



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI
Eğitim Sorumlusu: Uzm. Dr. Taner Alioğlu

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığında
Ekokardiyografi ve Solunum Fonksiyon Testleri Bulgularının
Değerlendirilmesi

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
Dr. Faruk Karandere

TEZ DANIŞMANLARI:
Doç. Dr. Zeynep Ermiş Karaali
Uzm. Dr. Meltem Gürsu

İSTANBUL 2012

ÖNSÖZ

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum mesleki bakış açımın gelişmesinde büyük emeği geçen saygıdeğer hocam Doç. Dr. Mehmet Kendir'e, Asistanlığım süresince bilgi ve beceri kazanmamda emeği geçen eğitim sorumlumuz Uzm.Dr. Taner Alioğlu'na,

Kişiliği ve hekimliği ile bize her zaman örnek olan ,çalışma azmi ve disiplini ile her zaman örnek aldığım ablamız eğitim görevlimiz tez danışmanım Doç. Dr. Zeynep Ermiş Karaali'ye, Kendisiyle çalışma fırsatı bulmaktan onur duyduğum her zaman ilgi ve desteğini yanımda hissettiğim değerli abimiz Uzm.Dr.M. Burak Aktuğlu'ya,

Yoğun çalışma temposuna rağmen değerli vaktini ayırarak tezimin hazırlanmasında büyük emeği geçen aynı zamanda tez danışmanım olan Uzm.Dr.Meltem Gürsu'ya

İç hastalıkları eğitimim boyunca deneyim tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum Prof.Dr.Mustafa Yenigün,Prof.Dr.A.Baki Kumbasar,Uzm.Dr.Fuat Şar, Uzm,Dr.Hikmet Feyizoğlu,Uzm.Dr.Namık Yiğit ,Uzm.Dr.Kadir Ergen,Doç.Dr.H.Esra Ataoğlu'na,Doç.dr.Şule Poturoğlu'na

Asistanlığım süresince , bilimselliği ve çalışma azmi ile her zaman örnek aldığım tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen Nefroloji eğitim sorumlusu doç.dr Savaş Öztürk'e Uzmanlık eğitimim boyunca kişiliği ve hekimliği ile örnek aldığım Uzm.Dr.Mesut Ayer'e,Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerini paylaşan Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi eğitim sorumlusu Doç. Dr. Esin Tuncay'a..hastanemiz enfeksiyon hastalıkları eğitim sorumlusu Uzm.Dr.Özcan Nazlıcan ve eğitim görevlisi Doç.dr.Gönül Şengöz'e

Tezimin hazırlanmasında katkıları olan Uzm.Dr.Mustafa Velet,Uzm.Dr.Egemen Cebeci,Uzm Dr.Bariş Döner göğüs hastalıkları uzmanı Dr.Gülfidan Çakmak,,kardiyoloji uzmanı .Dr. Mustafa Sarı Uzm Dr.Abdullah Şumnu Uzm Dr.Oktay Özkan ve tüm nefroloji kliniği hemşire ve çalışanlarına. Aralarında bulunmaktan ve beraber çalışmaktan onur duyduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz tüm hemşire ve personeline

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan her türlü maddi ve manevi destekleri ile her zaman yanımda olan canım aileme sonsuz teşekkürler

Dr.Faruk Karandere

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
TABLO LİSTESİ.....	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Kistik böbrek hastalıkları ve epidemiyolojisi.....	4
2.2 Genetik özellikler	4
2.3 Polikistik böbrek hastalıkları kist patogenezi.....	6
2.3.1 Anormal epitelyal proliferasyon ve hücre dışı matriks değişikliği	8
2.3.2 Apiko-bazal polarizasyon defekti ve iyon sekresyon anormallliği	9
2.4 Klinik belirti ve bulgular	9
2.4.1 Renal bulgular	11
2.4.2 Ekstrarenal bulgular	12
2.5 Tanı.....	15
2.6.Klinik seyir ve prognoz	17
2.7.Tedavi.....	17
3. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİNİN YORUMLANMASI	19
4. MATERYAL VE METOT.....	21
5. BULGULAR	24
6. TARTIŞMA	31
7. KAYNAKLAR.....	35

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Liapis ve Winyard kistik böbrek hastalıkları sınıflaması	5
Tablo 2: ODPKBH da genetik test endikasyonları.....	7
Tablo 3: ODPKBH'nın ultrasonografik tanı kriterleri.....	16
Tablo 4: Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik verileri.....	24
Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal ve hematolojik verileri.....	25
Tablo 6: Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografik verileri.....	26
Tablo 7: Sol ventrikül üzerine etkili faktörler	27
Tablo 8: GFH 60ml/dk'dan az ve fazla olan hastaların ekokardiyografik bulguları.....	28
Tablo 9: Hasta ve kontrol gruplarında spirometri bulguları.....	29
Tablo 10: Sigara için ve içmeyen hastaların spirometri bulguları.....	29
Tablo 11: GFH'si 60 ml/dk'nın üzerinde ve altında olan hastalarda spirometri bulguları	30

KISALTMALAR

ODPKBH : Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı

SDBY : Son Dönem Böbrek Yetersizliği

PKD1 : Polycystic Kidney Disease1

PKD2: Polycystic Kidney Disease2

RAAS : Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

MAPK: Mitojen aktive protein kinazlar

mTOR:Mamalian target of rapamisin

MR: Manyetik rezonans görüntüleme

BT: Bilgisayarlı tomografi

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri

USG: Ultrasonografi

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

SFT: Solunum fonksiyon testi

MVP: Mitral valv prolapsusu

FEV₁: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim

FVC: Zorlu vital kapasite

PEF: Pik ekspiratuvar akım

AST: Aspartat transaminaz

ALT: Alanin transaminaz

CRP: C-Reaktif protein

CKD-EPI:Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

ÖZET

GİRİŞ-AMAÇ: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) en sık görülen kalıtsal böbrek hastalığıdır ve böbrek dışında kardiyovasküler, gastrointestinal, ürogenital ve merkezi sinir sistemi gibi birçok sistemde patolojilere sebep olabilen sistemik bir hastalıktır. ODPKBH’de kardiyovasküler hastalıklar sıklıkla görülmektedir ve bu hastalarda en başta gelen ölüm nedenidir. ODPKBH’de birçok organda ekstrarenal tutulumları tanımlanmış olmasına rağmen akciğer tutulumu ile ilgili olarak literatürde bronşektazi ile birlikteliğine dair çalışmalar olmakla birlikte henüz yeterince kanıt yoktur. Çalışmanın amacı böbrek fonksiyonları farklı evrelerde olan ODPKBH hastalarında ekokardiyografik bulgular ile solunum fonksiyon testi bulgularının incelenerek sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmasıdır.

METOTLAR: Çalışmaya 46 kişiden oluşan ODPKBH ve 43 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu alındı. Hasta grubu ve kontrol grubu sigara içme durumuna göre ayrıldı. Hasta grubu CKD-EPI ile glomerüler filtrasyon hızı (GFH) hesaplanarak $GFH > 60$ ml/dk olan ile $GFH < 60$ ml/dk olarak iki gruba ayrıldı rutin muayene ve biyokimyasal analizleri yapıldıktan sonra tüm olgulara transtorasik ekokardiyografi ve solunum fonksiyon testi uygulandı. GFH değeri 60ml/dk altında ve üstünde olan hastalar kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

BULGULAR: Yaş, cinsiyet, boy, kilo ve sigara içme oranı her iki grupta benzerdi. Hasta grubunda pulmoner arter çapı, septum kalınlığı, sol atrium çapı, sol ventrikül çapı ölçümleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Ayrıca sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, sol atrial dilatasyon, sağ atrial dilatasyon ODPKBH grubunda anlamlı olarak daha sıklıkla saptandı. Kapak bozuklukları hasta grubunda daha sık saptandı. GFH 60 ml/dk’nın altında olan grupta GFH 60 ml/dk üstünde olan grup ile sağlıklı gruba göre kardiyovasküler komplikasyonlar daha yüksek saptandı. Spirometre bulguları karşılaştırıldığında 10 (%21) hastada restriktif patern, 2 (%4) hastada obstrüktif patern saptanırken kontrol grubunda 3 (%7) kişide anormal obstrüktif patern saptandı ($p=0.016$).

SONUÇ: ODPKBH’de kardiyovasküler komplikasyonlar literatürle uyumlu şekilde kontrol grubuna göre daha sık saptanmıştır. Obstrüktif ve restriktif spirometri bulguları da benzer şekilde ODPKBH grubunda daha sık saptanmıştır. ODPKBH’nin solunum sistemi üzerine etkilerini ortaya çıkarmak için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

BACKGROUND-AIM: Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most frequent hereditary kidney disease and is a systemic disease that may cause pathologies in cardiovascular, gastrointestinal, urogenital and central nervous systems besides kidneys. Cardiovascular disease is frequent in ADPKD and is the leading cause of death in these patients. Although there is data in the literature reporting it may be associated with bronchiectasis, there is not enough proof for pulmonary involvement. The aim of the study is to examine echocardiographic findings and respiratory function tests in patients with ADPKD with varying stages of renal function, and to compare them with the healthy control group.

METHODS: 46 ADPKD patients and 43 healthy control subjects were included in the study. Both patient and control groups were subclassified according to the history of smoking. Patient group was divided into two groups according to glomerular filtration rate (GFR) estimated by CKD-EPI formula as those below or higher than 60 ml/min. Transthoracic echocardiography and respiratory function tests were performed for each case after routine physical examination and biochemical analysis. Patients with GFR below or higher than 60 ml/min were compared with each other and with the control group.

RESULTS: The age, gender, weight, height and smoking rate was similar in both groups. Pulmonary artery diameter, septum thickness, left atrium diameter, and left ventricular measurements were significantly higher in the patient group compared with the control group. Additionally, left ventricular hypertrophy, left ventricular diastolic dysfunction, left atrial dilatation and right atrial dilatation were more frequent in patients with ADPKD. Valvular lesions were found to be more frequent in the patient group. Cardiovascular complications were more in patients with GFR below 60 ml/min compared with patients with GFR above 60 ml/min and the control group. When spirometric results were compared, 10 patients (21%) had restrictive pattern and 2 patient (4%) had obstructive pattern while three cases (7%) had obstructive pattern in the control group ($p=0.016$).

CONCLUSION: Cardiovascular complications has been detected to be more frequent in patients with ADPKD which consistent with the literature. Obstructive and restrictive spirometry findings were also more frequent in these patients. There is need for further studies to evaluate the effect of ADPKD on respiratory system.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPKBH), çok sayıda çift taraflı böbrek kistleriyle beraber diğer organlarda da kistlerle seyreden multisistemik bir hastalıktır. ODPKBH en sık görülen kalıtsal böbrek hastalığıdır ve son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) olgularının %4.9'undan sorumludur (1). Böbrek dışında kardiyovasküler, gastrointestinal, ürogenital ve merkezi sinir sistemi gibi birçok sistemde patolojilere sebep olabildiğinden sistemik bir hastalık olarak değerlendirilmektedir (2). Böbrek dışı tutulumun en sık olduğu organ karaciğer olmakla beraber dalak, pankreas, özefagus, akciğer, tiroit, araknoit membran, kalp, over, mesane, uterus, testis, epididim, prostat ve veziküla seminalis kistlerin görülebileceği diğer organlardır (2-4).

ODPKBH'de kardiyovasküler hastalıklar sıklıkla görülmektedir (5). Kardiyovasküler komplikasyonlar bu hastalarda en başta gelen ölüm nedenidir (6). Hipertansiyon bu hastalıkta sık karşılaşılan bir bulgu olup hastaların morbidite ve mortalitesinde önemli bir rol oynar (7). Hipertansiyon dışında sol ventrikül hipertrofisi, anevrizmalar ve kalp kapak hastalıkları da sıklıkla karşılanan sorunlardır. Yapılan bir çalışmada mitral kapak prolapsusu ekokardiyografik incelemelerde yaklaşık %25 oranında, mitral yetersizlik %30 oranında, triküspit kapak prolapsusu %5 oranında ve aort yetersizliği %19 oranında saptanmıştır (8).

ODPKBH'nin birçok organda kistik ve non kistik ekstrarenal tutulumları tanımlanmış olmasına rağmen akciğer tutulumu henüz netlik kazanmamıştır. Literatürde bronşektaziyle birlikteliğini gösteren çalışmalar olsa da henüz yeterince kanıt yoktur (9). Literatürde ODPKBH'nin solunum fonksiyon testlerine etkisini gösteren çalışma bulunmamakla beraber radyolojik olarak değerlendirildiğinde ODPKBH'de anormal polikistinlerin mukosiliyer aktiviteyi etkileyebileceği ve bunun sonucunda gelişen bozulmuş mukosiliyer aktivitenin hava yolu temizlenmesini etkileyerek bronşektaziye eğilimi arttırabileceği tahmin edilmektedir.

Bu çalışmada amacımız böbrek fonksiyonları farklı evrelerde olan ODPKBH hastalarında ekokardiyografik bulgular ile solunum fonksiyon testi bulgularının incelenerek sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kistik böbrek hastalıkları ve epidemiyolojisi

Böbreğin kistik hastalıkları, farklı etiyoloji ve patogeneze sahip çok sayıdaki değişik hastalığı kapsamaktadır. Böbreğin kistik hastalıkları kalıtsal, konjenital veya edinsel olabilir. Çeşitli yaş gruplarında görülebilir, ilerleme hızları ve böbrek dışı tutulumları belirgin farklılıklar gösterebilir. Böbreğin kistik hastalıklarını gruplandırmak için henüz ideal bir sınıflama sistemi bulunmamaktadır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar ile bazı sınıflandırma sistemleri ön plana çıkmıştır. Bu sınıflandırmalardan Liapis ve Winyard kistik böbrek hastalıkları sınıflandırması (10) Tablo-1 de gösterilmiştir.

Böbrekte en sık görülen kistik hastalıklar basit kistlerdir ve kırk yaş insidansı %20 iken altmış yaş üzeri insidansı %33'e kadar yükselmektedir (11). Böbreğin kistik hastalıkları içinde basit kistlerden sonra en sık ODPKBH olup, tüm etnik gruplarda ve ırklarda görülmekte, erkek ve kadınlarda eşit oranlarda rastlanmaktadır. ODPKBH'nin tüm dünyada 12.5 milyondan fazla kişiyi etkilediği bilinmektedir (4). ODPKBH insidansı her 1000 canlı doğumda 1-2 olarak bildirilmiştir (12). (SDBY) nedenleri arasında Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki hastalarda primer böbrek hastalığı olarak %2,5-10 oranında ODPKBH'nin bildirildiği görülmektedir (11,12). Ülkemizde de benzer olarak son ulusal kayıt verilerine göre SDBY nedenleri arasında kistik böbrek hastalıkları %4.9'luk bir paya sahiptir(1). Türk Nefroloji Derneği'nin 2011 yılında yayınladığı kayıt raporunda, 2010 yılı içinde Türkiye'de hemodiyaliz tedavisi gören hastaların %3.9'u, periton diyalizi uygulanan hastaların %5.5'nin ODPKBH hastaları olduğu bildirilmiştir (1)

2.2 Genetik Özellikler

ODPKBH, dünyada monogenik kalıtsal böbrek hastalıkları içinde en sık görülenidir. Olguların tümünde olmasa bile büyük bir çoğunluğunda iki gen etkilenmiştir. %85 olguda 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) lokalize olan PKD1 (polycystic kidney disease 1) ve %15 olguda dördüncü kromozomun uzun kolunda (4q21) lokalize olan PKD2 geninde mutasyon vardır (13,14). Hastaların %1'inde ne PKD1 ne de PKD2 gen mutasyonu gösterilememiştir. Bu ise üçüncü bir gen mutasyonunu düşündürmektedir; fakat bu durum kanıtlanamadığı için günümüzde halen tartışmalı bir bilgidir (15). Hem PKD1, hem de PKD2

geninde çok sayıda mutasyon tarif edilmiştir. Human Gene Mutation Database verilerine göre PKD1 geninde en az 270 mutasyon PKD2 geninde ise 73 mutasyon saptanmıştır(16).Bilindiği üzere her mutasyon hastalığa yol açmayabilir; bu nedenle saptanan her mutasyonun klinik değeri olup olmadığı ayrıntılı inceleme ve izlem sonucunda belli olmaktadır. Bu değişik mutasyonlar, hastalıkta değişik fenotiplere yol açabilir.

Tablo 1: Liapis ve Winyard kistik böbrek hastalıkları sınıflaması.

A.Polikistik böbrek hastalığı
1.Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı 2. Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı 3.Glomerulokistik böbrek hastalığı
B.Böbrekte medüller kistler
1.Nefronofitizi 2.Medüller kistik hastalıklar 3.Medüller süngerimsi böbrek
C.Herediter kanser sendromlarında görülen kistler
1.Von Hippel-Lindau hastalığı 2.Tüberoskleroz
D.Multiloküler böbrek kistleri
E. Lokalize kistik hastalık
F. Basit kortikal kistler
G. Edinsel(diyaliz ilişkili) kistler
H.Sınıflanması zor olan kistler
1.Pyelokalikseal divertiküller 2.Perinefrik psödokistler

Anormal gen olarak PKD1'i taşıyan hastalarda, PKD2'yi taşıyanlara göre, hastalığın ortaya çıkış yaşı, hipertansiyonun görülmesi ve SDBY'ye erişme süresi daha erkendir (17,18). Patolojik geni taşıyanların tamamında böbrek kistleri gelişmektedir (4). PKD1 geninin proteini polikistin-1, PKD2 geninin proteini polikistin-2'dir. Polikistin-1 ve polikistin-2 hücre içinde C terminal uçlarıyla etkileşime girerek bir polikistin kompleksi oluştururlar. Polikistin-1 birçok organda gösterilmiştir. Özellikle kardiyovasküler sistem, pankreas ve böbrekte gösterilmiştir. Böbrekte ise renal tübüler epitelyal hücrelerde (en fazla toplayıcı kanallarda) bulunurlar. Polikistin-1 ve polikistin-2 ayrıca safra yollarında ve vasküler düz kas hücrelerinde de gösterilmiştir (19).

Anormal geni taşıyan ebeveynlerin her bir çocuğuna anormal genin kalıtımla aktarılma ihtimali %50'dir. Hastaların sadece %60'ında ODPKBH ile uyumlu aile hikâyesi vardır. Aile hikâyesi olmayan hastaların ebeveynleri mutlaka incelenmelidir. Aile hikâyesinin olmaması spontan mutasyon ya da çevresel veya epidemiyolojik faktörlerin gen ekspresyonunu etkilemesi ile ilişkili olabilir (20,21). Diyalize giren hastaların %40-50'sinde edinsel kistik böbrek hastalığının gelişmesi, kist gelişiminde çevresel faktörlerin de etkisi olduğunu desteklemektedir.

ODPKBH'nin doğrudan genetik teşhisi mümkündür. Fakat pahalı olması ve her zaman kesin sonuç vermemesi nedeniyle kural olarak hastalığın tanısında klinik bulgular ve görüntülemeye şüphe yoksa genetik testlere de ihtiyaç yoktur (22). Bununla birlikte önümüzdeki yıllarda işlemin ucuzlaması ve tecrübenin artmasıyla bu genetik testler de yaygınlaşacaktır. Tablo-2'de ODPKBH genetik test endikasyonları özetlenmektedir (23).

2.3 Polikistik böbrek hastalığı kist patogenezi

ODPKBH'de her iki böbrek normalden büyüktür ve boyutları birkaç milimetreden 10 cm veya daha büyük boyutlara kadar değişebilen çok sayıda kist oluşur. Bazen böbrekler çok ileri boyutlara ulaşarak tüm batını kaplayabilir.

Kistlerin çoğu tek katlı, az diferansiye kolumnar ya da küboidal epitel ile döşelidir. Bu epitel tipik olarak displazi veya premalign özellik göstermez. Kistlerin etrafında normal renal parenkim olması diğer displastik kistik hastalıklar ile ayırıcı tanıda önemlidir. Korteks ve medullada yaygın olarak bulunurlar. Kistlerin içindeki sıvı genellikle berrak ve açık renktedir. Fakat infekte olmuş kistlerde daha koyu renkte iltihap sıvısı, kanama olan kistlerde de taze veya eski kan olabilir (4).

Tablo-2: ODPKBH’de genetik test endikasyonları

1.Potansiyel canlı verici: -Aile bireylerinde hastalığın görülme yaşı ve klinik gidişi göz önüne alınıp görüntüleme testlerinde olduğu gibi her olgu kendi başına değerlendirilmelidir.
2.Ailesinde ODPKBH öyküsü olmayan hastalar: Aşağıdaki durumlarda özellikle gereklidir. -Radyolojik bulgular atipik ise (bir böbrek orantısız olarak daha büyükse, multipl küçük kistler vb.) -Oldukça iyi klinik gidişe sahip olan hastalar -Atipik böbrek dışı bulguların varlığı, -Prognoz tayini için (PKD1, PKD2’ye göre daha kötü prognozludur).
3.Ailesinin birçok bireyinde ODPKBH’den farklı karakterde böbrek kisti olanlarda böbreğin diğer kistik hastalıklarının ayırıcı tanısı İçin.
4.Hastalığın çok erken dönemde başlaması: -ODPKBH için tipik aile öyküsü varlığında, bir aile bireyinde hastalık çok erken dönemde görülmüşse patojenik mutasyona ek olarak hipomorfik allel’in saptanması amacıyla -Aile öyküsü olmayan hastalarda veya PKD1 gen mutasyonu saptanmayanlarda (otozomal resesif böbrek hastalığı nedeni).
5.Aile öyküsü olsun ya da olmasın prenatal veya pre-implantasyon genetik tanı amaçlı

Kistler glomerül dahil tüm nefron segmentlerinden gelişebilir. Başlangıçta ait olduğu nefron ile ilişkili olan kist lümeni, kist büyüdükçe orijinal yerinden ayrılma ve otonom büyüme özelliği kazanır. Başlangıçta kist içi ultrafiltrat ile doluyken ilerleyen dönemlerde kistin kendisinin büyümede ve sıvı toplanmasında aktif rol oynadığı anlaşılmıştır. Kist

gelişiminde artmış hücresel proliferasyon göstergeleri olan c-myc, Ki-67 ve PCNA genlerinin artmış olması var olan otonomiye desteklemektedir (24,25).

Kist gelişiminde patofizyolojik temelde gelişen anormallikler aşağıdaki gibidir.

- Epitel hücre proliferasyonu
- Hücre-hücre dışı matriks ilişkisi
- Özel membran proteinlerinin defektif polarizasyonu
- İyon ve sıvı sekresyon anormalliği

2.3.1 Anormal epitelyal proliferasyon ve hücre dışı matriks değişikliği

Polikistin (polikistin-1 ve -2), epitel hücresinde farklı noktalarda fonksiyonları olan kompleks bir proteindir (26). Polikistinler hücre içi Ca^{++} , G-proteinleri, cAMP, JNK, mitojen aktive protein kinazlar (MAPK), JAK-STAT ve 'mamalian target of rapamisin' (mTOR) gibi birçok proliferasyon yolak düzenleyicisi proteindir (27). Hücre-hücre ve hücre-hücre dışı matriks ilişkisinin düzenlenmesinde ve apikal silyada sıvı ve iyon gradiyenti algılayıcısı olarak görev yapar. Hücre içi sinyalizasyon yoluyla nükleer gen transkripsiyonları ve proliferasyonda rolü vardır. Polikistinler fetal hayatta oldukça aktif eksprese edilirken normal yetişkinlik hayatında baskılanmışlardır. Ancak akut tübüler nekroz ve kimi renal hücreli kanserlerde artmış ekspresyonlarına rastlanmaktadır. PKD1'in sıkı kontrolü normal gelişim için önemlidir. Hem inaktivasyonları hem aşırı aktivasyonları kistik renal hastalık gelişimine sebep olabilmektedir. Polikistinler kompleks sonrası hücre içi sinyal sinyalizasyonda temel olarak Ca^{++} ve cAMP'yi ikincil mesajcı olarak kullanırlar. cAMP, protein kinazlar üzerinden G_0/G_1 protein ilişkilerini ve kistik fibrozis transmembran regülatör klor kanalları aracılığıyla kistik renal epitelde sıvı sekresyonlarını gerçekleştirir. Normalde birçok fetal genin çalışmasını durduran polikistin kompleksi, defektif olması durumunda kontrol dışı proliferasyon ve kist gelişimine neden olur. Bazolateral membranda yerleşmiş olan Na-K-ATPase ve epidermal kaynaklı büyüme faktörü reseptörlerinin apikal membrana yer değiştirmesine sebep olarak sodyum ve sıvı sekresyonunun aşırı ve anormal yönde oluşmasına sebep olurlar (28).

ODPKBH patolojisinde hücre dışı matriks değişiklikleri ve hücre adezyon anormallikleri önceden beri bilinmektedir. Kistik doku matriksi ve hücreleri normal böbrek

tübül patolojisinden oldukça farklıdır. Kist epitel hücrelerinin tip 1 ve tip 4 kollajene aşırı duyarlılığı, matriks proteinlerinde aşırı yapım, integrin ve diğer hücre adezyon moleküllerinin değişmiş ekspresyonları gösterilmiştir (29-33).

2.3.2 Apiko-bazal polarizasyon defekti ve iyon sekresyon anormallliği

Apiko-bazal akstaki asimetric polarizasyon, epitelyal bariyer fonksiyonu, hücre migrasyonu, asimetric hücre bölünmesi ve morfogenezde çok önemlidir. Özellikle böbrek tübül epitel hücrelerinde iyonları ve sıvının tek yönlü vektörel transportu ve normal fizyoloji bu gelişimsel temele dayanır (34). Apikobazal polarizasyon defekti sıklıkla artmış proliferasyonla birlikte ve sadece kistik böbrek hastalıklarında değil renal hücreli kanser, von Hippel-Lindau hastalığı gibi patolojilerde de karşımıza çıkmaktadır. Polikistinler epitelyal polarizasyonda spesifik iyon ve sıvı taşıyıcı moleküllerinin dağılımında aktif rol oynarlar. Polikistin-1 veya 2'nin inhibisyonu ile deneysel in-vivo kistik böbrek patolojileri oluşturulduğu gözlemlenmiştir (35-37). Polikistinler aynı zamanda makro kompleksler oluşturarak hücre dışı matriks elemanları hücre ilişkisi üzerinden migrasyonu bozarak da kistik dilatasyonlara sebep olmaktadır (36-38).

Özellikle hastalık ilerledikçe renal interstisyum da etkilenmektedir. Hayvan çalışmaları, nefrektomi ve otopsi örneklerinde interstisyel inflamatuvar infiltratlar ve belirgin interstisyel fibrozis gözlenmiştir. Bu konuda aktive fibroblastlar ve inflamatuvar sitokinlerin önemli olduğu düşünülmektedir. İnterstisyel inflamasyon sonrası gelişen skarlaşmanın ODPKBH'de böbrek yetersizliğin ana nedenlerinden biri olduğu düşünülmektedir.

2.4 Klinik belirti ve bulgular

ODPKBH çok sayıda çift taraflı böbrek kistleriyle beraber birçok renal ve ekstrarenal semptom ve komplikasyonlar ile seyreden multisistemik bir hastalıktır. Bireyler arasında çok değişken bir seyir gösterebilir. Erken yaşlarda asemptomatik olabilir ancak yaş ilerledikçe semptomların sıklığı artar. PKD1 mutasyonuna sahip hastalarda hastalık ve komplikasyonlar daha erken gelişse de, her iki hastalıkta da aile içinde bile belirgin bir heterojenite vardır (20). Başlangıç semptomları çoğunlukla akut veya kronik yan ve karın ağrısı, üriner sistem enfeksiyonu, hematüri, böbrek taşı, idrar konsantrasyon defekti ve hipertansiyondur.

Proteinüri tespit edilir ancak hastalığın prognozunu proteinüri derecesi belirlemez. Hastalığın semptom ve bulguları aşağıda sıralanmıştır.

Semptom ve Bulgular

- Sırt ve yan ağrısı
- Makroskopik ve mikroskopik hematüri
- Hipertansiyon
- Palpe edilebilir böbrekler
- Hepatomegali
- Kardiyak üfürüm
- Renal konsantrasyon bozukluğu
- Piyüri
- Proteinüri
- Hipositratüri
- Nefrolitiazis
- Kronik böbrek yetersizliği

Ekstrarenal Bulgular

- Karaciğer kistleri
- Pankreas kistleri
- Dalak kistleri
- Seminal vezikül kistleri
- Epididim kistleri
- Prostat kistleri
- Over kistleri
- Konjenital hepatik fibroz
- İntrakraniyal anevrizmalar
- Araknoit membran kistleri
- Mitral kapak prolapsusu
- Sol ventrikül hipertrofisi
- Spontan vertebral veya koroner arter diseksiyonları
- Kolon ve duodenum divertikülleri
- Karın duvarı fıtıkları

- Sperm anomalileri
- Spinal meningeal divertikül
- İntrakraniyal hipotansiyon
- Akciğer kistleri
- Bronşiektazi

2.4.1 Renal Bulgular

Yan ve Karın Ağrısı: En sık başvuru nedeni kronik sırt ve yan ağrısıdır. Böbrek kapsülünün gerilmesine ve çevre dokulara baskıya bağlı olduğu düşünülmektedir. Bunun dışında böbrek taşı, kist içine kanama ve enfeksiyon ağrıya neden olan komplikasyonlardır (39). Aynı zamanda karaciğerdeki kistler de ağrıya neden olabilir. Kapsamlı öykü, fizik muayene, idrar analizi, idrar kültürü ve görüntüleme gibi tanısal tetkikler ile genellikle ağrı nedeni belirlenebilir.

Hematüri: ODPKBH olanların yaklaşık olarak %35-50'sinde görülür. Aşık hematüri böbrek hastalığının daha hızlı ilerlemesi ile ilişkili bulunmuştur. Çoğu zaman aşık hematüri hastalığın ilk ve tanı koydurucu semptomu olabilir. Hematüriye idrar yolu enfeksiyonu, kistlerin toplayıcı sistem rüptüre olması, ağır fiziksel aktivite sebep olabilir (40). Ayrıca böbrek taşları da hematüriye sebep olmaktadır.

Üriner sistem enfeksiyonları: Üriner enfeksiyonlar ODPKBH olan kadınlarda %60-70, erkeklerde ise %20 oranında görülür (41). Tablo sıklıkla basit sistittir, ancak piyelonefrit ve kist enfeksiyonu gibi birbirinden ayrımı zor olabilen ciddi enfeksiyonlar da görülebilir. Her ikisi de ateş ve yan ağrısı ile başlasa da kist enfeksiyonunda başlangıç daha yavaş seyirlidir, ateş daha düşük derecede olabilir ve idrar kültüründe üreme olma ihtimali daha düşüktür. Bununla birlikte her iki durumda da kan kültürlerinde genellikle üreme olur (42).

Üriner Sistem Taşları: Üriner sistem taşları hastaların %20'sinde görülür (43). Taşların çoğu ürik asit taşları olup ikinci sırada kalsiyum oksalat taşları yer almaktadır (44). Taş sıklığının artmasının en önemli sebebinin artmış böbrek hacmi olduğu düşünülmektedir. Taş hastalığına yatkınlık yaratan diğer sebepler ise düşük idrar hacmi, düşük üriner sitrat düzeyi, hiperürikozüri ve hiperkalsiüridir (45).

Konsantrasyon Defekti: ODPKBH olan birçok hastada hafif konsantrasyon bozukluğu görülebilir. Polidipsi ve poliüri öyküsü dışında klinik olarak belirgin semptom olmayabilir (46). Altta yatan neden tam olarak bilinmemektedir, ancak tübüler yapıda bozulma, esas hücre fonksiyonunda bozulma ya da erken tubulointerstisyel hastalık gibi birçok etmen öne sürülmüştür (47).

2.4.2 Ekstrarenal Bulgular

ODPKBH olgularında böbrek dışında kistlerin en sık görüldüğü organ karaciğer olup hastaların yaklaşık olarak yarısında görülür. Böbrek kistlerine göre daha ileri yaşlarda görülür. Kadınlarda, benzer yaştaki erkeklere göre daha çok sayıda ve daha büyük karaciğer kistleri görülür. Bu durum özellikle çok doğum yapmış kadınlar için geçerli olduğundan östrojenin karaciğerdeki kist gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (48). Kazancıoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çok merkezli çalışmada ülkemizde ODPKBH’de karaciğer kisti sıklığı %38 saptanmıştır (49). Karaciğer kistleri çoğunlukla asemptomatiktir, karaciğer fonksiyonlarını bozmazlar ancak böbrek kistlerinde olduğu gibi aşırı büyüyebilir ve komplike olabilirler (49). Bunun dışında pankreas, dalak, akciğer, over, seminal vezikül, prostat, epididim ve araknoit membranlarda da kist görülebilir.

Serebral anevrizma hastaların %5-10’unda görülebilir. Bazı ailelerde sıklığı artmıştır. Genellikle küçük oldukları için komplikasyon riski düşüktür. Günümüzde tüm hastaların rutin olarak taranması önerilmez. Hastada veya ailesinde geçirilmiş serebral anevrizma rüptürü hikayesi varsa veya yüksek risk grubundaki bir meslekte çalışmaktaysa kraniyal manyetik rezonans (MR) ile görüntüleme önerilir (50).

En sık mitral kapak prolapsusu olmak üzere kalp kapak anormalliklerinin sıklığı artmıştır (48-52). Sol ventrikül hipertrofisi, kan basıncı yüksekliği ile korelasyon gösterir. Bir çalışmada bilgisayarlı tomografi (BT) ile hastaların %35’inde klinik olarak önemsiz küçük perikardiyal efüzyon saptanmıştır (53).

Karın duvarı fıtıklarının sıklığı böbrek boyutları ve intraabdominal basınç artışından bağımsız olarak artmıştır (54).

ODPKBH’de sık görülen ekstrarenal bulgulardan biri de kolon divertikülleridir. Divertiküller özellikle hemodiyaliz tedavisi gören ve böbrek nakli geçirmiş olan hastalarda görülür (4).

Kardiyovasküler Komplikasyonlar: Kardiyovasküler komplikasyonlar morbidite ve mortalitede önemli role sahiptir. Hipertansiyon, bu hastalıkta erken dönemde rastlanan bir bulgudur ve hastaların yaklaşık olarak %60'ında böbrek fonksiyonları bozulmadan önce ortaya çıkar (55). Hipertansiyonu olan hastalar SDBY'ye daha hızlı ilerler ve SDBY gelişen hastaların hemen tamamında hipertansiyon vardır (55). Bu hastalıkta Sol ventrikül hipertrofisi, biventriküler diyastolik disfonksiyon, endotel disfonksiyonu, karotis intima-media kalınlığında artış ve koroner kan akımı rezervinin azalması genç yaşlarda ve henüz böbrek fonksiyonları bozulmadan ortaya çıkar.

ODPKBH'de kalp kapak anomalileri sık görülen diğer kardiyovasküler komplikasyonlardır.

Hipertansiyon: Hipertansiyon hastalığın erken ve klinik olarak çok önemli bir bulgusudur. Hastalarda genellikle daha böbrek disfonksiyonu gelişmeden çok önce gelişir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, ebeveynleri hipertansif olan ODPKBH olgularında hipertansiyon gelişme sıklığının arttığı tespit edilmiştir (56). Bu nedenle hipertansiyonun daha erken saptanması ve tedavi edilmesi için böyle hastaların yakın takibe alınmaları gerekmektedir. Böbrekteki yapısal anormalliklerin hipertansiyonla olan ilişkisi, bu hastalıkta renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonunun hipertansiyon gelişiminde önemli olduğunu göstermektedir (55-58). Güncel bir çalışmada ODPKBH'de böbreklerdeki kist ve dilate tubuluslarda renin, anjiyotensinojen, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), anjiyotensin II tip 1 reseptörü ve anjiyotensin II peptidinin bulunduğu gösterilmiştir (57). RAAS'nin aktive olduğu, hipertansif olup böbrek fonksiyonları normal olan ODPKBH olgularında, esansiyel hipertansif hastalara göre plazma renin aktivitesinin anlamlı olarak artmış olduğunun saptanması ile gösterilmiştir (59). Ayrıca bu hastalara ACE inhibitörü verilmesinin kontrol grubuna göre renal vasküler dirençte daha fazla azalmaya ve renal plazma akımında daha fazla artışa yol açtığı da bildirilmiştir (59). Bununla birlikte RAAS aktivasyonu kist büyümesinde hızlanmaya da neden olabilir (55). Bu da bir kısır döngüye yol açabilir. ODPKBH'de hipertansiyon gelişimine katkıda bulunan diğer faktörler arasında, sempatik aktivite artışı, endotelin sisteminde aktivasyon ve nitrik oksit sentezinde azalma sayılabilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, böbrek fonksiyonları bozulmamış normotansif ve hipertansif ODPKBH hastalarında endotel disfonksiyonu ve karotis intima media kalınlığında artış olduğu tespit edilmiştir (58). Bu da aterosklerozun hastalığın çok erken dönemlerinde başladığını düşündürmektedir.

Sol Ventrikül Hipertrofisi: Sol ventrikül hipertrofisi kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin güçlü ve bağımsız belirleyicisidir (60). Chapman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hipertansiyonu olan ODPKBH olgularının %48'inde sol ventrikül hipertrofisi olduğu bildirilmiştir (61). Sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda böbrek fonksiyonlarının daha hızlı bozulduğu anlaşılmıştır (62). Chadnapaphornchai ve arkadaşları tarafından ODPKBH tanısı olan 85 çocukta yapılan bir çalışmada kan basıncı sınırdan yüksek olan çocuklarda bile kan basıncı normal olanlara göre sol ventrikül kütle indeksinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu bildirilmiştir (63).

Bardaji ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ise böbrek fonksiyonları normal olan normotansif ve genç ODPKBH olgularının sağlıklı aile bireylerine göre sol ventrikül kütle indeksinin anlamlı derecede daha yüksek olduğunu ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu bulgularının olduğunu göstermişlerdir (64). Buna ek olarak Oflaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada böbrek fonksiyonları korunmuş hem hipertansif, hem de normotansif polikistik böbrek hastalarında biventriküler diyastolik disfonksiyon olduğu bildirilmiştir (65).

Kalp Kapak Bozuklukları: ODPKBH olan hastalarda kalp kapak bozuklukları sıklıkla görülmektedir. Yapılan bir çalışmada 163 hastanın ekokardiyografik incelemelerinde %26 oranında mitral kapak prolapsusu, %31 oranında mitral yetersizliği, %8 oranında aort yetersizliği, %15 oranında triküspit yetersizliği ve %6 oranında triküspit kapak prolapsusu saptanmıştır (66). Fizik muayenede, kalp oskültasyonunda üfürüm duyulmadığı sürece ekokardiyografik inceleme önerilmemektedir.

Solunum Sistemi Komplikasyonları: Solunum yolları silyalı hücreler ve goblet hücreleri içeren epitel ile döşelidir. Bu iki hücre tipi mukosiliyer taşımayı sağlar (88,89). Mukosiliyer taşıma önemli bir savunma mekanizmasıdır ve siliyer vuruş frekansı solunum yolu temizlenmesinde başlıca parametredir. Her bir silyum komşu silya ile birlikte koordine bir şekilde, tek yönlü mukus akımını sağlayan vuruş gerçekleştirmektedir (90). Silya yapısı ve fonksiyonundaki bozukluklar hava yolu temizliğini bozar ve solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilir (91). Solunum yollarının silyalı hücrelerinin her birinde lümeni temizleyen yaklaşık 200 silya bulunur. Solunum yollarının sağlığını korumada önemli rolü olan bu hücreler hasarlanmaya açıktır ve genetik mutasyondan etkilenir. Hayvan çalışmaları sonucunda birçok hastalığın silyogenez ve silyalı hücre fonksiyonundaki bozukluklarla ilişkili olduğu anlaşılmıştır.

ODPKBH'nin birçok organda kistik ve non kistik böbrek dışı tutulumları tanımlanmışsa da akciğer tutulumu henüz netlik kazanmamıştır. Driscoll JA ve arkadaşlarının yaptığı 96 hastalık bir çalışmada ODPKBH ile radyografik bronşiektazi birlikteliğinin ODPKBH olmayan kronik böbrek yetmezlikli hastalar ile karşılaştırıldığında 3 kat daha fazla olduğu görülmüştür (9). ODPKBH'de görülen bronşiektazik değişikliklerin oluşumuna pek çok potansiyel mekanizma etkili olabilir ODPKBH'de görülen hava yolu dilatasyonu, hastalığın böbrek dışı bulgularından olan vasküler anevrizmalar ve kolon divertiküllerinde olduğu gibi düz kaslardaki anormal polikistinelere bağlı olarak gelişebilir (67). Anormal polikistinlerin mukosilyer aktiviteyi etkileyebileceği ve bunun sonucunda bronşiektaziye eğilimi artırabileceği tahmin edilmektedir (9). Akciğer kistleri nadir görülmesine rağmen literatürde kist rüptürü sonucu spontan pnömotoraks nedeniyle başvuran ODPKBH vakaları bildirilmiştir (68).

2.5 Tanı

ODPKBH'de anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları duyarlı ve özgül değildir. Tanı temel olarak görüntüleme yöntemleri ve soygeçmiş ile konulur. Genetik testler de tanı konmasında faydalıdır, ancak hem zor hem de pahalı olduklarından görüntüleme yöntemleri ile tanı konulamayan ve tanı konmasının önemli olduğu durumlarda kullanılırlar (22).

Laboratuvar tetkiklerinde ilk bulgu idrar konsantrasyon yeteneğinin bozulmasıdır. İdrar tetkikinde hafif düzeyde proteinüri, hematüri, piyüri görülebilir. Değişik mekanizmalarla eritropoetin sentezindeki artış nedeniyle eritrositoz gelişebilir. Bu nedenle diğer SDBY hastalarından farklı olarak anemi daha az gözlenir.

Klinik pratikte temel görüntüleme yöntemi ultrasonografi (USG)'dir. USG kullanımı kolay, ucuz ve tanı koymada oldukça duyarlıdır (69). USG'de tipik olarak bilateral çok sayıda kist ile dolu büyük ve kenarları düzensiz böbrekler görülür. Kistlerin sayısı ve büyüklüğü yaşla arttığı için erken dönemde tanı konulması daha zor olabilir. Günümüzde kullanılan ultrasonografik tanı kriterlerine göre ODPBH tanısının konması için 15-39 yaş arasındaki bireylerde üç veya daha fazla (tek taraflı veya çift taraflı) böbrek kistinin olması gerekirken, 40 ile 59 yaşları arasında her iki böbrekte en az ikişer kist ve 60 yaş ve üzerinde ise her iki böbrekte en az dörder kist bulunması gerekmektedir (70) (Tablo-3). Aile anamnezi olan 18 yaşın altındaki bireylerde ise tek bir renal kist bile ciddi şüphe uyandırmalı ve birey

görüntüleme ile takip edilmelidir (71). Riskli bireylerde tanının dışlanması için, 30 yaşın üzerinde USG ile saptanabilir kist bulunmaması gerekir (70).

Tablo-3: ODPKBH'nin ultrasonografik tanısı

Yaş (yıl)	Kriter	Pozitif ön gördürücü değer (%)	Negatif ön gördürücü değer (%)
Revin'in orijinal tanı kriterleri			
15-29	Tek veya çift taraflı ≥ 2 kist	99.2	87.7
30-39	Her böbrekte ≥ 2 kist	100	87.5
40-59	Her böbrekte ≥ 2 kist	100	94.8
≥ 60	Her böbrekte ≥ 4 kist	100	100
Revize kriterler			
15-29	Tek veya çift taraflı ≥ 3 kist	100	85.5
30-39	Tek veya çift taraflı ≥ 3 kist	100	86.4
40-59	Her böbrekte ≥ 2 kist	100	94.8
≥ 60	Her böbrekte ≥ 4 kist	100	100
Dışlama kriterleri			
15-29	≤ 1 kist	96.6	90.8
30-39	≤ 1 kist	94.0	98.3
40-59	≤ 2 kist	96.7	100
≥ 60	Her böbrekte ≤ 3 kist	100	100

BT ve MR görüntülemesi yöntemleri de tanı için kullanılabilir. Bununla birlikte, bu görüntüleme yöntemlerinin daha pahalı olması ve daha çok yan etkilerinin olması nedeniyle ya infeksiyon, kanama ve taş gibi ultrasonografinin yetersiz kalabileceği komplikasyonlardan şüphelenildiği zaman ya da genç bireylerde tanı konması önemli olduğu zaman kullanılmaları daha uygundur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda MR görüntülemesi ile böbrek parenkim ve kist hacimlerinin ölçülmesinin, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) düşmeye başlamadan önce hastalık progresyonunu ön gördürebileceği gösterilmiştir (72).

2.6 Klinik Seyir ve Prognoz

ODPKBH’de yıllar içinde GFH’de progresif bir azalma gözlenmektedir. Hastalığın progresyonunu belirleyen en önemli faktör gen mutasyon tipidir. PKD1 mutasyonlu hastalar PKD2 ile karşılaştırıldığında PKD1’li hastalarda bulgular daha genç yaşta görülebilir. Böbrek yetmezliği ile başvuran hastalarda ortalama yaş PKD1 gen mutasyonu taşıyan hastalarda 54 iken PKD2 gen mutasyonlu hastalarda 74 olarak bildirilmektedir (73). Kötü prognozla birlikte olan durumlar arasında hipertansiyon, sol ventrikül kütleinde artış, erkek cinsiyet, tanı yaşının erken olması, üç ve üzerinde gebelik, aşikar hematüri atakları, böbrek hacmi, böbrek yetersizliğinin erken gelişmesi ve erkeklerde üriner sistem enfeksiyonu sayılabilir (74,75). USG ile ölçülen böbrek hacminin ve takipte böbrek hacmindeki büyüme hızının GFH’deki azalma ile güçlü bir korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Çoğu hastada böbrek fonksiyonu dördüncü dekada kadar bozulmaz. GFH düşmeye başladığında ortalama düşüş yılda 4.4-4.9 ml/dakika olarak belirlenmiştir (76).

2.7 Tedavi

ODPKBH’nin tedavisinde kan basıncı ve proteinürinin kontrol altına alınması önemli yer tutmaktadır. Hipertansiyonu ve sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda sıkı kan basıncı kontrolü ve RAAS inhibisyonu önerilmektedir (77). Bununla birlikte son yıllarda kist büyümesini engelleyici çalışmalar da ağırlık kazanmıştır.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ile anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)’nin ODPKBH’de sol ventrikül hipertrofisini geriletliği ve idrar albümin atılımını azaltmada kalsiyum kanal blokerlerine göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (77).

ARB'den losartan ile yapılan bir rat çalışmasında losartanın kist oluşumunda azalmaya ve böbrek fonksiyonlarında iyileşmeye neden olduğu anlaşılmıştır (78). RAAS blokajının kan basıncı regülasyonu ve renal progresyonu yavaşlatmaktaki etkisinin devam etmekte olan HALT-PKD çalışmasının sonuçlanmasıyla netlik kazanması beklenmektedir (79).

Son yıllarda kist büyümesini önleyici tedavi ajanları ve bunların böbrek disfonksiyonunun ilerlemesine etkisi araştırılmaya başlanmıştır. Bu çalışmaların bir kısmı 2010 yılında sonlanmıştır. Bu çalışmalardan birisi Serra ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmadır (80). Ortalama 18 aylık takip yapılan bu çalışmada mTOR inhibitörü olan everolimusun böbrek hacmi artışıdaki etkisi değerlendirilmiştir. Medyan böbrek hacmi artışı everolimus grubunda 99 cm^3 , kontrol grubunda ise 97 cm^3 olarak saptanmıştır. Araştırmacılar everolimusun böbrek hacim artışı geriletmede etkin olmadığını göstermişlerdir (80). Yakın zamanda vazopresin-2 reseptör antagonisti olan tolvaptan'ın kist büyümesi ve böbrek fonksiyonlarına etkisinin araştırıldığı TEMPO çalışması sonuçlandı (81). Bu çalışmada 961 hastaya tolvaptan, 484 hastaya plasebo verilip üç yıl takip edilmiştir. Tolvaptan kullanan grupta böbrek hacmindeki artışın daha az olduğu, böbrek fonksiyonlarının ise daha iyi korunduğu görülmüştür (81). Polikistik böbrek ve karaciğer hastalığında somatostatinin kist büyümesi üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, somatostatin grubunda böbrek hacminde değişim olmamış, kontrol grubunda ise böbrek hacminde artış olmuştur. GFH değişimi açısından ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (82).

Kan basıncının özellikle riskli bireylerde iyi kontrol edilmesi, enfeksiyonların geciktirilmeden tedavi edilmesi, nefrotoksik ajanların kullanılmasından kaçınılması ve hematüriye neden olan aktivitelerin kısıtlanması önerilmektedir. Ayrıca hasta ve hasta ailelerinin hastalık hakkında daha iyi bilgilendirilmesi de önemlidir.

ODPKBH nedeniyle SDBY gelişen hastalar, diğer nedenli SDBY olanlara göre diyalizi daha iyi tolere etmektedirler (83-85). Bu bulgu daha yüksek hemoglobinin ve eritropoetin konsantrasyonlarına veya daha düşük komorbiditeye bağlı olabilir (84).

Transplantasyon, SDBY gelişen ODPKBH için tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Graft sağ kalımı açısından diğer nedenlerle oluşan SDBY den anlamlı fark yoktur. Transplantasyon sonrası komplikasyonlar genel popülasyonlardan daha fazla değildir (86). Transplantasyon öncesi nefrektomi; hikayesinde enfekte veya sık kanayan kist olan olgular için önerilebilir (86). Laparoskopik nefrektomi giderek artan şekilde kullanılmaktadır(87).

3.SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİNİN YORUMLANMASI

Solunum fonksiyon testlerinin (SFT) sonuçları, kadın ve erkek için ayrı olarak hazırlanmış, yaş ve boya uygun nomogramlara göre beklenen değerler üzerinden yorumlanır. Test sonucunun beklenen değere göre yüzdesi, fonksiyonel bozukluğun var olup olmadığını ve varsa derecesini gösterir. SFT'nin yorumlanmasında bireyin elde edilen sonuçları o spirometreye yüklenmiş yaş, cinsiyet, boy ve etnik kökene göre belirlenmiş referans değerlerle karşılaştırılır.

Cinsiyet: Verilen aynı boy ve yaş için erkek cinsiyette birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim ('forced expiratory volume'-FEV₁), zorlu vital kapasite ('forced vital capacity'-FVC), zorlu ekspirasyon ortası akım hızı ('mean forced expiratory flow during mid-half of FVC'-%FEF₂₅₋₇₅) ve pik ekspiratuvar akım ('peak expiratory flow'-PEF) değerleri kadınlardakine göre daha yüksek, %FEV₁/FVC ise hafif düşüktür.

Yaş: Kadınlarda 20 erkeklerde ise 25 yaşına kadar FEV₁, FVC, %FEF 25-75, ve PEF değerleri yükselirken, %FEV₁/FVC değeri düşer. Bu yaş sınırlarından sonra ise bütün değerlerde yıllar ilerledikçe düşme meydana gelir. Erişkinlerde %FEV₁/FVC değerindeki düşüşün esas nedeni FVC'dekinden çok FEV₁ değerindeki azalmaya bağlıdır.

Boy: %FEV₁/FVC dışındaki tüm parametreler boy ile artış gösterir.

Etnik köken: Beyaz ırk, tüm etnik gruplar içinde en yüksek FEV₁ ve FVC değerlerine sahiptir. Aynı yaş, cinsiyet ve boydaki zencilerde beyaz ırka göre bu değerler %10-15 düşüktür. Ventilasyon testlerinin yorumlanmasında obstrüktif, restriktif ve kombine olmak üzere üç klinik patern vardır.

Obstrüktif patern: Hava yollarının herhangi bir bölümünde hava akımı kısıtlanması olduğunda görülür. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, kistik fibrozis, küçük hava yolu hastalıkları bronşiektazi ve yukarı hava yolları obstrüksiyonu bu paterne neden olur. Obstrüktif paternin en iyi göstergesi FEV₁/FVC değerindeki azalmadır. Genellikle VC değeri normaldir. Akciğer hacimleri ise artmış olarak bulunur.

Restriktif patern: Akciğer parenkim hastalıkları (pnömoni, atelektazi, fibrozis), cerrahi rezeksiyon (lobektomi), plevra ve göğüs duvarı hastalıkları (plevral sıvı, kifoskolyoz, obezite) ve nöromusküler hastalıklar (spinal kord, nöromusküler kavşak ve kas hastalıkları) restriktif tipte SFT bozukluğuna neden olur. Restriktif tipte bozuklukların en önemli özelliği VC değerinin azalmasıdır. Vital kapasitenin azalmasına paralel olarak FEV₁ değeri de azalabilir fakat FEV₁/FVC değeri normal olarak kalır. Rezidüel volüm, fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ve total akciğer hacmi ('total lung capacity'-TLC) değerleri azalmış olarak bulunur.

Kombine obstrüktif ve restriktif patern: Hem obstrüktif hem de restriktif paternin özelliklerini taşıyan SFT, sarkoidoz, idiopatik akciğer fibrozisi gibi hastalıklarda görülür (92-94).

4.MATERYAL METOD

Çalışmamız kesitsel bir çalışma olup Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji polikliniğinde takip edilmekte olan, aile hikayesi, klinik bulgular ve görüntüleme yöntemleri ile kesin tanı almış olan 18 yaşından büyük hastalar dahil edildi. ODPKBH'nin ultrasonografik tanısında Ravine ve arkadaşlarının revize edilmiş kriterleri kullanıldı (15-39 yaş arasında tek veya çift taraflı en az üç; 40-59 yaş arasında her iki böbrekte en az iki; 60 yaş ve üzerinde her iki böbrekte en az dört kist). Bu hasta grubu gönüllü sağlıklı erişkinlerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Dışlama kriterleri:

1. 18 yaşın altında olanlar
2. Aktif solunum yolu enfeksiyonu olanlar
3. Herhangi bir aktif veya remisyonda malignite öyküsü olanlar
4. Dekompanse karaciğer hastalığı olanlar
5. Evre 3-4 kalp yetmezliği olanlar
6. Kollajen doku hastalığı olanlar
7. Restriktif ve obstrüktif akciğer hastalığı olanlar
8. Nöromusküler hastalığı olanlar
9. Geçirilmiş açık akciğer operasyonu veya abdominal cerrahi öyküsü olan hastalar
10. Gebeler
11. Plevral ve/veya perikardiyal efüzyonu olan hastalar
12. Nefrotik sendromlu hastalar
13. İmmunsupresif ilaç kullanan hastalar

Çalışmaya katılan tüm olguların yaş, cinsiyet, meslek bilgisi gibi demografik verileri yanında sigara kullanım anamnezleri, ODPKBH süresi, komorbid hastalıkları (hipertansiyon, diabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı, hiperlipidemi, vs.), diyaliz programında olup olmadığı sorgulandı.

Antihipertansif ilaç kullananlar ve/veya uygun şartlarda yapılan iki ölçümde kan basıncı 140/90 mmHg veya daha yüksek bulunan hastalar hipertansif kabul edildi. Oral antidiyabetik ilaç veya insülin kullanan hastalar ya da açlık kan şekeri 126 mg/dl'nin üzerinde ve/veya HbA1c düzeyi %6.5'in ve üzerinde olan hastalar diyabetik olarak kaydedildi. Anjiyografik olarak ispatlanmış koroner arter hastalığı olanlar veya daha önce geçirilmiş koroner revaskülarizasyon öyküsü olan hastalar iskemik kalp hastası olarak kabul edildi.

Tüm katılımcılardan 12 saatlik açlık sonrasında alınan serum ve plazma örneklerinden glukoz, üre, kreatinin, albümin, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), kalsiyum C-reaktif protein (CRP), hemoglobin, hematokrit ve trombosit düzeyleri ölçüldü. Günlük proteinüri değerleri kaydedildi. Laboratuvar incelemelerine ek olarak katılımcılara tek bir hekim tarafından ekokardiyografi ile tek bir operatör tarafından spirometri yapıldı.

Laboratuvar incelemeleri:

Serum glukoz, üre, kreatinin, albümin, AST, ALT, kalsiyum ve CRP seviyeleri rutin laboratuvar metotlarıyla üretici talimatlarına göre Siemens Advia 2400 oto-analizörü kullanılarak ölçüldü. Hemoglobin, hematokrit, trombosit, lökosit değerlerini içeren tam kan sayımı parametreleri ABX Pentra DX120 cihazı kullanılarak çalışıldı. Günlük proteinürileri idrarda protein/kreatinin oranı hesaplanarak belirlendi. (GFH) 'Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration' (CKD-EPI) formülü kullanılarak hesaplandı.

Spirometri metodu:

Spirometrik ölçümler 'ZAN 100 USB flow handy' cihazında tek bir uygulayıcı tarafından yapıldı. Bireyler test öncesinde 15 dakika dinlendirildi. Boy, kilo ve cinsiyet bilgileri cihaza girilerek beklenen değerler her biri için otomatik olarak hesaplandı. Sonra test hasta oturur pozisyonda burun mandalla kapatılarak uygulandı. Önce normal inspirasyon ve ekspirasyon yapıldı; cihaza uyum sağlandıktan sonra derin bir inspirasyon ardından da güçlü ve zorlu bir ekspirasyon yaptırıldı. Test üç kez tekrarlandı ve en iyi değerler otomatik olarak kaydedildi. Test ile VC, FVC, FEV₁, PEF, FEF₂₅₋₇₅ ve FEV₁/FVC oranı ölçüldü. Amerikan Toraks Derneğinin standart algoritmasına göre hastalar obstrüktif, restriktif ve normal olarak sınıflandırıldı.

Ekokardiyografi:

Tüm hastalara Esaote Mylab60 cihazında 2,5 MHz transducer ile aynı kişi tarafından standart transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Ekokardiyografik inceleme sol lateral dekübitus pozisyonunda 2 boyutlu ve M mod ölçüm ile Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin önerilerine uygun olarak gerçekleştirildi. Tüm hastaların parasternal uzun ve kısa eksen, apikal dört boşluk, apikal iki boşluk ve apikal üç boşluk pencerelerinden iki boyutlu eko ve renkli Doppler incelemeleri yapıldı. Hesaplamalar ekokardiyografik inceleme esnasında yapıldı. Akım hızları atım (pulse) veya sürekli (continuous) dalga Doppler ile incelendi. Pulmoner arter basıncı triküspit yetersizliği jetinden hesaplanarak bulundu. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu Simpson metodu ile hesaplandı. Parasternal uzun ve kısa ekseninde apikal dört boşluk penceresinden sağ atrium çapı, sol atrium çapı, sağ ventrikül çapı, septum kalınlığı, sol ventrikül diyastol sonu çapı, pulmoner arter çapı hesaplanarak tüm veriler kaydedildi. Pulmoner arter basıncının 30 mmHg'nın üzerinde olması pulmoner hipertansiyon olarak değerlendirildi.

İstatistiksel yöntemler:

Elde edilen veriler öncelikle çalışma için hazırlanmış özel SPSS dosyasına aktarıldı. İleri değerlendirme ve istatistiksel inceleme için SPSS 16 paket programı (SPSS for Windows 16.0, standart versiyon) kullanılarak yapıldı. Sayısal (nümerik) veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak verildi. İki grup karşılaştırmasında normal dağılım gösteren verilerde bağımsız t-testi, normal dağılım göstermeyen verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi ve Fisher'in kesinlik (Fisher's exact) testi kullanıldı. Korelasyon analizinde normal dağılım gösteren veriler için Pearson testi, normal dağılım göstermeyen veriler için ise Spearman Rho korelasyon testi kullanıldı. 0,05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5.BULGULAR

Çalışmamıza 20(%43,5)'si erkek ve 26(%56,5)'si kadın olmak üzere toplam 46 ODPKBH hastası ile 23(%53,5) erkek ve 20(%46,5)'i kadın olmak üzere toplam 43 gönüllü dahil edildi ODPKBH olan grup hasta grubu; sağlıklı gönüllülerin oluşturduğu grup ise kontrol grubu olarak adlandırıldı. Tüm hastaların ailelerinde ODPKBH öyküsü mevcuttu. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından fark saptanmadı (Tablo-4).

Tablo-4: Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik verileri

	Hasta grubu (n=46)	Kontrol grubu (n=43)	p
Cinsiyet (kadın/erkek)	26/20	23/20	0.345
Yaş (yıl)	47.6±14	41.9±13.9	0.059
Sigara içme oranı (%)	34.8	46,5	0.261
Boy (cm)	165.1±9.2	168±9.1	0.138
Kilo (kg)	75.2±13.1	75.1±11.1	0.949

ODPKBH grubunda komorbidite olarak 27 hastada hipertansiyon, sekiz hastada iskemik kalp hastalığı, altı hastada ise diabetes mellitus tespit edildi.

Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal verileri Tablo-5'de sunulmuştur. Hasta grubunda glukoz, üre, kreatinin düzeyleri ile proteinüri miktarı daha yüksek iken; kalsiyum, transaminazlar ve hemoglobin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

Tablo-5: Hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal ve hematolojik verileri.

	Hasta grubu (n=46)	Kontrol grubu (n=43)	P
Glukoz (mg/dl)	98.7±20.3	85.1±14.2	0.001
Üre (mg/dl)	35.5 (25-58)	27.6 (21.6-32.5)	0.001
Kreatinin (mg/dl)	1.02 (0.63-1.67)	0.68 (0.56-0.83)	0.002
Albümin (g/dl)	4.33±0.27	4.41±0.21	0.126
Kalsiyum (mg/dl)	9.44±0.48	9.75±0.32	0.002
Lökosit (/mm³)	6710±1521	6860±1947	0.686
Hemoglobin (g/dl)	12.90±1.65	13.71±1.17	0.009
Hematokrit (%)	38.9±4.8	40.6±3.1	0.056
Trombosit (/mm³)	258.043±65.555	249.279±69.959	0.543
Proteinüri (mg/gün)	134 (86-483)	65 (50.5-78.5)	0.001
GFH (ml/dk)	77.1±43.1	113.5±18.3	<0.001

Her iki gruptaki hastaların ekokardiyografik bulguları Tablo-6'da sunulmuştur. Normal ekokardiyografi bulguları kontrol grubunda daha yüksek oranda mevcuttu (%60.5 ve %28.3; p=0.002). Hasta grubunda pulmoner arter çapı, septum kalınlığı, sol atrium çapı, sol ventrikül çapı ölçümleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Ayrıca sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, sol atrial dilatasyon, sağ atrial dilatasyon ODPKBH grubunda anlamlı olarak daha sıklıkla saptandı. ODPKBH grubunda 17 hastada mitral yetersizlik (%37), 17 hastada aort yetersizliği (%37), bir hastada 5 mm genişliğinde perikardiyal efüzyon, iki hastada mitral kapak prolapsusu (MVP) tespit edilirken kontrol grubunda beş kişide mitral yetersizlik (%11.6), iki hastada aort yetersizliği (%4.7) ve bir kişide MVP saptandı. Mitral (p=0.006) ve aort (p=0.001) kapak hastalığı hasta grubunda daha sık idi. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu (sırasıyla %52.2 ve %25.6; p=0.001), sol atrial

dilatasyon (sırasıyla %15.2 ve %0; $p=0.012$) ve sağ atrial dilatasyon (sırasıyla %8.7 ve %0; $p=0.012$) hasta grubunda daha sık bulundu. Sol ventrikül hipertrofisi hasta grubunda %37, kontrol grubunda ise %4.7 oranında saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.001$).

Tablo-6: Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografik verileri:

	Hasta grubu (n=46)	Kontrol grubu (n=43)	P
Pulmoner arter basıncı (mmHg)	26.48±7.10	24.56±5.27	0.157
Pulmoner arter çapı (mm)	22.15±2.76	19.19±2.71	0.001
Sağ atrium çapı (mm)	29.27±5.21	28.33±4.91	0.386
Sağ ventrikül çapı (mm)	21.77±2.03	21±1.73	0.06
Septum kalınlığı (mm)	11.13±1.53	10.27±0.59	0.001
Sol atrium çapı (mm)	33.28±5.51	30.56±3.85	0.009
Sol ventrikül çapı (mm)	50.45±5.60	47.53±4.33	0.008
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	58.59±5.50	60±3.20	0.097

Sol ventrikül hipertrofisi varlığı üzerine etkili faktörler lineer regresyon analizi ile incelendiğinde hipertansiyon varlığının etkili olmadığı; başlıca belirleyicilerin GFH ve mitral yetersizlik varlığı olduğu anlaşıldı (Tablo-7).

ODPKBH olan grupta yaş ile üre ($p=0.001$; $r=0.470$) ve yaş ile kreatinin ($p=0.002$; $r=0.454$) arasında pozitif; yaş ile albümin düzeyi arasında ise negatif korelasyon ($p=0.01$; $r= -0.377$) bulundu. Hasta grubunda hastalık süresi ile hemoglobin arasında pozitif korelasyon ($p=0.05$; $r=0.289$) saptandı.

Hasta grubunda yaş ile pulmoner arter basıncı ($p=0.05$; $r=0.298$), sağ ventrikül çapı ($p=0.01$; $r=0.386$), sol ventrikül çapı ($p=0.016$; $r=0.360$) ve sol atrium çapı ($p=0.001$, $r=0.598$) pozitif korelasyon gösterdi. Hastalık süresi ile ekokardiyografik bulgular arasında ise korelasyon saptanmadı.

Tablo-7: Sol ventrikül üzerine etkili faktörler

Parametre	B	Beta	t	P
Çalışma grubu	-0.204	-0.258	-1.626	0.108
Yaş	0.001	0.040	0.297	0.767
Hipertansiyon varlığı	-0.069	-0.082	-0.635	0.528
Mitral yetersizlik varlığı	0.181	0.199	2.065	0.042
Hastalık süresi	-0.002	-0.001	-1.441	0.153
GFH	-0.006	0.555	-3.546	0.001
Hemoglobin	0.024	0.092	0.944	0.348

Hasta grubu CKD-EPI formülü ile hesaplanan GFH 60 ml/dk'nın altında (n=21) ve üstünde (n=25) olanlar olarak iki gruba ayrılarak bu grupların ekokardiyografik bulguları karşılaştırıldı (Tablo-8). Sağ atrium çapı, sağ ventrikül çapı, septum kalınlığı, sol atrium çapı ve sol ventrikül çapı GFH 60 ml/dk'nın altında olan grupta istatistiksel anlamlı olarak yüksek; ejeksiyon fraksiyonu ise düşük bulundu.

GFH'si 60 ml/dk'nın üstünde olan hastalar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Pulmoner arter çapı ($22.3\pm3.1\text{mm}$ vs. $19.19\pm2.71\text{mm}$; $p=0.001$), septum kalınlığı ($10.7\pm0.7\text{mm}$ vs. $10.27\pm0.59\text{mm}$; $p=0.009$) ve ejeksiyon fraksiyonu ($\%60.50\pm1.44$ vs. $\%60$; $p=0.026$) sağlıklı kontrol grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı. Diğer ekokardiyografik bulgular ise benzerdi.

Tablo-8: GFH 60ml/dk'dan az ve fazla olan hastaların ekokardiyografik bulguları.

	GFH>60 ml/dk	GFH<60 ml/dk	P
Pulmoner arter basıncı (mmHg)	25.50±6.67	27.65±7.59	0.323
Pulmoner arter çapı (mm)	22.35±3.10	21.90±2.36	0.593
Sağ atrium çapı (mm)	27.54±3.92	31.35±5.88	0.014
Sağ ventrikül çapı (mm)	20.88±2.05	22.85±1.42	0.001
Septum kalınlığı (mm)	10.708±0.67	11.650±2.06	0.041
Sol atrium çapı (mm)	30.15±3.90	37.05±4.81	0.001
Sol ventrikül çapı (mm)	47.38±4.34	54.15±4.67	0.001
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	60.5±1.44	56.30±7.48	0.01

Hasta grubuyla kontrol grubu arasındaki SFT bulguları karşılaştırıldığında yalnızca FEV1/FVC kontrol grubunda anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.01$) (Tablo-9). Ancak hasta grubunda 46 hastanın 12 (%26.1)'sinde anormal spirometre bulguları (10 hastada restriktif patern, iki hastada obstrüktif patern) varken kontrol grubunda 3 (%7) kişide anormal spirometre bulgusu (obstrüktif patern) saptandı ($p=0.016$). Hasta grubunda sigara içimiyle ve GFH ile solunum fonksiyon testleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Ancak GFH'si 60 ml/dk'nın üzerinde olan grubun FEV1/FVC değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.026$). Hasta grubunda yaş ve hastalık süresi ile SFT arasında korelasyon saptanmadı.

Hasta grubuna ait katılımcılar sigara kullanıp kullanmamalarına göre alt gruplara ayrıldığında iki grup arasında spirometrik parametreler açısından fark saptanmadı (Tablo-10).

Tablo-9: Hasta ve kontrol gruplarında spirometri bulguları

	Hasta grubu (n=46)	Kontrol grubu (n=43)	P
FEV₁%	95.54±20.66	94.05±16.1	0.705
FVC%	95.35±19.62	95.72±14.21	0.919
FEV₁/FVC	105.39±5.93	101.86±6.62	0.01
PEF%	83.63±20.47	86.28±20.98	0.548
MEF₂₅₋₇₅%	85.5±23.89	83.98±27.86	0.782

Değerler cinsiyet, boy ve ağırlığa göre beklenen değerlerin yüzdesi olarak belirtilmiştir

Tablo-10: Sigara içen ve içmeyen hastaların spirometri bulguları

	Hasta sigara içen (n=16)	Hasta sigara içmeyen (n=30)	P
FEV₁%	92.18±16.23	97.52±22.91	0.404
FVC%	91.71±15.88	97.48±21.49	0.341
FEV₁/FVC	105.41±5.32	105.38±6.35	0.986
PEF%	91.06±18.96	79.28±20.37	0.059
MEF₂₅₋₇₅%	87.76±25.19	84.17±23.45	0.628

Benzer şekilde GFH 60 ml/dk'nın üzerinde ve altında olan hastalarda spirometrik parametreler arasında fark bulunmadı (Tablo-11).

Tablo-11: GFH'si 60 ml/dk'nın üzerinde ve altında olan hastalarda spirometri bulguları

	GFH>60 ml/dk (n=25)	GFH<60 ml/dk (n=21)	P
FEV₁%	93.9±19.2	97.5±22.6	0.557
FVC%	94.6±18.6	96.3±21.2	0.77
FEV₁/FVC	105.4±5.6	105.3±6.5	0.952
PEF%	86.1±19.4	80.7±21.8	0.382
MEF₂₅₋₇₅%	87.8±25.0	82.7±22.7	0.475

6.TARTIŞMA

ODPKBH, boyutları artmış ve çok sayıda çift taraflı kistlere sahip böbrekler ile beraber organlarda da kistlerin bulunduğu multisistemik bir hastalıktır. ODPKBH en sık görülen kalıtsal böbrek hastalığıdır (1). Böbrek dışında kardiyovasküler, gastrointestinal, ürogenital ve merkezi sinir sistemi gibi birçok sistemde patolojilere sebep olabilir (2). Böbrek dışı tutulumun en sık olduğu organ karaciğer olmakla beraber dalak, pankreas, özefagus, akciğer, tiroit, araknoit membran, kalp, over, mesane, uterus, testis, epididim, prostat ve veziküla seminalis kistlerin görülebileceği diğer organlardır (2-4).

ODPKBH’de kardiyovasküler hastalıklar sıklıkla görülmekte olup (5) başlıca mortalite nedenidir (6). Hipertansiyon bu hastalıkta sık karşılaşılan bir bulgu olup hastaların morbidite ve mortalitesinde önemli bir rol oynar (7). Hipertansiyon bu hastalarda daha sık olup aynı zamanda daha erken yaşta başlamaktadır (95). Bu nedenle hipertansiyon bu grup hastada başlıca kardiyovasküler risk faktörüdür. Sol ventrikül hipertrofisinin hipertansiyona yanıt olarak geliştiği (96) ve önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu uzun yıllardır bilinmektedir (60). Chapman ve arkadaşlarının 1997’de yaptığı çalışmada ODPKBH olanlarda sol ventrikül hipertrofisinin daha sık olduğu bildirilmiştir (61). Son çalışmaların sonuçları da bu yöndedir. Zira Helal ve arkadaşlarının 1439 hastayı taradığı bir çalışmada hastaların %86.6’sının hipertansif olduğu ve en sık morbidite ve mortalite nedeninin kardiyovasküler hastalıklar olduğu bildirilmiştir (97). Çalışmamızda 46 hastanın 27’sinde (%58.69) hipertansiyon saptanmış olup Helal ve arkadaşlarının çalışmasından daha düşük orandadır. Sol ventrikül hipertrofisi hasta grubunda %37, kontrol grubunda ise %4.7 oranında saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.001$). Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, sol atrial dilatasyon ve sağ atrium dilatasyonu da hasta grubunda daha sık bulundu. Her ne kadar sol ventrikül hipertrofisi hipertansif hastalarda daha sık olsa da lineer regresyon analizinde bu etkileşim kaybolmuştur. Sol ventrikül hipertrofisinin başlıca belirleyicileri olarak GFH ve mitral yetersizlik varlığı kabul edilmiştir.

Hipertansiyon dışında anemi, obezite, yüksek miktarda tuz tüketimi, RAS aktivitesinde artış ve genetik faktörlerin ODPKBH’de sol ventrikül hipertrofisine katkıda bulunduğu düşünülmüştür. Nitekim Chapman ve arkadaşlarının çalışmasında bir grup hastada sol ventrikül hipertrofisi saptanmış olmasına rağmen kan basıncı normal sınırlarda bulunmuştur (61). Ülkemizde Oflaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ODPKBH olan hastalar esansiyel hipertansiyonu mevcut hastalar ve sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılmışlardır (65). Hipertansif

ODPKBH hastalarında sol ventrikül kitle indeksi normotansif hastalardan ve esansiyel hipertansiyonu olan gruptan daha yüksek saptanmıştır. Sol ventrikül hipertrofisi hipertansif ODPKBH grubunda %80, normotansif ODPKBH grubunda %38, esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda ise %50 oranında bildirilmiştir (65). Perrone ve arkadaşlarının yaptığı HALT PKD çalışmasında sol ventrikül kitle indeksi ile belirlenen sol ventrikül hipertrofisi %0.93 saptanmış; yazarlar bu düşük oranı hasta popülasyonunun daha önceki çalışmalardan daha genç olması, hastaların büyük çoğunluğunun RAS blokeri kullanması ve kan basınçlarının sıkı kontrol altında olması ile açıklamışlardır (98). Bir başka çalışmada ODPKBH olan hastalarda hipertansiyon tedavisi için metoprolol ile ramipril karşılaştırılmış; üç yıllık takip boyunca böbrek fonksiyonları, albüminüri ve sol ventrikül kitle indeksi açısından fark saptanmamıştır (99). Çalışmamızda ise kardiyak parametrelerin GFH'si 60 ml/dk'nın altında olan hastalarda daha kötü olması böbrek fonksiyonlarındaki azalma ile beraber kardiyak riskin arttığını; özellikle bu grup hastalarda kardiyovasküler değerlendirmenin ayrıntılı şekilde yapılarak gerekli müdahalelerin erkenden yapılması ve hastaların yakın takip edilerek olası kardiyovasküler riskleri önceden tespit edip bunlarla ilgili etkin mücadele edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Aneminin sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (100). Ancak ACCORD çalışmasında evre 1-3 kronik böbrek hastalığı olan diyabetik hastalarda hemoglobin düzeylerinin sol ventrikül kitlesi üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir (101). TREAT çalışmasında da aneminin düzeltilmesi ile kardiyovasküler riskte azalma olmadığı bildirilmiştir (101). Diğer yandan anemi tedavisinin sol ventrikül hipertrofisini geriletmediği ve kardiyovasküler riski azalttığına dair yayınlar da vardır (102). Çalışmamızda hemoglobin ve hematokrit değerleri ile sol ventrikül hipertrofisi varlığı arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak çalışmamız kesitsel olduğundan hemoglobin değerindeki değişikliğin kardiyak durum üzerine etkisi konusunda yorum yapılamamıştır.

Bir diğer çalışmada pik egzersiz sonrası kalp hızının normale dönüş hızının ODPKBH'de bozulduğu ve bu bozukluğun kan basıncı normal olan hastalarda da olduğu gösterilmiştir. Muhtemel sebep olarak da böbrek iskemisi, artmış RAS aktivitesi sorumlu tutulmuştur (103).

Hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi dışında anevrizmalar ve kalp kapak hastalıkları da sıklıkla karşılan sorunlardır. MVP erişkin hastaların %26'sında görülmektedir (8). Aort yetersizliği aort kökünde genişleme ile beraber görülebilir. Her ne kadar bu kapak lezyonları zamanla ilerleyebilirse de nadiren kapak replasmanı gerekir. Fizik muayenede

üfürüm duyulmadıkça tarama amaçlı ekokardiyografi önerilmez (2). ODPKBH ile ilişkisi saptanmış bir başka kardiyak patoloji ise perikardiyal efüzyondur. Perikardiyal efüzyon sıklığının arttığı; genellikle asemptomatik olduğu; yaş, böbrek fonksiyonları ve hipertansiyon varlığından bağımsız olduğu bildirilmiştir (53). Yapılan bir çalışmada mitral kapak prolapsusu ekokardiyografik incelemelerde yaklaşık %25 oranında, mitral yetersizlik %30 oranında, triküspit kapak prolapsusu %5 oranında ve aort yetersizliği %19 oranında saptanmıştır (8). Çalışmamızda hastalarda mitral yetersizlik ve/veya MVP (%41,3), aort yetersizliği (%37) oranında saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında mitral ve aort kapak hastalığı hasta grubunda daha sık idi. Bu bulgular literatür bilgisi ile uyumlu bulunmuştur.

ODPKBH'nin birçok organda kistik ve non kistik ekstrarenal tutulumları tanımlanmış olmasına rağmen akciğer tutulumu henüz netlik kazanmamıştır. Böbrek kistlerinin oluşumunda primer silyalarda disfonksiyonun önemli yeri olduğu bilinmektedir (104;105). Solunum yollarında siliyer fonksiyonun bozulmasının bronşiektazi gelişimine yol açabileceği teorisi ile bu hasta grubunda radyografik olarak bronşiektazi varlığı araştırılmıştır. Driscoll ve arkadaşları ODPKBH olan hastalar ile etiyolojisi farklı olan kronik böbrek hastalığı olan hastaları radyografik olarak saptanan bronşiektazi açısından karşılaştırmışlar ve ODPKBH grubunda daha yüksek oran saptamışlardır (37% ve 13%, $p = 0.0002$) (9). ODPKBH'de görülen bronşiektazik değişikliklerin oluşumuna pek çok potansiyel mekanizma etkili olabilir ODPKBH'de görülen hava yolu dilatasyonu, hastalığın böbrek dışı bulgularından olan vasküler anevrizmalar ve kolon divertiküllerinde olduğu gibi düz kaslardaki anormal polikistinlere bağlı olarak gelişebilir (67). Anormal polikistinlerin mukosiliyer aktiviteyi etkileyebileceği ve bunun sonucunda bronşiektaziye eğilimi artırabileceği tahmin edilmektedir (9). Sillerin atım frekansında kalsiyumun rolü büyüktür ve apikal yüzdeki sıvı miktarı sil atım sayısını etkiler (106). Bu cevap kısmen polikistinler tarafından yönetilmektedir. Bu durumda ODPKBH'de anormal polikistin fonksiyonunun siliyer disfonksiyona, hava yolu temizlenmesinin bozulmasına ve sonuç olarak bronşiektaziye neden olabileceği söylenebilir. Alternatif olarak hava yolu dilatasyonunun; damar anevrizmaları ve divertiküllerin oluşumuna benzer şekilde düz kastaki polikistinlerin anormalliğinden kaynaklandığı da düşünülebilir (2). Akciğer kistleri nadir görülmesine rağmen literatürde kist rüptürü sonucu spontan pnömotoraks nedeniyle başvuran ODPKBH vakaları bildirilmiştir (68).

Literatürde ODPKBH'de spirometri bulgularının incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bronşiektazi patogenezi ile ortak noktalar; ve diğer organlarda gösterilmiş

olan düz kas fonksiyon defektleri göz önüne alındığında solunum fonksiyon anormalliklerinin varlığı sürpriz olmaz. Nitekim çalışmamızda 46 ODPKBH hastasının 12 (%26.1)'sinde anormal spirometre bulguları (10 hastada restriktif patern, iki hastada obstrüktif patern) varken kontrol grubunda 3 (%7) kişide anormal spirometre bulgusu (obstrüktif patern) saptandı ($p=0.016$). Hasta grubunda solunum fonksiyonları ile sigara kullanımı, yaş, hastalık süresi ve GFH arasında herhangi bir ilişki saptanmadı



7.KAYNAKLAR

1. Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N. Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2010.p.13.
2. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. Lancet. 2007;369:1287-1301.
3. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Last three years. Kidney Int. 2009;76:149-168.
4. Ecdar T, Fick-Brosnahan GM, Schrier RW: Polycystic kidney disease, in Schrier RW (ed): Diseases of the Kidney and Urinary Tract (ed 8), chapter 18, Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2007, pp 502.
5. Ecdar T, Schrier RW. Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2009;5(4):221-8.
6. Fick GM, Johnson AM, Hammond WS, Gabow PA. Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 1995;5(12):2048-56.
7. Ecdar T, Schrier RW: Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: Early occurrence and unique aspects. J Am Soc Nephrol 2001;12(1):194-200.
8. Timio M, Monarca C, Pede S, Gentili S, Verdura C, Lolli S. The spectrum of cardiovascular abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease: a 10-year follow up in a five-generation kindred.Clin Nephrol 1992;37(5):245-51.
9. James A. Driscoll, MD; Sanjeev Bhalla, MD; Helen Liapis, MD; Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Is Associated With an Increased Prevalence of Radiographic Bronchiectasis: Chest.2008;133(5):1181-1188.doi:10.1378/chest.07-2147.
10. Liapis H, Winyard P. Cystic diseases and developmental kidney defects.In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, eds.Heptinstall’s Patology of the Kidney.6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins;2007.p.1257-306.
11. Bisceglia M, Galliani CA, Senger C, Stallone C, Sessa A. Renal cystic disease: a review. Adv Anat Pathol 2006;13(1):25-56.
12. Chapman AB. Approaches to testing new treatments in autosomal dominant polycystic kidney disease: insights from the CRISP and HALT-PKD studies. Clin J Am Soc Nephrol.2008;3(4):1197-204.
13. Peters DJ, Spruit L, Saris JJ, et al.Chromosome 4 localization of a second gene for autosomal dominant polycystic kidney disease.Nat Genet 1993;5:359.

14. Peters DJ, Sandkuijl LA. Genetic heterogeneity of polycystic kidney disease in Europe, *Contrib Nephrol* 1992;97:128.
15. Paterson AD, Pei Y. Is there a third gene for autosomal dominant polycystic kidney disease? *Kidney Int* 1998;54:1759.
16. Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB, Torres VE, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, et al; CRISP Consortium. Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(7):2143-60.
17. Parfrey PS, Bear JC, Morgan J, Cramer BC, McManamon PJ, Gault MH, et al. The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990;323:1085.
18. Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N, Coto E, Saggar-Malik AK, San Millan JL, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2: European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet* 1999;353:103.
19. Yoder KB, Mulroy S, Eustace H, Boucher K, Sandford R. Molecular pathogenesis of autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Expert Reviews* 2006;8(2):1-22.
20. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993; 329:332-42.
21. Cefle K. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı. *Türk Nefroloji diyaliz ve transplantasyon dergisi*, 2004;13 :1-7.
22. Balcells TR, Criach AE. Molecular diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nefrologia* 2011;31(1):35-43.
23. Zahide Ç, Taner Ç. Kronik Böbrek Hastalıklarının Genetiği ve Tanıda kullanımı. *Türkiye klinikleri Nefroloji Özel* 2012;5(1):4-10.
24. Grantham JJ. Polycystic kidney disease: Neoplasia in disguise. *Am J Kidney Dis* 1990;15(2):110-6.
25. Greogire JR, Torres VE, Holley KE, Farrow GM. Renal epithelial hyperplastic and neoplastic proliferation in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1987;9(1):27-38.
26. Wilson PD. Polycystic kidney disease: new understanding in the pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36(10):1868-73.
27. Igarashi P, Somlo S. Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(5):1371-3.
28. Drummond IA. Polycystins, focal adhesions and extracellular matrix interactions. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812(10):1322-6.

29. Wilson PD, Hreniuk D, Gabow PA. Abnormal extracellular matrix and excessive growth of human adult polycystic kidney disease epithelia. *J Cell Physiol* 1992;150(2):360-9.
30. Cuppage FE, Huseman RA, Chapman A, Grantham JJ. Ultrastructure and function of cysts from human adult polycystic kidneys. *Kidney Int* 1980;17(3):372-81.
31. Mangos S, Lam PY, Zhao A, Liu Y, Mudumana S, Vasilyev A, et al. The ADPKD genes *pkd1a/b* and *pkd2* regulate extracellular matrix formation. *Dis Model Mech* 2010;3(5-6):354-65.
32. Shaefer K, Bader M, Gretz N, Oberbaumer I, Bachmann S. Focal overexpression of collagen IV characterizes the initiation of epithelial changes in polycystic kidney disease. *Exp Nephrol* 1994;2(3):190-5.
33. Ebihara I, Nakamura T, Takahashi T, Yamamoto M, Tomino Y, Nagao S, et al. Altered extracellular matrix component gene expression in murine polycystic kidney. *Renal Physiol Biochem* 1995;18(29):73-80.
34. Wilson PD. Apico-basal polarity in polycystic kidney disease epithelia. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812(10):1239-48.
35. Lu W, Peissel B, Babakhanlou H, Pavlova A, Geng L, Fan X, et al. Perinatal lethality with kidney and pancreas defects in mice with a targeted *Pkd1* mutation. *Nat Genet* 1997;17(2):179-81.
36. Polgar K, Burrow CR, Hyink DP, Fernandez H, Thompson K, Li X, et al. Disruption of polycystin function interferes with branching morphogenesis of the ureteric bud in developing mouse kidneys. *Dev Biol* 2005;286(1):16-30.
37. Lantinga-van Leeuwen IS, Dauwerse JG, Baelde HJ, Leonhard WN, van de Wal A, Ward CJ, et al. Lowering of *Pkd1* expression is sufficient to cause polycystic kidney disease. *Hum Mol Genet* 2004;13(24):3069-77.
38. Israeli S, Amsler K, Zhelezнова N, Wilson PD. Abnormalities in focal adhesion complex formation, regulation, and function in human autosomal recessive polycystic kidney disease epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010;298(4):C831-46.
39. Bajwa ZH, Gupta S, Warfield CA, et al. Pain management in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2001;60:1631-44.
40. Gabow PA, Duley I, Johnson AM. Clinical profiles of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1992;20:140

41. Delaney VB, Adler S, Bruns FJ, Licinia M, Segel DP, Fraley DS. Autosomal dominant polycystic kidney disease: presentation, complications, and prognosis. *Am J Kidney Dis* 1985;5:104
42. Schwab SJ, Bander SJ, Klahr S. Renal infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Med* 1987;82:714.
43. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease-more than a renal disease.*Am J Kidney Dis* 1990;16(5):403-13.
44. Torres VE, Wilson DM, Hattery RR, Segura JW. Renal Stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease *Am J Kidney Dis* 1993;22(4):513-19.
45. Grampsas SA, Chandhoke PS, Fan J, Glass MA, Townsend R, Johnson AM, et al. Anatomic and metabolic risk factors for nefrolithiasis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease *Am J Kidney Dis* 2000;36(1):53-7.
46. Torres VE. Vasopressin antagonists in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68(%):2405-18.
47. Gülçin K, Zehra E, Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics 2012;5(1):37-42.
48. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Manco-Johnson ML, Duley IT, Everson GT. Risk factors for the development of hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology* 1990;11:1033-7.
49. Kazancioglu R, Ecder T, Altintepe L, Altiparmak MR, Tuglular S, Uyanik A, Cavdar C, Ecder SA, Tokgoz B, Duman N, Duzova A, Cetinkaya R. Turkish Society of Nephrology Polycystic Kidney Disease Working Group. Demographic and clinical characteristics of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a multicenter experience. *Nephron Clin Pract.* 2011;117(3):270-5.
50. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA. Intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: how to diagnose and who to screen. *Am J Kidney Dis* 1993;22:526-31.
51. Hossack KF, Leddy CL, Johnson AM, et al. Echocardiographic findings in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1988;319:907-12.
52. V. K. Memili, C. Kutlu, F. Sar and R. Kazancioglu. Demographic Analysis of Polycystic Kidney Disease Patients: A Single Center Experience. *BANTAO Journal* 2007: 5 (1):6-9.

53. Qian Q, Hartman RP, King BF, et al: Increased occurrence of pericardial effusion in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:1223-27.
54. Morris-Stiff G, Coles G, Moore R, et al. Abdominal wall hernia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Br J Surg* 1997;84:615-7.
55. Ecler T, Schrier RW. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease: Early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(1):194-200.
56. Schrier RW, Johnson AM, McFann K, Chapman AB. The role of parental hypertension in the frequency and age of diagnosis of hypertension in offspring with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003;64:1792.
57. Loghman-Adham M, Soto CE, Inagami T, Cassis L. The intrarenal renin-angiotensin system in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;287: F775.
58. Kocaman O, Oflaz H, Yekeler E, Dursun M, Erdogan D, Demirel S, et al. Endothelial dysfunction and increased carotid intima-media thickness in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:854.
59. Chapman AB, Johnson A, Gabow PA, Schrier RW. The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990;323:1091.
60. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relationship of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114(5):345-52.
61. Chapman AB, Johnson AM, Ranguet S, Hossack K, Gabow P, Schrier RW. Left ventricular hypertrophy in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(8):1292-7.
62. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Kimberling WJ, Lezotte DC, Duley IT, et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992;41(5):1311-9.
63. Chadnaphornchai MA, McFann K, Strain JD, Masoumi A, Schrier RW. Increased left ventricular mass in children with autosomal dominant polycystic kidney disease and borderline hypertension. *Kidney Int* 2008;74:1192-96.
64. Bardaji A, Veal AM, Gutierrez C, Ridao C, Oliver JA. Left ventricular mass and diastolic function in normotensive young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(6):970-5.

65. Oflaz H, Alisir S, Buyukaydin B, Kocaman O, Turgut F, Namli S, et al. Biventricular diastolic dysfunction in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68(5):2244-9.
66. Hossack KF, Leddy CL, Johnson AM, et al. Echocardiographic findings in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1988;319:907-12.
67. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease 2007. *Lancet* 369;1287-1301.
68. Shanmuganathan AU, Rao K, Chandrasekharan A, Thanasekaraan LD, Palanisamy CA, Thanasekaraan V. This case is reported due to the rare external manifestation in ADPKD of lung cysts presenting clinically as recurrent pneumothorax. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2008;50:233-35.
69. Kazancıoğlu R. Polikistik böbrek hastalığı tanı ve takibinde görüntüleme yöntemlerinin rolü. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 2004;13 ek: 19-21.
70. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, Parfrey P, Cramer B, Coto E, Torra R, San Millan JL, Gibson R, Breuning M, Peters D, Ravine D. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20: 205.
71. Sedman A, Bell P, Manco-Johnson M, Schrier R, Warady BA, Heard EO, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease in childhood: a longitudinal study. *Kidney Int* 1987;31:1000.
72. Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, Torres VE, Bae KT, Baumgarten DA, et al. Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney Int* 2003;64:1035.
73. Harris PC, Bae KT, Rossetti S, et al: Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:3013-19.
74. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Kimberling WJ, Lezotte DC, Duley IT, et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992;41:1311-9.
75. Choukroun G, Itakura Y, Albouze G, Christophe JL, Man NK, Grünfeld JP, et al. Factors influencing progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1634-42.

76. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: The last 3 years. *Kidney Int* 2009;76(2):149-68.
77. Schrier R, McFann K, Johnson A, Chapman A, Edelstein C, Brosnahan G, et al. Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal-dominant polycystic kidney disease: results of a 7 year prospective randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1733.
78. Keith DS, Torres VE, Johnson CM, Holley KE. Effect of sodium chloride, enalapril, and losartan on the development of polycystic kidney disease in Han:SPRD rats. *Am J Kidney Dis* 1994;24(3):491-8.
79. Chapman AB. Approaches to testing new treatments in autosomal dominant polycystic kidney disease: insights from the CRISP and HALT-PKD studies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1197-204.
80. 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; 26: 820-9.
81. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RE, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1205511.
82. Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, Kubly VJ, Bergstralh EJ, Li X, et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1052-61.
83. Singh S, Hariharan S. Renal replacement therapy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron* 1991;57(1):40-4.
84. Iseki K, Nishime K, Hajime U, Osawa A, Fukiyama K. Effect of renal disease and comorbid conditions on survival in chronic dialysis patients. *Nephron* 1994;68(1):80-6.
85. Ishikawa I, Saito Y. Volume changes in autosomal dominant polycystic kidneys after the initiation of hemodialysis. *Nephron* 1993;65(4):649-50.
86. Patel P, Horsfield C, Compton F, Taylor J, Koffman G, Olsburgh J. Native nephrectomy in transplant patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Ann R Coll Surg Engl* 2011;93(5):391-5.
87. Baishya RK, Ranjan P, Sabnis RB, Desai MR. Simultaneous laparoscopic nephrectomy in ADPKD. *J Minim Access Surg* 2010;6(3):89.

88. Breeze R, Wheeldon EB. The cells of the pulmonary airways. *Am Rev Respir Dis.* 1977;116:705-777.
89. Sleight M. Ciliary function in transport of mucus. *Eur J Respir Dis.* 1983; 64(suppl.128): 287-292.
90. Tamalet A, Clement A, Roudot-Thoraval F, Desmarquest P, Roger G, Boule M, Millepied MC, Baculard A, Escudier E. Abnormal central complex is a marker of severity in the presence of partial ciliary defect. *Pediatrics.* 2001;108(5):E86.
91. Rutland J, Cox T, Dewar A, Cole P. Screening for ciliary dyskinesia. A spectrum of defects of motility and structure. *Eur J Respir Dis.* 1983;64(suppl.127):71-77.
92. Yıldız F. Spirometrik testler ve dinamik akciğer volümleri. Mirici NA, Yıldız F (edi) Göğüs hastalıklarında tanı yöntemleri. 2003;59-72.
93. Özdemir F. Statik akciğer volümleri. Editör Mirici NA, Yıldız F Göğüs hastalıklarında tanı yöntemleri. 2003;73-78
94. Başyigit İ. Spirometrik inceleme. Editör: Ilgazlı A, Çağlar T. Solunum fonksiyon testleri ve klinik kullanımı. Nobel tıp 2004; 31-51.
95. Gabow PA, Chapman AB, Johnson AM, Tangel DJ, Duley IT, Kaehny WD, Manco-Johnson M, Schrier RW. Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 1990 Dec; 38(6):1177-80.
96. Jan I. M. Drayer, MD; Michael A. Weber, MD; Janice L. DeYoung. BP as a Determinant of Cardiac Left Ventricular Muscle Mass. *Arch Intern Med.* 1983;143(1):90-92.
97. Helal I, Reed B, Mettler P, Mc Fann K, Tkachenko O, Yan XD, Schrier RW. Prevalence of cardiovascular events in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2012;36(4):362-70. doi: 10.1159/000343281. Epub 2012 Oct 4.
98. Perrone RD, Abebe KZ, Schrier RW, Chapman AB, Torres VE, Bost J, Kaya D, Miskulin DC, Steinman TI, Braun W, Winklhofer FT, Hogan MC, Rahbari-Oskoui F, Kelleher C, Masoumi A, Glockner J, Halin NJ, Martin D, Remer E, Patel N, Pedrosa I, Wetzel LH, Thompson PA, Miller JP, Bae KT; HALT PKD Study Group, Meyers CM. Cardiac magnetic resonance assessment of left ventricular mass in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Oct;6(10):2508-15. Epub 2011 Sep 8.

99. Zeltner R, Poliak R, Stiasny B, Schmieder RE, Schulze BD. Renal and cardiac effects of antihypertensive treatment with ramipril vs metoprolol in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Feb;23(2):573-9. Epub 2007 Nov 4.
100. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D, Burgess E, Jindal K, Barrett B, Singer J, Djurdjev O. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis*. 1999 Jul;34(1):125-34.
101. Ritz E, Laville M, Bilous RW, O'Donoghue D, Scherhag A, Burger U, de Alvaro F; Anemia Correction in Diabetes Study Investigators. Target level for hemoglobin correction in patients with diabetes and CKD: primary results of the Anemia Correction in Diabetes (ACORD) Study. *Am J Kidney Dis*. 2007 Feb;49(2):194-207.
102. Suzuki M, Hada Y, Akaishi M, Hiroe M, Aonuma K, Tsubakihara Y, Akizawa T. Effects of anemia correction by erythropoiesis-stimulating agents on cardiovascular function in non-dialysis patients with chronic kidney disease. *Int Heart J*. 2012;53(4):238-43.
103. Orscelik O, Kocyigit I, Baran O, Kaya C, Dogdu O, Zengin H, Karadavut S, Gedikli O, Kut E, Duran M, Calapkorur B, Tokgoz B, Kaya MG. Impairment of heart rate recovery index in autosomal-dominant polycystic kidney disease patients without hypertension. *Blood Press*. 2012 Oct;21(5):300-5. Epub 2012 May 1.
104. Singla, V, Reiter, JF The primary cilium as the cell's antenna: signaling at a sensory organelle. *Science* 2006; 313, 629-633.
105. Xu, C, Rossetti, S, Jiang, L, 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 Ca²⁺ signaling. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292, F930-F945.
106. Winters SL, Davis CW, Boucher RC. Mechanosensitivity of mouse tracheal ciliary beat frequency: roles for Ca²⁺, purinergic signaling, tonicity, and viscosity. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007 Mar;292(3):L614-24. Epub 2006 Sep 8.