanlık sürecim boyunca benimle birlikte en büyük sıkıntılara katlanan, en kıymetlim, biricik kızım Zeynep ESEN'e ve emeği geçen herkese sonsuz teşekkür ederim...

Dr. Selin AKTÜRK ESEN

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ACE</b>	Angiotensin Converting Enzyme
<b>ARB</b>	Anjiotensin Reseptör Blokörü
<b>BKİ</b>	Beden Kitle İndeksi
<b>BT</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>cAMP</b>	Cyclic Adenosine Monophosphate
<b>CERAC</b>	Cerric İon Reducing Antioxidant Capacity
<b>CUPRAC</b>	Cupric İon Reducing Antioxidant Capacity
<b>DM</b>	Diyabetes Mellitus
<b>DNA</b>	Deoksiribo Nükleik Asit
<b>ET</b>	Elektron Transferi
<b>FRAP</b>	Ferric İon Reducing Antioxidant Power Assay
<b>GFR</b>	Glomerular Filtration Rate
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>MDRD</b>	Modification of Diet in Renal Disease
<b>MR</b>	Manyetik Rezonans
<b>mTOR</b>	Mammalian Target Of Rapamycin
<b>ODPBH</b>	Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı
<b>PAS</b>	Primer Apikal Silya
<b>PBH</b>	Polikistik böbrek hastalığı
<b>PC</b>	Polycystin
<b>PC1</b>	Polycystin-1
<b>PC2</b>	Polycystin-2
<b>PKD</b>	Policystic Kidney Disease

<b>RAAS</b>	Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
<b>RCC</b>	Renal Cell Carcinoma
<b>SDBH</b>	Son Dönem Böbrek Hasarı
<b>TAK</b>	Total Antioksidan Kapasite
<b>USG</b>	Ultrasonografi



## TABLO LİSTESİ

- Tablo-1:** Çalışmaya katılan gönüllülerin demografik ve laboratuvar özellikleri.....36
- Tablo-2:** Hasta grubundaki olguların serum nativ tiol, total tiol, disülfide seviyelerinin diğer verilerle korelasyonu ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri.....41
- Tablo-3:** Hasta grubundaki olguların serum nativ tiol, total tiol, disülfid seviyelerinin diğer biyokimyasal parametrelerle korelasyonu ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri .....43



## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil-1:</b> “Polycystin-1” ve “polycystin-2”nin tubulustaki yapısı.....	5
<b>Şekil-2:</b> Primer apikal silya yapısı .....	6
<b>Şekil-3:</b> Farklı nefron segmentlerinden gelişen kistler.....	8
<b>Şekil-4:</b> PBH’da kist gelişimindeki patolojik süreç .....	9
<b>Şekil-5:</b> Thiolün-disülfid oksidasyonunun şematik görünümü.....	30
<b>Şekil-6:</b> Hasta ve kontrol grubunun nativ tiol değerleri.....	37
<b>Şekil-7:</b> Hasta ve kontrol grubunun total tiol değerleri.....	38
<b>Şekil-8:</b> Hasta ve kontrol gruplarının total antioksidan seviyeleri.....	39

## ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığına (ODPBH) sahip hastalarda, tiol-disülfid homeostazının ve total antioksidan kapasite (TAK) durumunun belirlenmesi, elde edilen sonuçların sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 34 ODPBH hastası ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Tüm katılımcılardan 8 saat açlık sonrası venöz kan örneği alınarak serumları ayrıldı ve tiol-disülfid ile TAK seviyeleri ölçüldü. Tiol-disülfid homeostazı değerlendirmesi için Erel&Neşelioğlu (2014) yöntemi kullanıldı. TAK ölçümü için "ferric ion reducing antioxidant power assay" (FRAP) yöntemi kullanıldı.

**Bulgular:** Hasta grubunda ortalama yaş 46 (13) yıl, kontrol grubunda ise 41 (13) yıl idi. Hasta grubunun ortalama hastalık süresi  $6,7 \pm 3,8$  yıl olarak bulundu. Hasta grubunda, serum nativ tiol ve total tiol seviyeleri istatistiksel anlamlı düzeyde düşük tespit edildi (sırasıyla,  $p=0,002$ ,  $p=0,002$ ). İki grup arasında FRAP seviyeleri açısından farklılık bulunamadı. Serum nativ tiol seviyesi ile yaş ( $r=-0,620$ ;  $p=0,000$ ), sistolik kan basıncı ( $r=-0,697$ ;  $p=0,000$ ), diyastolik kan basıncı ( $r=-0,643$ ;  $p=0,000$ ) arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu. Disülfid/nativ tiol oranı ile kan üre azotu ( $r=0,447$ ;  $p=0,008$ ), kreatinin ( $r=0,564$ ;  $p<0,001$ ) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunurken, disülfid/nativ tiol oranı ile glomeruler filtrasyon hızı ( $r=-0,372$ ;  $p=0,03$ ) arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızda ODPBH ile tiol-disülfid homeostazı arasında net bir ilişki tespit edilmiştir. ODPBH'na sahip hastalarda serum nativ tiol ve total tiol seviyelerinin azaldığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar bize, ODPBH'da artmış oksidatif stres varlığını ve tiol-disülfid homeostazının bu bağlamda önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, oksidatif stres, tiol-disülfid, total antioksidan kapasite



## ABSTRACT

**Aim:** We aimed to determine thiol-disulfide homeostasis and total antioxidant capacity (TAC) status in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) patients and compare the results with healthy control group.

**Material and Methods:** 34 ADPKD patients and 30 healthy volunteers were included in the study. Venous blood samples were taken after 8 hours fasting from all participants and serum samples were separated for thiol-disulfide and TAC levels measurements. Erel&Neşelioğlu (2014) method was used to evaluate thiol-disulfide homeostasis. For TAC measurement, "ferric ion reducing antioxidant power assay" (FRAP) method was used.

**Results:** The mean age was 46 (13) years in the patient group and 41 (13) years in the control group. The mean duration of illness in the patient group was  $6,7 \pm 3,8$  years. In the patient group, serum native thiol and total thiol levels were statistically significantly lower ( $p=0,002$ ,  $p=0,002$ , respectively). There was no difference between the two groups in terms of FRAP levels. There was a significant negative correlation between serum native thiol level and age ( $r=-0,620$ ;  $p=0,000$ ), systolic blood pressure ( $r=-0,697$ ;  $p=0,000$ ), diastolic blood pressure ( $r=-0,643$ ;  $p=0,000$ ). There was a significant positive correlation between disulfide/native thiol ratio with blood urea nitrogen ( $r=0,447$ ;  $p=0,008$ ) and creatinine ( $r=0,564$ ;  $p < 0,001$ ). There was a significant negative correlation between disulfide/native thiol ratio and glomerular filtration rate ( $r=-0,372$ ;  $p=0,03$ ).

**Conclusion:** We found a clear association between ADPKD and thiol-disulfide homeostasis in our study. Serum native thiol and total thiol levels decreased in patients with ADPKD. These results suggest that increased oxidative stress and thiol-disulfide homeostasis play an important role in ADPKD.

**Keywords:** Autosomal dominant polycystic kidney disease, oxidative stress, thiol-disulfide, total antioxidant capacity

## GİRİŞ ve AMAÇ

Bütün organizmalarda serbest radikal üretimi ile antioksidan savunma sistemi arasında hassas bir denge vardır. Oksidatif stres, reaktif oksijen radikalleri ve antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin bozulmasıyla oluşur. Serbest oksijen radikalleri; lipid, protein ve karbonhidrat oksidasyonu ile deoksiribonükleik asit (DNA) hasarına neden olan toksik biyolojik maddelerdir (1). Oksidatif stresin, inflamatuvar ve dejeneratif birçok hastalığın oluşmasında rol aldığı yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (2, 3).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığının (ODPBH) etiolojisinde esas olarak kalıtsal geçiş suçlanmasına rağmen, oksidatif stresin de hastalık oluşuma ve progresyonuna katkıda bulunduğu dair kanıtlar yapılan son çalışmalarda giderek artmıştır (4). Böbreğin aktif metabolizması nedeniyle artmış oksidan maddelerin ve azalmış antioksidanların bu duruma yol açabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda antioksidan enzimlerin, böbreği oksidatif strese karşı korumada önemli rol aldığı gösterilmiştir (5). Benzer şekilde kistik böbreğe sahip fare ve ratlarda, azalmış antioksidan enzim üretimi ve artmış oksidatif stres gösterilmiştir (6).

Thioller antioksidan savunmada rol alan önemli bileşiklerdir. Karşılaştıkları oksidan moleküllerle etkileşime girmeleri sonucu oluşan disülfid bağları, mevcut oksidatif stres durumunun önemli bir göstergesidir (7). Thiol-disülfid homeostazı olarak adlandırılan bu geri dönüşümlü olayın, antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptozis gibi çeşitli mekanizmalarda rol aldığı bilinmektedir (7).

Çalışmamızda, ODPBH'na sahip hastalarda, antioksidan savunmada rol alan thiol-disülfid homeostazının ve total antioksidan kapasite durumunun belirlenmesi, elde edilen sonuçların sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

Böbreğin kistik hastalıkları; kalıtsal, konjenital veya edinsel nedenlere bağlı olarak gelişebilmektedir. Ancak bunların büyük çoğunluğunu, kalıtsal nedenlere bağlı gelişen kistik böbrek hastalıkları oluşturur. Kalıtsal kistik böbrek hastalıkları, OD veya otozomal resesif geçiş gösterir. En yaygın görüleni ise ODPBH'dır.

### OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI

#### Tanım

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı; bilateral böbrek boyutlarında büyümeye ve son dönem böbrek hasarına (SDBH) yol açabilen, progresif kist oluşumu ile karakterize bir hastalıktır (8). Progresif olarak gelişen ve büyüyen bilateral renal kistler, idrar konsantrasyon defekti, böbrek boyutlarında artış, hipertansiyon (HT), hematüri, akut ve kronik ağrı, kist enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu ve renal fonksiyon kaybına sebep olabilir (9). En sık görülen extrarenal bulgular ise; karaciğer kistleri, pankreatik kistler, subaraknoid hemorajiye sebep olabilecek intrakraniyal anevrizmalar, kolon divertikülleri ve kalp kapak hastalıklarıdır (9, 10). ODPBH'na sahip bireylerin etkilenmemiş renal tubullerindeki kompensatuar hiperfiltrasyon, glomerüler filtrasyon hızını (GFR) uzun bir süre normal aralıkta sürdürür (11). ODPBH vakalarının yaşamları boyunca yalnızca yarısının tanı aldığı tahmin edilmektedir (9).

#### Tarihçe ve Epidemiyoloji

İlk defa 1957 yılında, Dalgaard tarafından OD geçişli bir hastalık olduğu gösterilmiştir (12). Bu hastalığın nesilden nesile geçmesi, etkilenmiş bireylerin çocuklarının yaklaşık yarısında hastalığın görülmesi, hem erkek hem de kadınların hastalıktan etkilenmesi OD kalıtımla geçtiğinin göstergesidir (13). Polikistik böbrek hastalığı (PBH)'ın ve herediter böbrek hastalıklarının en sık görülen formudur (8).

İnsidansı 1:400-1:1000 oranında değişmektedir (8, 14). ODPBH, dünyada SDBH'nin 4. en sık sebebidir ve SDBH'nin yaklaşık % 4-10'undan sorumludur (15). Tüm etnik ve ırk gruplarında görülmekle beraber, erkek ve kadınları eşit oranda etkilemektedir (16).

### **Genetik Özellikler**

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığından sorumlu, "Polycystic Kidney Disease 1" (PKD1) ve PKD2 geni olmak üzere iki farklı gen bölgesi tanımlanmıştır (17). PKD1 gen mutasyonu vakaların yaklaşık % 78'inden, PKD2 gen mutasyonu yaklaşık % 13'ünden sorumludur; ayrıca genetik mutasyon tespit edilemeyen hastalar tüm grubun % 9'unu oluşturur (18, 19). Üçüncü bir gen bölgesinin de ODPBH patogenezinde yer alabileceği düşünülmüş olsa da, yapılan bazı çalışmalar sonucunda bu olasılık göz ardı edilmiştir (20).

**1. "Polycystic kidney disease 1" ve "Polycystic kidney disease 2" genleri:** "Polycystic kidney disease 1" geni; 1994 yılında tanımlanmış, 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) lokalize bir gendir. 46 ekson bölgesinden oluşan 53 kilobazlık bu genin 16. kromozom üzerinde en az üç kez tekrar ettiği düşünülmektedir. PKD1 geni, bir transmembran proteini olan ve mekanosensör olarak görev yapan "polycystin-1" (PC1)'i kodlamaktadır (21).

"Polycystic kidney disease 2" geni; 1996 yılında keşfedilmiş, 4. kromozomun uzun kolunda (4q22) lokalize, 15 eksonluk küçük bir gendir. Küçük, glikoprotein yapıda olan ve kalsiyum transportunda rol alan "polycystin-2" (PC2)'yi kodlamaktadır (22).

"Polycystic kidney disease 1" ve PKD2 genlerinin her ikisinde de çok sayıda mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonların çoğu tek bir aile için spesifik olma özelliği taşımaktadır (23). Gelişen mutasyonların çoğunun, proteinlerin kesilmesi ya da inaktivasyonuna bağlı gelişen saçma mutasyonlar, çerçeve kayması mutasyonları ya da yer değiştirme mutasyonları olduğu düşünülmektedir. ODPBH'na sahip kişilerin çoğunun proteinlerin kesilmesi sonucu gelişen "truncating" mutasyona sahip

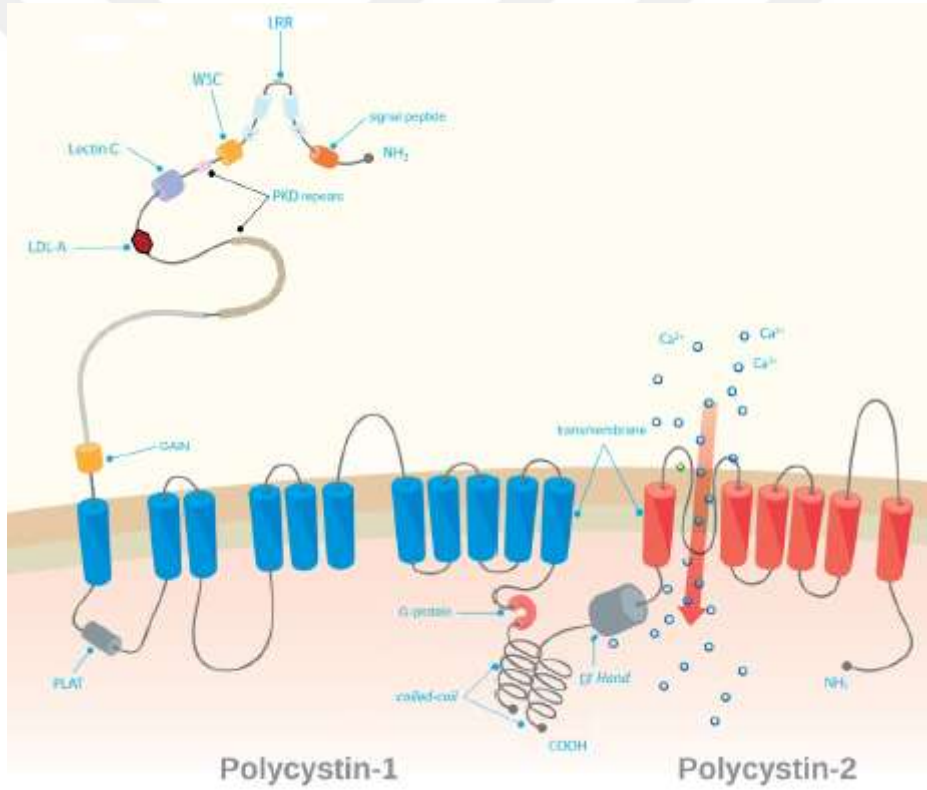
olduğu bilinmektedir (24). Ayrıca, "truncating" mutasyona sahip kişilerde, "non-truncating" mutasyonlulara oranla hastalık şiddetinin daha fazla olduğu görülmüştür (25, 26).

“Polycystic kidney disease 2” mutasyonlu kişilerde PKD1 mutasyonu olanlara göre klinik bulguların başlaması daha geç olmaktadır. Bu durum tanının gecikmesine yol açabilir. Yapılan bir çalışmada, ODPBH’nın SDBH’ı geliştirme ortalama yaşı, PKD1 gen mutasyonu taşıyıcılarında 58,1 yıl, PKD2 gen mutasyonu taşıyıcılarında ise 79,7 yıl olarak bulunmuştur (23). Bu durum, PKD1 gen mutasyonu taşıyıcılığında hastalığın daha şiddetli seyrettiğinin göstergesidir. PKD1 ya da PKD2 gen mutasyonlarından herhangi birini taşıyan bir hastaya kıyasla, her iki gen mutasyonunu birlikte taşıyan kişilerde ise SDBH gelişiminin 20 yıl daha erken olduğu gösterilmiştir. PKD1 ya da PKD2 "komplet penetransı" olan homozigot mutasyonların, embriyonik dönemde ölümcül olduğu bilinmektedir (24). Homozigot mutasyonların "inkomplet penetransı" daha şiddetli hastalık oluştururken, aynı allellerin heterozigot kalıtılması daha hafif şiddetli hastalık oluşturmaktadır (21, 24). PKD1 geninin 5’ ucuna doğru lokalize olan mutasyonların, erken başlangıçlı SDBH ve artmış intrakranial anevrizma rüptür riski ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (27).

**2. "Polycystin 1 ve 2":** “Polycystic kidney disease 1” gen ürünü olan PC1, 4303 aminoasit dizilimine sahip, 485 kilodaltonluk büyük bir plazma membran proteindir (28). Şematik yapısı şekil-1’de (29) görülmektedir. On bir adet transmembran kısmı mevcuttur. Amino ucu taşıyan kısmı ekstrasitoplazmikdir ve bu yapının mekanosensör özellikten sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ekstraselüler kısmın, adheziv protein-protein, hücre-hücre ve/veya hücre-matrix bağlantısını sağladığı ve ayrıca hücre adezyonunda görev alan E-cadherin ve kateninlerle kompleks oluşturduğu düşünülmektedir (30, 31). PC1, "signal transducer and activator of transcription" yolağını aktive ederek hücre döngüsünün durdurulmasını uyarır (32). PC2 ise bu süreç için temel kofaktör görevi görür. Bu yolağın aktivasyonu PC1 ve PC2’deki mutasyonlarla önlenir. Gelişen gen mutasyonları ile hücre döngüsü durdurulamaz hale gelir.

“Polycystic kidney disease 2” nin kodladığı PC2 proteini 1000 aminoasitten daha az sayıda aminoasit ihtiva eden, 110 kilodaltonluk bir plazma membran proteindir (28). Şematik yapısı şekil-1’de (29) görülmektedir. 6 adet transmembran heliksinden oluşur ve non-selektif katyon kanalı olarak görev görür. Özellikle iyonize kalsiyum için yüksek geçirgenliğe sahiptir (29). PC2’nin kalsiyum transportunda görev aldığına inanılmaktadır (33).

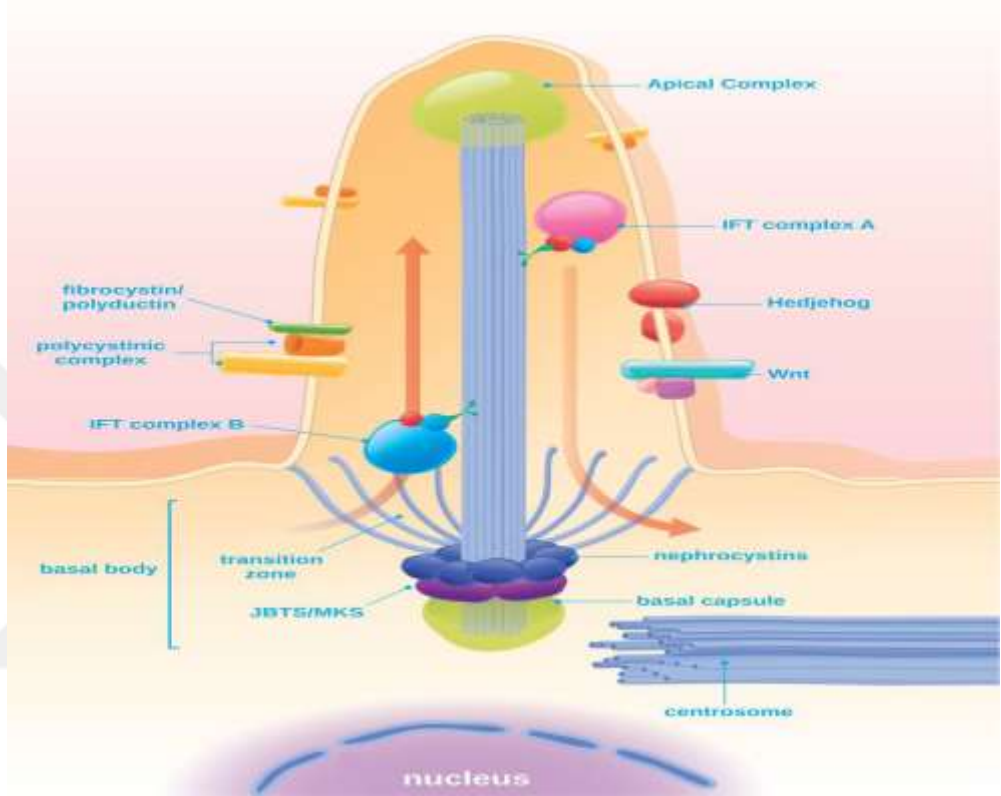
“Polycystin-1” ve PC2 birbirleriyle karboksi terminalleri vasıtasıyla iletişime geçerler. PC2’nin intrasitoplazmik bölgesinin aktive olmasıyla, ekstraselüler sinyalin sitoplazmaya iletimi sağlanır (34). Etkileşim halinde olan bu iki proteinin bilinmeyen ortak bir etki sonucu hastalığa yol açtığı düşünülmektedir.



**Şekil-1:** “Polycystin-1” ve “polycystin-2”nin tubulustaki yapısı

Yapılan hayvan çalışmaları, pek çok renal kistik hastalıkta ve PBH’da kist gelişiminde primer apikal silyaların (PAS) tutulumu üzerinde durulmaktadır. PAS’lar, hücre ve çevresi arasında iletişimi kolaylaştıran hücre sensörü görevi gören organellerdir ve birçok hücrenin yüzeyinde bulunurlar (35). ODPBH, otozomal resesif PBH, nefronofitizis, Meckel sendromu gibi bazı hastalıklardaki ortak PAS

patolojisi ‘silyopati’ kavramını doğurmuştur (36). Silyer bozukluk; düzensiz tubul çapı, kist gelişimine sebep olabilecek anormal hücre bölünmesi ve bozulmuş hücre polaritesi ile ilişkilidir (37). PAS şematik yapısı şekil-2’de (21) görülmektedir.



Şekil-2: Primer apikal silya yapısı

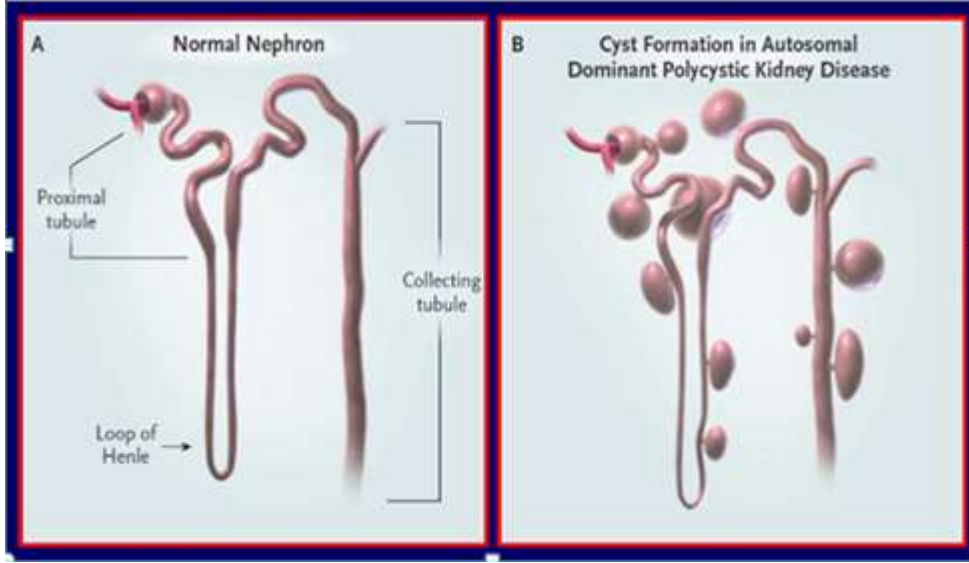
“Polycystin’ler” daha çok plazma membranında bulunmaktadır ancak PAS’larda da PC’lere rastlanmaktadır. ODPBH’na sahip bireylerde, PAS’lar böbrekteki kistik epitelyal hücrelerin çoğunda fazlaca üretilirler. Renal tubuler epitele ek olarak, ODPBH’da kist oluşum bölgeleri olan hepatik safra kanalları ve pankreatik kanallarda da bulunurlar.

**3. Çift-vuruş modeli:** ODPBH, OD kalıtım göstermektedir ancak çoğu kiste hücresel/moleküler seviyede kistogenez mekanizmasının resesif geçişli olduğu görülmüştür (29). Vücudun tüm hücrelerinde, her iki böbrekteki nefronları oluşturan hücrelerin tamamında, aynı mutasyon heterozigot halde doğuştan itibaren mevcuttur.

"Germline" mutasyon tüm hücrelerde bulunmasına rağmen, kist oluşumu tubullerin % 10'undan daha azında oluşur ve kistik dilatasyon fokaldır (28, 33). Bu durumun çift-vuruş modeline uyduğu gösterilmiştir (39). Bu modelde ilk vuruşu "germline" mutasyon oluştururken; ikinci vuruş önceden normal olan allelin somatik mutasyonu ile oluşur. Bu modele göre kist gelişimi için, PKD1 ya da PKD2 allellerinin her ikisinin de fonksiyonel aktivitesinde ciddi azalma ya da iki allelin de inaktivasyonu gerekmektedir (29). Çift-vuruş hipotezi, ODPBH'da aynı mutasyona sahip aile bireylerinde hastalığın şiddetinin ve bulgularının (kist sayısı, ekstrarenal bulgular vb.) değişkenliğini de açıklayabilir.

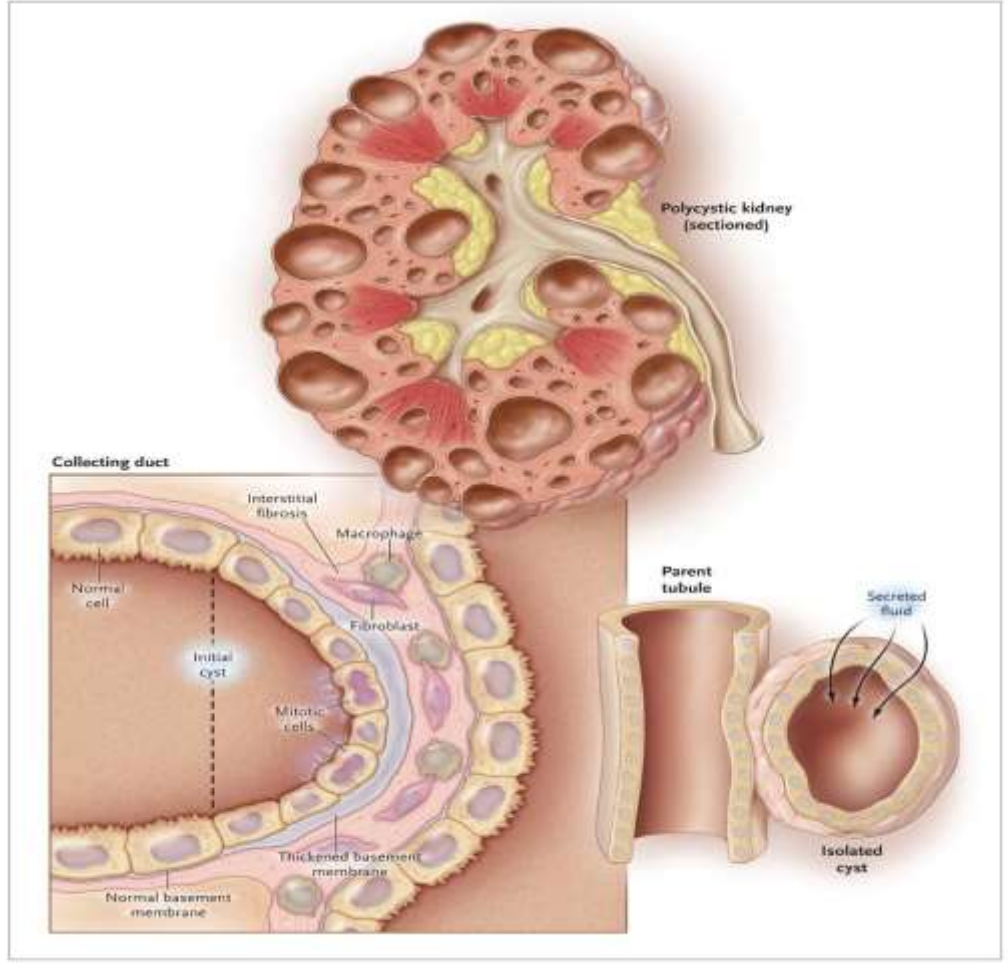
### **Kistogenez**

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında kist oluşum mekanizması net olarak anlaşılabilmiş değildir (39, 40). Renal kistlerin gelişimi intrauterin hayatta başlar. Kistler sıklıkla toplayıcı tubullerden gelişse de, farklı nefron segmentlerinden de köken alabilir. Kist gelişimi şematik olarak şekil-3'te (39) gösterilmiştir. Erken dönemde kist oluşumu, sağlam olan tubulun dilatasyonu ile başlar. Kistler 2-3 mm boyutuna ulaştığında, fonksiyon gören nefronlarla bağlantısı kesilir. Bu aşamada kist epiteli hiperplaziye uğrar ve kist içine sıvı sekresyonu başlar (40). Sürekli büyüyen kistler, böbrek boyutlarında progresif bir artış oluşturur, zaman içinde böbrekte fibrozis artar ve renal fonksiyonlar hızla azalır (41).



**Şekil-3:** Farklı nefron segmentlerinden gelişen kistler

Klonal hücre proliferasyonu, artmış apoptozis, anormal epitelyal hücre fenotipi, ekstraselüler matrix değişimi ve inflamasyonun kist oluşumunda etkili faktörler olduğu gösterilmiştir (40). Kist oluşumunda gerçekleşen patolojik süreç şekil-4'te (42) gösterilmiştir. Tubuler bazal membrandaki zayıflık ve hiperplastik hücrelerden kaynaklanan intratubuler obstrüksiyonun kist gelişimine yol açabileceği düşünülmüş olsa da, bunlar kanıtlanmış bilgiler değildir. Normal renal epitel hücrelerinde görülmeyen ancak hastalığa yol açtığı bilinen genetik defektlerin kist gelişimini doğrudan uyardığı düşünülmektedir (43).



**Şekil-4:** PBH’da kist gelişimindeki patolojik süreç

Klonal hücre büyümesi, kist gelişimi için önemli bir faktördür (29). Artmış sayıdaki transkripsiyon faktörleri hücre proliferasyonunu önemli ölçüde artırır. Özellikle polikistik böbrek epitel hücrelerinin epidermal büyüme faktörlerine karşı aşırı proliferasyon gösterdiği bilinmektedir (44). PBH’da hücre proliferasyonuna ek olarak apoptozis artışı da söz konusudur (45).

İntraselüler kalsiyum, hücrede birçok sinyal yolağında rol alır. Bunlardan bir tanesi de siklik adenozin monofosfat (cAMP) regülasyonudur (46). Düşük intrasitozolik kalsiyum, adenilat siklaz 6’nın aktivasyonuna ve fosfodiesteraz 1 ve 3’ün inhibisyonuna yol açar (47). Bu durum PC1 ve PC2’nin fonksiyonunda bozulmaya sebep olur. Artmış cAMP seviyesi anormal hücre proliferasyonuna yol açar (48). Böylece kist oluşumuna katkıda bulunur.

Bazı PBH kistleri, bazolateral membrana oranla daha çok luminal membranda lokalize olmuş Na-K ATPaz pompasına sahiptir. Bu pompa sayesinde kist içine sodyum ve su sekresyonu gerçekleşir. Kistin etrafında yerleşen epitelyal hücreler ise transport fonksiyonunu sürdürürler (49, 50). Kist içi sodyum konsantrasyonu kistlerin köken aldığı nefron segmentine göre değişmektedir. Yüksek sodyumlu kistler (>75 mEq/L) proksimal tubulden kaynaklanırken, düşük sodyumlu kistler (<60 mEq/L) distal nefron segmentinden kaynaklanmaktadır (51). Benzer şekilde, proksimal tubulden gelişen kistlerin içindeki sıvının potasyum, klorür, hidrojen, kreatinin ve üre konsantrasyonu serumdakine benzerlik gösterir. Distal nefrondan gelişen kistlerdeki sıvının potasyum, hidrojen, kreatinin ve üre konsantrasyonları serumdakinden yüksektir anca klorür konsantrasyonu düşüktür.

### **İnflamasyon ve Oksidatif Stres**

Kronik böbrek hasarına (KBH) progresyon ile subklinik inflamasyon arasında bağlantı olduğu bilinmektedir (52). ODPBH ile inflamasyon arasında böyle bir ilişki olduğunu gösteren veriler yeterli seviyede değildir. Ancak yapılan çeşitli çalışmalarda, ODPBH'lı hastaların sahip olduğu kistlerin içinde interlökin(IL)-1 $\beta$ , IL-2, tümör nekrozis faktör- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlere rastlanmıştır (51, 53, 54). İdrar monosit kemoatraktan protein-1 seviyesinin de ODPBH progresyonu ile korele olduğu gözlenmiştir (54). Menon ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, GFR'si 25-60 ml/dk olan hipertansif ODPBH'na sahip hastalarda; sağlıklı kontrol, GFR>60 ml/dk olan normotansif ODPBH'lı hastalar ve GFR>60 ml/dk olan hipertansif ODPBH'lı hastalara göre C-reaktif protein ve IL-6 seviyeleri anlamlı ölçüde yüksek tespit edilmiştir (55). Koçyiğit ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise, inflamasyon ve endotelial disfonksiyon için iyi bir belirteç olan pentraxin-3'ün ODPBH'da, kan basıncı ya da GFR değişikliği olmadan önce artmış bulunduğu ve pentraxin-3 seviyesinin proteinüri ve ürik asit seviyesi ile korele olduğu gösterilmiştir (56). Bu durum, ODPBH'da erken dönemde bile inflamasyonun var olduğunu ve hastalık progresyonunu önemli ölçüde etkilediğini göstermektedir.

Oksidatif stres, reaktif oksijen radikalleri ve antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin bozulmasıyla oluşur. Hücre ve dokulardaki moleküler hasarın temel nedenlerinden biri olduğu düşünülmektedir. Antioksidan enzimler böbreğin oksidatif strese karşı korunmasında aktif bir rol oynar (5). Oksidatif hasarın, renal hastalıkların progresyonunda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (4).

Kistik renal hastalıklarda azalmış antioksidan enzim üretiminin, böbreği oksidatif hasara karşı açık hale getirdiği ve renal fonksiyon bozukluğuna yol açtığı düşünülmektedir. ODPBH'da oksidatif stresin yarattığı endotelial disfonksiyonun, HT ve KBH gelişimi ile ilişkisi gösterilmiştir. Tersine, HT ilerlemesi de endotelial disfonksiyonu artırmaktadır. Korunmuş GFR'li ODPBH'da bile nitrik oksit sentaz aktivitesinin belirgin olarak azaldığı görülmüştür (57). ODPBH'da görülen bozulmuş silya fonksiyonu da nitrik oksit biyosentezini bozmaktadır (58). Bu veriler ışığında ODPBH patogenezinde hem inflamasyonun hem de oksidatif stresin rol aldığı düşünülebilir.

## **Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığında Klinik Bulgular**

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığına sahip bireyler genellikle erken yaşlarda asemptomatiktirler. Ancak ilerleyen yaşla birlikte semptomların görülme sıklığı artar. En sık rastlanan semptom ve bulgular; ağrı, idrar yolu enfeksiyonu bulguları, hematüri atakları ve HT'dir. Büyümüş renal kistler nedeniyle bu hastalarda zamanla progresif renal yetmezlik gelişir.

### **1. Renal Bulgular**

**a. Renal kistler ve nefromegali:** Renal kistlerin büyümesiyle birlikte, ODPBH'da renal parankim giderek kaybolur ve renal fonksiyonlar bozulur. Normal böbrek mimarisinin kaybolmasıyla iki böbrek arasında asimetri belirginleşir (59). Hastalık progresyonu kişilere göre değişkenlik göstermekle birlikte, beklenen yıllık total renal volüm artışı % 1-10 arasındadır (60). Renal fonksiyonlar kaybolmadan

önce, böbrek boyutları genellikle normal büyüklüğün beş katına ulaşır. Hastaların yaklaşık % 50'si yaşamlarının 4. ve 6. dekatlarında SDBH'na sahip olur.

**b. Hipertansiyon:** ODPBH'da HT çok yaygın görülen, mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde artıran bir komplikasyondur. Hastalık progresyonu sürecinde hastaların % 60-80'inde görülür. Hastaların yaklaşık % 60'ında böbrek fonksiyonları bozulmadan önce HT ortaya çıkar (61). ODPBH'da renal disfonksiyon gelişmeden önce HT görülmesi, SDBH'na gidişte diyagnostik bir belirteç olarak düşünülebilir (56). Yapılan bir çalışmada kreatinin klirensi 90 ml/dk'nın üzerinde olan 65 ODPBH hastasının HT insidansı % 33 olarak bulunmuştur (60).

Kist sayısının fazla olması nedeniyle böbrek boyutları artmış hastalarda HT daha sık görülür. Büyümüş olan kistlerin intrarenal damarlara bası yapması sonucu gelişen iskeminin renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) aktive ettiği düşünülmektedir. Artmış RAAS aktivitesi yalnızca HT'ye yol açmakla kalmaz aynı zamanda kist büyümesini de hızlandırır böylece kısır bir döngü oluşur (62). Anjiyotensin-II'nin proksimal tubulus epitel hücreleri için büyüme faktörü olduğu gösterilmiştir (62). Ayrıca anjiyotensin-II'nin, transforming büyüme faktörü-beta salgılanmasına ve ekstrasellüler matriks birikimine yol açarak, böbrekte fibrozis gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (63). Benzer şekilde endotel disfonksiyonu gelişmesi sonucu nitrik oksit sentezinin azalması, kist ve serumda endotelin-1 seviyesinin artması da HT'den sorumlu tutulan mekanizmalardır (64, 65). HT, renal fonksiyonlarının bozulmasını daha da hızlandırır.

**c. Nefrolitiazis:** ODPBH'ı olan kişilerin yaklaşık % 25'inde böbrek taşları görülür ve bu hastalarda görülen taşların çoğunluğunu ürik asit taşları oluşturur (66). Kistlerin toplayıcı sisteme yaptığı baskı ile gelişen idrar stazı, düşük idrar volumu, düşük idrar sitrat konsantrasyonu, hiperürükozüri ve hiperkalsiürinin taş oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (67, 68). Ayrıca artmış renal volumun nefrolitiazis gelişimi için bir risk faktörü oluşturduğu düşünülmektedir (69). Düşük

idrar pH'nın da ürik asit presipitasyonunu kolaylaştırarak ürik asit taşlarının sıklığını artırdığı bilinmektedir.

Genişlemiş kistler nedeniyle, ultrasonografinin (USG) taşları değerlendirmesi zordur. İntravenöz pyelografi ya da bilgisayarlı tomografi (BT) küçük ya da radyolusen taşları görüntülemek için daha sensitiftir (66).

**d. Hematüri:** ODPBH'nda mikroskopik veya makroskopik, ağrılı ya da ağrısız hematüri sık karşılaşılan bir bulgudur. Böbrek boyutları büyük olan hastalarda hematüri daha sık görülür. ODPBH'nın yaklaşık % 30-50'sinde zaman zaman görülebilir ve genellikle üriner sistem enfeksiyonu ya da ağır egzersiz gibi tetikleyici bir olay sonrası makroskopik hematüri şeklinde gözlenir (70, 71). Tekrarlayıcı hematüri atakları ODPBH'da beklenen bir durum değildir (71).

Rüptüre olup toplayıcı sisteme açılan bir kist hematüriye sebep olabilir ve bu durum genellikle 2-7 gün içinde yatak istirahati, hidrasyon ve analjezik tedavisi gibi konservatif tedavilerle geriler (70, 71). Ancak kist içine kanama daha sık görülür ve bu durumun tipik prezentasyonu hematüriden ziyade ağrıdır (70). Kanama bazen birkaç hafta kadar devam edebilir. Nadir de olsa ciddi kanamalar peruktan arter embolizasyonu ya da nefrektomi gerektirebilir (72). ODPBH'da hematürinin bir diğer sebebi de nefrolitiazistir. Genellikle mikroskopik hematüri şeklinde kendini gösterir.

Uzamış ve tekrarlayıcı hematürilerde ise özellikler renal hücreli karsinom (RCC), prostat kanseri, mesane kanseri ve IgA nefropatisi gibi hastalıklar da akılda tutulmalıdır (73).

**e. Yan ağrısı ve abdominal ağrı:** ODPBH'da ağrıya sebep olan çok sayıda faktör vardır. Ağrı, akut ya da kronik karakterde olabilir. Akut ağrı; renal kist ya da parankim enfeksiyonları, nefrolitiazis ve kist hemorajisine bağlı olabilir. Karaciğer kistleri de aynı sebeplerle ağrı oluşturabilmektedir. Kronik ağrı ise ilerlemiş

hastalıklarda, büyümüş böbrek boyutlarına bağlı olarak böbrek kapsülünün gerilmesi ve kistlerin çevre dokuya baskı yapmasıyla oluşabilir.

**f. Renal hücreli kanser:** RCC, ODPBH'da nadir görülen bir komplikasyondur. ODPBH'da RCC sıklıkla bilateral, multisentrik ve sarkomatoid tiptedir ve genellikle ateşle prezente olur (74). Genel popülasyona göre, ODPBH'da RCC görülme sıklığında artış olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (75, 76). ODPBH'da RCC tanısı koymak genellikle zordur. Ateş, anorexi, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi sistemik bulguları olan hastalarda altta yatan maligniteden şüphelenilmelidir. BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) incelemeleri genellikle maligniteyi kompleks kistten ayırt edebilir (77). Ayırım yapmanın zor olduğu durumlarda ise, perkutan aspirasyon ve sitolojik inceleme de yapılabilir.

**g. Konsantrasyon defektleri:** İdrar konsantrasyon yeteneğinin azalması, ODPBH'da en sık ve en erken görülen bulgulardan biridir. İdrar dilüsyon kapasitesi ise genellikle korunmuştur (78). Altta yatan sebep tam olarak bilinmemekle birlikte, tubuler mimarinin bozulması, principal hücre defektleri ve tubulointerstisyel hasar, suçlanan faktörler arasındadır (79). Su dengesini korumak için arjinin vazopresin seviyesinde kompensatuar bir artış oluşur(80). Ancak, hücrelerin arjinin vazopresine adenilat siklaz cevabında yetersizlik mevcuttur.

Özellikle artmış vazopresin konsantrasyonu, hastalık progresyonunda önemli bir rol oynar. Vazopresin etkisini inhibe eden v2 reseptör antagonistleri ya da vazopresin seviyesini azaltacak artmış sıvı alımı potansiyel tedavi modaliteleri arasındadır.

**h. Proteinüri:** Proteinüri, ODPBH'da genellikle beklenen bir bulgu değildir. 270 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, ortalama günlük idrar protein atılımı 260 mg/gün olarak bulunmuştur ki bunların yalnızca 48'inde günlük proteinüri miktarının 300 mg'ı aştığı görülmüştür (81).

**i. Üriner sistem ve kist enfeksiyonları:** ODPBH'da kist enfeksiyonuna ve üriner sistem enfeksiyonuna sıkça rastlanır. Kist enfeksiyonunun kaynağı genellikle alt üriner sistem enfeksiyonlarıdır. En sık rastlanan patojen bakteriler, *E. Coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* ve *Proteus* türleridir (82)

**j. Son dönem böbrek hasarı:** Hastaların yaklaşık % 25'inde 50 yaşına kadar, yaklaşık yarısında ise 60 yaşına kadar son dönem böbrek hasarı görülmektedir. ODPBH'na sahip kişilerin % 50'den fazlası 60'lı yaşlarda renal replasman tedavisine ihtiyaç duymaktadır (83).

SDBH'na gidişte belirleyici etmenler; genetik faktörler, çevresel faktörler ve aynı ailede bireylerin sahip olduğu değişkenliklerdir. Özellikle sık makroskopik hematüri atağı olanlarda, semptomları nedeniyle erken yaşta tanı alanlarda, 4'ten fazla gebelik geçiren hipertansif kadınlarda ve çok sayıda üriner sistem enfeksiyonu geçirmiş erkeklerde SDBH'na gidişin daha hızlı olduğu görülmüştür (84).

Renal volüm artışıyla böbrek yetmezliğinin korele olması, kistik yapıların sağlam parankime bası yapması ile açıklanmaya çalışılsa da, kist dekompresyonunun böbrek fonksiyonlarını düzeltmediği ve böbrek yetmezliğine gidişi engellemediği gösterilmiştir (85).

## 2. Ekstrarenal Bulgular

**a. Hepatik kistler:** ODPBH'da görülen en sık ekstrarenal bulgulardan biridir. Yaşla birlikte hepatik kistlerin görülme prevalansı artmaktadır. 30 yaşın altındaki hastaların % 10-20'sinde gözlenirken, 60 yaş üstünde bu oran % 50-70'lere yükselir (86, 87).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığına sahip erkek ve kadınlarda polikistik karaciğer gelişme insidansı benzerdir. Kadınlarda masif kist oluşumu daha siktir ve daha erken yaşta görülür, özellikle de birkaç gebelik geçirmiş kadınlarda bu olasılık daha fazladır (86). Bu durumun, kistlerin kadın steroid hormonlarına duyarlılığı ile ilgili olduğu düşünülmüştür.

Hepatik kistlere sahip bireylerin çoğu asemptomatiktir ve hepatik fonksiyonlar korunmuştur. Nadir de olsa bu hastalar ağrıdan yakınabilirler. Bu ağrı kist enfeksiyonu, kist hemorajisi ve nadiren kist rüptürü ya da torsiyonuna bağlı olarak gelişebilir (87). Ayrıca kist sayısı ve hacmi arttıkça, hepatik ven, portal ven, inferior vena kavaya bası, bilyer sistem obstrüksiyonlarına da rastlanabilir.

**b. Pankreatik kistler:** Pankreatik kistler ODPBH'larının % 7-10'unda oluşur (88). Ayrıca pankreas intraduktal papiller musinöz neoplazmının ODPBH ile de ilişkili olduğu görülmüştür (89).

**c. İntrakranial anevrizmalar:** ODPBH'da serebral anevrizma prevalansı genç erişkinlerde % 5 iken, yaşla birlikte bu oran % 20'ye kadar yükselebilir (90, 91). Genel popülasyondan beş kat daha sık görülmektedir. İntrakranial anevrizmalar genellikle asemptomatiktirler. PBH'nın en ciddi komplikasyonu, rupture olmuş serebral anevrizmaya bağlı gelişen subaraknoid ya da intraserebral hemorajidir (90). Ani başlayan şiddetli baş ağrısı, bulantı ve kusma en sık görülen semptomlardır. İntrakraniyal anevrizma ve kanama açısından aile öyküsü olan hastalar daha fazla risk altındadırlar (90, 91). ODPBH'da anevrizma rüptürü genellikle kötü kontrollü hipertansif hastalarda, 50 yaş altı ve büyük anevrizması olan hastalarda daha sık görülür (92). Çapı 5 mm'nin altında olanlarda yıllık rüptür riski % 0.5 iken, 10 mm üzerinde bu risk % 4 civarındadır (76).

Tüm ODPBH'na intrakranial anevrizma taraması önerilmez. Daha önce geçirilmiş anevrizma rüptürü, HT sonucu oluşan hemodinamik instabiliteyle ilişkili geçirilmiş cerrahi, intrakranial anevrizma ya da intrakranial kanama aile öyküsü pozitif olanlarda tarama önerilmektedir; ayrıca yaşanacak bilinç kaybının hastayı ve etrafındakileri tehlikeye sokacağı yüksek riskli bir meslekte çalışan hasta grubunda da rutin tarama önerilmektedir (90, 93, 94). Bu hastalarda tarama için MR ve yüksek çözünürlüklü BT kullanılabilir (91).

İntrakranial anevrizmalar dışında başka organlarda da anevrizma insidansının arttığı bilinmektedir. Disekan aort anevrizması ve koroner arter anevrizması bunlara örnek olarak verilebilir.

**d. Kardiyovaskuler hastalıklar:** ODPBH'da kardiyovaskuler komplikasyonlar mortalite ve morbiditenin önemli bir kısmını oluşturur (95). ODPBH'nda klinik olarak önemi olmayan kapak anomalilerine % 25-30 oranında rastlanmaktadır (96, 97). En sık görülen kapak anomalileri ise mitral kapak prolapsusu ve aortik regurjitasyondur (96, 97). Çoğu hasta asemptomatiktir ancak bazen bu lezyonlar progrese olup kapak replasmanını gerektirecek kadar ciddi boyuta varabilmektedir (96).

Polikistik böbrek hastalığında koroner anevrizma ve koroner arter diseksiyonunun da görülebildiği bilinmektedir. Benzer şekilde perikardiyal efüzyon görülme sıklığı artmıştır. ODPBH'da rutin ekokardiyografik tarama önerilmemektedir. Kardiyak üfürümü, semptom ya da bulguları olan hastalara ekokardiyografi ya da ileri inceleme yapılabilir.

**e. Divertiküller ve herniler:** Diyaliz tedavisi gören ODPBH hastalarının çoğunda kolon divertiküllerine rastlanmaktadır (98). Kolon divertikülleri, SDBH olmayan ODPBH'da nadir olarak gelişir. Bu hastalar abdominal ağrı ve diyare gibi semptomlar ile karşımıza çıkabilirler. ODPBH'da görülen divertiküler hastalığa bağlı kolon perforasyonu insidansı yüksektir (90).

**f. Diğer:** ODPBH'da % 40 oranında seminal vezikül kistleri görülmektedir (99). Bu kistler nadiren infertiliteye yol açabilir. ODPBH'da infertilitenin bir diğer sebebi de defektif sperm motilitesidir (100). Araknoid membran kistleri % 8 hastada görülür ve genelde asemptomatiktir (101).

## Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığında Tarama

Aile öyküsü, fizik muayene, laboratuvar bulguları ODPBH tanısı için yol göstericidir. Pozitif aile öyküsü, hastaların yalnızca %60'ında mevcuttur. Aile bireylerinin USG ile tarandığı çalışmalarda ise, vakaların %90'ında ailede ODPBH tespit edilmiştir.

Ailede hastalık öyküsü bulunanlar, bu hastalıktan şüphelenilmesi gereken klinik bulguları olanlar ve başka amaçla yapılan görüntüleme yöntemlerinde böbrek kisti saptanan hastalar ODPBH açısından değerlendirilmelidir.

Risk altındaki bireylerde taramanın; erken tanı koyma, HT ve renal fonksiyon bozukluğu gelişimini erken dönemde yakalayıp önleme açısından faydası vardır. Kişilerin aile planlaması yapmaları, ekstrarenal komplikasyonların farkında olmaları açısından da risk altındaki bireylerde tarama yarar sağlamaktadır. Ancak semptomlar başlamadan önce tanı konulması kişileri psikolojik açıdan olumsuz yönde de etkileyebilmektedir. Elimizde hastalığa yönelik yüzde yüz etkin bir tedavi olmadığı için, erken teşhis hastada kaygı yaratabilir. Ayrıca ODPBH'na sahip hastaların büyük çoğunluğu yaşamları boyunca hafif şiddette renal fonksiyon bozukluğuna sahip olacak ve hatta asemptomatik olarak kalabileceklerdir.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı tanısı esasen radyolojik görüntülemeye dayanır. Tipik bulgusu ise renal fonksiyonlarda bozulmaya yol açan ve total böbrek volumunu artıran, her iki böbrekte görülen multipl kistlerdir. Tarama için genellikle renal USG kullanılmaktadır. Non-invaziv, ucuz ve efektif bir yöntemdir. Konvansiyonel USG ile  $\geq 1$  cm çaplı kistler tespit edilirken, yüksek rezolusyonlu USG ile 2-3 mm'lik kistler bile görülebilmektedir. USG'nin ODPBH tanısında güvenilirliği yaklaşık % 96 civarındadır. Buna rağmen görüntüleme yöntemleriyle tanıyı tamamen dışlamak mümkün değildir.

Taramada renal USG kullanılmadan önce; yalnızca klinik bulguları olan hastaların değerlendirildiği 1957 yılında yapılan bir çalışmada, ODPBH ortalama tanı yaşı 47,2 yıl olarak tespit edilmiştir (102). Çalışmaya dahil edilen hastaların % 17'sinde abdominal ağrı, % 2'sinde ciddi üremiye hastalar henüz 35 yaşında iken rastlanmıştır (102). 200 hastanın 22 yıllık takip edildiği başka bir çalışmada ise

ortalama HT başlama yaşı, KBH gelişme yaşı ve ölüm yaşı PKD1 gen mutasyonu taşıyıcıları için sırasıyla 46, 50, 63 yıl olarak tespit edilmiştir; bu ortalamalar PKD2 gen mutasyonu taşıyıcıları için ise sırasıyla 51, 68 ve 71 yıl olarak bulunmuştur (103). Bu çalışmalar ODPBH açısından risk altındaki kişilerde, yalnızca fizik muayene ve laboratuvar incelemelerinin ODPBH taramasında yeterli olmadığını, renal görüntülemenin gerekli olduğunu göstermektedir.

40 yaş ve altındaki risk grubundaki kişilerde, normal bir renal USG görüntülemesi ile ODPBH tanısı dışlanamaz. Bu bireylerde, USG'de kist saptanması ancak tanı kriterlerinin karşılanmaması durumunda, kist sayısındaki artış açısından 12 ay sonra USG ile tekrar değerlendirme önerilmektedir ve kişinin klinik durumuna göre 3-5 yıllık aralarla bu takiplere devam edilmelidir (104). Aksine, 40 yaş üstü risk altındaki bireylerde, yaşla ilişkili basit kistlerde artış olabileceği için ODPBH tanısı koyarken temkinli olunmalıdır (104).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı açısından risk altında olan, böbrek donörü olması planlanan kişilere ODPBH taraması için renal BT ya da MR rutin olarak önerilmektedir. MR görüntüleme kistleri saptamada hem BT'den hem de USG'den daha sensitiftir. Özellikle 40 yaş altında olanlarda, negatif USG bulguları varlığında renal MR görüntüleme ve moleküler genetik testler tanıda yardımcı olabilir (104).

### **Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığında Tanı**

İlk olarak 1994 yılında, Ravine ve ark. tarafından ODPBH'nin yaşla ilişkili kist sayısını belirleyen tanı kriterleri oluşturulmuştur (105).

1994 Ravine USG Kriterleri (105)

- <30 yaş, unilateral ya da bilateral en az iki renal kist
- 30-59 yaş arası her böbrekte en az iki kist
- ≥60 yaş her böbrekte en az 4 kist

2009 yılında bu kriterler, riskli kişilerde yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranını azaltmak için Pei ve ark. tarafından revize edilmiştir (106). Günümüzde Pei-

Ravine kriterleri, riskli bireylerde ODPBH tanısı için standart tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır.

**1. Pozitif Aile Öyküsü Varlığında Tanı:** Tanı kriterleri, ailenin genotipinin bilinip bilinmemesine göre değişkenlik göstermektedir. Çünkü iki grup arasında, hastalık şiddeti oldukça farklılık göstermektedir.

**a. Aile genotipi bilinmeyen fakat risk altında olan bireyler:** Aşağıdaki kriterler, konvansiyonel USG kullanımı sonucu tespit edilen kist sayılarına göre oluşturulmuştur (106).

- 15-39 yaş arası unilateral ya da bilateral en az 3 kist varlığı
- 40-59 yaş arası her böbrekte en az 2 kist varlığı
- >60 yaş her böbrekte en az 4 kist varlığı

>40 yaş, USG'de bir kist görülmesi ya da hiç kist görülmemesi durumunda hastalık dışlanabilir. Bu bulguların negatif prediktif değeri % 100'dür. 30-39 yaş arası USG'de hiç kist görülmemesi durumu bizi hastalıktan uzaklaştırmaktadır ancak bu durumun yanlış negatiflik oranı % 2'dir. 30 yaş altında ise USG bulguları, hastalığı dışlamak için yeterli değildir.

**b. "Polycystic kidney disease 1" gen mutasyonuna sahip aile bireyleri:** Bu durumda, PKD1 gen mutasyon analizi yapmak daha kıymetlidir. Genetik test yapılamayan durumlarda ise USG görüntülemesine başvurulabilir. Bu bireylerin USG tanı kriterleri şu şekildedir;

- 15-30 yaş arası unilateral ya da bilateral en az 2 kist
- 30-59 yaş arası her böbrekte en az 2 kist
- >60 yaş her böbrekte en az 4 kist

Bu kriterlerin spesifitesi % 100 olarak bulunmuştur (106, 107). Sensitivitesi ise yaş gruplarına göre değişmektedir (106, 107). 15-30 yaş arası hastalarda sensitivite % 95, >30 yaşta ise sensitivite % 97-100'e varan oranlara

yükselmektedir. >30 yaş hastalarda USG bulgusunun olmaması, hastalığı kesinlikle ekarte ettirir fakat 20'li yaşlarda bu durum bizi % 4 oranında yanıltabilir (107).

**c. “Polycystic kidney disease 2” gen mutasyonuna sahip aile bireyleri:**

Bu hastalarda, bilinen mutasyonun analizini yapmak daha kıymetlidir. Eğer genetik test yapılamıyorsa, tanımlanan USG kriterleri daha az sensitiftir. Bu grupta da, aile genotipi bilinmeyen fakat ODPBH için risk altında olan kişileri tanımlamak için kullanılan kriterler baz alınmaktadır.

**2. Tanıda Diğer Görüntüleme Yöntemleri:** Kontrastlı BT ya da MR görüntüleme USG'ye göre daha sensitiftir. Ancak bu görüntüleme yöntemleriyle 2-3 mm çaplı kistler bile tespit edilebildiği için, USG tanı kriterleri bu yöntemlerde kullanılamaz (108).

Yapılan bir çalışmada MR görüntülemesinde; 16-40 yaş arası bireylerde >10 kist tespit etmenin tanı için yeterli olduğu söylenmiş ancak hastalığa sahip bireylerin çoğunun >20 kiste sahip olduğu gösterilmiştir (109). Yine aynı çalışmada <5 böbrek kisti tespit edilirse hastalığın dışlanabileceği söylenmiştir. >40 yaş bireylerle ilgili bu çalışmada bilgi verilmemiştir.

**Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığında Ayırıcı Tanı**

**1. Multipl Benign Basit Kistler:** Bu kistler genel populasyonda görülen ve yaşla sayısı artabilen benign kistlerdir. ODPBH'dan ayırmak zor olabilir. Basit renal kistler 30 yaş altında sık görülmezler, nadiren multipl ve bilateral olurlar. 30-59 yaş arası her bir böbrekte en az iki basit kist görülmesi ve 60 yaş üzerinde ise her bir böbrekte 4 ya da daha fazla multipl basit kist bulunması oldukça nadirdir (110).

Arada kalınan vakalarda, daha sensitif olan BT ya da MR görüntüleme yöntemlerine başvurabilir. ODPBH'nın ekstrarenal bulgularının, basit renal kistlerde görülmemesi, şüphede kalınan kişilerin ebeveyn ya da diğer aile üyelerinin USG ile taranması tanıya yardımcı olabilir.

**2. Lokalize Renal Kistik Hastalık:** Böbrekte lokalize kistik hastalık nadir görülen bir durumdur. Tek böbrekte çeşitli çaplarda, normal ya da atrofik böbrekten ayrılmış kistler görülür. Bu kistler bilateral ya da progresif değildir (111).

**3. Kazanılmış Renal Kistik Hastalık:** Özellikle hemodiyaliz ya da periton diyaliz tedavisi alan kronik renal yetmezlik hastalarında sıklıkla multipl, bilateral, küçük kistler gelişmektedir. Bu kistlerin boyutları genellikle <0,5 cm'dir. Bu kistleri ODPBH'dan ayırt etmek çoğu zaman kolaydır. Çünkü kazanılmış renal kistik hastalıkta böbrek boyutları küçük ya da normal ve böbrek konturları düzgündür (112).

**4. Medüller Sünger Böbrek:** Medüller sünger böbrek, medüller piramitlerle sınırlandırılmış toplayıcı kanalların dilatasyonu ile karakterize bir hastalıktır. USG bulguları ODPBH'nı taklit etse de BT ya da MR incelemede renal korteksin korunduğu görülür. Nadir de olsa OD kalıtımın görüldüğü vakalar bildirilmiştir (113).

**5. Bilateral Parapelvik Kistler:** Bilateral parapelvik kistler; renal pelvis, kaliksler, infundibulanın yapısını bozabilen ve ODPBH ile karışabilen bir hastalıktır. Korteks ve medullada kistlerin olmayışı bu hastalığı ODPBH'dan ayırır.

**6. Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı:** Toplayıcı kanallarda genişleme ve makrokistik değişikliklerle karakterize, genellikle büyük yaştaki çocuklar ve genç erişkinleri etkileyen, sıklıkla nefrolitiazis, HT ve renal fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği bir hastalıktır. Ekstrarenal bulgu olarak kolanjit, hepatik fibrozis ve portal HT bu hastalıkta çok sık görülmektedir. Aile öyküsünün olmaması ve genetik testler, ODPBH'dan ayrılmasına yardımcı olabilir (114).

**7. Otozomal Dominant Tuberoskleroz Kompleksi:** Multipl renal kistlerle karakterize olabilen bir hastalıktır ancak hastalığa ait diğer tipik özellikler ODPBH'dan ayrımı oldukça kolaylaştırır.

**8. Otozomal Dominant Von Hippel Lindau Hastalığı:** Bu hastalıkta renal kistlere ek olarak retinal hemanjiomlar, böbrek berrak hücreli karsinomu, serebellar

ve spinal hemanjiyoblastomlar, feokromasitoma, endokrin pankreatik tümörler ve epididimal kistadenomlar görülebilir.

**9. Otozomal Dominant Tubulointerstisyel Böbrek Hastalığı:** OD tubulointerstisyel böbrek hastalığında renal kistler kortikomedüller bölgede görülür. Böbrek boyutları normal ya da küçük olabilir. Ayrıca hastalığa hiperürisemi ve gut eşlik edebilmektedir.

**10. Otozomal Dominant Hepatosit Nükleer Faktör-1B Nefropatisi:** OD hepatosit nükleer faktör-1B nefropatisi, çeşitli renal yapısal anomalilerle (renal kistler, unilateral/bilateral renal agenezi), tubuler tranport bozuklukları, genital sistem anomalileri, ekzokrin pankreas yetmezliği gibi ekstrarenal bulgularla karakterize yüksek fenotipik heterojeniteye sahip bir hastalıktır. Renal kistler, hastaların % 60-80'inde görülmektedir.

**11. Otozomal Dominant Polikistik Karaciğer Hastalığı:** OD polikistik karaciğer hastalığını ODPBH'dan ayırt etmek genellikle kolaydır çünkü bu hastalıkta renal kist ya görülmez ya da az sayıda görülür. Ancak bazı durumlarda iki hastalığı birbirinden ayırmak zor olabilir. Bu durumlarda aile öyküsü ve genetik analiz tanıya yardımcı olabilir.

**12. X'e Bağlı Dominant Orofasyodijital Sendrom Tip-1:** Bu hastalıkta görülen oral, fasyal ve dijital anomaliler ODPBH'dan ayrımı kolaylaştırır. Etkilenmiş erkek hastalar, prenatal dönemde kaybedilir.

### **Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığında Tedavi**

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında tedavi hedefi; kist gelişimini, büyümesini yavaşlatmak ve SDBH'na gidişi azaltmaktır. ODPBH'nın progresyonunu tamamen durduracak hiçbir tedavi modeli keşfedilmemiştir. Kan basıncı kontrolü, tuzdan kısıtlı diyet, günde 2-3 litre kadar sıvı tüketimi, sigara ve nefrotoksik ajanlardan kaçınmak, ağrı kontrolü ve enfeksiyonların tedavisi genel öneriler arasındadır.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı ağrı tedavisinde ilk seçilecek analjezik asetaminofendir. Özellikle böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilecek

nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardan uzak durulmalıdır. Kronik ağrı durumunda ise kist dekompresyonu denenebilir.

Hipertansiyon, ODPBH hastalık sürecinde hastaların yaklaşık % 60-80'inde görülebilen bir komplikasyondur. Hipertansif ODPBH hastalarının, SDBH'na gidişi daha hızlı olmaktadır. HT'nin efektif tedavi edilmesi, renal hastalık progresyonunu, mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltmaktadır.

Artmış RAAS aktivitesi ve ekstraselüler volüm artışı ODPBH patogeneğinde önemli birer faktördür. Bu nedenle anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri ya da anjiotensin II reseptör blokörleri (ARB) HT tedavisinde kullanılabilir en iyi tedavi rejimleridir (9). Eğer kontraendikasyon yoksa ACE inhibitörleri başlangıç antihipertansif tedavisi olarak seçilmelidir (14). ACE inhibitörlerinin kullanımı hem HT'yi kontrol altına alır hem de kötü prognostik faktör olarak sayılan sol ventrikül hipertrofisinde gerileme sağlar. Hastalar genellikle bu ajana olumlu yanıt verirler. Ancak bu ajanların diğer antihipertansiflere üstünlüğünü gösteren yeterli sayı ve kalitede randomize çalışma mevcut değildir (115). ARB'lerin de ODPBH antihipertansif tedavide oldukça etkili olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda ACE inhibitörü (lisinopril) ve ARB (telmisartan) birlikte kullanımının yalnızca ACE inhibitörü kullanımına üstünlüğü gösterilememiştir (116, 117).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında kan basıncının 140/90 mmHg'nin altında olması istenir (118) ancak 1000'den fazla ODPBH hastasının 5,5 yıl süre ile izlendiği HALT-PKD çalışmasında daha sıkı kan basıncı hedefleri belirlenmiştir. GFR'si 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> 'nin üzerinde olan bireylerde kan basıncı hedefi 110/70 mmHg; evre 3 KBH'da 120/80 mmHg olarak önerilmiştir (119).

Artmış sıvı tüketimi, ODPBH'da plazma vasopresin seviyesini baskılayarak kist büyümesini inhibe eder (119). Aynı zamanda günde  $\geq 3$  litre sıvı tüketimi idrar osmolalitesini ve serum antidiüretik hormon ve cAMP seviyesini de baskılayabilir.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında "mammalian target of rapamycin" (mTOR) inhibitörleri, somatostatin analogları, statinler ve vasopresin V2 reseptör antagonistlerinin kullanılabilirliği ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır (120). mTOR, protein kinaz yolu ile hücre büyümesi ve çoğalmasını düzenler. mTOR sinyal yolağının ODPBH'da hastalık progresyonu üzerine etkili olduğu bilinmektedir (121). Yapılan çalışmalarda, mTOR inhibitörlerinin kullanımıyla total

böbrek volumunun azaldığı görülmüş ancak renal fonksiyonların iyileştiği gösterilememiştir (122, 123). Yapılan retrospektif bir çalışmada, renal transplantlı sirolimus kullanan ODPBH hastalarında karaciğer ve böbrek volumunun azaldığı gösterilmiştir (124). Ancak yapılan 2 farklı randomize çalışmada mTOR inhibitörü kullanımının kist büyümesi ve renal klerens fonksiyonu üzerine faydası tespit edilememiştir (122, 123). 431 ODPBH hastasının dahil edildiği başka bir çalışmada, everolimus kullanımı olan hastalar plasebo grubu ile karşılaştırılmış; total böbrek volüm artışı everolimus kullanan grupta plaseboya oranla daha düşük bulunmasına rağmen, ortalama GFR azalması her iki grupta benzer bulunmuştur (123). Fakat albümin-kreatinin oranı plasebo grubunda stabil seyrederken, everolimus grubunda artmış olarak tespit edilmiştir (123).

Somatostatinin böbrek ve karaciğer kistlerinde sıvı birikimini azalttığı düşünülmektedir (125). cAMP üretimini inhibe eden somatostatin analoglarının kullanıldığı çalışmalarda, tedavinin birinci yılında ODPBH hastalarının total böbrek volumunun azaldığı görülse de, 3 yıllık izlem sonucunda kontrol grubuyla aralarında fark saptanmamıştır (125). Ancak hepatik kistler nedeniyle artan karaciğer volumunun somatostatin tedavisiyle azaldığı tespit edilmiştir (126).

Statinlerin ODPBH hastalarında, renal kan akımı ve endotelial fonksiyon üzerine faydalı etkileri olduğu bilinmektedir ancak bu hastalarda SDBH'a gidişi engellediğini gösteren veri mevcut değildir (127). Yapılan bir çalışmada pravastatin kullanımının ODPBH'da total böbrek volumunu azalttığı gösterilmiştir (128).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında dolaşan arginin vasopresin miktarı artmıştır. Vasopresin V2 reseptör antagonisti olan tolvaptan, ODPBH hastalarında hastalık progresyonunu yavaşlattığı gösterilen ilk farmakolojik ajandır (129). Yapılan çalışmalarda artmış intraselüler cAMP seviyesinin PBH patogenezinde önemli bir rol oynadığı göstermiştir (130). Tolvaptan, antidiüretik hormon bağımlı cAMP üretimini inhibe eder ve kist büyümesini yavaşlatır (130). Yapılan bir çalışmada tolvaptan kullanımının, yıllık total böbrek hacim artışını % 5,5'ten %2,8'e ve yıllık GFR kaybını -3,70 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'den -2,72 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'ye düşürdüğü gösterilmiştir (129).

Amilorid kullanımı ve kafein tüketiminin sınırlandırılmasının, hayvan çalışmalarında kist büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir ancak bu etki ODPBH insan çalışmalarında gösterilememiştir (50).

Metilprednizolon, idrar alkalinizasyonu, taxol, lovastatin, epidermal büyüme faktör reseptör tirozin kinaz inhibitörleri, peroksizom proliferatör reseptör agonistleri, siklin bağımlı kinaz inhibitörleri ve mitojenle aktive olan protein kinaz inhibitörü çalışmaları halen devam etmektedir (43, 74, 131-138).

Renal fonksiyonların zamanla bozulması ve son dönem böbrek hasarı gelişmesi durumunda hastalarda renal replasman tedavisi düşünülebilir. Genellikle karın içinde artmış boyutlara ulaşan böbrek kistleri nedeniyle hastalar periton diyalizi için uygun aday olmayabilirler. Hemodiyaliz ve renal transplantasyon bu hastalarda daha çok tercih edilir.

### **Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığının Seyri**

Hastaların çoğunda renal fonksiyonlar 4. dekada kadar normal seyretmektedir. Hastalığa sahip kişilerin etkilenmemiş renal tubullerindeki kompanseuar hiperfiltrasyon, GFR'nin uzun bir süre normal aralıkta sürdürülmesini sağlar. PDK1 genine sahip olmak, 35 yaşından önce HT gelişmesi, sol ventrikül kitlesinde artış, hematüri atakları olması, renal volüm artışı, böbrek yetmezliğinin erken gelişmesi, hiperlipidemi, düşük HDL düzeyi, etkilenmemiş olan ebeveynde 60 yaşından önce ortaya çıkan HT, erkeklerde üriner sistem enfeksiyonu, azalmış renal kan akımı kötü prognostik faktörler arasında sayılmaktadır (139).

### **TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE**

Dış orbitallerinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron içeren reaktif atom ve moleküllere serbest radikaller denir. Kararsız yapılarından dolayı, karşılaştıkları atom ve moleküllerle kolayca etkileşime girerler ve onları da kararsız hale getirirler. Serbest radikallerin aktif oksijen türevlerine oksidanlar ismi verilir. Serbest oksijen radikalleri ve reaktif oksijen türleri (süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri vb.); hücrel metabolizma, iyonize radyasyon, sigara dumanı, katkılı gıda maddeleri gibi çevresel sebeplere bağlı olarak sürekli üretilmektedirler (140).

Serbest oksijen radikallerinin, hücre büyümesi, farklılaşması ve programlı hücre ölümü gibi önemli hücresel fonksiyonlarda ikincil mesajcı olarak fonksiyon gördüğü düşünülmektedir (141). Bu nedenle metabolizmada oksido-reduksiyon reaksiyonlarının ürünleri olan serbest oksijen radikallerinin oluşması patolojik bir olay olarak değerlendirilmemelidir. Ancak aşırı miktarda üretildiklerinde ya da antioksidan savunma mekanizması yetersiz kaldığında, özellikle içerdikleri paylaşılmamış elektronlar nedeniyle karbonhidrat, lipid, protein ve nükleik asitler gibi moleküllerle etkileşime girerek önemli hasarlara yol açabilirler.

Serbest radikallerin ve peroksidlerin üretimi ve detoksifikasyonu arasındaki denge bozulduğunda oksidatif hasar oluşmaya başlar ve oksidatif stresin kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi çeşitli hastalıkların patogenezinde rol aldığı bilinmektedir (2, 3).

Serbest radikallerin bazı zararlı etkileri şu şekilde sıralanabilir;

- DNA hasarı,
- Nükleotid yapısındaki koenzimlerin yıkılması,
- Thiollere bağımlı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulması ile birlikte thiol/disülfid oranının değişmesi,
- Lipid peroksidasyonu ile zar yapısının bozulması,
- Membran proteinlerinin hasarı, taşıma sisteminin bozulması,
- Enzim aktivitelerinde bozulmalar, elastin ve kollojen gibi proteinlerdeki oksido-reduksiyon metabolizmasının bozulması (142).

Fizyolojik koşullarda organizma, endojen ya da eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller sonucu gelişen oksidatif stres ile mücadele etmek için karmaşık bir antioksidan sisteme sahiptir. Antioksidanlar, düşük derişimlerde organik moleküllerin serbest radikaller tarafından oksidasyonunu erteleyen ya da engelleyen bileşiklerdir (143). Antioksidan sistem enzimatik ve non-enzimatik komponentler içermektedir (143). Antioksidan enzimlerin başlıcaları; süperoksit dismutaz, miyeloperoksidaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon reduktazdır (144). Ayrıca genetik, çevresel ve nutrisyonel çeşitli faktörler de, prooksidan-antioksidan dengesini sağlamada görev alır.

Antioksidan-oksidan etkileşimi 4 farklı mekanizma ile gerçekleşir (145):

- Temizleme etkisi: Oksidan maddeler, enzimler tarafından zayıf bir moleküle çevrilir.
- Baskılama etkisi: Oksidantlara bir hidrojen aktararak, oksidan madde etkisizleştirilir. Vitaminlerin ve flavonoidlerin bu şekilde etki ettiği düşünülmektedir.
- Onarıcı etki: Oksidatif hasar gören DNA moleküllerini onaran enzimler bu duruma örnek verilebilir.
- Zincir koparma etkisi: Seruloplazmin, hemoglobin ve E vitamini gibi moleküller tarafından oksidanların bağlanması ve fonksiyonlarının engellenmesi şeklinde görülür.

Serbest oksijen radikalleri ile antioksidan sistem arasındaki dengeyi değerlendirmek için kullanılan en iyi yöntemlerden biri total antioksidan kapasite (TAK) ölçümüdür. Serum total antioksidan durumunu, kişinin antioksidan konsantrasyonu ve bunların sinerjistik etkisi belirler. Serum ya da vücut sıvılarında bulunan antioksidan maddeler laboratuvar şartlarında tek tek ölçülebilir. Ancak bu pahalı, zaman alıcı ve karmaşık bir yöntemdir (146). Ayrıca plazmada bulunan tüm antioksidanlar etkileşim halindedirler ve bu etkileşim sayesinde, tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşturabilmektedirler. Bunun yanında, bir antioksidandaki azalma diğerindeki artış ile kompanse edilebilmektedir. TAK, henüz keşfedilmemiş antioksidanlar da dahil olmak üzere, enzimatik ya da enzimatik olmayan tüm antioksidan maddelerin toplam aktivitesini gösterir ve daha güvenilir bir sonuç sağlar (146). Ancak enzimler, sinyal molekülleri, membran komponentleri vb. birçok faktör antioksidan savunma ağını etkileyebildiğinden, bu büyük savunma ağının tek bir TAK ölçümü ile yüzde yüz doğrulukla değerlendirmenin mümkün olmadığı unutulmalıdır (147).

Literatürde TAK'ın ölçülmesi amacıyla sıklıkla kullanılan yöntemler, elektron transferi (ET) veya hidrojen atomu transferi esaslı tayinler olarak iki sınıfta toplanabilir. ET esaslı spektrofotometrik yöntemler, indirgenmiş renge dönüştüren kromojenik bir yükseltgenin renk şiddetinin ölçülmesi esasına dayanır. Renk şiddetindeki değişim, örnekteki antioksidanın miktarı ile doğru orantılıdır. ET esaslı yöntemlere örnek olarak, ferrisiyanür, "ferric ion reducing antioxidant power assay"

(FRAP), "cupric ion reducing antioxidant capacity" (CUPRAC) ve "ceric ion reducing antioxidant capacity" (CERAC) yöntemleri verilebilir. FRAP yöntemi ilk olarak Benzie ve ark.(148) tarafından 1996 yılında geliştirilmiştir.

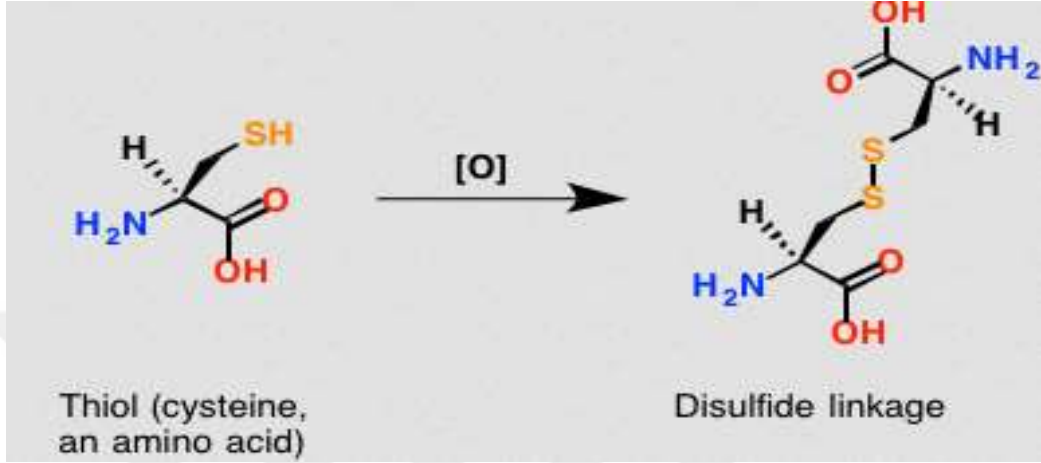
### **THİOL-DİSÜLFİD HOMEOSTAZI**

Proteinlerdeki sülfür içeren aminoasitlerin (sistein, metyonin vb.) thiol grupları, reaktif oksijen türevlerinin primer hedefidir. Thioller, sulfidril (-SH) grubu içeren, sitozol ve mitokondride bulunan organik bileşiklerdir (149). Cıvayı (mercury) bağlamalarından dolayı merkaptanlar olarak da isimlendirilirler. Sulfidril grupları karbon atomuna bağlanmış hidrojen ve sülfür atomundan oluşmaktadır (149). Plazma thiol havuzunu temel olarak albumin ve diğer protein thiollerini oluşturur(150). Sistein, sisteinilglisin, glutatyon, homosistein ve  $\gamma$ -glutamilsistein gibi düşük moleküler ağırlıklı thioller de bu havuza katkıda bulunur (150). Sülfidler, eterlerin kükürt analoglarıdır. Disülfidler ise bitişik, çift kükürt atomu içeren yapılardır.

Dinamik thiol-disülfid dengesi; hücre sinyal mekanizmaları, enzimatik aktiviteler, transkripsiyon faktörlerinin fonksiyonelliği, antioksidan koruma, detoksifikasyon, sinyal iletimi ve apoptozis gibi önemli rollerde görev alır (151). Anormal thiol-disülfid homeostazı diyabetes mellitus (DM) (152), kardiyovasküler hastalıklar (153), kanser (154), romatoid artrit (155), KBH (156), kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS) (157), karaciğer hastalıkları (158) gibi çeşitli hastalıkların patogenezinde gösterilmiştir. Etyopatogenezinde anormal thiol-disülfid homeostazı tespit edilen hastalıklar zamanla belki de kontrol altına alınabilir, hatta önlenabilir.

Thioller, total antioksidan seviyesinde önemli bir kısmı oluşturmakla birlikte reaktif oksijen radikallerine karşı savunmada da önemli bir rol oynarlar (159). Karşılaştıkları oksidan ajanlarla oksidasyon reaksiyonuna girerek disülfid bağlarını oluştururlar (Şekil-5). Bu bağlar kovalent bağlardır ve SS-bağları ya da disülfid köprüleri olarak anılırlar. Artmış oksidatif stres durumlarında proteinlerin aktif bölgelerindeki sistein rezidüleri, reaktif oksijen radikallerini detoksifiye eder ve oksitlenmiş protein thiollerini azaltır (160). Oksidatif stres süresince, thiol-disülfid birikimi oluşur. Artmış disülfid seviyeleri artmış oksidatif stresle ilişkilidir (161). Oluşan disülfid bağları yeniden thiol gruplarına indirgenebilir ve böylece thiol-

disülfid homeostazı devam ettirilir (162). Thiol-disülfid homeostazı irreverzibl oksidasyondan ve hücre kaybından korumada önemli bir fonksiyona sahiptir. Yapılan son çalışmalarda, thiol/disülfid oranının da yeni bir oksidatif stres belirteçleri olduğu gösterilmiştir (162).



**Şekil-5:** Thiolün-disülfid oksidasyonunun şematik görünümü

Thiol-disülfid dengesi yaşamsal bir öneme sahiptir. 1979’da Ellman tarafından geliştirilen bir yöntemle bu çift taraflı dengenin yalnızca tek tarafı ölçülebilirken, Erel ve Neşelioğlu’nun 2014 yılında geliştirdiği yeni yöntemle her iki değişken düzeyi de ayrı ayrı ve toplamsal olarak ölçülebilmektedir. Geliştirilen bu güvenilir, basit ve sensitif yeni yöntem sayesinde, nativ thiol [-SH], dinamik disülfid [-S-S-], toplam thiol [(-SH)+(-S-S-)] ve dinamik thiol “-SH/-S-S-” homeostazının değerlendirilmesi fırsatı bulunmuştur (7).

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu 02.11.2016 tarih ve 2011-KAEK-25 2016/19-06 nolu kararı ile Kasım 2016- Şubat 2017 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Çalışma grubu, hastanemiz Nefroloji ve İç Hastalıkları polikliniklerinde polikistik böbrek hastalığı tanısı ile takipli hastalar tarafından seçildi. 34 ODPBH hastası alındı. 30 sağlıklı gönüllü de kontrol grubu olarak çalışmamıza dahil edildi. Tüm gönüllülerden aydınlatılmış onam belgesi alındı.

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 20-65 yaş arası erkek ve kadın,
- Çalışma grubu için, Pei-Ravine kriterlerine göre PKB tespit edilmiş olan,
- Bilinen koroner arter hastalığı, malignitesi, karaciğer sirozu, inflamatuvar hastalığı (romatoid artrit vb.) olmayan,
- Sigara içmeyen,
- Antioksidan etkili ilaç, lipid düşürücü ilaç ve vitamin desteği kullanmayan,
- Genel durumu iyi, oryante, koopere olan ve herhangi bir iletişim problemi bulunmayanlar.

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 20 yaşından küçük ve 65 yaşından büyük olanlar,
- Aktif enfeksiyonu, akut renal hasarı bulunanlar,
- Tip 1 ve tip 2 DM tanısı olanlar,
- Gebelik ve laktasyon dönemindeki kadınlar,
- İletişim kurulamayacak ve onamı alınamayacak olanlar,
- Sigara içenler,
- Bilinen koroner arter hastalığı, malignitesi, karaciğer sirozu, inflamatuvar hastalığı olanlar.

Çalışmadan Çıkarılma Nedenleri

- Gönüllünün çalışmadan çıkma talebi

Çalışmaya katılan tüm gönüllülerin sistemik muayeneleri yapıldıktan sonra vücut ağırlıkları, boyları, bel çevresi ve kan basınçları ölçüldü. Vücut ağırlık ölçümleri klasik baskül kullanılarak, bel çevresi ölçümleri ise elastik olmayan bir mezura yardımı ile yapıldı. Bel çevresi, arkus kostaryum ile prosesus spina iliaca anterior süperior arasındaki en dar çaptan ölçüldü. Kan basıncı, hasta oturur pozisyonda iken, sfigmomanometre ile brakial arterden ölçüldü. Beden kitle indeksi (BKİ), kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı.

Gönüllülerden 8 saat açlık sonrası kuru tüpe 5 ml tam kan örneği alınarak, 20 dakika bekletilip 1500 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra plazma ve serumları ayrıştırıldı. Ayrılan serum örnekleri -80°C de saklandı. Parametreler (glukoz, ürik asit, kan üre azotu [BUN], kreatinin vb.) hastanemiz biyokimya laboratuvarında "Olimpus AU 2700" cihazında Beckmann Coulter kitleri kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü. Kreatinin klerensi, MDRD (modification of diet in renal disease) formülü kullanılarak ( $175 \times \text{Standard serum kreatinin}^{-1,154} \times \text{yaş}^{-0,203} \times 0,742$  [kadın ise]) hesaplandı (163).

Plazma thiol-disülfid homeostazı tayini, Erel ve Neşelioğlu'nun (7) tanımladığı yönteme göre yapıldı. Yöntemde dinamik disülfid bağları (-S-S) sodyum borohidrid (NaBH<sub>4</sub>) ile fonksiyonel thiol gruplarına (-SH) indirgenmektedir. Kullanılmayan NaBH<sub>4</sub> formaldehid ile uzaklaştırılır. Total thiol miktarı, modifiye Elmann reaktifi ile oluşturduğu kromojen bileşiğin 415 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile hesaplanır. Nativ thiol değerinin total thiolden çıkartılıp, sonucun ikiye bölünmesi ile disülfid değeri bulunur.

Çalışmamızda serumların TAK'ı, FRAP yönteminin mikroeliza plaklarına uyarlanmış şekli ile ölçüldü (164). FRAP tayini, elektron transfer reaksiyonlarının avantajlarına sahip, görece basit ve ucuz bir yöntemdir. Burada yükseltgen, bir demir (Fe) (III) kompleks tuzu olan (FeIII - TPTZ)<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub> (TPTZ: 2,4,6-tripiridil-s-triazin)'dir. Bileşikteki demir serumdaki antioksidanlar tarafından ferröz şekle (FeII-TPTZ) dönerken, maksimum aborbansı 593 nm de olan koyu mavi renk oluşturur. Çalışmamızda oluşan aborbans "Readwell Touch Elisa plate analyzer"

(Robonik PVT Ltd. Mumbai, India) cihazında ölçüldü. 250-2000 mmol/L aralığında FeII (FeSO<sub>4</sub>X7H<sub>2</sub>O) standartları, serum FRAP miktarını hesaplamada kullanıldı.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bütün istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 21 paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı "*Kolmogorov-Smirnov*" ve "*Shapiro-Wilk*" testleri ile test edildi. Normal dağılıma uyan veriler ortalama±standart sapma, diğer veriler ise medyan değer olarak gösterildi. Üç grup arasındaki farkları karşılaştırmak için "*Kruskal-Wallis*" ve "*Mann-Whitney U*" testleri kullanıldı. Parametrik olmayan dağılımlara sahip veriler için "*Spearman*" testi kullanıldı. 0,05'ten küçük p-değeri % 95 güven aralığı ile istatistiksel anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 34'ü polikistik böbrek hastası, 30'u sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 64 kişi alındı. Yaş ortalaması hasta grubunda 46 yıl, kontrol grubunda 41 yıl idi. Hasta grubunun ortalama hastalık süresi  $6,7\pm 3,8$  yıl idi. Çalışmaya alınan gönüllülerin demografik ve laboratuvar özellikleri tablo-1'de özetlenmiştir.

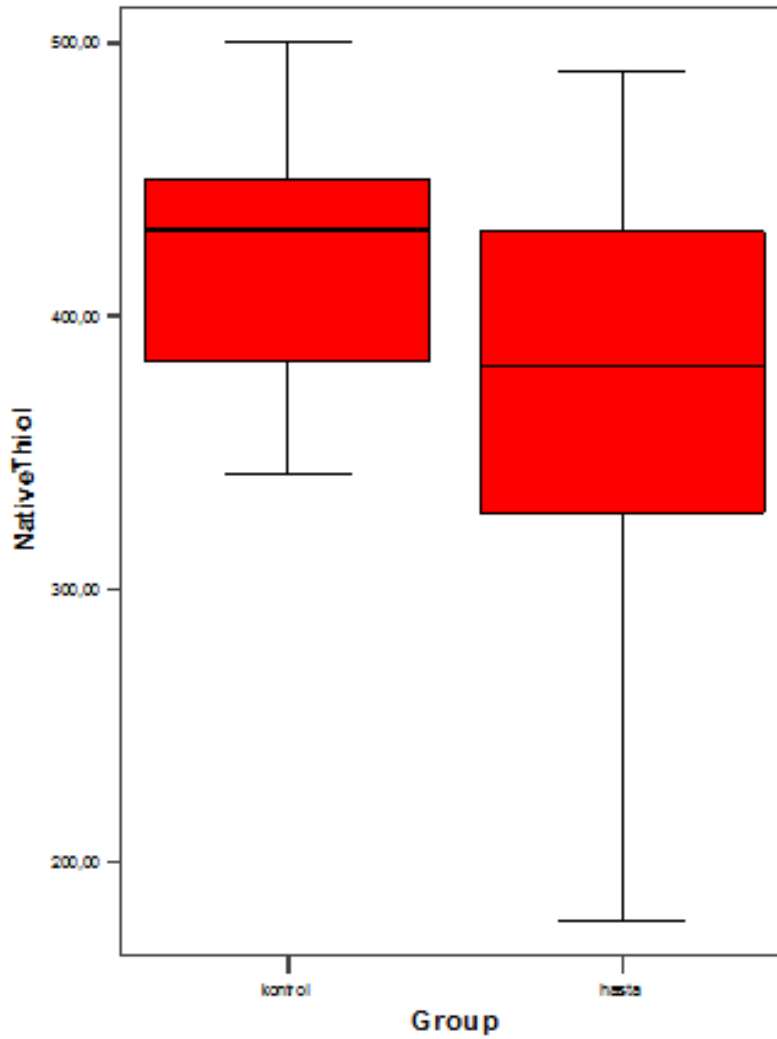
Hasta grubunun sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, BUN, kreatinin, açlık kan glukozu değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p=0,028$ ,  $p=0,007$ ,  $p=0,027$ ). GFR, hemoglobin, lenfosit değerleri hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla  $p=0,002$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,03$ ). Hasta ve kontrol grupları arasında BKİ, bel çevresi, total kolesterol, trigliserit, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, lökosit, nötrofil, total protein, albumin değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,392$ ,  $p=0,589$ ,  $p=0,931$ ,  $p=0,253$ ,  $p=0,317$ ,  $p=0,544$ ,  $p=0,275$ ,  $p=0,820$ ,  $p=0,343$ ,  $p=0,788$ ,  $p=0,323$ ,  $p=0,101$ ) (Tablo-1).

**Tablo-1: Çalışmaya Katılan Gönüllülerin Demografik ve Laboratuvar Özellikleri**

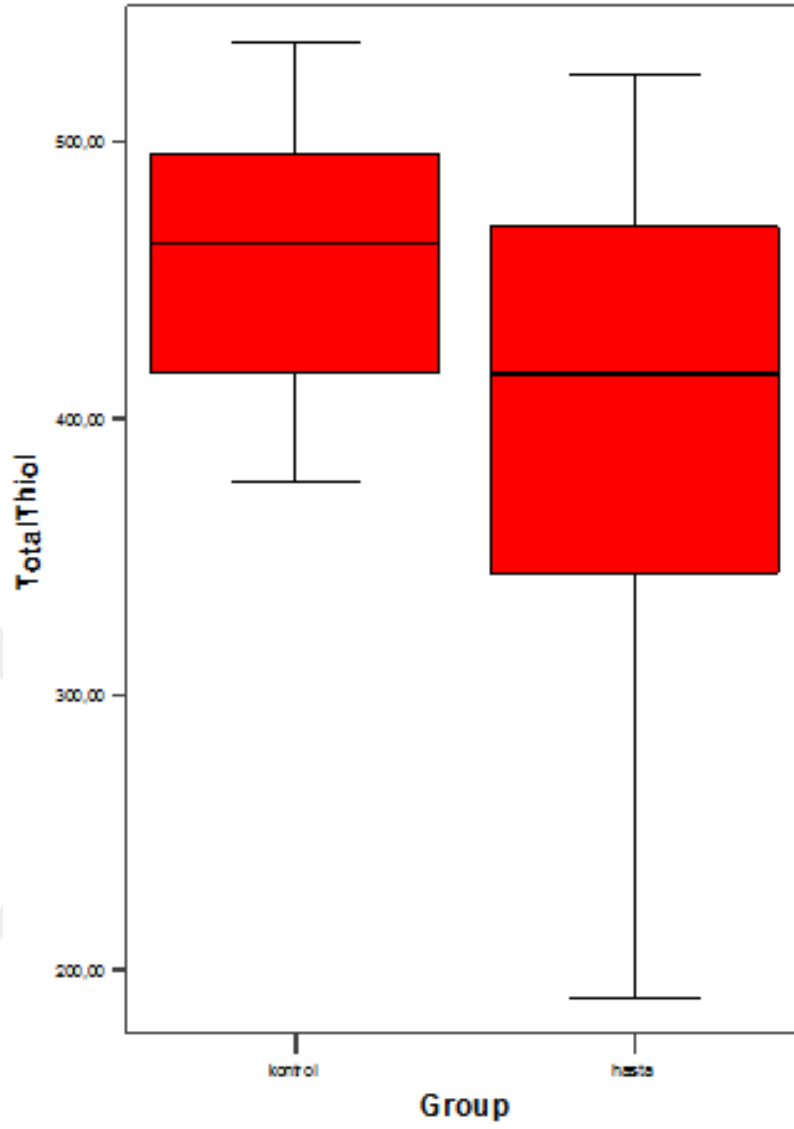
Değişken	Kontrol grubu	Hasta grubu	P
Hasta Sayısı (n)	30	34	
Yaş (yıl)	41 (13)	46 (13)	AD
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	10/20	11/23	
Hastalık Süresi (yıl)	-	6,7±3,8	
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27±5	28±5	AD
Bel Çevresi (cm)	87,9 ±11,8	89,7±15,1	AD
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	120 (30)	130 (20)	<0,01
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	70 (10)	80 (16)	<0,01
BUN (mg/dL)	13,5 (5,9)	14,8 (14,2)	0,028
Kreatinin (mg/dL)	0,8 (0,2)	1,0 (0,7)	0,007
GFR (ml/dk/1,73m <sup>2</sup> )	84±13	55±29	0,002
Açlık Kan Glukozu (mg/dl)	90±8	96±12	0,027
Total Kolesterol (mg/dl)	215±54	216±42	AD
Trigliserit (mg/dL)	117 (91)	123 (100)	AD
HDL Kolesterol (mg/dl)	52±12	56±17	AD
LDL Kolesterol (mg/dl)	138±43	132±37	AD
Hemglobin (g/dl)	14,0±1,3	12,6±1,8	0,001
Lökosit (/ml)	7150 (2050)	6900 (2000)	AD
Nötrofil (/ml)	4122±1292	4051±1192	AD
Total protein (g/L)	7.4 (0,7)	7,3 (0,3)	AD
Albumin (g/dl)	4,6 (0,3)	4,5 (0,5)	AD
FRAP	853 (169)	920 (238)	AD
Total Thiol (µmol/L)	458±45	404±82	0,002
Nativ Thiol (µmol/L)	422±41	371±78	0,002
Disülfid (µmol/L)	17,9±6,6	16,5±6,7	AD
Disülfid/Nativ Thiol (%) (İndex-1)	4,0 (2,1)	4,0 (2,0)	AD
Disülfid/Total Thiol (%) (İndex-2)	3,8 (1,7)	4,1 (1,7)	AD
Nativ Thiol/Total Thiol Oranı (İndex-3)	92,2 (3,5)	91,6 (3,4)	AD

Veriler ortalama±standart sapma ve medyan (minimum, maksimum) değer olarak verilmiştir. BKİ: Beden kitle indeksi, BUN: Kan üre azotu, GFR: Glomeruler filtrasyon hızı, FRAP: Ferric ion reducing antioxidant power assay AD: Anlamli değil

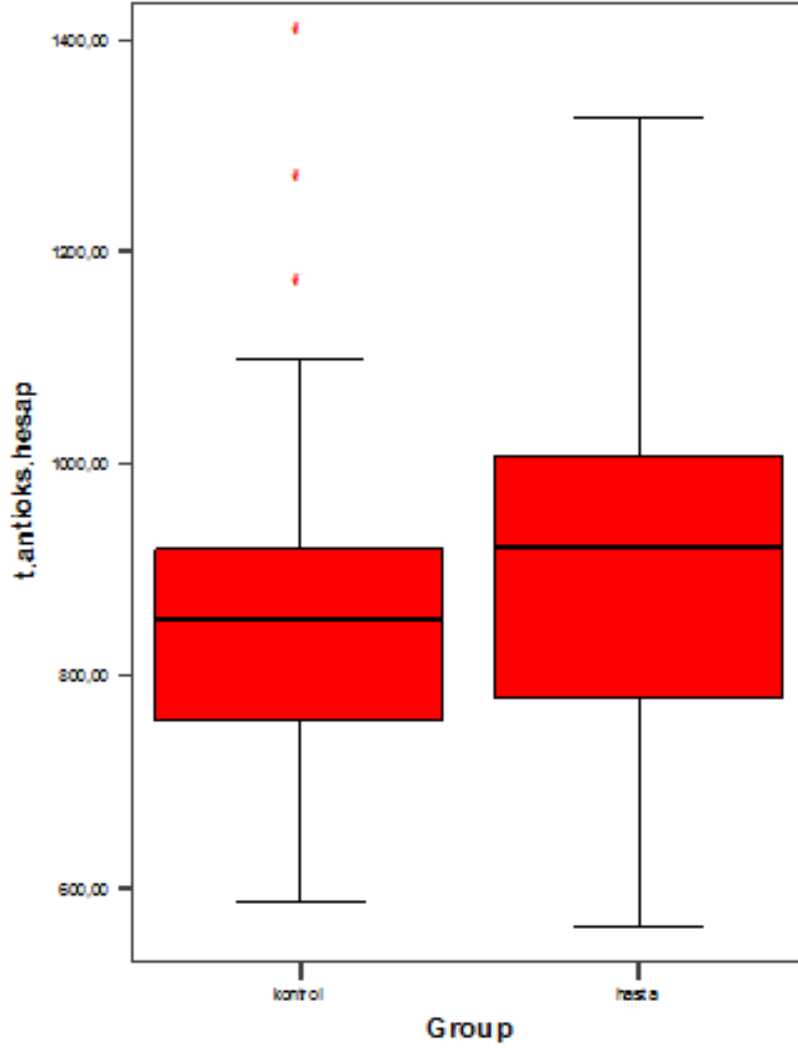
Serum total thiol seviyeleri kontrol ve polikistik böbrek hastalığı grubunda sırasıyla  $458 \pm 45 \mu\text{mol/L}$  ve  $404 \pm 82 \mu\text{mol/L}$ , serum nativ thiol seviyeleri ise sırasıyla  $422 \pm 41 \mu\text{mol/L}$  ve  $371 \pm 78 \mu\text{mol/L}$  idi. Polikistik böbrek hastalığı grubunda, serum total thiol seviyeleri ve serum nativ thiol seviyeleri istatistiksel anlamlı düşük idi (sırasıyla  $p=0,002$ ,  $p=0,002$ ) (Şekil-6,7). Grupların serum FRAP düzeyleri incelendiğinde kontrol ve polikistik böbrek hastalığı grubunda sırasıyla 853 ve 920 idi. Aralarında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,489$ ) (Şekil-8).



Şekil-6: Hasta ve kontrol grubunun nativ thiol değerleri



Şekil-7: Hasta ve kontrol grubunun total thiol değerleri



**Şekil-8:** Hasta ve kontrol gruplarının total antioksidan seviyeleri

Hasta grubunda yapılan korelasyon analizinde, serum nativ thiol seviyesi ile yaş ( $r=-0,620$ ;  $p=0,000$ ), BKİ ( $r=-0,436$ ;  $p=0,010$ ), bel çevresi ( $r=-0,421$ ;  $p=0,013$ ), sistolik kan basıncı ( $r=-0,697$ ;  $p=0,000$ ), diyastolik kan basıncı ( $r=-0,643$ ;  $p=0,000$ ) arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon tespit edildi. Serum nativ thiol seviyesi ile hastalık süresi arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı. Total thiol seviyesi ile yaş ( $r=-0,628$ ;  $p=0,000$ ), BKİ ( $r=-0,486$ ;  $p=0,004$ ), bel çevresi ( $r=-0,457$ ;  $p=0,007$ ), sistolik kan basıncı ( $r=-0,677$ ;  $p=0,000$ ), diyastolik kan basıncı ( $r=-0,615$ ;  $p=0,000$ ) arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon tespit edilirken, total thiol seviyesi ile hastalık süresi arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı. Serum disülfid seviyesi ile BKİ ( $r=-0,405$ ;  $p=0,017$ ) arasında

istatistiksel anlamlı negatif korelasyon saptandı ancak serum disülfid seviyesi ile yaş, bel çevresi, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, hastalık süresi arasında istatistiksel anlamlı korelasyon bulunamadı (Tablo-2).

Disülfid/nativ thiol oranı ile sistolik kan basıncı ( $r=0,374$ ;  $p=0,029$ ), diyastolik kan basıncı ( $r=0,431$ ;  $p=0,011$ ), hastalık süresi ( $r=0,462$ ;  $p=0,006$ ) arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi. Disülfid/nativ thiol oranı ile yaş, BKİ, bel çevresi arasında istatistiksel anlamlı korelasyon bulunamadı. Disülfid/total thiol oranı ile sistolik kan basıncı ( $r=0,357$ ;  $p=0,038$ ), diyastolik kan basıncı ( $r=0,412$ ;  $p=0,015$ ), hastalık süresi ( $r=0,465$ ;  $p=0,006$ ) arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon bulundu ancak disülfid/total thiol oranı ile yaş, BKİ, bel çevresi arasında istatistiksel anlamlı korelasyon bulunamadı. Nativ thiol/total thiol oranı ile sistolik kan basıncı ( $r=-0,357$ ;  $p=0,038$ ), diyastolik kan basıncı ( $r=-0,412$ ;  $p=0,015$ ), hastalık süresi ( $r=-0,465$ ;  $p=0,006$ ) arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon bulunurken, nativ thiol/total thiol oranı ile yaş, BKİ, bel çevresi arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo-2).

**Tablo-2:** Hasta grubundaki olguların serum nativ tiol, total tiol, disülfide seviyelerinin diğer verilerle korelasyonu ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri (n =34).

		Yaş	BKİ	Bel çevresi	Sistolik Kan Basıncı	Diastolik Kan Basıncı	Hastalık Süresi
<b>Nativ Tiol</b>	r	-0,620	-0,436	-0,421	-0,697	-0,643	-0,320
	p	0,000	0,010	0,013	0,000	0,000	0,065
<b>Total Tiol</b>	r	-0,628	-0,486	-0,457	-0,677	-0,615	-0,256
	p	0,000	0,004	0,007	0,000	0,000	0,144
<b>Disülfid</b>	r	-0,189	-0,405	-0,317	-0,026	0,033	0,327
	p	0,285	0,017	0,067	0,886	0,852	0,059
<b>İndex-1</b>	r	0,182	-0,131	-0,052	0,374	0,431	0,462
	p	0,303	0,462	0,772	0,029	0,011	0,006
<b>İndex-2</b>	r	0,173	-0,142	-0,066	0,357	0,412	0,465
	p	0,327	0,424	0,711	0,038	0,015	0,006
<b>İndex-3</b>	r	-0,173	0,142	0,772	-0,357	-0,412	-0,465
	p	0,327	0,424	0,066	0,038	0,015	0,006

İndex-1: Disülfid/nativ tiol, İndex-2: Disülfid/total tiol, İndex-3: Nativ tiol/total tiol, BKİ: Beden kitle indeksi

Yapılan korelasyon analizinde; serum nativ tiol düzeyi ile BUN ( $r=-0,522$ ;  $p=0,002$ ), kreatinin ( $r=-0,579$ ;  $p<0,001$ ) seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon bulunurken serum nativ tiol düzeyi ile GFR ( $r=0,699$ ;  $p<0,001$ ) seviyesi arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon bulundu. Serum total tiol seviyesi ile BUN ( $r=-0,483$ ;  $p=0,004$ ) seviyesi arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon mevcutken; serum total tiol seviyesi ile kreatinin ( $r=0,527$ ;  $p=0,001$ ), GFR ( $r=0,681$ ;  $p<0,001$ ) seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu. Serum disülfid seviyesi ile BUN, kreatinin, GFR değerleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon bulunamadı. Disülfid/nativ tiol oranı ile BUN ( $r=0,447$ ;  $p=0,008$ ), kreatinin ( $r=0,564$ ;  $p<0,001$ ) seviyeleri arasında istatistiksel

anlamli pozitif korelasyon; disulfid/nativ thiol oranı ile GFR ( $r=-0,372$ ;  $p=0,030$ ) seviyesi arasında istatistiksel anlamlı negative korelasyon tespit edildi. Disulfid/total thiol oranı ile BUN ( $r=0,446$ ;  $p=0,008$ ), kreatinin ( $r=0,553$ ;  $p<0,001$ ) seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon; disulfid/total thiol oranı ile GFR ( $r=0,363$ ;  $p=0,035$ ) seviyesi arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon tespit edildi. Nativ thiol/total thiol oranı ile BUN ( $r=0,446$ ;  $p=0,008$ ), kreatinin ( $r=-0,550$ ;  $p=0,001$ ) seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon; nativ thiol/total thiol oranı ile GFR ( $r=0,363$ ;  $p=0,035$ ) seviyesi arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi. Nativ thiol, total thiol, disulfid, disulfid/nativ thiol, disulfid/total thiol, nativ thiol/total thiol ile FRAP seviyesi arasında istatistiksel anlamlı korelasyon tespit edilmedi (Tablo-3).

**Tablo-3:** Hasta grubundaki olguların serum nativ tiol, total tiol, disülfid seviyelerinin diğer biyokimyasal parametrelerle korelasyonu ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri (n =34).

		<b>BUN</b>	<b>Kreatinin</b>	<b>GFR</b>	<b>FRAP</b>
<b>Nativ Thiol</b>	r	-0,522	-0,579	0,699	-0,153
	p	0,002	<0,001	<0,001	0,387
<b>Total Thiol</b>	r	-0,483	0,527	0,681	-0,179
	p	0,004	0,001	<0,001	0,310
<b>Disülfid</b>	r	0,134	0,195	0,045	-0,197
	p	0,451	0,270	0,802	0,265
<b>İndex-1</b>	r	0,447	0,564	-0,372	-0,096
	p	0,008	<0,001	0,030	0,589
<b>İndex-2</b>	r	0,446	0,553	-0,363	-0,102
	p	0,008	0,001	0,035	0,567
<b>İndex-3</b>	r	-0,446	-0,550	0,363	0,102
	p	0,008	0,001	0,035	0,567

İndex-1: Disülfid/nativ tiol, İndex-2: Disülfid/total tiol, İndex-3: Nativ tiol/total tiol, GFR: Glomeruler filtrasyon hızı, FRAP: Ferric ion reducing antioxidant power assay

## TARTIŞMA

Oksidatif stres; oksidan miktarının artması ve antioksidan savunmanın yetersiz kalması sonucu, dengenin antioksidan aktivite aleyhine bozulmasına bağı gelişen doku hasarı olarak tanımlanabilir (165). Proteinler, lipidler ve DNA oksidatif stres için hedef moleküllerdir. Artmış oksidan ürünler membran hasarı, DNA hasarı, protein fonksiyon bozuklukları ve lipid denaturasyonuna sebep olur. Oksidatif stresin kanser, inflamatuvar hastalıklar aterosklerozis gibi pek çok hastalığın patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir (166-168). Ayrıca yapılan çalışmalarda progresif renal hastalıkların patogenezinde, oksidatif hasarın önemli bir yeri olduğu tanımlanmıştır (4). Oksidatif hasarın çeşitli inflamatuvar ve dejeneratif hastalıklarla ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar, kişinin antioksidan savunma mekanizmasının ve total antioksidan kapasitesinin, bu hastalıkların patogenezindeki yerini araştırma konusunda merak uyandırmıştır.

Proteinler vücutta en büyük antioksidan kapasiteye sahip yapılardır. Bu etkilerinin büyük bir kısmını tiol grupları sayesinde gerçekleştirirler (146, 169). Proteinlerdeki tiol gruplarının kaybı, proteinlerde ciddi yapısal ve fonksiyonel değişiklikler meydana getirmektedir (146, 169). Vücutta enzimatik olmayan antioksidan sistemin büyük bir kısmını tioller oluşturur. Ayrıca, tioller oksidan ajanların temizlenmesinde ilk savunma molekülleridir (7, 170). Özellikle içerdikleri sülfidril grupları (-SH) oksidatif strese karşı savunmada rol alır.

Serum nativ tiol gruplarının okside olmasıyla disülfid grupları oluşur. Disülfid gruplarının tekrar nativ thiole dönüşmesi de söz konusudur. Bu döngü tiol-disülfid homeostazı olarak adlandırılır (7). Tiol-disülfid homeostazı; antioksidan koruma, detoksifikasyon, apoptozis ve hücre sinyal mekanizmalarında rol alır (7).

Total antioksidan kapasite, antioksidan alımı ya da üretilmesi sonucu gelişen, plazma ve vücut sıvılarının antioksidan durumunu değerlendirmede kullanılan biyokimyasal bir yöntemdir. Antioksidan maddeleri serumda ölçmek pratik bir çözüm olmamakla birlikte, kişinin antioksidan durumunu belirleyen fakat bilinmeyen çok sayıda antioksidan da mevcuttur. Tüm antioksidan maddelerin sinerjistik etkisi, antioksidanların tek tek etkileri toplamından daha fazladır. TAK bilinen ve bilinmeyen antioksidanların sinerjistik etkisini belirlemek, oksidanlar ile

antioksidanlar arasındaki hassas denge hakkında fikir edinmek için kullanılır (171, 172). TAK, farklı antioksidan türleri arasındaki biyolojik ilişkilere ve oksidatif stres sürecinde bu türlerin ne kadar etkili biçimde fonksiyon gördüğüne genel bir bakış açısıyla bakmamızı sağlar (173).

Böbrek, özellikle transport mekanizması nedeniyle çok aktif bir oksidatif metabolizmaya sahiptir. Bu nedenle fazla miktarda reaktif oksijen ürünü böbrekte üretilir. Antioksidan enzimler, reaktif oksijen radikallerine karşı böbrek fonksiyonlarını korumada önemli göreve sahiptir (5). Renal kistik hastalıklarda azalmış antioksidan enzim üretimi ve artmış oksidatif stres, böbreği oksidatif strese karşı savunmasız hale getirebilir.

Oksidatif stresin ve azalmış antioksidan savunmanın böbrekte; artmış hücre proliferasyonuna, artmış ekstraselüler hücre matrix sentezine, artmış inflamatuvar hücre infiltrasyonuna ve artmış apoptozise yol açtığı görülmüştür (174). Bu olayların, kistik böbreklerde görülen genel patolojik özelliklerin başında geldiği bilinmektedir. Çift-vuruş hipotezine göre, ODPBH kistogenezinin somatik ikinci mutasyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir (175, 176). ODPBH'daki primer gen defekti, böbreğin normal fonksiyonlarının sürdürülmesinde rol alan protektif enzimlerin üretimini azaltıyor ve antioksidan fonksiyonu azalan böbrekte renal oksidatif stresin artmasıyla, DNA hasarı oluşturularak ikinci vuruşu gerçekleştiriyor olabilir (6). Böylece oksidan-antioksidan dengenin bozulması renal hasar ve renal fonksiyon kaybına yol açabilecektir.

Çalışmamızda ODPBH'da değişen TAK ve tiol-disülfid dengesini araştırmayı hedefledik. Ayrıca, bildiğimiz kadarıyla çalışmamız ODPBH'da Erel&Neşelioğlu yöntemiyle (7) ölçülmüş dinamik tiol-disülfid homeostazını araştıran ilk çalışmadır. 34'ü ODPBH hastası ve 30'u sağlıklı kontrol grubundan oluşan katılımcılardan serum tiol-disülfid ve TAK ölçümleri için 8 saatlik açlık sonrası kan alındı ve iki grup arasındaki sonuçlar karşılaştırıldı. Çalışmamız hasta grubunda serum nativ tiol ve total tiol seviyeleri anlamlı ölçüde düşük bulundu ( $p=0,002$ ). Ayrıca hasta grubunda hemoglobin seviyeleri de anlamlı ölçüde düşük tespit edildi. Hemoglobinin sülfür grupları ve enzimler vasıtasıyla antioksidan etki gösterdiği bilinmektedir (7). Bu bulgular bize, ODPBH'da antioksidan savunmanın yetersiz olduğunu düşündürmüştür.

Mevcut oksidatif strese bağlı olarak, tiol gruplarının oksidasyonu sonucu tiol-disülfid dengesi disülfid tarafına doğru kayar. Böylece serum disülfid seviyesi ile disülfid/thiol oranında artış beklenir. Ancak alışmamızda iki grup arasında, serum disülfid seviyesi ( $p=0,410$ ), disülfid/total tiol oranı ( $p=0,946$ ), disülfid/nativ tiol oranı ( $p=0,946$ ) ve nativ tiol/total tiol oranı ( $p=0,946$ ) açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuyordu. Bu durum her iki grubun nispeten az sayıda kişiden oluşmasına bağlandı.

Yapılan alışmalarda ODPBH'nin progresyonunda ve KBH'da oksidatif stresin önemli rol aldığı gösterilmiştir (55, 177). Maser ve ark.'nın (178) yaptığı, kistik böbreğe sahip C57BL/6J-cpk fare suşlarının incelendiği bir çalışmada, glutasyon peroksidaz, superoksid dismutaz, katalaz ve glutasyon S-transferaz gibi çeşitli antioksidan enzimlerin kistik böbrekli farelerde az miktarda üretildiği gösterilmiştir. Torres ve ark.'nın (179) yaptığı bir çalışmada fare ve ratlarda, renal antioksidan savunmayı azaltıcı tedavilerin PBH'ı alevlendirdiği gözlenmiştir. Bu çalışmanın bulgularını destekler şekilde, antioksidan üretimini artıran tedavilerin fare ve ratlarda kistik hastalığı hafiflettiği görülmüştür (173, 180). Menon ve ark.'nın (55) yaptığı bir çalışmada, henüz renal fonksiyonları bozulmamış ve HT gelişmemiş erken dönemdeki ODPBH hastalarında bile, oksidatif stres belirteci olan 8-isoprostan seviyesinin arttığı ve antioksidan bir enzim olan superoksid dismutaz seviyesinin azaldığı tespit edilmiştir. Bizim alışmamızda, toplam antioksidan aktivitesini gösteren TAK düzeyi, serumda FRAP yöntemiyle ölçülmüştür. İki grup TAK ölçüm seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,489$ ). Çalışmadaki gönüllü sayısının nispeten az olması, oksidatif stres düzeyini etkileyebilecek beslenme alışkanlıklarının standardize edilmemiş olması, iki grup arasındaki FRAP seviyelerinde farklılık olmamasının sebebi olarak düşünölmüştür.

Literatürde yaş ile dinamik tiol-disülfid dengesinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, farklı bulgular elde edilmiştir. Bridges ve ark.'nın (181) yaptıkları çalışmada yaşlanmayla birlikte plazma thiollerinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir ( $p<0,001$ ). Yapılan başka bir kesitsel çalışmada ise farklı yaş gruplarının oksidatif stresle ilişkisi incelenmiş ve 60 yaşın altında, oksidatif stres belirteçlerinin yaşla ilişkili olmadığı, TAK seviyesinin yalnızca 60 yaşın üzerindeki kişilerde azaldığı gösterilmiştir (182). Tip 1 DM'li hastalarda dinamik tiol-disülfid

dengeşinin incelendiği başka bir çalışmada ise yař ile serum thiol ve disulfid seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon tespit edilememiştir (183). Bizim alışmamızda ise serum nativ thiol, total thiol seviyeleri ile yař (sırasıyla  $r=-0,620$ ;  $p=0,000$ ,  $r=-0,628$ ;  $p=0,000$ ) arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon mevcuttu. Serum disulfid seviyesi, disulfid/total thiol oranı, disulfid/nativ thiol oranı, nativ thiol/total thiol oranı ile yař arasında anlamlı korelasyon bulunamadı. Serum nativ thiol ve total thiol seviyelerindeki bu anlamlı dūřuř, ilerleyen yaşla birlikte oksidatif stresin arttığını dūřündürmektedir.

Çalışmamızda, serum nativ thiol ( $r=-0,436$ ;  $p=0,010$ ), total thiol ( $r=-0,486$ ;  $p=0,004$ ) seviyesi ile BKİ arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir. Ancak tezat olarak, serum disulfid seviyesi ile BKİ arasında da anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur ( $r=-0,405$ ;  $p=0,017$ ). Disulfid/nativ thiol, disulfid/total thiol, nativ thiol/total thiol oranları ile BKİ arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Bel evresi ile serum nativ thiol ( $r=-0,421$ ;  $p=0,013$ ), total thiol ( $r=-0,457$ ;  $p=0,007$ ) seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon mevcutken; disulfid seviyesi ile bel çevresi arasında anlamlı korelasyon tespit edilememiştir. Yapılan bir çalışmada, tip 1 DM'li hastaların BKİ ve serum thiol-disulfid parametreleri karşılaştırılmış ve aralarında istatistiksel anlamlı korelasyon bulunamamıştır (183). Spahis ve ark. (184); oksidatif stresin metabolik sendromu oluşturan HT, hiperlipidemi vb. gibi komponentlerin gelişimine katkıda bulunduğunu ve metabolik sendromun da oksidatif stres gelişimini arttırdığını gōstermiřlerdir. Ateş ve ark.'nın (185) maskeli HT'de dinamik thiol-disulfid homeostazını araştırdıkları çalışmada VKİ ile serum nativ thiol ve total thiol seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon bulunurken, VKİ ile disulfid, disulfid/nativ thiol, disulfid/total thiol seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. Farinha ve ark. (186) 32 kadın gōnüllü ile yaptıkları bir çalışmada, diyet alışkanlıklarını değiştirmeksizin katılımcıları 12 haftalık koşu bandı egzersiz programına tabi tutmuşlardır. Egzersiz öncesi-sonrası BKİ, bel çevresi ölçümü de dahil bazı parametreleri, oksidatif stres belirteçlerinden olan total thiol seviyeleri ile karşılaştırmışlardır. Katılımcıların 12 haftalık süre içinde BKİ ve bel çevresi ölçümleri istatistiksel anlamlı ölçüde azalırken, 12 hafta sonunda total thiol ölçümlerinin de anlamlı ölçüde arttığı gōsterilmiřtir ( $p<0,001$ ). Bu bulgular ışığında,

bel çevresi ve BKİ artışının oksidatif stresi artırdığı düşünülebilir ancak daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız hasta grubunun hastalık süresi ile serum thiol seviyeleri ve disülfid seviyeleri arasında anlamlı korelasyon bulunamadı. Ancak hastalık süresi ile disülfid/nativ thiol ( $r=0,462$ ;  $p=0,006$ ), disülfid/total thiol ( $r=0,465$ ;  $p=0,006$ ) oranları arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon; hastalık süresi ile nativ thiol/total thiol oranı ( $r=-0,465$ ;  $p=0,006$ ) arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu. ODPBH'da dinamik thiol-disülfid dengesini araştıran başka çalışma bulunmadığından, tespit ettiğimiz sonuçlar eşliğinde polikistik böbrek hastalığında artan hastalık süresi ile oksidatif stresin de giderek arttığı düşünülebilir.

Çalışmamızda yapılan korelasyon analizinde serum nativ thiol, total thiol, nativ thiol/total thiol oranı ile sistolik kan basınçları ( $r=-0,697$ ;  $p=0,000$ ), ( $r=-0,677$ ;  $p=0,000$ ), ( $r=-0,357$ ;  $p=0,038$ ) ve diyastolik kan basınçları ( $r=-0,643$ ;  $p=0,000$ ), ( $r=-0,615$ ;  $p=0,000$ ), ( $r=-0,412$ ;  $p=0,015$ ) arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon; disülfid/nativ thiol oranı ile sistolik ( $r=0,374$ ;  $p=0,029$ ), diyastolik ( $r=0,431$ ;  $p=0,011$ ) kan basınçları arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi. Benzer şekilde disülfid/total thiol oranı ile sistolik ( $r=0,357$ ;  $p=0,038$ ), diyastolik ( $r=0,412$ ;  $p=0,015$ ) kan basınçları arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon bulundu. Serum disülfid seviyeleri ile sistolik, diyastolik kan basınçları arasında anlamlı korelasyon bulunamadı. Yapılan bir çalışmada ODPBH'da oksidatif stresin yarattığı endotelial disfonksiyonun, HT ve KBH gelişimi ile ilişkisi gösterilmiştir (57). Ateş ve ark.'nın (185) 40 yeni tanı maskeli hipertansif hasta ile 40 sağlıklı kontrol grubunda dinamik thiol-disülfid homeostazını karşılaştırdıkları çalışmada, hasta grubunda serum nativ thiol, total thiol seviyesinin ve nativ thiol/total thiol oranının istatistiksel anlamlı ölçüde düşük olduğu ve disülfid seviyesinin ise daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada disülfid/nativ thiol oranı ve disülfid/total thiol oranı hasta grubunda anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Bu durum HT etiopatogenezinde oksidatif stresin rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Ancak oksidatif stresin de HT gelişimini tetikleyebileceği unutulmamalıdır.

Çalışmamızda, BUN değeri ile nativ thiol ( $r=-0,522$ ;  $p=0,002$ ), total thiol ( $r=-0,483$ ;  $p=0,004$ ), nativ thiol/total thiol ( $r=-0,446$ ;  $p=0,008$ ) seviyeleri arasında

istatistiksel anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir. Ayrıca kreatinin seviyesi ile nativ tiol ( $r=-0,579$ ;  $p<0,001$ ), nativ tiol/total tiol ( $r=-0,550$ ;  $p=0,001$ ) seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. Bu bulgulara paralel olarak; BUN seviyesi ile disülfid/nativ tiol ( $r=0,447$ ;  $p=0,008$ ), disülfid/total tiol ( $r=0,446$ ;  $p=0,008$ ) oranları arasında; kreatinin seviyesi ile disülfid/nativ tiol ( $r=0,564$ ;  $p<0,001$ ), disülfid/total tiol ( $r=0,553$ ;  $p=0,001$ ) oranları arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. GFR ile nativ tiol, total tiol, nativ tiol/total tiol seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon bulunurken; GFR ile disülfid/nativ tiol, disülfid/total tiol oranları arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Bu bulgular bize renal fonksiyonların bozulması ve GFR düşüşü ile birlikte oksidatif stresin arttığını ve antioksidan savunmanın giderek azaldığını düşündürmektedir. Mimic-Oka ve ark. (187), yetmezliğin derecesinden bağımsız olarak, KBY hastalarında plazma tiol seviyelerini düşük bulmuşlardır. Himmelfarb ve ark. (189) tüm SDBH'ı hastalarında plazma tiol seviyelerinin azaldığını göstermişler ve bu durumu "tiol stres" olarak adlandırmışlardır. Ateş ve ark.'nın (185) yaptığı bir çalışmada da GFR ile serum tiol-disülfid parametreleri arasında bizim çalışmamıza paralel sonuçlar bulunmuştur. KBH hastalarında, antoksidan bir enzim olan glutatyon peroksidaz ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış ve böbrek yetmezliği evresinden bağımsız olarak bu enzimin seviyesinin azaldığı görülmüştür (189-192).

Total antioksidan kapasite ölçümünde kullanılan yöntemlerden biri olan FRAP yöntemi ile ürik asit (%60), askorbik asit (%15), vitamin E (%5), bilirubin (%5) ve protein (%10) gibi antioksidanlar ölçülürken; tiolün TAK'a katkısı efektif ölçülememektedir (148). Çünkü tioller ferrik iyonlarla düşük düzeyde etkileşime girmektedir. Çalışmamızda serum tiol-disülfid parametreleri ile FRAP değerleri arasında anlamlı istatistiksel korelasyon bulunamamıştır. Hasta grubumuzda anlamlı düzeyde olmayan FRAP artışını, FRAP'ın mitokondriyal oksidatif hasarı ve bozulmayı önleme girişimi (193, 194) olarak ya da oksidatif stres düzeyini etkileyebilecek beslenme alışkanlıklarının etkisi olarak açıklayabiliriz.

Çalışmamızın bazı kısıtlayıcıları mevcuttu. İlk olarak, her iki grubunda katılımcı sayısı nispeten azdı ve bu durum istatistiksel analiz gücümüzü kısıtlamaktaydı. Vitamin desteği kullanan katılımcılar çalışma dışı bırakılmasına

rağmen, oksidatif strese sebep olabilecek beslenme alışkanlıkları standardize edilmemişti. Diyabetik olmayan gönüllüler çalışmaya dahil edilmişti fakat oksidatif stresi etkileyen bir faktör olan açlık kan glukozu, iki grup arasında farklılık göstermekteydi.



## SONUÇ

Sonuç olarak; elde ettiğimiz bulgular, Otozomal polikistik böbrek hastalığı progresyonunda thiol-disülfid homeostazının önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Katılımcı sayısının artırılması, çalışmaların farklı toplumlarda yapılması ve oksidatif stresi etkileyen etmenlerin daha detaylı bir şekilde irdelenmesiyle daha net sonuçlar elde edilebilecektir. ODPBH'lı hastalarda oksidatif stres ve antioksidan yanıtı araştırarak yeni çalışmalar ışığında, belki de hastalık progresyonu yavaşlatılabilecek, potansiyel yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesine katkıda bulunulabilecektir.



## KAYNAKLAR

1. Thibeault DW. The precarious antioxidant defenses of the preterm infant. *Am J Perinat* 2000;17:167-81.
2. Sosa V, Moline T, Somoza R, Paciucci R, Kondoh H, et al. Oxidative stress and cancer: an overview. *Ageing Res Rev* 2013;12:376–90.
3. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J BiochemCellBiol* 2007;39:44–84.
4. Haugen E, Nath K. The involvement of oxidative stress in the progression of renal injury. *Blood Purif* 1999;17: 58–65.
5. Ichikawa I, Kiyama S, Yoshioka T. Renal antioxidant enzymes: Their regulation and function. *Kidney Int* 1994;45: 1–9.
6. Maser RL, Vassmer D, Magenheimer BS, Calvet JP. Oxidant stress and reduced antioxidant enzyme protection in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13: 991–9.
7. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem* 2014;47:326–32.
8. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2007;369(9569):1287–301.
9. Zeier M, Sommerer C. Clinical Manifestation and Management of ADPKD in Western Countries. *Kidney Dis* 2016;2:120–27.
10. Pirson Y, Chauveau D, Torres V. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(1):269–76.
11. Higashihara E, Horie S, Muto S, Mochizuki T, Nishio S, Nutahara K: Renal disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2012;16:622–28.
12. Kimberling WJ, Pieke-Dahl SA, Kumar S. The genetics of cystic disease of the kidney. *Semin Nephrol* 1991;16:596-606.
13. Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. *Genetics in Medicine*. 5th ed. Philadelphia, Thompson& Thompson 1991;53-93.
14. Schrier RW. Renal volume, renin-angiotensin-aldosterone system, hypertension, and left ventricular hypertrophy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1888–93.
15. US Renal Data System. *USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, Maryland, USA:

National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2013.

16. Godela M, Fick-Brosnahan GM, Ecker T, Schrier R. Polycystic kidney disease, in Schrier RW (ed): *Diseases of the Kidney and Urinary Tract* (ed 7). Philadelphia, PA, Lippincott Williams&Wilkins, 2001, pp 547-588.
17. European Polycystic Kidney Disease Consortium. The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. *Cell*. 1994;77(6):881-94.
18. Rossetti S, et al. Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(7):2143-60.
19. Audrezet MP, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Comprehensive mutation analysis of PKD1 and PKD2 in 700 unrelated patients. *Hum Mutat*. 2012;33(8):1239-50.
20. Paul BM, Consugar MB, Ryan Lee M, Sundsbak JL, Heyer CM, Rossetti S, et al. Evidence of a third ADPKD locus is not supported by re-analysis of designated PKD3 families. *Kidney Int*. 2014;85(2):383-92.
21. Ali H, Hussain N, Naim M, Zayed M, Al-Mulla F, Kehinde EO, et al. A novel PKD1 variant demonstrates a disease-modifying role in trans with a truncating PKD1 mutation in patients with Autosomal Dominant Polycystic Disease. *BMC Nephrology* 2015;16:26.
22. Mochizuki T, et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science*. 1996;272(5266):1339-42.
23. Cornec-Le Gall E, et al. Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(6):1006-13.
24. Saigusa T, Bell PD. Molecular pathways and therapies in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Physiology (Bethesda)*. 2015;30(3):195-207.
25. Chapman AB. Autosomal-dominant polycystic kidney disease: executive summary from a Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. [published online 2015 Mar 18] *Kidney Int*. 2015.
26. Pei Y, Watnick T. Diagnosis and screening of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17(2):140-52.
27. Igarashi P, Somlon S. Polycystic Kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1371-3.
28. Ong AC, Harris PC. Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex. *Kidney Int* 2005;67:1234.
29. Xiaogang Li. Polycystic kidney disease. Brisbane (AU): Codon Publications; 2015:139-54.
30. Ibraghimov-Beskrovnya O, Dackowski WR, Foggensteiner L, et al. Polycystin: in vitro synthesis, in vivo tissue expression, and subcellular localization identifies a large membrane-associated protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94:6397.

31. Huan Y, van Adelsberg J. Polycystin-1, the PKD1 gene product, is in a complex containing E-cadherin and the catenins. *J Clin Invest* 1999;104:1459.
32. Bhunia AK, Piontek K, Boletta A, et al. PKD1 induces p21 (waf1) and regulation of the cell cycle via direct activation of the JAK-STAT signaling pathway in a process requiring PKD2. *Cell* 2002;109:157.
33. Gallagher AR, Germino GG, Somlo S. Molecular advances in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17:118.
34. Xu C, Rossetti S, Jiang L, Harris PC, Brown-Glaberman U, Wandinger-Ness A, et al. Human ADPKD primary cyst epithelial cells with a novel, single codon deletion in the PKD1 gene exhibit defective ciliary polycystin localization and loss of flow-induced Ca<sup>2+</sup> signaling. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;292(3):930–45.
35. Berbari NF, O'Connor AK, Haycraft CJ, Yoder BK. The primary cilium as a complex signaling center. *Curr Biol* 2009;19:526.
36. Fliegauf M, Benzing T, Omran H. When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(11):880–93.
37. Fischer E, Legue E, Doyen A, Nato F, Nicolas J-F, Torres V, et al. Defective planar cell polarity in polycystic kidney disease. *Nat Genet.* 2006;38(1):21–3.
38. Watnick TJ, Torres VE, Gandolph MA, Qian F, Onuchic LF, Klinger KW, et al. Somatic mutation in individual liver cysts supports a two-hit model of cystogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Mol Cell.* 1998;2(2):247–51.
39. Wilson PD. Polycystic kidney disease *N Engl J Med* 2004;350:151-64.
40. Grantham JJ. The etiology, pathogenesis, and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease: recent advances. *Am J Kidney Dis* 1996;28:788.
41. Grantham JJ, Mulamalla S, Swenson-Fields KI. Why kidneys fail in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(10):556–66.
42. Grantham J.J. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008;359:1477-85.
43. Woo DD, Miao SY, Pelayo JC, Woolf AS. Taxol inhibits progression of congenital polycystic kidney disease. *Nature* 1994;368:750.
44. Germino GG, Chapman AB. Autosomal dominant polycystic kidney diseases. In: Scriver CS, Beaudet AL, Sly WS, (eds). *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease* 8th edition. MacGraw-Hill, New York 2001:5467-89.
45. Woo D. Apoptosis and loss of renal tissue in polycystic kidney diseases. *N Engl Med* 1995;333:18-25.
46. Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003;4(7):517–29.
47. Wang X, Ward CJ, Harris PC, Torres VE. Cyclic nucleotide signaling in polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2010;77(2):129–40.

48. Yamaguchi T, Wallace DP, Magenheimer BS, Hempson SJ, Grantham JJ, Calvet JP. Calcium restriction allows cAMP activation of the B-Raf/ERK pathway, switching cells to a cAMP-dependent growth-stimulated phenotype. *J Biol Chem.* 2004;279(39):40419–30.
49. Kim E, Arnould T, Sellin L, et al. Interaction between RGS7 and polycystin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:6371.
50. Gardner KD Jr, Glew RH, Evan AP, et al. Why renal cysts grow. *Am J Physiol* 1994;266:353.
51. Gardner KD Jr, Burnside JS, Skipper BJ, et al. On the probability that kidneys are different in autosomal dominant polycystic disease. *Kidney Int* 1992;42:1199.
52. Suliman ME, Stenvinkel P. Contribution of inflammation to vascular disease in chronic kidney disease patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2008;19(3):329-45.
53. Li X, Magenheimer BS, Xia S, Johnson T, Wallace DP, Calvet JP, et al. A tumor necrosis factor-alpha-mediated pathway promoting autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med.* 2008;14(8):863-8.
54. Zheng D, Wolfe M, Cowley BD, Jr., Wallace DP, Yamaguchi T, Grantham JJ. Urinary excretion of monocyte chemoattractant protein-1 in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(10):2588-95.
55. Menon V, Rudym D, Chandra P, Miskulin D, Perrone R, Sarnak M. Inflammation, oxidative stress, and insulin resistance in polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(1):7-13.
56. Kocyigit I, Eroglu E, Orselik O, Unal A, Gungor O, Ozturk F, et al. Pentraxin 3 as a novel bio-marker of inflammation and endothelial dysfunction in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Nephrol.* 2014;27(2):181-6.
57. Wang D, Iversen J, Wilcox CS, Strandgaard S. Endothelial dysfunction and reduced nitric oxide in resistance arteries in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003;64:1381–88.
58. AbouAlaiwi WA, Takahashi M, Mell BR, Jones TJ, Ratnam S, Kolb RJ, Nauli SM. Ciliary polycystin-2 is a mechanosensitive calcium channel involved in nitric oxide signaling cascades. *Circ Res* 2009;104:860–9.
59. van Gulick JJ, Gevers TJ, van Keimpema L, Drenth JP. Hepatic and renal manifestations in autosomal dominant polycystic kidney disease: a dichotomy of two ends of a spectrum. *Neth J Med.* 2011;69(9):367-71.
60. Grantham JJ, Cook LT, Torres VE, Bost JE, Chapman AB, Harris PC, et al. Determinants of renal volume in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73(1):108-16.
61. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993;329:332.

62. Wolf G, Neilson EG. Angiotensin II induces cellular hypertrophy in cultured murine proximal tubular cells. *Am J Physiol* 1990;259:768-77.
63. Ruiz-Ortega M, Egido J. Angiotensin II modulates cell growth-related events and synthesis of matrix proteins in renal interstitial fibroblasts. *Kidney Int* 1997;52:1497-510.
64. Wang D, Iversen J, Strandgaard S. Endothelium-dependent relaxation of small resistance vessels is impaired in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:1371-76.
65. Giusti R, Neri M, Angelini D, et al. Plasma concentration of endothelin and arterial pressure in patients with ADPKD. *Contrib Nephrol*. 1995;115:118-21.
66. Torres VE, Wilson DM, Hattery RR, Segyraa JW. Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease-more than a renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993;22:513.
67. Zeier M, Fehrenbach P, Geberth S, et al. Renal histology in polycystic kidney disease with incipient and advanced renal failure. *Kidney Int* 1992;42:1259.
68. Grampas SA, Chandhoke PS, Fan j, et al. Anatomic and metabolic risk factors for nephrolithiasis in patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am j Kidney Dis* 2000;36:53.
69. Nishiura JL, Neves RF, Eloi SR, et al. Evaluation of nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:838.
70. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993;329:332.
71. Gabow PA, Duley I, Johnson AM. Clinical profiles of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1992;20:140.
72. Ubara Y, Katori H, Tagami T, et al. Transcatheter renal arterial embolization therapy on a patient with polycystic kidney disease on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1999;34:926.
73. Dedi R, Bhandari S, Turney JH, et al. Lesson of the week: Causes of haematuria in adult polycystic kidney disease. *BMJ* 2001;323:386.
74. Keith DS, Torres VE, King BF, et al. Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1661.
75. Orskov B, Sorensen VR, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S. Changes in causes of death and risk of cancer in Danish patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1607.
76. Wetmore JB, Calvet JP, Yu AS, et al. Polycystic kidney disease and cancer renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:2335.
77. Kumar S, Cederbaum AI, Pletka PG, Renal cell carcinoma in polycystic kidneys: case report and review of literature. *J Urol* 1980;124:708.
78. Martinez-Maldonado M, Yium JJ, Eknoyan G, Suki WN. Adult polycystic kidney disease: studies of the defect in urine concentration. *Kidney Int* 1972;2:107.

79. Torres VE. Vasopressin antagonists in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:2405.
80. Zittema D, Boertien WE, van Beek AP, et al. Vasopressin, copeptin, and renal concentrating capacity in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease without renal impairment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:906.
81. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA, Schrier RW. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:1349.
82. Gibson P, Watson ML. Cyst infection in polycystic kidney disease a clinical challenge. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2455-7.
83. Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, et al: Analysis of data from the ERA-EDTA Registry indicates that conventional treatments for chronic kidney disease do not reduce the need for renal replacement therapy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2014;86:1244–52.
84. Fourtounas C, Panteris V, Valis D. Survival after end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2002;39: 660.
85. Feehally J, Floege J, Johnson R. J, Autosomal dominant polycystic kidney disease *Comprehensive Clinical Nephrology*. 3rd Edition. P:505-517.
86. Everson GT. Hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1993;22:520.
87. Chauveau D, Fakhouri F, Grünfeld JP. Liver involvement in autosomal-dominant polycystic kidney disease: therapeutic dilemma. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1767.
88. Malka D, Hammel P, Vilgrain V, et al. Chronic obstructive pancreatitis due to a pancreatic cyst in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Gut* 1998;42:131.
89. Sato Y, Mukai M, Sasaki M, et al. Intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas associated with polycystic liver and kidney disease. *Pathol Int* 2009;59:201.
90. Fick GM, Gabow PA. Hereditary and acquired cystic disease of the kidney. *Kidney Int* 1994;46:951.
91. Huston J 3rd, Torres VE, Sullivan PP, et al. Value of magnetic resonance angiography for the detection of intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1871.
92. Schievink WI, Torres VE, Piegras DG, Wiebers DO. Saccular intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:88.
93. Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008;359:1477.
94. Chauveau D, Pirson Y, Verellen-Dumoulin C, et al. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1994;45:1140.

95. Eceder T, Schrier RW. Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5(4):221-8.
96. Leier CV, Baker PB, Kilman JW, Wooley CF. Cardiovascular abnormalities associated with adult polycystic kidney disease. *Ann Intern Med* 1984;100:683.
97. Hossack KF, Leddy CL, Johnson AM, et al. Echocardiographic findings in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1988;319:907.
98. Sharp CK, Zeligman BE, Johnson AM, et al. Evaluation of colonic diverticular disease in autosomal dominant polycystic kidney disease without end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999;34:863.
99. Torra R, Sarquella J, Calabia J, et al. Prevalence of cysts in seminal tract and abnormal semen parameters in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:790.
100. Fang S, Baker HW. Male infertility and adult polycystic kidney disease are associated with necrostermia. *Fertil Steril* 2003;79:643.
101. Alehan FK, Gürakan B, Ağildere M. Familial arachnoid cysts in association with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatrics* 2002;110:13.
102. Dalgaard OZ. Bilateral polycystic disease of the kidneys; a follow-up of two hundred and eighty-four patients and their families. *Acta Med Scand Suppl.* 1957;328:1-255.
103. Dicks E, Ravani P, Langman D, Davidson WS, Pei Y, Parfrey PS. Incident renal events and risk factors in autosomal dominant polycystic kidney disease: a population and family-based cohort followed for 22 years. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:710-7.
104. Rangan GK, Lee VW, Alexander SI, Patel C, Tunnicliffe DJ, Vladica P. KHA-CARI Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Guideline: Screening for Polycystic Kidney Disease. *Semin Nephrol.* 2015;35(6):557-64.
105. Ravine D, Gibson RN, Walker RG, et al. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease I. *Lancet* 1994; 343:824.
106. Pei Y, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(1):205–12.
107. Nicolau C, Torra R, Badenas C, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease types 1 and 2: assessment of US sensitivity for diagnosis. *Radiology* 1999; 213:273.
108. Zand MS, Strang J, Dumlaio M, et al. Screening a living kidney donor for polycystic kidney disease using heavily T2-weighted MRI. *Am J Kidney Dis* 2001;37:612.
109. Pei Y, Hwang YH, Conklin J, et al. Imaging-based diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:746.
110. Clayman RV, Surya V, Miller RP, et al. Pursuit of the renal mass. Is ultrasound enough? *Am J Med* 1984;77:218.
111. Bisceglia M, Creti G. AMR series unilateral (localized) renal cystic disease. *Adv Anat Pathol* 2005;12:227.

112. Levine E. Acquired cystic kidney disease. *Radiol Clin North Am* 1996;34:947.
113. Gambaro G, Feltrin GP, Lupo A, et al. Medullary sponge kidney (Lenarduzzi-Cacchi-Ricci disease): a Padua Medical School discovery in the 1930s. *Kidney Int* 2006;69:663.
114. Zerres K, Senderek J, Rudnik-Schöneborn S, et al. New options for prenatal diagnosis in autosomal recessive polycystic kidney disease by mutation analysis of the PKHD1 gene. *Clin Genet* 2004;66:53.
115. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244-52.
116. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014;371:2255.
117. Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, et al. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014;371:2267-76.
118. Wheeler DC, Becker GJ: Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease? *Kidney Int* 2013;83:377-83.
119. Torres VE, Bankir L, Grantham JJ. A case for water in the treatment of polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1140.
120. Wüthrich RP, Mei C: Pharmacological management of polycystic kidney disease. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:1085-95.
121. Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, et al. The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:5466.
122. Serra AL, Poster D, Kistler AD, Krauer F, Raina S, Young J, et al: Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:820-9.
123. Walz G, Budde K, Mannaa M, Nürnberger J, Wanner C, Sommerer C, et al: Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:830-40.
124. Qian Q, Du H, King BF, et al. Sirolimus reduces polycystic liver volume in ADPKD patients. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:631.
125. Caroli A, Perico N, Perna A, Antiga L, Brambilla P, Pisani A, et al; ALADIN Study Group: Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013;382:1485-95.
126. Pisani A, Sabbatini M, Imbriaco M, Riccio E, Rubis N, Prinster A, et al; ALADIN Study Group: Long-term effects of octreotide on liver volume in patients with polycystic kidney and liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1022-30.

127. Bremmer MS, Jacobs SC. Renal artery embolization for the symptomatic treatment of adult polycystic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:236.
128. Cadnapaphornchai MA, George DM, McFann K, Wang W, Gitomer B, Strain JD, et al: Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:889–96.
129. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407-18.
130. Calvet JP. Strategies to inhibit cyst formation in ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1205.
131. Gile RD, Cowley BD Jr, Gattone VH 2nd, et al. Effect of lovastatin on the development of polycystic kidney disease in the Han:SPRD rat. *Am J Kidney Dis* 1995;26:501.
132. Gattone VH, Cowley BD Jr, Barash BD, et al. Methylprednisolone retards the progression of inherited polycystic kidney disease in rodents. *Am J Kidney Dis* 1995;25:302.
133. Tao Y, Kim J, Schrier RW, Edelstein CL. Rapamycin markedly slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:46.
134. Wahl PR, Serra AL, Le Hir M, et al. Inhibition of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han:SPRD rats with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:598.
135. Sweeney WE Jr, Hamahira K, Sweeney J, et al. Combination treatment of PKD utilizing dual inhibition of EGF-receptor activity and ligand bioavailability. *Kidney Int* 2003;64:1310.
136. Muto S, Aiba A, Saito Y, et al. Pioglitazone improves the phenotype and molecular defects of a targeted Pkd1 mutant. *Hum Mol Genet* 2002;11:1731.
137. Omori S, Hida M, Fujita H, et al. Extracellular signal-regulated kinase inhibition slows disease progression in mice with polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1604.
138. Bukanov NO, Smith LA, Klinger KW, et al. Long-lasting arrest of murine polycystic kidney disease with CDK inhibitor roscovitine. *Nature* 2006;444:949.
139. O'Neill WC, Robbin ML, Bae KT, et al. Sonographic assessment of the severity and progression of autosomal dominant polycystic kidney disease: The consortium of renal imaging studies in polycystic kidney disease (CRISP). *Am J Kid Dis.* 2005;46:1058-64.
140. Nathan C, Cunningham-Bussel A Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. *Nat Rev Immunol* 2013;13:349–61.
141. Pérez-Matute P, Zulet MA, Martínez JA Reactive species and diabetes: counteracting oxidative stress to improve health. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9:771-9.

142. Kehre J.P., Smith J.V. Free radicals in biology: Sources, reactivities and roles in etiology of human diseases; In Frei B. (ed) : Natural Antioxidants In Human Health and Disease. San Diego: Academic Press 1994:25-62.
143. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006;160:1–40
144. Zhang H, Forman HJ Glutathione synthesis and its role in redox signaling. *Semin Cell Dev Biol* 2012;23:722–8.
145. Scheibmeir, H.D., Christensen, K., et al, "Review of free radicals and antioxidants for critical care nurses." *Intensive and Critical Care Nursing*. 2005;21:24-8.
146. Erel Ö. A Novel Automated Method to Measure Total Antioxidant Response Against Potent Free Radical Reactions. *Clinical Biochemistry* 2004;37:112-9.
147. Sies H., Total antioxidant capacity: appraisal of a concept. *J. Nutr.* 2007;137:1493-5.
148. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal Biochem* 1996;239:70-6.
149. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr* 2000;72:653S-695S.
150. Turell I, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med* 2013;65:244-53.
151. Circu MI, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med* 2010;48(6):749-62.
152. Matteucci E, Giampietro O. Thiol signalling network with an eye to diabetes. *Molecules* 2010;5(12):8890-903.
153. Go YM, Jones DP. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med* 2011;50(4):495-509.
154. Prabhu A, Sarcar B, Kahali S, Yuan Z, Johnson JJ, Adam KP, et al. Cysteine catabolism: a novel metabolic pathway contributing to glioblastoma growth. *Cancer Res* 2014;74(3):787-96.
155. Tetik S, Ahmad S, Alturfan AA, Fresko I, Disbudak M, Sahin Y, et al. Determination of oxidant stress in plasma of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis patients. *Indian J Biochem Biophys* 2010;47(6):353-8.
156. Rodrigues SD, Batista GB, Ingberman M, Pecoits-Filho R, Nakao LS. Plasma cysteine/cystine reduction potential correlates with plasma creatinine levels in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2012;34:231-7.
157. Sbrana E, Paladini A, Bramanti E, Spinetti MC, Raspi G. Quantitation of reduced glutathione and cysteine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Electrophoresis* 2004;25:1522-9.
158. Kuo LM, Kuo CY, Lin CY, Hung MF, Shen JJ, Hwang TL. Intracellular glutathione depletion by oridonin leads to apoptosis in hepatic stellate cells. *Molecules* 2014;19:3327-44.

159. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein–thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol* 2006;71(5):551–64.
160. Winterbourn C C. Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species. *Nat Chem Biol*. 2008;4:278-286.
161. Kundi H, Erel O, Balun A, Çiçekçioğlu H, Cetin M, Kiziltunç E, et al. Association of thiol/disulfide ratio with syntax score in patients with NSTEMI. *Scand Cardiovasc J*. 2015;2:95-100.
162. Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulphide couples in vivo. *Free Radic Biol Med* 15 2009;47:1329-38.
163. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006;145(4):247–54.
164. Ustundag Y, Huysal K, Kahvecioglu S, Demirci H, Yavuz S , Sambel M , Unal D. Establishing reference values and evaluation of an in-house ferric reducing antioxidant power (FRAP) colorimetric assay in microplates. *Eur Res J* 2016;2(2):126-31.
165. Sies, H. Oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 82:1997;291-5.
166. Finkel T, Holbrook NJ Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000;408:239–47.
167. Pitocco D, Zaccardi F, Di Stasio E, Romitelli F, Santini SA, et al. Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes. *Rev Diabet Stud* 2010;7:15–25.
168. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med* 2010;49:1603–16.
169. Reischl E, Dafre AL, Franco JL, Wilhelm Filho D. Distribution, adaptation and physiological meaning of thiols from vertebrate hemoglobins. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2007;146(1–2):22–53.
170. Guner R, Tasyaran MA, Keske S, et al. Relationship between total thiol status and thrombocytopenia in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2012;43:1411-8.
171. Prior RL, Cao G. In vivo total antioxidant capacity: Comparison of different analytical methods. *Free Radic Biol Med* 1999;27:1173–81.
172. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: Critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med* 2000;29:1106–14.
173. Chapple IL, Milward MR, Dietrich T. The prevalence of inflammatory periodontitis is negatively associated with serum antioxidant concentrations. *J Nutr* 2007;137(3):657-64.
174. Nath K, Grande J, Croatt A, Haugen J, Kim Y, Rosenberg ME. Redox regulation of renal DNA synthesis, transforming growth factor-beta 1 and collagen gene expression. *Kidney Int* 1998;53:367–81.

175. Wu G, Somlo S: Molecular genetics and mechanism of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Mol Genet Metab* 2000;69: 1–15.
176. Nath K, Grande J, Croatt A, Haugen J, Kim Y, Rosenberg ME: Redox regulation of renal DNA synthesis, transforming growth factor-beta 1 and collagen gene expression. *Kidney Int* 1998;53:367–81.
177. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002;62:1524–38.
178. Maser RL, Calvet JP. Reduced expression of antioxidant and detoxicant enzyme genes in polycystic kidney disease (PKD) [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:1617.
179. Torres VE, Bengal R, Litwiler R, Wilson D. Aggravation of polycystic kidney disease in Han: SPRD rats by buthionine sulfoximine. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1283–91.
180. Nagao S, Yamaguchi T, Kasahara M, Kusaka M, Matsuda J, Ogiso N, Takahashi H, Grantham JJ: Effect of probucol in a murine model of slowly progressive polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2000;35:221–6.
181. Bridges AB, Scott NA, Parry GJ, Belch JJ. Age, sex, cigarette smoking and indices of free radical activity in healthy humans. *Eur J Med* 1993;2(4):205–8.
182. Mendoza-Nunez VM, Ruiz-Ramos M, Sanchez-Rodriguez MA, Retana-Ugalde R, Munoz-Sanchez JL. Aging-related oxidative stress in healthy humans. *Tohoku J Exp Med* 2007;213(3):261–8.
183. Ateş İ, Kaplan M, Yuksel M, Mese D, Alisik M, Erel Ö, Yilmaz N, Guler S. Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation. *Endocrine*, 2016;51(1):47-51.
184. Spahis S, Borys JM, Levy E. Metabolic Syndrome as a Multifaceted Risk Factor for Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal*, 2017;26(9):445-61.
185. Ateş İ, Ozkayar N, Altay M, Meriz Yılmaz F, Topçuoğlu C, Alışık M, Erel Ö, Dede F. Is disulphide/thiol ratio related to blood pressure in masked hypertension?. *Clin Exp Hypertens*, 2016;29;38(2):150-4.
186. Farinha JB, Steckling FM, Stefanello ST, Cardoso MS, Nunes LS, Barcelos RP, et al. Response of oxidative stress and inflammatory biomarkers to a 12-week aerobic exercise training in women with metabolic syndrome. *Sports Medicine – Open*, 2015;1(1):3.
187. Mimic-Oka J, Simic T, Pljesa M, Stupar N, Turkovic S. Oxidative modifications of plasma proteins in different stages of chronic renal failure. *Med Biol* 2001;8:1-5.
188. Himmelfarb J, McMonagle E, McMenamin E. Plasma protein thiol oxidation and carbonyl formation in chronic renal failure. *Kidney Int* 2000;58:2571-8.
189. Ceballos-Picot I, Witko-Sarsat V, Merad-Boudia M, et al. Glutathione antioxidant system as a marker of oxidative stress in chronic renal failure. *Free Radic Biol Med* 1996;21:845–53.


190. Schiavon R, Guidi GC, Biasioli S, et al. Plasma glutathione peroxidase activity as an index of renal function. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994;32:759–65.
191. Zachara BA, Salak A, Koterska D, et al. Selenium and glutathione peroxidases in blood of patients with different stages of chronic renal failure. *J Trace Elem Med Biol* 2004;17:291–9.
192. El-far MA, Bakr MA, Farahat SE, Abd El-Fattah EA. Glutathione peroxidase activity in patients with renal disorders. *Clin Exp Nephrol* 2005;9:127–31.
193. Shen X, Zheng S, Metreveli NS, Epstein PN. Protection of cardiac mitochondria by overexpression of MnSOD reduces diabetic cardiomyopathy. *Diabetes*. 2006;55(3):798–805.
194. Dikalov S: Cross talk between mitochondria and NADPH oxidases. *Free Radic Biol Med*. 2011;51(7):1289–301.




# EKLER

## EK-1:

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi - Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa  
Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Etil 11.2018/97.00 - 34254000 - 004.01.0 - 00001

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**Türkiye Kamu Hastaneler Kurumu**  
**Bursa İli Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği**  
**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

  
00020102214

**Sayı** : 31234050/514.10  
**Konu** : Etik Kurul Başvurunuz Hk.

Sayın; Dr. Selin AKTÜK ESEN  
İç Hastalıkları Kliniği Asistanı

Hastanemiz Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna sunmuş olduğumuz dosyanız 02.11.2016 tarihinde Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunda incelenmiş olup, **2011-KAEK-25 2016/19-06** protokol numarasıyla Karar Formu yazımız ektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Doç. Dr. Serdar KAHVECİOĞLU  
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı


**Ekler:**  
Etik Kurul Karar Formu

BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
Ahmet PEKCAN  
Müdür  
09 Kasım 2016

---

Mimar Sinan Mh. Emniyet Cd. Yıldırım/BURSA  
Faks No:0224 295 5282  
e-Posta:nisfefer.akturk@saglik.gov.tr İnt. Adresi:  
www.bursa.yuksekihtisasruh.saglik.gov.tr  
Evsakit elektronik imzalı sunuşta <http://e-beige.saglik.gov.tr/adresizden/d3Da16a-7ad4-475c-ec4c-551D9431179> kodu ile erişebilirsiniz.  
Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanununa göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.


Bilgi İçin:Nişpet AKTÜRK  
Uşvan/Veri Haceriama ve Kontrol İşh.  
Telefon No:0224 295 50 00 / 1008

	<b>BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ</b>			
	<b>KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU</b>			
Doküman Kodu: EY. FR. 19	Yayın Tarihi: 23.11.2011	Revizyon Tarihi: 05.11.2015	Revizyon No: 02	Sayfa No: 1 / 3

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Polikistik Böbrek Hastalığı'nda Thioldisülfid, Azalmış Antioksidan Yanıtın Bir Göstergesi Midir?"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2011-KAEK-25 2016/19-06

<b>ETİK KURULU BİLGİLERİ</b>	ETİK KURULUN ADI	YÜKSEK İHTİSAS EAH KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ	MIMARSINAN MH. EMNİYET CD. YILDIRIM/BURSA
	TELEFON	0224 295 50 00 / 1808
	FAKS	0224 295 52 82
	E-POSTA	e.sekretarligi@gmail.com

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uz. Dr. Mustafa Ahmet HÖNÜK			
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları			
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	YARDIMCI ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Selin AKTÜRK ESEN			
	YARDIMCI ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları			
	YARDIMCI ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alınır için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
Gözetimsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>			
	İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz: Bireysel Araştırma Projesi				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

	<b>BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ</b>			
	<b>KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU</b>			
Doküman Kodu: EY_FR_19	Yayın Tarihi: 23.11.2013	Revizyon Tarihi:05.11.2015	Revizyon No:02	Sayfa No:2 / 3

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Polikistik Böbrek Hastalığı'nda Thioldisülfid, Azalmış Antioksidan Yanıtın Bir Göstergesi Midir?"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKÜL KODU	2011-KAEK-25 2016/19-06

	Belge Adı		Tarihi	Version Numarası	DİL		
					Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
<b>DEĞERLENDİRİLEN BELGELER</b>	BASVURU DİLEKÇESİ		26/10/2016	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	İLAÇ VE/VEYA KLİNİK ARAŞTIRMALARI BASVURU FORMU		26/10/2016	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ANABİLİM DALI BAŞKANI VE YA EĞİTİM SORUMLUSU TARAFINDAN ONAYLANAN BELGE		26/10/2016	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA PROTOKÜLÜ		26/10/2016	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BÜTÇE FORMU		26/10/2016	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	İKİ VE BÜLKİNGİ BİLDİRGESİNİN OKUNUSULUNA DAİR TAAHHÜTNAME		26/10/2016	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ÖZGÜÇMÜŞ	6 Adet		-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	LİTERATÜR	0 Adet		-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	DİĞER 1 Adet CD						
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Karar No:</b> 2011-KAEK-25 2016/19-06		<b>Tarih:</b> 02.11.2016				
	<p>Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına,</p> <p>Çalışmanın sonlanım raporunun Etik Kurul Başkanlığı'na iletilmesine toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.</p> <p>(İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.)</p>						

# ÖZGEÇMİŞ

## I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Selin Aktürk Esen

Doğum yeri ve tarihi: Orhangazi 27/06/1988

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi: drselin16@hotmail.com

Yabancı dili: İngilizce

## II- Eğitimi :

Orhangazi Narlıca İlköğretim Okulu 1994-1999

Orhangazi Ali Tekin Ortaokulu 1999-2002

Orhangazi Öğretmen Eyüp Topçu Anadolu Lisesi 2002-2005

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi 2005-2011

## III- Ünvanları :

Tıp doktoru 2011

## IV- Mesleki Deneyimi:

Bursa İnegöl Devlet Hastanesi Acil Servisi'nde pratisyen hekim 2011-2012

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi'nde İç Hastalıkları Kliniği asistan hekim 2012-Halen

