



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

**OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK
HASTALARINDA SERUM ÜROMODULİN DÜZEYİ VE MR
GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ e-GFR BAZLI KBH
EVRELEMESİ İLE İLİŞKİSİ, PROGNOSTİK
DEĞERLENDİRMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hale Nur CANSEVER

Antalya, 2019



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

**OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK
HASTALARINDA SERUM ÜROMODULİN DÜZEYİ VE MR
GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ e-GFR BAZLI KBH
EVRELEMESİ İLE İLİŞKİSİ, PROGNOSTİK
DEĞERLENDİRMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hale Nur CANSEVER

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Funda SARI

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2019

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, uzmanlık eğitimim süresince desteğini bizden esirgemeyen ve emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine, Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgilerinden çok şey öğrendiğim ve manevi açıdan büyük desteğini gördüğüm, çalışmalarında değerli fikirleriyle bana yol gösteren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Funda SARI'ya, uzmanlık eğitimim sırasında birlikte saygı, sevgi ve uyum içerisinde çalıştığım; başta hekim arkadaşlarım olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma ve daima bana inanmış olan, sevgisi, desteği ile her zaman yanımda olduklarını hissettiğim değerli aileme ve eşime sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	IV
TABLolar DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı	4
2.1.1. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Tanımı.....	4
2.1.2. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Genetiği	4
2.1.4. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı patofizyolojisi	6
2.1.5. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Prognozu	11
2.1.6. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Kliniği.....	12
2.1.7. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Ayırıcı Tanısı	17
2.1.8. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Tanısı	18
2.1.9. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Tedavisi	20
2.2. Kronik Böbrek Hastalığı ve Son Dönem Böbrek Hastalığı	23
2.3. Üromodulin	24
2.4. Total böbrek hacmi ölçümü	26
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	29
3.1.Araştırmanın Türü	29
3.2.Katılımcı Seçimi	29
3.2.1.Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri	29
3.2.2 Dışlanma Kriterleri	30
3.3. Araştırmanın Uygulanması ve Veri Toplama Gereçleri	30
3.3.1. Üromodulin Ölçümü İçin Örnek Alınması	30
3.3.2. Total Böbrek Hacmi ölçümü.....	31
İstatistik.....	33

4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	44
6.SONUÇ	50
KAYNAKLAR	51



KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

ABH	: Akut böbrek hasarı
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokeri
BUN	: Kan üre nitrojeni
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CFTR	: Kistik fibroz transmembran reseptörü
CRISP Disease	: Consortium for Radiologic Imaging of Polycystic Kidney
EGFR	: Epidermal büyüme faktörü reseptör
eGFR	: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
ELISA	: Enzyme -linked immune sorbent assay
ER	: Endoplazmik retikulum
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
KDIGO	: Kidney disease improving global outcomes
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mTOR	: Mammalian target of rapamisin
NSAİD	: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç
ODPBH	: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı
PKD-1	: Polycystic Kidney Disease 1

PKD-2	: Polycystic Kidney Disease 2
PTH	: Parathormon
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetersizliği
TGF- α	: Transforming Growth Factor Alfa
THP	: Tamm- Horsfall Protein
TKV	: Total böbrek volumü
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör
VKİ	: Vücut kütle indeksi
VYA	: Vücut yüzey alanı

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Normal bireylerde USG’de Basit Böbrek Kistlerinin prevalansı (24)....	17
Tablo 2: ODPBH ayırıcı tanısı (41)	18
Tablo 3: KBH’ın GFR ve albuminüri seviyesine göre evrelemesi	23
Tablo 4: Kontrol grubu ve hastaların demografik dağılımı	34
Tablo 5: Hasta gruplarının demografik dağılımı.....	34
Tablo 6: Kontrol ve hastaların laboratuvar değişkenlerinin analizi	35
Tablo 7: Hasta gruplarının laboratuvar değişkenlerinin analizi	36
Tablo 8: Kontrol grubu ve hastalar arası üromodulinin karşılaştırılması	38
Tablo 9: Hasta gruplarında üromodulin ve TKV değerlerinin analizi	39
Tablo 10: Üromodulinin kontrol ve evre 1 hastalarla karşılaştırılması.....	40
Tablo 11: Üromodulinin kadın ve erkek hasta grupları arasında karşılaştırılması	41
Tablo 12: Hasta verilerinin korelasyon analizi	41
Tablo 13: Üromodulin-LOG düzeyi ile GFR düzeyinin regresyon analizi ile incelenmesi.....	42
Tablo 14: TKV gruplarına göre serum üromodulin düzeyleri	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3: ODPBH nefrektomi materyali	6
Şekil 1 :ODPBH’da kist sıvısı oluşumu (19)	9
Şekil 2 : Polikistik böbrek hastalığı (PKD) proteinlerinin lokalizasyonu ve patojenezinde rol alan yollar(13)	11
Şekil 4: Böbrek boyutlarının ölçümü	31
Şekil 5: Mayo Klinik tarafından geliştirilen elipsoid formülü hesaplama aracı ...	32
Şekil 6: Gruplar arasında GFR düzeyi	37
Şekil 7: Kontrol grubu ve hastaların üromodulin-LOG değerlerinin ortalaması ..	38
Şekil 8: Gruplar arasında Üromodulin-LOG düzeyi.....	39
Şekil 9: Gruplar arasında TKV ölçümü değerleri	40
Şekil 10: GFR ve Üromodulin-LOG dağılımı	43

ÖZET

Giriş ve amaç: Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı her iki böbrekte çok sayıda kist gelişimi ve böbrek boyutlarında artış ile karakterize, son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilen ve renal hasara sebep olabilen kalıtsal bir hastalıktır. Kronik böbrek hastalığına ilerleme riski yüksek olan bireylerin belirlenmesi, prognoz ya da spesifik tedavilerden faydalanacak hedef hastaların saptanması bakımından önemli olabilir. Bu çalışmada Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı olan hastalarda serum üromodulin düzeyinin, manyetik rezonans görüntülemeye ölçülen total böbrek hacmi ve glomerüler filtrasyon hızı bazlı kronik böbrek hastalığı evrelemesi ile ilişkisi, prognostik değerlendirmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli, kesitsel nitelikli çalışmamız 2018 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Polikliniği'nde görüntüleme yöntemi ve aile anamnezi ile Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı tanısı konulan toplam 54 erişkin hasta ve 18 sağlıklı gönüllü üzerinden yürütüldü. Her iki grupta üromodulin düzeyleri ve hasta alt grupları arasında üromodulin düzeyleri ve total böbrek hacmi ölçümleri karşılaştırıldı ve glomerüler filtrasyon hızı ile ilişkisine bakıldı.

Bulgular: Serum üromodulin düzeyleri Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı olan gruba göre kontrol grubunda anlamlı derecede yüksekti ($p=0.021$). Ancak hastaların glomerüler filtrasyon hızına göre oluşturulan alt gruplarında üromodulin düzeylerinde evre ilerledikçe azalma görülmesine rağmen istatistiksel anlamlılık gözlenmemiş olup, total böbrek hacmi değerlerinde anlamlılık gözlenmiştir ($p=0.018$). Glomerüler filtrasyon hızı ile üromodulin arasında ($p=0.02$) pozitif korelasyon, total böbrek hacmi ile arasında ($p=0.001$) negatif korelasyon saptanmasına karşın Üromodulin ile total böbrek hacmi arasında korelasyon saptanmamıştır. Yapılan regresyon analizinde serum üromodulin değerindeki değişiminin %7,5'i glomerüler filtrasyon hızının değişimi ile açıklanabilir.

Sonuç: Serum  romodulin düzeyi glomerüler filtrasyon hızı ile koreledir ve neden sonuç ilişkisi mevcuttur. Serum  romodulin düzeyi ile total böbrek hacmi arasında ilişki saptanmamıştır. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı olan bireylerin takibinde serum üromodulin düzeyi renal fonksiyonları göstermede faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı,  romodulin, Total böbrek hacmi



ABSTRACT

Introduction and objective: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease is a hereditary disease which is characterized by the development of multiple cysts and kidney size in both kidneys, progressing to end-stage renal disease and causing renal damage. The identification of individuals with a high risk of progression to chronic kidney disease may be important in determining the target patients who will benefit from specific therapies or prognosis. In this study, we aimed to evaluate the prognostic evaluation of serum uromodulin level in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease, total renal volume measured in magnetic resonance imaging and relationship with chronic kidney disease staging based on glomerular filtration rate.

Material and Methods: A single-center, cross-sectional study was conducted in 2018 in a total of 18 healthy volunteers and 54 adult patients diagnosed with autosomal dominant polycystic kidney disease with imaging method and family history in the Nephrology Outpatient Clinic of Akdeniz University Hospital. Uromodulin levels were compared in both groups and total renal volume measurements and uromodulin levels were compared between patient subgroups and their relationship with glomerular filtration rate was evaluated.

Results: Serum uromodulin levels were significantly higher in the control group than in the Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease group ($p=0.021$). However, there was a decrease in uromodulin levels in the subgroups formed according to the glomerular filtration rate of the patients, but statistical significance was not observed. There was a significant difference in total renal volume between the patient subgroups ($p = 0.018$). Although there was a positive correlation between glomerular filtration rate and uromodulin ($p=0.02$) and negative correlation between glomerular filtration rate and total kidney volume ($p=0.001$), no correlation was found between Uromodulin and total kidney volume. In the regression analysis, 7.5% of the change in serum uromodulin value can be explained by the change in glomerular filtration rate.

Conclusion: The level of serum uromodulin correlates with the glomerular filtration rate and has a causal relationship. There was no correlation between serum uromodulin level and total renal volume. Serum uromodulin level may be useful in monitoring renal function in individuals with autosomal dominant polycystic kidney disease.

Key words: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, Uromodulin, Total kidney volume



1. GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) nedenine bağlı olmaksızın 3 ay veya daha uzun süren böbrek hasarının varlığı veya tahmini glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) 60 ml/dk/1.73 m²'den düşük olması olarak tanımlanır. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı (ODPBH) her iki böbrekte çok sayıda kist gelişimi ve böbrek boyutlarında artış ile karakterize, son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) kadar ilerleyebilen ve renal hasara sebep olabilen kalıtsal bir hastalıktır. Sıklığı 1/400-1/1000 arasında değişmektedir. KBH'a neden olan hastalıklar arasında diyabetes mellitus (%49.1), hipertansiyon (%28) ve glomerülonefritlerden (%4.7) sonra 4. Sıradadır (1). Kistik böbrek hastalıkları içerisinde en sık görülen gruptur. ODPBH'a bağlı böbrek hasarı, genellikle beş ile yedinci dekat arasındaki hasta gruplarını etkilemektedir. Çoğu hastada böbrek fonksiyonu 4. dekada kadar bozulmaz. Glomerüler filtrasyon hızı(GFR) düşmeye başladığında ortalama düşüş yılda 5.3±0.4 ml/dakika olarak belirlenmiştir (2). Böbrekle ilişkili diğer belirti ve bulgular arasında hipertansiyon, idrar yolu enfeksiyonu sıklığında artış, idrar konsantrasyon defekti, hematüri, böbrek taşı sıklığında artış, akut veya kronik yan ve karın ağrısı sayılabilir. İdrarla protein atılımında artış genellikle hastalığın belirgin bir özelliği değildir. Bu hastalıkta böbrek kistleri dışında çeşitli organlara ait kistik ve kistik olmayan bulgularla karşılaşılabilir. Genetik faktörler, hipertansiyon, hematüri ve proteinüri gibi bulguların erken başlaması, artmış böbrek boyutları ve böbrek büyüme hızı, ODPBH'da ilerleyici böbrek hastalığı için belirlenen risk faktörleridir. KBH'a ilerleme riski yüksek olan bireylerin belirlenmesi, prognoz ya da spesifik tedavilerden faydalanacak hedef hastaların saptanması bakımından önemli olabilir (3).

Tespit edilen birçok genetik mutasyon olsa da, tanı klinik uygulamada genellikle ulaşılabilir ve maliyet-etkin olması nedeniyle, aile öyküsü ve görüntüleme yöntemlerine dayanılarak konulmaktadır. Takipte ise serum kreatinin düzeyi ve GFR'ye bakılmaktadır. Ancak bu tetkikler hastalık progresyonunun erken tespitinde faydalı değildir. GFR dördüncü-beşinci dekattan sonra

bozulmaya başladığı için, ancak ilerleyen dönemlerde hastalığın seyri ile ilgili bilgi verebilir (4). Bunun dışında bazı çalışmalarda hastalığın takibinde; başlangıç yaşı, kan üre nitrojeni(BUN), üriner albümin düzeyinin de kullanılabileceği söylenmektedir (5). Ancak çoğu çalışma düzeyindedir ve prognoza dair erken fikir verme konusunda yetersiz kalmaktadırlar. Bu nedenle, ODPBH'nin takibinde ve prognozunun değerlendirilmesinde kullanılabilecek yeni yöntemlere ihtiyaç vardır.

ODPBH'nin erken döneminde, hastalığın progresyonunun duyarlı ve güvenilir bir ölçüsünün bulunmaması, bu hastalıkta potansiyel terapötik ajanların etkinliğinin değerlendirilmesini de sınırlamaktadır. ODPBH'nin progresyonunu güvenilir ve doğru bir şekilde ölçmek için görüntüleme yöntemlerinin kullanılabileceği ve böbrek boyutundaki artışın böbrek fonksiyon kaybıyla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (6).

Irazabal ve arkadaşları tarafından Mayo Klinik'te yapılan ODPBH olan 590 hastanın incelendiği bir çalışmada, KBH'nin erken evresindeki ODPBH tanılı bireylerde manyetik rezonans(MR) ve bilgisayarlı tomografi(BT) kullanılarak yapılan görüntülemelerde, böbrek boyutu ve renal sağkalım arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Serum kreatinin düzeyi yüksek, MR görüntülemelerde böbrek boyutları artmış hastaların renal sağkalımının azaldığı gösterilmiştir (6). Yine aynı çalışmada hastaların görüntüleme yöntemleri baz alınarak total böbrek hacmi(TKV) değerleri hesaplanmıştır. Çalışmada TKV ölçümü için altın standart yöntem olan stereolojik yöntem ile elipsoid yöntem karşılaştırılmış, sonuçlar yüksek düzeyde korele bulunmuştur. TKV ölçümünde elipsoid yöntemin kullanılmasının güvenilir şekilde doğru sonuç verdiği kanıtlanmıştır($R^2=0.979$). Biz de Mayo Klinik'te yapılan bu çalışmada kullanılan ve TKV değerlendirmede güvenilirliği kanıtlanmış olan elipsoid yöntem ile abdomen MR görüntülemesi yapılmış hastalarda böbrek boyutu hesaplaması yapmayı planlamaktayız (7).

Tamm-Horsfall proteini olarak da adlandırılan üromodulin, normal idrarda en çok bulunan proteindir. Henle kulbu çıkan kolundaki epitel hücrelerinden sentezlenen bir ürün olup, glikoprotein yapıdadır. Böbrek tübülleri, burada proteolitik olarak bölünmekte ve üromodulin renal tübüllerin lümenine salınmaktadır. Bu şekilde idrarla 20-100 mg/gün arasındaki miktarlarda

atılmaktadır (8). 2018’de yayınlanan, Leiherer ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, KBH tanılı hastalarda GFR düzeyi ile korele bir şekilde serum üromodulin düzeylerinde anlamlı ölçüde azalma saptanmıştır (9).

KBH etiyolojisinden bağımsız olarak, KBH evresi ile üromodulin düzeyinin ilişkisinin anlamlı bulunduğu bazı çalışmalar olmasına karşın, böbrek tübüllerindeki kistlere bağlı gelişen ODPBH tanılı hastalarda GFR düzeyi, KBH progresyonu ile üromodulinin direkt olarak değerlendirildiği bir çalışma yoktur. Bu çalışmada ise ODPBH olan hastalarda serum üromodulin düzeyinin, MR görüntülemeye ölçülen TKV ve eGFR bazlı KBH evrelemesi ile ilişkisi, prognostik değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Tanımı

ODPBH, genetik zeminde, her iki böbrekte çok sayıda kist oluşumu ile karakterize, SDBY'ye ilerleyebilen, böbrek dışı bulguların da eşlik edebildiği multisistemik bir hastalıktır (10).

2.1.2. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji

ODPBH'ın 400 ile 1000 canlı doğumdan birinde saptandığı düşünülmekte ve bu hastaların tahmini olarak yarısı hayat boyunca tanı alabilmektedir. ODPBH dünya çapında yaklaşık 4 ile 7 milyon kişiyi etkilemekte ve Avrupa'daki diyaliz gerektiren hastaların yaklaşık %7- 11'ini ve Amerika Birleşik Devletleri'nde %10-15'ini oluşturmaktadır (11). Hastalığın şiddeti cinsiyetler arasında anlamlı fark göstermemektedir. Semptomlar genellikle yaşla birlikte artar. Çocuklar nadiren ODPBH'ın sebep olduğu böbrek yetmezliği ile başvurmaktadırlar (12).

2.1.3. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Genetiği

ODPBH genetik olarak heterojen bir hastalıktır ve PKD1, PKD2 ve GANAB mutasyonlarıyla ilişkilidir. Genetik mutasyonun tipine göre hastalığın klinik seyri farklılıklar gösterebilmektedir. PKD1 gen mutasyonu Tip 1 ODPBH, PKD2 gen mutasyonu Tip 2 ODPBH'a neden olmaktadır. Tip 1 ve tip 2 hastalık, aynı klinik tabloya neden olmakla beraber, farklı progresyon hızlarıyla

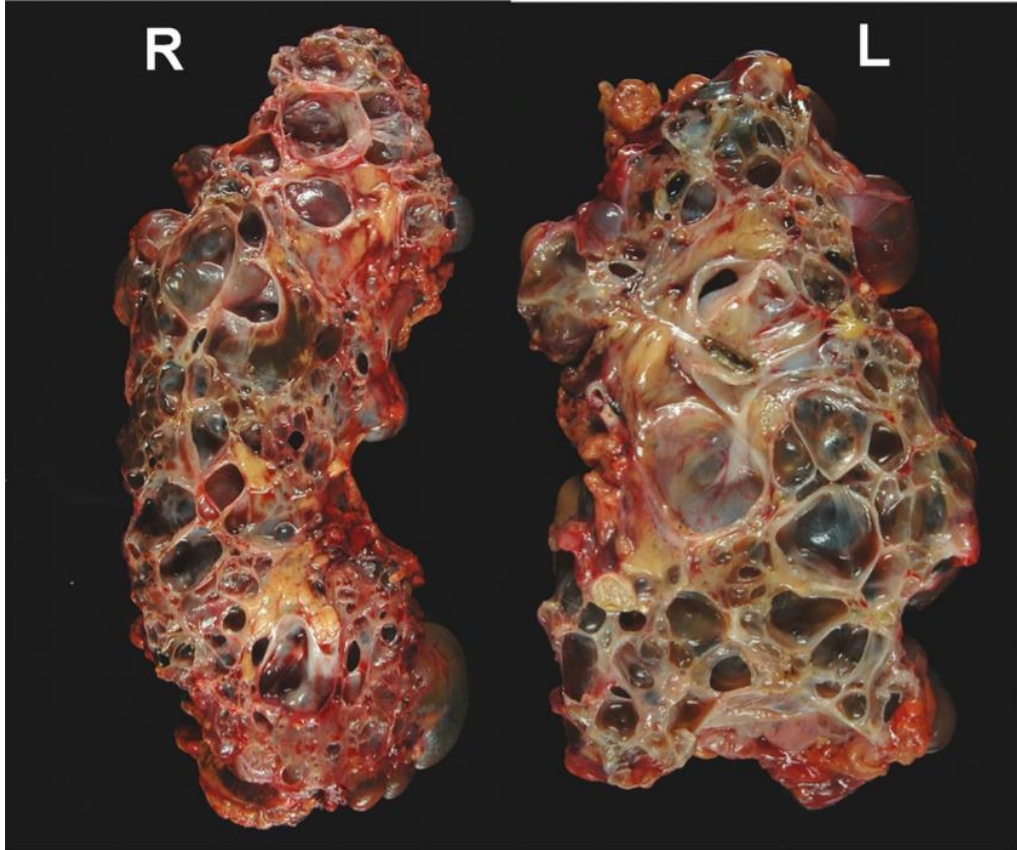
seyredebilen klinik tablolarıdır. Hastaların %5'inde pozitif aile öyküsü yoktur ve bu bize spontan mutasyonlarında olabileceğini göstermektedir. PKD1, kromozom 16'da (16p13.3) bulunan kompleks bir gen bölgesidir. PKD1'in genomik yapısı, tanısal değerlendirmeyi ve mutasyonun tespitini zorlaştıran bir dizi özelliğe sahiptir. CpG dinükleotidi bakımından zengin oluşu, genin %70'inin kromozom 16 boyunca birçok kez çoğaltılması(%95 benzerlik) ve intron 21'de (insan genomunda en büyüğü) bir 2.5 kb polipirimidin yolu içermesi bu duruma örnek olarak gösterilebilir. PKD1'in aksine, PKD2 geni 4. (4q21) kromozomda bulunur ve daha basit özelliklere ve yapıya sahiptir. Literatürde ODPBH tanısı olan ailelerin yaklaşık %80-85'i PKD1 mutasyonu ve %15-20'si PKD2 mutasyonları ile ilişkili bulunmuştur (13).

PKD1 geni 4304 aminoasit zincirinden oluşan polististin 1 proteinini kodlar. Polisistinin işlevi henüz tam olarak anlaşılamamıştır, ancak bu proteinin polisistinin 2 ile etkileşime girdiği ve hücre döngüsü düzenlemesi ve hücre içi kalsiyum transportunda rol oynadığı bilinmektedir. Polisistinin 1, mekanoreseptör ve kemoreseptör olarak işlev gören renal epitelyal hücrelerin primer silyalarında lokalizedir. PKD2, polisistinin 1 ile yapısal olarak benzerlik gösteren ve renal epitelyal hücrelerin primer silyalarında lokalize olan 968 aminoasitten oluşan polisistinin 2 proteinini kodlar. Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları ailesinin bir üyesidir. Polisistinin 1 ve polisistinin 2 her yerde bulunan transmembran proteinleridir. Böbrekte, böbrek tübüllerinin epitel hücrelerinde, özellikle de tübüllerin luminal tarafındaki primer silyalarda ve böbrek hücresi epitelyumunun diğer alanlarında bulunurlar. PKD1 mutasyonu saptanan hastalarda klinik, PKD2 mutasyonu saptanan hastalardan daha şiddetlidir. PKD1 mutasyonu olan hastalar için ortalama SDBY yaşı 53 yıl iken PKD2 mutasyonu olan hastalar için ortalama SDBY yaşı 74 yıl olarak saptanmıştır (14).

Son zamanlarda, Porath ve arkadaşları, PKD1 ve PKD2 mutasyonları negatif olan ODPBH olan hastalarda kromozom 11q12.3 üzerinde bir gen olan GANAB mutasyonunu tanımladılar. GANAB mutasyonunun toplam ODPBH'nin %0.3'ünü oluşturduğunu ve ODPBH'nin ve otozomal dominant polikistik karaciğer hastalığının daha hafif bir şekliyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (13).

2.1.4. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı patofizyolojisi

ODPBH'nın %85'i PKD1 genindeki bir mutasyondan ve %15'i PKD2'deki mutasyondan kaynaklanır. PKD1 ve PKD2, 3'5'-siklik adenosin monofosfat (cAMP), mammalian target of rapamycin (mTOR) ve epidermal büyüme faktörü reseptör (EGFR) yolları dahil olmak üzere farklı sinyalleri düzenleyen polisistin-1 ve polisistin-2 proteinlerini (polisistin sinyalleşme kompleksi) kodlar. Bu sinyallerin anormal aktivasyonu, bu hastalığın önemli bir bileşeni olan artmış hücre proliferasyonuna neden olur. ODPBH, renal tübüler epitelyal hücrelerde, parankimi kademeli olarak sıkıştıran ve böbrek fonksiyonunu bozan kistlerin ilerleyici gelişimi ile karakterizedir (10). Kistler çoğunlukla distal nefron ve toplama kanalından ortaya çıkar (15). (Şekil-3)



Şekil 1: ODPBH nefrektomi materyali

İnsan böbreğinde yaklaşık bir milyon nefron vardır ve ODPBH’da kistler bu bir milyon nefrondaki henle kulbunun epitel hücreleri etrafında herhangi bir bölgede gelişebilir. ODPBH’nın ilerlemesi oldukça değişkendir. ‘Two-Hit modeli’ klinikte kistlerin oluşumunu açıklamak için ortaya atılmıştır. İki farklı mutasyonun uygun genetik ve hücrel etkileşimler zemininde gerçekleşmesi gerekmektedir. Bir birey bir germ çizgi mutasyonu (ilk mekanizma) miras alırken, PKD1 veya PKD2 genlerinden birinde meydana gelen bir başka mutasyon (somatik mutasyon) gerçekleşene kadar kistlerin gelişimi gerçekleşmez (ikinci mekanizma). Otozomal dominant polistik böbrek hastalığında tüm hücrelerde birer adet anormal PKD1 geni olduğu halde, diğer alleldeki normal PKD1 geni etkilenmediği sürece yeterli miktarda ve normal yapıda polisistin 1 sentezi gerçekleşebildiği için hiçbir kistik değişim olmamaktadır. Bununla birlikte, sağlam olan ikinci gende somatik bir mutasyonun olduğu bazı nadir hücrelerde, her iki gen de patolojik hale geldiği için, normal polisistin1 sentezi gerçekleşemeyecek ve bu hücrelerin olduğu bölgeden kistik gelişim başlayacaktır. Özetle, bu hipoteze göre ODPBH’da kistlerin gelişebilmesi için her iki genin de etkilenmesi gereklidir. Bu nedenle de tüm nefronlardan sadece somatik mutasyonun olduğu çok az bir kısmında kistik gelişim ile karşılaşılır. Ayrıca hastalık otozomal dominant geçiş göstermesine rağmen, PKD1 geninin resesif özellik gösterdiği söylenebilir (13).

ODPBH’da böbreklerde kist gelişiminde 3 temel faktör olduğu düşünülmektedir;

Tubulus hücrelerinin hiperplazisi: Tubulus epitel hücrelerinin aşırı proliferasyonu sonucu kist gelişimi ve kist büyümesi meydana gelir. Yapılan çalışmalarda, kist duvarındaki epitel hücrelerinde proliferen olan hücre nükleus antijeninin (PCNA, Proliferating Cell Nuclear Antigen) artışı gösterilmiştir. Polistik böbrek hastalarında c-myc, c-fos ve c-jun gibi protoonkogenlerin ekspresyonunda artış saptanmıştır. Hücre kültürlerinde de kistojenik etki gösterdikleri tespit edilen TGF- α ve EGF gibi büyüme faktörlerinin tubulus epitel

hücrelerinde arttığı ve bu artışın aşırı proliferasyona sebep olduğu düşünülmektedir (16).

Tubulus hücrelerinden aşırı sekresyon: Erken dönemdeki kist oluşum aşamalarında kistlerin içindeki sıvının kaynağı ultrafiltrattır. Büyümekte olan kistler zamanla geliştiği tübülüstan ayrıldığından, içerikleri epitelden lümene doğru olan solüt ve su sekresyonundan kaynaklanır. Hücre kültürü çalışmalarında, kist sıvısında hücre sekresyonunu uyaran “Kist Aktive Edici Faktör” adı verilen bir madde varlığı gösterilmiştir. Bu madde böbrek epiteli hücrelerinde siklik adenosin monofosfat (cAMP) sentezini uyarmakta ve bunun sonucu olarak da sıvı sekresyonu ve hücre proliferasyonunda artış meydana gelmektedir (17). (Şekil-1)

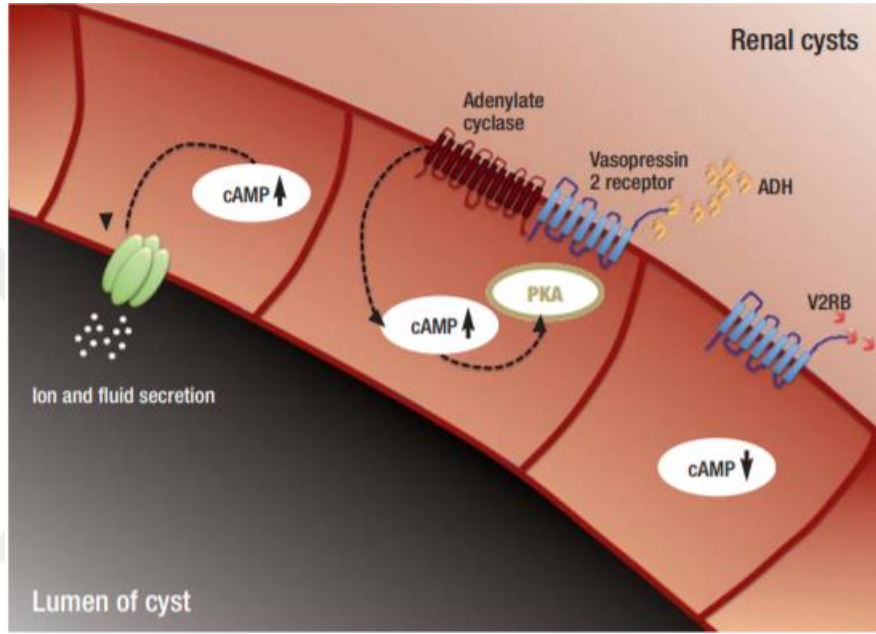
Polisistin-1 ve Polisistin-2’ye bağlı kalsiyumun içeri girişinin düzenlenmesinde JAK/STAT yolağı aktivasyonu da etkilidir. Polisistin-1 ve Polisistin-2 bağımlı kalsiyum içeri girişi, adenilat siklazı aktive ederek ve c-AMP fosfodiesterazı aktive ederek intraselüler c-AMP sinyalini baskılar. Kalsiyum sinyalinin eksikliği c-AMP yapımına ve kist oluşumuna sebep olmaktadır (17).

Yapılan bazı çalışmalar, sıvı transportunun ters yönde, yani lümen içine doğru olduğunu düşündürmektedir. Normalde tubulus epitel hücrelerinin bazolateral yüzünde olması gereken Na-K-ATPaz’ın, bazı kist epitelinin apikal tarafında olduğu ve sodyum transportunun apikal tarafa doğru olduğu da gösterilmiştir. Bu durum sıvı transportunun ters yönde, yani lümen içine doğru olduğunu düşündürmektedir (18).

Kistik Fibroz Transmembran Reseptörü’nün (CFTR) hastalık patogenezinde rol oynayabileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur. Bu reseptör, c-AMP’ye bağımlı bir klorür kanalıdır ve kist epitelinin apikal yüzünde gösterilmiştir. Bu kanaldan aktif klorür sekresyonu, kist lümeni içine sıvı sekresyonunu ve hücre proliferasyonunu uyarır (18).

Ekstraselüler matriks sentezinde ve metabolizmasında bozukluk: Kistlerin bazal membranlarında ayrılma, duplikasyon ve lamelleşme gibi yapısal bozukluklar saptanmıştır. Bazal membran komponentlerinin sentez ve metabolizmasındaki anormallikler; insan polikistik böbrek hücre kültürlerinde

özellikle laminin, fibronektin ve tip IV kollajen artışı olarak sayılabilir. Kist gelişiminin ileri dönemlerinde görülen duvarda kalınlaşma, kompliyans bozukluğuna yol açar ve diğer organlarda kist oluşumu, intrakraniyal anevrizma, kolon divertikülleri, kalp kapak bozuklukları ve herni gelişimi gibi hastalığın böbrek dışı bulgularının ortaya çıkışı ile ilişkilendirilmektedir (16).



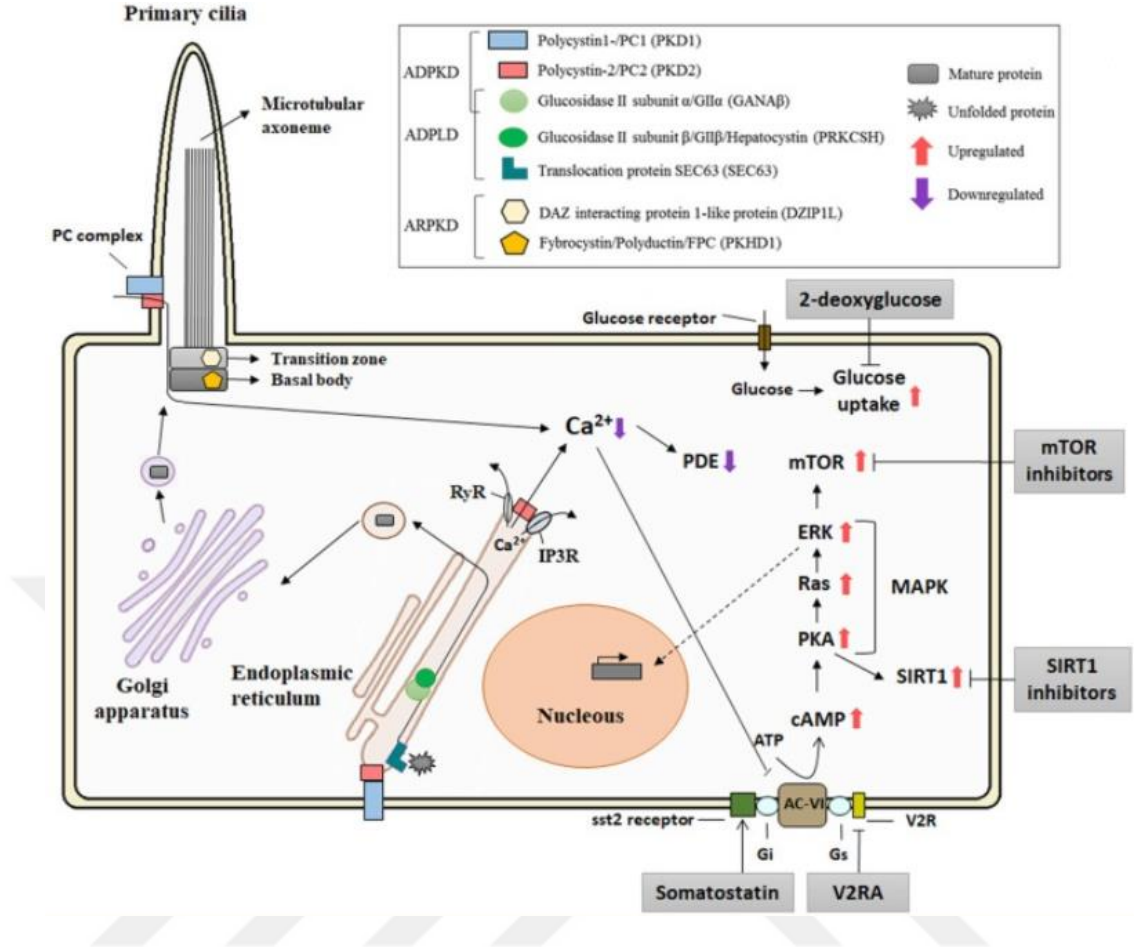
Şekil 2 :ODPBH’da kist sıvısı oluşumu (19)

cAMP:Siklik adenozin monofosfat, PKA: Protein kinaz A,ADH: antidiüretik hormon, V2RB: Vazopressin 2 reseptör blokleri

Polisistin 1 ve polisistin 2 endoplazmik retikulum (ER), apikal ve bazolateral hücre zarları veya salgılanan eksozomlar dahil olmak üzere birçok farklı lokalizasyonda bulunur. Bununla birlikte, ODPBH patogenezinde merkezi rollerine dayanarak primer silyalarda varlığını destekleyen kanıtlar vardır. Silyalar, hücrelerin apikal yüzeyinde bulunan, mikrotübül esaslı, hareketli olmayan organelerdir ve hücre dışı sinyallerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynarlar. Bu organelin fonksiyon bozukluğunda, silyopati adı verilen bir grup hastalık ortaya çıkar. Hayvan modellerinden elde edilen veriler (C. elegans, Drosophila ve Mus musculus), primer silyaların işlevindeki veya yapısındaki

kusurların ODPBH'nın patogenezindeki mekanizmaların gelişimine katkıda bulunduğu fikrini desteklemektedir (20). Polisistin 1 ve polisistin 2 proteinleri primer silyalarda lokalizedir. Bu proteinler birbirleri ile etkileşir ve ortak sinyal yolları ile fonksiyonel bir kompleks oluşturur (13).

Bazı sinyal yolları ve transkripsiyon faktörleri, kistogenezin ilerlemesini ve gelişimini kontrol eder. Kalsiyum sinyalizasyonu patogenezinde en çok çalışılan yollardan biridir. Polisistin-2, ER'de bol miktarda eksprese edilen ve diğer kalsiyum kanal proteinleri ile etkileşime giren kalsiyum geçirgen ve non-selektif katyon kanalıdır. Ca^{2+} homeostazını düzenleyen inositol 1,4,5-trisfosfat reseptörüne (IP3R) ve ryanodin reseptörlerine bağlanır. Polisistin-2'nin aksine Polisistin-1, ER'ye kalsiyum alımını arttırarak Adenozin trifosfat (ATP)'a hücre içi kalsiyum cevabının bozulmasını hızlandırır. Tüm bunlar, hücre içi kalsiyum homeostazisinde polisistinlerin önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Kistik epitelyal hücrelerde, cAMP sinyalinin yükselmesi kist sıvısı sekresyonunu uyarır ve protein kinaz A aktivitesini arttırır. Ayrıca, vazopressin 2 reseptörü(V2R) antagonistlerinin (Tolvaptan), hayvan deneylerinde ve klinik deneylerde cAMP sinyal yolağının inhibisyonu ile ODPBH'nın ilerlemesini yavaşlattığı bildirilmiştir (13). (Şekil-2)



Şekil 3 : Polikistik böbrek hastalığı (PKD) proteinlerinin lokalizasyonu ve patojenezinde rol alan yollar(13)

PC complex: Polisistin kompleksi, Ca²⁺: kalsiyum, RyR: Ryannodin reseptörü, IP3R: İnozitol trifosfat reseptörü, PDE: Fosfodiesteraz, AC-VI: Adenilat siklaz-6, Gs ve Gi: Guanozin nükleotid bağlayıcı proteinler, V2R: Vazopressin 2 reseptörü, cAMP: siklik adenosin monofosfat, MAPK: Mitojen aktive edici protein kinaz, SIRT1: Sirtuin.

2.1.5. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Prognozu

ODPBH prognozu geniş bir spektruma sahiptir. Çocuklarda böbrek yetmezliği bildirilmesine karşın; bazı bireyler hastalığa sahip olduklarını bilmeden normal bir yaşam sürdürebilirler. Tipik olarak ODPBH ilerleyici renal disfonksiyona neden olur; bu da, yaşamın dördüncü ve altıncı dekatlarında büyük ölçüde büyümüş böbrek ve böbrek yetmezliği ile sonuçlanır. Polikistik böbreklerin büyüklüğü ile GFR arasında ters bir ilişki vardır (4).

Bir çalışmada, ODPBH olan bireylerin yaklaşık %70'inde 65 yaşına kadar hayatta kalmaları halinde böbrek yetmezliği gelişeceğini tahmin edilmektedir. Günümüzde, ODPBH olan tüm hastaların yarısı, 60 yaşına kadar renal replasman tedavisine ihtiyaç duymaktadır. 30 yaşından önce tanı, 30 yaşından önce hematüri atağı, 35 yaşından önce hipertansiyon başlangıcı, erkek cinsiyet, hiperlipidemi ve yüksek vücut kitle indeksi (BMI), yüksek idrar sodyum atılımı, düşük böbrek kan akımı, düşük serum HDL kolesterolü, yüksek TKV ve PKD1 varyantının varlığı kötü prognostik faktörlerdir (15, 21, 22).

Kardiyovasküler patoloji ve enfeksiyonlar, hemodiyaliz veya periton diyalizi ile tedavi edilen ve renal transplantasyon sonrası hastalarda ölümlerin büyük çoğunluğunu oluşturur. Nadir bir mortalite nedeni ODPBH olan bireylerde intrakranial anevrizmaların rüptüründen kaynaklanan subaraknoid kanamadır. Rahman ve arkadaşları tarafından yapılan 1981 ile 1999 yılları arasında ölen ODPBH olan 88 hastanın retrospektif gözlemsel çalışmasında ölüm nedenleri; kardiyovasküler problemler (%46), enfeksiyon (%16), diğer nedenler(diyaliz, gastrointestinal kanama gibi) (%11), merkezi sinir sistemi bozuklukları (%11), üremi (%2) ve nedeni belli olmayan(%11) olarak bildirilmiştir (23).

2.1.6. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Kliniği

ODPBH'da aynı ailede bile böbreklerde gelişen kistlerde,böbrek hastalığı ve hastalığın şiddetinde değişkenlik görülür. En sık rastlanan başlangıç semptomları ağrı, idrar yolu enfeksiyonu bulguları, makroskopik hematüri atakları ve hipertansiyondur (24).

ODPBH'da görülen böbrek fonksiyon bozuklukları, hipertansiyon veya ağrısı renal kistlerin oluşumu ve boyutlarında artış ile doğrudan ilişkilidir. Böbrek boyutlarının büyümesi böbrek fonksiyon bozukluğunun şiddetini tahmin etmede önemli bir göstergedir. PKD1 ile ilişkili bireyler, PKD2 ile ilişkili ODPBH'a sahip bireylere kıyasla, daha fazla sayıda kist ve daha büyük böbreklere sahiptir (24).

ODPBH olan hastalarda idrar konsantrasyonu ve amonyak atılımında azalma görülür. Metabolik streslerin varlığında (ör.;alkali diyet), idrarda amonyak atılımının azaltılması, ürik asit ve kalsiyum oksalat taşlarının gelişmesine katkıda bulunabilir, bu da düşük idrar pH değerleri ve hipositratri ile birlikte artan sıklıkta görülür. Çalışmalar idrar konsantrasyon kusuru ve artmış vazopressin serum konsantrasyonunun kist gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çocuklarda ve genç erişkinlerde görülen glomerüler hiperfiltrasyon, hipertansiyon gelişmesine ve kronik böbrek hastalığının ilerlemesine katkıda bulunabilir. Serum kreatinin değerinde yükselme gibi böbrek fonksiyonundaki bir düşüş hastalık seyrinde genellikle SDBY'den yaklaşık bir dekat önce görülür. Bununla birlikte böbrek fonksiyonu bozulduğunda GFR'nin hızla düştüğü gözlenmiştir (~4-6 mL/dak/yıl). Bir başka erken fonksiyonel anormallik, genç bireylerde saptanabilen ve hipertansiyon gelişiminden önce ortaya çıkabilen renal kan akımında azalmadır (24, 25).

Hipertansiyon en yaygın görülen bulgulardan biridir. Böbrek fonksiyonu normal olsa bile, hastaların %50-75'inde hipertansiyon saptanabilir. Hipertansiyon genellikle GFR'deki düşüşten önce gelişir. Çocukların veya genç erişkinlerin ayaktan kan basıncının yirmi dört saat izlenmesi, yüksek kan basıncını, gece kan basıncı azalmasındaki yetersizliği ve egzersiz sırasında abartılı kan basıncı cevabını gösterebilir; bu da sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyonla birlikte olabilir. ODPBH riski taşıyan çocuklarda tansiyonun izlenmesi tavsiye edilir (26). Kardiyovasküler hastalık ölümün ana nedeni olduğu için, ODPBH'da hipertansiyonun erken saptanması ve tedavisi önemlidir. Proteinüri, hematüri , böbrek fonksiyonunun hızlı düşmesi, valvüler kalp hastalığı ve anevrizmalardan kaynaklanan morbidite varlığı veya hamilelik sırasında fetal ve maternal komplikasyonlar olması durumunda hipertansiyon riski artar (26).

Ağrı, ODPBH'nın en yaygın görülen semptomudur. Kist hemorajisi, böbrek taşı, kist enfeksiyonu ve nadiren tümöre bağlı oluşabilir. Dolgunluk hissinden şiddetli ağrıya kadar değişkenlik gösterebilir ve sıklıkla böbrek genişlemesinden ve kistlerin distorsiyonundan kaynaklanır. Hematüri, kist

hemorajisi ve böbrek taşı gibi komplikasyonlarla birlikte veya izole bir olay olarak ortaya çıkabilir. Pıhtıların geçişi de bir ağrı kaynağı olabilir. Kist kanamasına kist enfeksiyonunun neden olduğu ateş eşlik edebilir. Çoğu zaman, ağrı kendi kendini sınırlar ve iki ile yedi gün içinde geçer. Nadirde olsa ağrı, şiddetli ve transfüzyon gerektiren retroperitoneal kanamadan kaynaklanabilir (27).

Hematüri en sık görülen semptomlardan biridir ve genellikle 1 hafta veya daha kısa sürede kendini sınırlar. Polikistik böbrekler, travmatik yaralanmaya karşı hassastır ve bireylerin yaklaşık %60'ında kanama meydana gelir. Hafif travma, intrarenal kanamaya veya retroperitoneal bölgede kanamaya neden olabilir. Kistlerin toplayıcı sisteme rüptürü sonrası hematüri gelişmesi olasıdır. Kist içine hemoraji sık görülmesine rağmen birçok kistin toplayıcı sistemle bağlantısı olmadığından ağrı ön planda görülen semptomdur. Kist rüptürüne bağlı hematüri konservatif tedavi ile sıklıkla birkaç gün içinde gerilemektedir. Konservatif yaklaşımlar yatak istirahati, hidrasyon, non-steroid anti-inflamatuar ilaç(NSAİD) dışındaki analjezikleri içermektedir. Bazı yaklaşımlarda antihipertansif tedavi kullanılmaktadır. Masif hematüri sıklıkla böbrek yetersizliğine hızlı progresyon ile karakterizedir (28).

ODPBH olan hastalarda diğer birçok KBH hastasının aksine eritropoetin sekresyonunda artış saptanır. Eritropoetin artışının, kist ile ilişkili hücrelerden salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Nitekim kist sıvısında eritropoetin düzeyi yüksek tespit edilmiştir. Buna rağmen ODPBH olan hastalarda polistemi nadiren gözlenir. Ancak ODPBH'a bağlı SDBY olan hastalarda diğer hastalara göre daha az anemi gözlenmektedir (28).

ODPBH olan bireylerde renal taş prevalansı yaklaşık %20'dir. Taşların çoğunluğu ürik asit ve/veya kalsiyum oksalattan oluşur. Bozulmuş böbrek anatomisine ikincil olduğu düşünülen idrar durağanlığı ve metabolik faktörler patogeneizde rol oynar. ODPBH'da renal taş hastalığının gelişimine predispozan faktörler; azalmış amonyak atılımı, düşük üriner pH ve düşük üriner sitrat konsantrasyonudur. Ancak, bu faktörler, nefrolitiazis öyküsü olan ve olmayan ODPBH olan bireylerde aynı sıklıkta görülür (29).

İdrar yolu enfeksiyonları, ODPBH tanılı bireylerin% 30-50'sinde ve kadınlarda daha sık görülür. Gram negatif bakteriler en sık görülen patojenlerdir. Enfeksiyonların çoğunluğunu E. coli ve diğer enterobakteriler oluşturur. Mesaneden retrograd enfeksiyonu takiben piyelonefrit veya kist enfeksiyonu gelişebilir. Böbrek yetmezliği olan kişilerde böbrek kisti enfeksiyonları hastanede yatışların yaklaşık %9'unu oluşturur (30).

Renal hücreli karsinom(RCC), ODPBH olan bireylerde genel popülasyona göre daha sık görülmez ancak ODPBH olan bireylerde geliştiğinde farklı bir biyolojik davranışa sahiptir. Daha erken yaş, sık görülen yapısal semptomlar ve daha yüksek oranda sarkomatoid, bilateral, çok merkezli ve metastatik tümörler görülmektedir. SDBY olup diyalize giren ODPBH olan bireylerde artmış RCC riski, ileri böbrek hastalığı olanlarda RCC insidansının artmasıyla açıklanabilir (31).

ODPBH olan bireylerin yaklaşık %50'si, 60 yaşına kadar SDBY'ye girer. Böbrek fonksiyonundaki azalmanın nedenleri vasküler skleroz, interstisyel inflamasyon, fibrozis ve tübüler epitelyal hücrelerin apoptozu ve kistlerin genişleyerek normal böbrek parankimini sıkıştırmasıdır (24).

Böbrek kistleri dışında, kistler karaciğer (%94), seminal vezikül (%40), pankreas (%9), araknoid membranı (%8) ve spinal meningeslerde (%2) bulunabilir. ODPBH olan hastalarda sol ventrikül hipertrofisi ve mitral kapak prolapsusu (%25), intrakranial anevrizmalar (%8), divertiküler hastalık (%20-25) ve abdominal herni (%10) gibi ekstrerenal bulgular görülebilir (10).

Hepatik kistler çocuklarda nadir görülür. Karaciğer kistlerinin sıklığı yaşla birlikte artar ve ultrasonografi(USG) ve bilgisayarlı tomografi(BT) ile görülemeyebilir. ODPBH Radyolojik Görüntüleme Çalışmaları Konsorsiyumunun(CRISP) çalışmasında manyetik rezonans(MR) görüntülemeye göre hepatik kistlerinin prevalansı, 15-24 yaşları arasında %58, 25-34 yaşlarında %85 ve 35-46 yaşlarında %4 olarak saptanmıştır (32). Hepatik kistler kadınlarda erkeklere göre daha genç yaşlarda ve daha fazla gelişir. Çoğul gebelik geçiren kadınlarda daha şiddetlidir. Menopozdan sonra, östrojen replasman tedavisi alan

kadınlarda karaciğer kistlerinin büyüklüğü artmıştır, bu da östrojenlerin hepatik kistlerin ilerlemesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (33). Karaciğer kistleri genellikle asemptomatiktir ve karaciğer yetmezliğine neden olmaz. Semptomlar, kistlerin kitlesel etkisinden ve komplikasyonların gelişmesinden kaynaklanır. Kitle etkileri; karın şişliği ve ağrı, erken doyma, nefes darlığı ve bel ağrısıdır. Karaciğer kistleri ayrıca inferior vena kava (IVC), hepatik venler veya safra kanallarının ekstresek kompresyonuna neden olabilir (34). Hepatik kistlerin komplikasyonları arasında kist hemorajisi, enfeksiyon veya rüptür yer alır. Genellikle kist enfeksiyonları monomikrobiyaldir ve etken sıklıkla enterobakterilerdir. Lokalize ağrı veya hassasiyet, ateş, lökositoz, artmış eritrosit sedimentasyon hızı ve yüksek serum alkalen fosfataz konsantrasyonu ve artmış CA19-9 birlikteliği bulunur (35).

ODPBH'nin vasküler komplikasyonları; intrakranial ve diğer arteriyel anevrizmalar, aort kökü dilatasyonu, torasik aort ve servikosefalik arterlerin diseksiyonu, kalp kapaklarının anormallikleri, koroner arter anevrizmaları ve nadirde olsa torasik aort diseksiyonlarıdır. İntrakraniyal anevrizmalar, ODPBH'lı olan bireylerin yaklaşık %10'unda görülür. Aile öyküsü olan ya da subaraknoid kanama öyküsü olanlarda(%22) aile öyküsü bulunmayanlara göre(%6) prevalansı daha yüksektir. Kafa içi anevrizmaların çoğunluğu asemptomatiktir. Kranial sinir felci veya nöbet gibi fokal bulgular, genişleyen bir anevrizma ile lokal yapıların sıkışmasına bağlı bulgular görülebilir. İntrakraniyal anevrizma rüptürü yaş ortalaması, ODPBH'lı olan hastalarda 39 yaş iken, genel popülasyonda 51 yaştır (36).

ODPBH olan hastalarda kalp kapak bozuklukları sıktır. ODPBH olan 163 hastanın ekokardiyografik yöntemle araştırıldığı bir çalışmada, %26 oranında mitral kapak prolapsusu, %31 oranında mitral yetersizliği, %8 oranında aort yetersizliği, %15 oranında triküspit yetersizliği ve %6 oranında triküspit kapak prolapsusu saptanmıştır (37). Aort yetmezliği aort kökü dilatasyonu ile ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Bu lezyonlar zamanla ilerleyebilse de nadiren kapak replasmanı gerektirir. Muayene sırasında bir üfürüm saptanmadıkça tarama için ekokardiyografi gerekmez. Birçok çalışmada, böbrek fonksiyonları korunmuş

ODPBH olan genç bireylerde bile, sol ventrikül kitlesi, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, endotel disfonksiyonu, karotis intima media kalınlığında artış ve egzersiz sırasında kan basıncında artış gösterilmiştir (38). Perikardiyal efüzyon ODPBH olan bireylerde sıklıkla görülür ancak bu efüzyonlar genellikle iyi tolere edilir ve klinik olarak önemsizdir (39).

Sperm anomalileri ve motilite bozukluğu görülebilmese rağmen nadiren infertilite görülmektedir. Bronşiektazi ve inguinal herni oranları artmıştır. Divertikulozis koli ODPBH olan SDBY hastalarında daha sık görülmektedir (40).

2.1.7. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Ayırıcı Tanısı

Polikistik böbrek hastalığı öyküsünün olmaması veya atipik prezentasyon varlığında, benign basit kistler ve diğer kistik hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Daha küçük kistleri(1-2 mm) algılayan kontrastlı BT kullanarak potansiyel böbrek vericilerinde yapılan çalışmada, 19 ila 49 yaş arasında, % 39, %22, %7.9 ve %1.6 oranında sırayla ≥ 2 mm, ≥ 5 mm, ≥ 10 mm ve ≥ 20 mm çapında en az bir kist mevcut iken, 50 ile 75 yıl arasında, %63, %43, %22 ve %7.8 oranında sırayla ≥ 2 mm, ≥ 5 mm, ≥ 10 mm ve ≥ 20 mm çapında kistler saptanmıştır (24).

Tablo 1: Normal bireylerde USG’de Basit Böbrek Kistlerinin prevalansı (24)

Yaş aralığı	Basit Renal Kist	Bilateral Renal Kist
15-29	0%	--
30-49	1.7%	1%
50-69	11.5%	4%
≥ 70	22.1%	9%

Tablo 2: ODPBH ayırıcı tanısı (41)

HASTALIK	GENETİK GEÇİŞ	AİLE HİKAYESİ	KLİNİK BULGULAR
Multipl benign basit kist	Edinsel	Yok	Genel popülasyonda nispeten yaygın, yaşla beraber kist büyüklüğü ve miktarı artış eğiliminde, <30 yaş nadiren multiple veya bilateral; 30-59yaş arası nadiren her bir böbrekte en az 2 kist olma eğiliminde, 60 yaş üstü nadiren bilateral 4 kist görülebilir.
Kazanılmış böbrek kisti hastalığı	Edinsel	Yok	İlerlemiş kronik böbrek hastalığında özellikle renal replasman tedavisi alan hastalarda kistler küçük bilateral, multiple (her bir böbrekte 4'ten fazla kist)
Lokelize kistik böbrek hastalığı	Edinsel	Yok	Nadirdir, iyi huylu, tek taraflı, ilerleyici değil
Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı	Otozomal Resesif	Kardeşler arası %25 konkordans	~ 20000'nde 1'i etkiler, yenidoğanlarda %30 ölümle sonuçlanır, büyümüş ekojenik böbrekler ve pulmoner hipoplazi görülür; çocuklarda portal hipertansiyon ve kolanjit ile sonuçlanan biliyer disgenezi görülür (konjenital hepatik fibroz, intra hepatik safra yolu dilatasyonu)
Tuberoskleroz kompleksi	Otozomal Dominant	Vakaların 2/3'ünde yok	~10.000 doğumda 1, cilt lezyonları (yüzde anjiyofibromlar, periungal fibrom, hipomelanonotik maküller); >%90'ında serebral patolojiler (dev hücreli astrositom, kortikal tüber , büyük hücreli astrositom, subependimal nodüller); %90'ında böbrek bulguları (polikistik böbrekler, anjiyomyolipomlar), %50-70'inde retinal hamartomlar, %50'sinde pulmoner lenfanjiyoleiomyematozis
PKD1-TSC komşu gen sendromu	Otozomal Dominant	Sporadik	Sıklıkla hayatın ilk yıllarından sonra ortaya çıkan böbrek anjiyomyomlarıyla birlikte olan polikistik böbreklerle prezente olur
Von Hippel Lindau Sendromu	Otozomal Dominant	Yaklaşık %20 de novo	~36.000'nde 1 etkilenir, serebellar ve spinal hemanjiyoblastom, retinal anjiyom, seröz kistadenom ve pankreasın nöroendokrin tümörleri, feokromasitoma, renal hücreli karsinom
Medüller sünger böbrek	Net olmamakla birlikte bazı vakalarda otozomal dominant	Ailesel kümelenmeler rapor edilmiş	~5000'nde 1 etkilenir intravenöz pyelogramda fırça veya çizgisel şerit görünümü veren toplayıcı kanalların tübüler dilatasyonu, medüller nefrokalsinozis, böbrek taşları, MR veya BT'de görülen korunmuş böbrek korteksi
Medüller kistik böbrek	Otozomal Dominant	Nadir	Yavaş progrese böbrek hastalığı, medüller kistler, hipertürisemi ve gut, normalden küçük böbrekler
Renal kistler ve diyabet sendromu (RCAD/MODY5/HNF-1b)	Otozomal Dominant	%50'sinde spontan mutasyonlar (sıklıkla delesyonlar)	%90'nda böbrek kist ve malformasyonları, %45'inde diyabet mellitus, %40'nda hipomagnezemi, %20'sinde genital yolların anomalileri, %20'sinde hipertürisemi, %15'inde artmış karaciğer enzimleri
Bilateral parapelvik kistler	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Lenfatik (nonepitelyal) kistler, böbrek pelvis, infundibula ve kalikslerinde bozukluk

2.1.8. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Tanısı

ODPBH için tanımlanan genetik özelliklerinin sürekli olarak artmasına rağmen, tarama ve tanı yaş, aile öyküsü ve kist sayısı gibi klinik ve görüntüleme yöntemleri için belirlenen kriterlere dayanmaktadır. Negatif aile öyküsü olan veya atipik klinik seyri olan hastalar ve böbrek donörleri için genetik testler yapılabilmektedir (11).

Hastalığın şiddetini belirlemek ve kistlerin dağılımını ve böbrek boyutlarının büyüklüğünü tahmin etmek için böbrek ultrasonografisi(eğer BT veya MR incelemesi yoksa) yapılmalıdır (24).

USG, ODPBH tanısında en çok kullanılan görüntüleme yöntemidir. USG radyasyon veya kontrast madde kullanımını önleyen, yaygın kullanılan ucuz bir tetkiktir. 20 yaşından büyük risk altındaki hastalarda ultrasonografi duyarlılığı %99'dur (24).

Aile öyküsü olan ancak genotipi bilinmeyen hastalarda ODPBH için oluşturulan ultrasonografik tanı kriterleri: 15-39 yaş için üç veya daha fazla (tek taraflı veya iki taraflı) renal kist, 40-59 yaş için her böbrekte iki veya daha fazla kist, 60 veya daha yaşlı hastalar için her böbrekte 4 veya daha fazla kist görülmesidir (42).

Abdomenin kontrastlı ve kontrastsız olarak BT veya MR görüntüleme ile incelenmesi böbreklerde ve karaciğerde kistik hastalığın derecesinin belirlenmesine daha hassas olarak yardımcı olmaktadır. Ayrıca prognoz tahmini ve hastalığın şiddetinin belirlenmesinde önemlidir. Renal arterlerin görüntülenmesi gerektiğinde BT-anjiyografi veya MR anjiyografi (MRA) kullanılabilir (24).

BT, USG'den daha duyarlıdır ve 0.5 cm'ye kadar olan küçük kistleri, USG'den daha yüksek hassasiyetle tespit edebilir. Hastayı radyasyona maruz bırakması ve daha pahalı olması nedeniyle ODPBH'nin tanısı veya takip çalışmaları için rutin olarak USG, BT ve MR'a kıyasla daha sık kullanılmaktadır. BT, böbrek taşı, malignite şüphesi gibi karmaşık durumlarda yararlı olabilir (24).

ODPBH değerlendirilmesinde; MR, USG ve BT'den daha duyarlıdır. Renal hücreli karsinomayı basit kistlerden ayırt etmede yardımcı olabilir. MR, hastalığın ilerlemesinin değerlendirilmesi ve tedavi sonrası böbrek boyutunun izlenmesi için en iyi görüntüleme yöntemidir. Ayrıca ODPBH'da böbrek hacminin belirlenmesinde kullanılır. Spithoven ve arkadaşları MR'da elipsoid yöntemle ölçülen TKV'nin zaman içindeki değişimini saptayabildiğini göstermişlerdir (43).

Hipertansiyonu tespit etmek için kan basıncı muayenesi yapılmalıdır(24).

Hiperlipidemi, ODPBH dahil olmak üzere progresif böbrek hastalığı için düzeltilebilir bir risk faktörü olduğundan kan lipid konsantrasyonları ölçülmelidir (24).

Şiddetli renal kistik hastalık varlığında hastalık progresyonu gösteren mikroalbüminüri veya proteinüri varlığını saptamak için idrar çalışmaları yapılmalıdır (24).

Rutin olarak ekokardiyografi taraması önerilmemekle beraber, ODPBH’da kardiyovasküler hastalık ve kalp kapak hastalıklarının sıklığında artış olduğu bilindiğinden, muayene bulgusu olan hastalara ekokardiyografi ile değerlendirme yapılmalıdır (24).

Torakik aort diseksiyonu öyküsü nedeniyle yüksek risk altındaki kişileri taramak için ekokardiyografi veya kardiyak MR yapılmalıdır (24).

İntrakraniyal anevrizma aile öyküsü nedeniyle yüksek riskli kişileri taramak için beyin MR anjiyografi veya BT anjiyografisi yapılmalıdır (24).

2.1.9. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Tedavisi

ODPBH için güncel tedavi hastalığın renal ve ekstrarenal komplikasyonlarından kaynaklanan morbidite ve mortaliteyi azaltmaya yöneliktir. Şubat 2014 Kidney Disease Improving Global Outcomes(KDIGO) Konferansında kan basıncının normalize edilmesi, tuz kısıtlama diyeti, yeterli sıvı alımı (2-3 litre/gün), sigaradan kaçınılması ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar gibi nefrotoksik ajanların yanı sıra kafein alımının kısıtlanması gibi destekleyici tedaviler önerilmiştir (11). Mevcut tedavi stratejileri cAMP seviyelerinin düşürülmesi, hücre çoğalmasını inhibe etme ve sıvı sekresyonunu azaltma üzerinedir. Randomize klinik çalışmalarda araştırılan ilaç sınıfları arasında mTOR inhibitörleri (sirolimus ve everolimus), somatostatin analogları (oktreotid, lanreotid, pasireotid) ve V2R antagonisti tolvaptan yer alır. Araştırılan diğer

ilaçlar bosutinib [sarcoma proto-oncogene Abelson murin lösemi onkojen (SRC-ABL) tirozin kinaz inhibitörü] ve geleneksel Çin bitkisel ilaçları triptolidedir. Kist büyümesini geciktirmek için, RAAS ve sempatik sinir sisteminin inhibisyonu yoluyla kan basıncı kontrolünde amaçlanmaktadır (10).

V2 reseptörü blokeri, antidiüretik hormona bağlı cAMP üretimini inhibe eder ve kist büyümesini azaltır. V2 reseptör antagonisti tolvaptan, ODPBH olan kişilerde hastalık ilerlemesini yavaşlatmak için onaylanmış ilk farmasötik ajandır. Tolvaptan, birçok ülkede ODPBH'ı olan kişilerde klinik kullanım için onaylanmıştır. SDBY ile sonuçlanması muhtemel hızlı ilerleyen hastalığa sahip bireylerde kullanımı kılavuzlarda önerilmektedir. Hızlı ilerleyen ODPBH'ı tanımlamak için belirlenen faktörler TKV/yaş, TKV değişim hızı, eGFR/yaş, eGFR'nin düşüş oranı, genotip ve aile öyküsüdür (24).

mTOR aktivitesi inhibisyonu ile ilgili yapılan araştırma sonuçları, TKV büyümesinin mTOR inhibitörleri tarafından yavaşlatıldığını göstermiş, ancak böbrek fonksiyonlarında iyileşme gözlenmemiştir (44).

Somatostatin analogu oktreotid ile tedavi edilen hastalarda ilk yıl içindeki kontrollere göre TKV'deki artış daha düşük saptanmış, ancak 3 yıllık tedaviden sonra pozitif bir etki saptanamamıştır (45). Octreotide karaciğer kistleri olan hastalar için ümit verici özel bir tedavi olabilir; çünkü octreotide ile yapılan çalışmada karaciğer hacmini önemli ölçüde azaltmış ve tedavi sona erdikten 2 yıl sonra bile etkisi devam etmiştir (46).

ODPBH'da tercih edilen antihipertansif ajanlar açıkça belirlenmemiştir. Ancak, ODPBH'da hipertansiyon patogenezinde renin anjiyotensin sisteminin rolü nedeniyle, anjiyotensin konverting enzim(ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri, korunmuş renal fonksiyona sahip kişilerdeki diğer ajanlardan daha üstündür. ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB), renal kan akışını artırır, düşük bir yan etki profiline sahiptir ve vasküler düz kas proliferasyonunu ve ateroskleroz gelişimini azaltabilir. Ek olarak bazı çalışmalar özellikle proteinürisi mevcut olan hastalarda ACE inhibitörleri veya ARB'lerin ODPBH'da hastalık progresyonunu yavaşlattığını göstermiştir (37).

KBH gelişmesi durumunda, koroner arter hastalığı eşdeğeri kabul edilerek, agresif hiperlipidemi tedavisi verilmelidir. Hayvan modelleri üzerinde yapılan bazı çalışmalarda ODPBH olan deneklerde, oksitadif stresin arttığı, low-density lipoprotein(LDL) vasküler endotel üzerine olan etkilerinin bu hasta grubunda daha belirgin olabileceği öne sürülmüştür. Ancak randomize klinik çalışmalarda, statin alan ve almayan ODPBH olan hastalar takip edildiğinde, KBH progresyonu, proteinüri, sağkalım gibi parametrelerde iyileşme görülmemiştir. Sonuç olarak hiperlipidemi tedavisinde, farklı etiyojilere sahip KBH hastalarından daha agresif bir tedavi protokolü izlenmesini gerektirecek veri yoktur (24, 25).

Enfeksiyon, taş veya tümör gibi müdahale gerektirebilecek yan ağrısının nedenleri dışında ağrı yönetimine ilk konservatif yaklaşım non-opioid ajanlar, trisiklik antidepresanlar, narkotik analjezikler ve splanknik sinir blokajıdır. Konservatif önlemler başarısız olduğunda, tedavi kist aspirasyonu ve skleroz ile kist dekompresyonuna yönlendirilebilir (47).

İdrar yolu enfeksiyonu tedavisi ve nefrolitiazisin önlenmesinde yaklaşımlar genel popülasyonla aynı olup standart antibiyoterapi ve sıvı alımını kapsar (24).

Kist hemorajisi ve gros hematüri genellikle kendini sınırlar ve yatak istirahati, analjezikler ve hidrasyon gibi konservatif tedavilere iyi yanıt verir (24).

Kist enfeksiyonu şüphesi varsa, tanıya yardımcı olmak için görüntüleme yapılmalıdır. Ateş, yan ağrısı ve şüpheli görüntüleme bulguları varsa, kan ve idrar kültürleri negatifse, mikrobiyal örnekleme yapmak için USG veya BT kılavuzluğunda kist aspirasyonu yapılmalıdır (24).

Tedaviye yanıtız ağrı/rahatsızlık hissi, devam eden hematüri, tekrarlayan enfeksiyonlar, gastrointestinal bası semptomları (erken tokluk) ve transplantasyon öncesinde transplante edilecek böbreğe yer açmak amacıyla nefrektomi yapılabilir. Ayrıca kompleks kistleri olanlarda renal hücreli karsinom akılda tutulmalıdır (10).

2.2. Kronik Böbrek Hastalığı ve Son Dönem Böbrek Hastalığı

KBH nedenine bağlı olmaksızın 3 ay veya daha uzun süren böbrek hasarının varlığı veya tahmini glomerüler filtrasyon hızının 60 ml/dk/1.73 m²'den düşük olması olarak tanımlanır. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) kılavuzu ile KBH tahmini glomerüler filtrasyon hızı düzeyine göre beş evrede ve albuminüri düzeyine göre de 3 evrede sınıflandırılmıştır. KBH Evre 5 eGFR'nin 15 ml/dk/1,73 m²'nin altında olduğu SDBY aşamasıdır. SDBY gelişen hastalarda medikal tedavi yanında renal replasman tedavileri uygulanmaktadır. Renal replasman tedavileri periton diyalizi, hemodiyaliz ve renal transplantasyondur (48).

Tablo 3: KBH'nin GFR ve albuminüri seviyesine göre evrelemesi

GFH ve Albüminüri kategorilerine göre KBH prognozu: KDIGO 2012				Tekrarlayan albüminüri kategorileri Tanım ve aralık		
				A1	A2	A3
				Normal ila hafif derecede artmış	Orta derecede artmış	Çok artmış
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFH kategorileri (ml/min/1.73m ²) Tanım ve aralık	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif ila orta derece azalmış	45-59			
	G3b	Orta derece ila çok azalmış	30-44			
	G4	Çok azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			

2.3. Üromodulin

Üromodulin ya da Tamm-Horsfall proteini (THP), yaklaşık 65 yıl önce, Tamm ve Horsfall tarafından idrarda virüslerin hemaglutinini inhibe edebilen bir mukoprotein olarak keşfedildi. Yaklaşık otuz yıl sonra, araştırmacılar T-hücre proliferasyonu ve monosit sitotoksitesi üzerinde in-vitro immünoşüpresif etkileri olan hamile kadınların idrarında bir protein tespit ettiler ve buna üromodulin adını verdiler. Daha sonra, c-DNA ve genomik klonların izolasyonu ve karakterizasyonu yoluyla, üromodulin ve THP'nin aslında aynı glikoprotein olduğu gösterilmiştir. Bu keşiflere rağmen, insan sağlığında ve hastalığında üromodulinin rolü tam olarak bilinmemektedir. Mutasyonuyla genetik hastalıklara neden olan UMOD geninin keşfi, sağlık ve hastalıkta üromodulinin rolü hakkında önemli bilgiler sağlamıştır (49).

Üromodulin, 95 kDalton ağırlığında bir glikoprotein olup, 616 aminoasitten oluşmaktadır. 16p12.3 kromozomunda üromodulin UMOD geni tarafından kodlanır. Sadece böbreklerden sentezlenen bu protein, henle kulpunun çıkan kolundaki epitelyal hücrelerden ve az miktarda da distal tübüllerin başlangıç kısmından sentezlenir. Tüm memeli canlıların idrarında tespit edilebilen üromodulin insanlarda 16. gestasyonel haftadan itibaren idrarda saptanabilir. İnsanlarda yarı ömrü yaklaşık 16 saattir. Fizyolojik şartlarda idrarla atılımı 20-100 mg/gün kadardır ve bu yüzden de idrarda en fazla bulunan proteindir. Bu protein 48 sistein rezidüsü, 8 N-glikolizasyon bölgesi, 3 epidermal growth faktör (EGF) yüzeyi, bir zonapellucida bölgesi ve bir glikozilfosfatidilinositol (GPI) bağlanma bölgesi içerir. Üromodulin, ER'dan sentezlenir, golgi cisimciğinde olgunlaşır ve GPI bağlanmış bir protein olarak apikal membrana ulaşır. Hücre yüzeyinde proteolitik yıkım sürecinden sonra üromodulin büyük oranda tübüler lümene sekrete edilir ve sentezlendiği hücre yüzeyinde bir jel formu oluşturur, üromodulinin az miktarda bazolateral yolla interstisyuma salındığını gösteren çalışmalar da vardır. Üromodulin esas olarak idrarda bulunurken bazolateral sekresyonu sayesinde az miktarda serumda da bulunur (8). Plazma üromodulin konsantrasyonları, idrardaki üromodulin ekskresyonu ile ilişkilidir, ancak

dolaşımdaki üromodulin seviyeleri idrar düzeylerinden önemli ölçüde daha düşüktür. Radyoimmunoassay yöntemler kullanılarak genel popülasyonda serum üromodulin (70-540 ng/ml) saptanabilir. Serum üromodulin, anefrik hastalarda saptanmazken SDBY olan hastalarda çok düşük seviyelerde saptanabilir ve böbrek transplantasyonu yapılanlarda ise seviyeleri artmıştır (50).

Üromodulini kodlayan UMOD genindeki mutasyonlar hiperürisemi ile karakterize farklı böbrek hastalıklarına yol açmaktadır. Familial Juvenil Hiperürisemik Nefropati kronik böbrek yetersizliğine yol açan, kronik interstisiyel nefrit ve hiperürisemi ile karakterize, otozomal dominant geçişli bir medüller kistik böbrek hastalığı olup; son yapılan çalışmalarla bu hastalığa da üromodulin gen mutasyonunun neden olduğu saptanmıştır. Üromodulinin bir dizi fizyolojik rolü vardır. Bunlar arasında tuz ve su tutulumunun önlenmesi, hipertansiyonun önlenmesi, böbrek taşı oluşumunun önlenmesi, idrar yolu enfeksiyonuna (İYE) karşı savunma, akut böbrek hasarı (ABH) ve KBH'da olası rolü yer almaktadır (49).

Son on yılda KBH'da üromodulinin rolünü değerlendiren bir dizi çalışma yapılmıştır. KBH seyrinde interstisyel fibrozis veya tübüler atrofisi olan kişilerde idrar ve serum üromodulin konsantrasyonlarının azaldığı tespit edilmiştir. Üromodulin, böbrek fonksiyonundan ziyade renal kitleyi gösteren, intakt nefron sayısı için umut veren bir biyobelirteç olarak önerilmiştir. Üromodulin konsantrasyonları, giderek kötüleşen böbrek fonksiyonu ile azalır. KBH evre 2 olan hastalarda, seviyelerin yaklaşık 100-200 ng/mL olduğu ve KBH evre 5 olan hastalarda 10'un altına düştüğü, buna karşılık anefrik bireylerin kanında üromodulin bulunmadığı bildirilmiştir. Plazma üromodulinin, hem KBH hastalarında hem de KBH olmayanlarda böbrek fonksiyonu için bir belirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. Steubl ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada üromodulin plazma konsantrasyonlarının ölçümü, KBH'lı hastalarda KBH'nın tüm evrelerinde geçerli duyarlılık ve özgüllük seviyesi belirleyerek hastalar arasında ayırım yapmayı mümkün kılmıştır (51). Üromodulinin, henle kulbunun çıkan kolundaki sağlam tübüler hücrelerin miktarı için direkt bir belirteç olduğuna dair kanıtların sağlandığı bir çalışmada kalan fonksiyonel nefron ve/veya renal doku

için üromodulinin bir belirteç olarak kullanılabileceği belirlenmiştir (52). Yine Risch ve arkadaşlarının farklı evrelerdeki KBH tanılı 289 erişkin hastada yaptığı kohort çalışmasında serum üromodulin düzeylerinin serum kreatinin düzeyi ile ters, GFR düzeyleri ile doğru orantılı olduğu gösterilmiş ve serum üromodulin düzeylerinin böbrek hasarını göstermede erken bir belirteç olarak kullanılabileceğine dikkat çekilmiştir (53). Çalışmalar, üromodulin atılımının doğumdan yetişkinliğe kadar arttığını ve 60 yaşına kadar stabil kaldığını, bunun ardından bir düşüş olduğunu göstermiştir (49).

Bozulmuş böbrek fonksiyonuna bağlı tübüler fonksiyon bozukluğunun hastalığın seyrinde erken ortaya çıkması ve üromodulin düzeyindeki azalmaya yansması nedeniyle, bu glikoprotein erken bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Ayrıca Steubl ve arkadaşlarının çalışmasında üromodulin GFR ile doğrusal bir korelasyon gösterirken, diğer belirteçler (kreatinin, kan üre nitrojen (BUN) ve sistatin C) eGFR'yle hiperbolik korelasyon göstermektedir. Üromodulinin KBH progresyonunun güçlü bir belirleyicisi olan proteinüri ile anlamlı bir şekilde korele olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, KBH progresyonunun öngörülmesindeki rolü önemlidir (52).

2.4. Total böbrek hacmi ölçümü

ODPBH'da, böbrek yetmezliği hastaların çoğunda yaşamın beş ile yedinci dekatında gelişir. Hastalık, serum kreatinin seviyeleri ve GFR'deki değişiklikler ile izlenir; bununla birlikte, hastalığın ilerlemesinin erken döneminde sınırlı bilgi sağlarlar, çünkü serum kreatinin seviyeleri, yaşamın dördüncü veya beşinci dekatına kadar yükselmez ve aynı şekilde GFR düzeyi de dördüncü-beşinci dekata kadar düşmez. TKV'nin ölçülmesi, hastalığın erken döneminde böbrek yetmezliğine ilerleme riskini belirlemeye yardımcı olmak için kullanılabilir. ODPBH'da TKV'nin hastalığın erken ve orta evrelerinde daha uygun bir takip parametresi olduğu düşünülürken daha ileri evrelerinde GFR'nin daha uygun olduğu düşünülmektedir. CRISP tarafından yapılan çalışmada TKV'nin artan kist

hacmi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. CRISP, TKV'deki değişikliğin kısa bir süre içinde tespit edilip edilemeyeceğini ve böbrek fonksiyonundaki düşüşle ilişkili olup olmadığını belirlemek için MR görüntüleme kullanan ODPBH hastalarının prospektif gözlemsel kohort çalışmasıdır. Çalışmanın sonuçları böbrek büyüme eğrilerinde bir bireyden diğerine büyük ölçüde değişkenlik gösterse de, hastaların çoğunda böbrek hacmi zamanla artar ve bu da kist hacmindeki artışa bağlanır. CRISP çalışması, TKV'deki artışın sadece artmış böbrek kisti hacmi ile ilişkili olmadığını, aynı zamanda GFR'deki düşüş ile de ilişkili olduğunu göstermiştir (54, 55).

CRISP'in genişletilmiş izlem çalışmasında renal yetmezliğin başlangıcının bir göstergesi olarak TKV ölçümleri araştırılmış ve TKV ile GFR arasındaki korelasyonun, başlangıçta 0.22'den, 8'inci yılda 0,65'e yükseldiği gösterilmiştir. Çok değişkenli analizler bazal TKV'de 100 cc/m'lik bir artışın 8 yıl içinde (%95 güven aralığı, 1.29-1.70) evre 3 KBH gelişimini anlamlı olarak tahmin ettiğini göstermiştir. 600 cc/m bazal TKV'si, 8 yıl içinde evre 3 KBH gelişimi riskini en iyi şekilde göstermiştir. TKV'nin; yaş, cinsiyet ve ırktan bağımsız olarak, başlangıç yaşı, kan üre nitrojen (BUN) ve idrar albümin atılımından daha iyi bir KBH prediktörü olduğu bulunmuştur (5). Irazabal ve arkadaşları hastalığın şiddeti ve ilerlemenin olasılığını tahmin etmede yardımcı olabilecek kategorilere hastaları sınıflandırmak için hasta yaşı ile birleştirilmiş TKV kullanımına da bakmışlardır. Yıllık TKV ölçümlerinde böbrek boyutlarındaki artış oranıyla SDBY gelişimi arasında paralellik görmüşlerdir (7).

TKV'yi ölçmek için altın standart metod, sınır izleme veya stereoloji (böbreklerin hacmini belirlemek için alan ölçümlerinin ve bir dizi bitişik görüntünün dilim kalınlığının kullanıldığı teknik) kullanılarak doğrudan ölçümdür. Bu yöntem yaklaşık 45 ile 55 dakika sürer. TKV'yi tahmin etmek için manyetik rezonans görüntüleri kullanan diğer bir teknik elipsoid [böbrek hacmi = uzunluk×genişlik×kalınlık × ($\pi/6$)] formülüdür. Elipsoid yöntemin tamamlanması sadece 5 ile 7 dakika sürer. ODPBH olan 590 hastada elipsoid formülü ölçümlerinin stereoloji ölçümleriyle karşılaştırıldığı bir çalışmada aralarında iyi bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Mayo klinik web sitesinde kullanıma sunulan

bir yazılım böbrek boyutlarının girilmesinden sonra basit bir hesaplama yöntemiyle elipsoid formülü kullanarak TKV'yi hesaplar. Geliştirilen bu araç boy ve yaş için de ayarlanabilir ve hastaları böbrek yetmezliğine ilerleme riskini değerlendirmek için kullanılabilecek kategorilere ayırır (56).

CRISP araştırmacıları tarafından geliştirilen diğer bir yöntemde; her böbreğin midslice MR görüntüsünü belirleyen ve spesifik bir formül kullanılarak sol ve sağ böbrek yarımları için hesaplanan böbrek hacminin toplanmasını içeren midslice metodudur. Bu yöntem özel bir yazılım gerektirir ve tamamlanması 15 dakika sürer. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, elipsoid ve midslice yöntemleri ile altın standart manuel izleme yöntemi karşılaştırılmış ve her iki tahmin yönteminin (elipsoid ve midslice) manuel izlemeye kıyasla doğruluk, hassasiyet ve değişikliklerin tespit edilmesi açısından makul bir performans gösterdiği bulunmuştur. 3 yöntem içinde en kısa tamamlanma süresi ve ulaşılabilir olması açısından TKV'yi hesaplamak için en çok tercih edilen elipsoid yöntem olduğu belirtilmiştir (54).

TKV'nin, ODPBH'nin tipik sunumları olan, yani böbrek kistlerinin bilateral yaygın dağılımı olan hastalarda uygun bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir. Tek taraflı, segmental, asimetrik bilateral, tek taraflı atrofi ile bilateral ve bilateral atrofi ile bilateral gibi atipik prezentasyonu olan hastalar TKV ölçümleri için uygun değildir. Hastaların yaklaşık %10'unda atipik kist geliştiği ve TKV kullanımını sınırladığı gösterilmiştir (54).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Türü

Tek merkezli, kesitsel nitelikli çalışmamız 2018 ile 2019 tarihleri arasında yürütüldü. Bu tez çalışması Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından değerlendirmeye alınarak yazılı olarak onaylandı, çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak tamamlandı. Araştırmanın amacı ve kısa bilgisi belirlenen bir açıklama formu ile birlikte gönüllülere sunularak onay alındı. Çalışmamız 54 erişkin hasta ve 18 sağlıklı gönüllü üzerinden yürütüldü. Araştırmada kullanılan üromodulin kitinin temini için Türk Nefroloji Derneği Antalya Şubesi'nden destek alındı.

3.2.Katılımcı Seçimi

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Polikliniği'nde görüntüleme yöntemi ve aile anamnezi ile ODPBH tanısı konulan ve onamı alınan toplam 54 erişkin hasta ve 18 sağlıklı gönüllü çalışmamıza katıldı.

3.2.1.Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

- 1) 18 yaşını doldurmuş olmak
- 2) Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamış olmak
- 3) Görüntüleme yöntemi ve aile anamnezi ile ODPBH tanısı almış olmak
- 4) ODPBH tanı veya takibi için abdomen MR çekilmiş olmak
- 5) Son 1 ay içerisinde BUN, serum kreatinin, elektrolit,ürik asit, idrarda albümin/keratinin oranı bakılmış hastalar

3.2.2 Dışlanma Kriterleri

- 1) Renal replasman tedavisi alanlar
- 2) Gebelik
- 3) Aktif enfeksiyon varlığı
- 4) Malignitesi olanlar
- 5) Malnütrisyonu olanlar
- 6) Son üç ayda akut böbrek hasarı öyküsü olanlar

3.3. Araştırmanın Uygulanması ve Veri Toplama Gereçleri

Çalışmaya dahil edilecek olan hastalar hastanemiz nefroloji polikliniğine başvuran hastalar üzerinden seçildi. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri hasta takip formuna kaydedildi.

Çalışmamızın başında poliklinikte rutin olarak istenmiş olan laboratuvar değerleri kan glukoz, BUN, kreatinin, ürik asit, elektrolit, albümin, hemoglobin, spot idrarda proteinüri sonuçları kaydedildi. eGFR için Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji Birliği'nin(CKD-EPI)formülü kullanıldı. $(GFR = 141 \times \min(S_{cr}/\kappa, 1)^a \times \max(S_{cr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Age} \times 1.018 \text{ (kadın)} \times 1.159 \text{ (siyak ırk)})$.

3.3.1. Üromodulin Ölçümü İçin Örnek Alınması

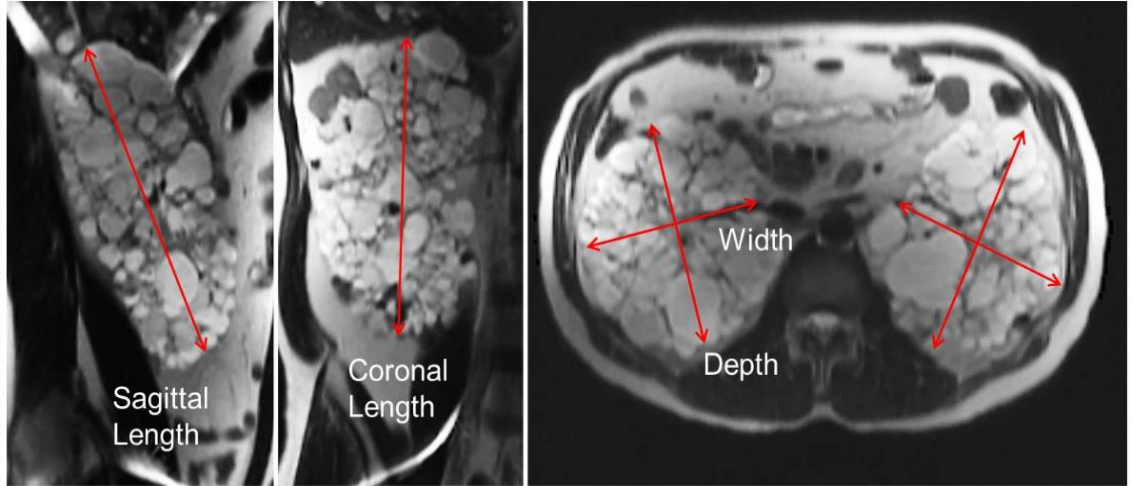
Hastaların rutin poliklinik başvuruları sırasında herhangi bir saatte, 4 saatlik açlık ile serum üromodulin çalışılması için kan örneği alındı. Üromodulin ölçümleri için kan örnekleri, jel içeren BD Vacutainer® SST™ II Advance serum separatör tüplerine (Becton, Dickinson and Company, United Kingdom) konuldu. Tüpler +4°C'de ve 3000 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Serum örnekleri ayrılarak ölçümlerin yapılacağı zamana kadar -80 °C'de saklandı.

Üromodulin düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde YLbiont marka kit (YLbiont, Shanghai) kullanılarak ELISA (Enzyme Linked Immunosorbend Assay) yöntemi ile çalışıldı (Katolog no:YLA3801HU). Kite ait intra-assay CV: <%8, inter-assay CV: <%10 idi.

Kitin sensitivitesi: 2.32 ng/L, linearite sınırları: 5-2000 ng/L idi. Kit kullanılacağı zamana kadar 2-8°C’de saklandı.

3.3.2. Total Böbrek Hacmi ölçümü

Total böbrek hacmi ölçümünde manyetik rezonans görüntüleri kullanılarak yapılan elipsoid [böbrek hacmi = uzunluk × genişlik × kalınlık × ($\pi/6$)] yöntem kullanıldı (Şekil-4). Mayo klinik web sitesinde kullanıma sunulan bir yazılım böbrek boyutlarının girilmesinden sonra basit bir hesaplama yöntemiyle elipsoid formülü TKV'yi hesaplamaktadır.(Şekil-5)



Şekil 4: Böbrek boyutlarının ölçümü

1 Kidney Volume Calculator based on Ellipsoid equation ($\pi/6 \times L \times W \times D$) from MRI or CT image			
Required Data Entry			
Right Kidney		Left Kidney	
Sagittal Length (mm)	150	Sagittal Length (mm)	155
Coronal Length (mm)	120	Coronal Length (mm)	125
Width (mm)	80	Width (mm)	85
Depth (mm)	70	Depth (mm)	75
Right Kidney Volume (mL)		Calculated Results	
	395.8	Left Kidney Volume (mL)	467.3
		Total Kidney Volume (mL)	863.1
Clear All		Calculate Volumes	

Şekil 5: Mayo Klinik tarafından geliştirilen elipsoid formülü hesaplama aracı

İstatistik

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 24.0 programı kullanılmıştır. Araştırmanın ölçümle belirlenen nicel değişkenleri için tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma, sayımla belirlenen nitel değişkenler için ise tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde şeklinde gösterilmiştir. Kullanılan nicel verilerin öncelikle normal dağılıma uygunluk testleri Shapiro-Wilk testi ile yapılmıştır. Yapılan testler sonucu normal dağılıma uyan verilerde parametrik testler ve normal dağılıma uymayan testlerde parametrik olmayan testler kullanılmıştır. İki kategorili değişkenler arasındaki ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi ve Students T testi, üç veya daha fazla kategorili değişkenler arasındaki farklılıkları bulabilmek amacıyla Kruskal-Wallis Varyans Analizi ve OneWay Anovatesti uygulanmıştır. İki nitel değişken arasındaki ilişkileri belirlemek için ki-kare veya Fisher'in exact ki-kare testleri uygulanmıştır. Ayrıca değişkenler arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için pearson veya Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Korelasyon saptanan bazı verilerde neden-sonuç ilişkisini değerlendirmek için lineer regresyon analizi yapılmıştır. Çalışmanın tamamında anlamlılık düzeyi olarak 0.05 değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 35 erkek, 19 kadın olmak üzere toplam 54 ODPKH olan hasta(hasta grubu) ve 7 erkek, 11 kadın olmak üzere 18 sağlıklı gönüllü(kontrol grubu) dahil edildi.

Tablo 4: Kontrol grubu ve hastaların demografik dağılımı

	Kontrol	Hasta	p
Hasta Sayısı	18	54	
Yaş	40,4±17,6	49,7±13,8	0,024
Başlama Yaşı		35,1±13,8	
BMİ (kg/m ²)	24±3,6	26,8±4,4	0,017
VYA (m ²)	1,79±0,22	1,88±0,18	0,09
Kadın	11	19	0,053
Erkek	7	35	

Yaş (p=0,024)ve BMİ (p=0,017) açısından kontrol grubu hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Tablo 5: Hasta gruplarının demografik dağılımı

	Evre 1-2	Evre 3	Evre 4-5	p
Hasta Sayısı	17	14	23	
Yaş	36,8±9,1	56±14,7	55,5±9	0,001
Başlama Yaşı	28,5±10,3	39±16	37±13,3	0,55
BMİ (kg/m ²)	25,9±2,6	26,6±5,8	27,1±4,4	0,60
VYA (m ²)	1,8±0,13	1,85±0,22	1,8±0,20	0,056
Kadın	6	3	8	0,96
Erkek	11	11	15	

Yaş açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir($p=0,001$).İkili karşılaştırmalarda evre 1-2 ile evre 3 KBH arasında ($p=0,001$) ve evre 1-2 ile evre 4-5 KBH arasında ($p=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Tablo 6: Kontrol ve hastaların laboratuvar değişkenlerinin analizi

	Kontrol	Hasta	p
Hasta Sayısı	18	54	
GFR (ml/dk/1.72 m²)	111,3±11,7	50,2±38,9	0,001
Kreatinin (mg/dl)	0,68±0,1	2,53±2,2	0,001
Spotidrar protein/kreatinin (mg)	80±99,4	796±1984	0,001
Albumin (gr/dl)	4,3±0,46	4,25±0,32	0,65
Ürikasit (mg/dl)	4,49±1,07	6,27±1,47	0,001
Sodyum (mEq/dl)	138,2±3,3	139,5±3,06	0,124
Potasyum (mEq/dl)	4,47±0,31	4,47±0,31	0,37
Hemoglobin(gr/dl)	13,1±1,15	12,8±2,05	0,47
Hematokrit (%)	39,9±3,2	38,5±5,4	0,29
Tit dansite	1014,3±7,4	1010,3±5,9	0,048
PTH (pg/ml)	58,4±45	139,5±119	0,001

GFR($p=0,001$), kreatinin($p=0,001$), spot idrarprotein/kreatinin($p=0,001$), ürik asit($p=0,001$), TİT dansitesi($p=0,048$)ve PTH($p=0,001$) değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir.

Tablo 7: Hasta gruplarının laboratuvar değişkenlerinin analizi

	Evre 1-2	Evre 3	Evre 4-5	p
Hasta Sayısı	17	14	23	
GFR (ml/dk/1.72 m²)	100,2±24,8	44,2±9,6	17±1,4	0,001
Kreatinin (mg/dl)	0,9±0,2	1,64±0,4	4,29±2,5	0,001
Spotidrar protein/kreatinin (mg)	90±65	423±649	2889±616	0,001
Albumin (gr/dl)	4,42±0,23	4,21±0,32	4,16±0,35	0,41
Ürikasit (mg/dl)	5,61±1,43	6,66±0,95	6,51±1,65	0,83
Sodyum (mEq/dl)	140,6±1,2	138,8±3,6	139,2±3,5	0,198
Potasyum (mEq/dl)	4,43±0,38	4,46±0,25	4,72±0,41	0,027
Hemoglobin(gr/dl)	14,1±1,5	13,4±1,7	11,4±1,7	0,001
Hematokrit (%)	41±4,2	40,9±5,4	35,2±4,5	0,001
Tit dansite	1013,9±6,6	1009,6±4,4	1008,1±5	0,003
PTH (pg/ml)	54,6±23,7	126,2±115	206±125	0,001

GFR değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,001). İkili karşılaştırmalarda evre 1-2 ile evre 3 KBH arasında(p=0,001), evre 1-2 ile evre 4-5 KBH arasında(p=0,001) ve evre 3 ile evre 4-5 KBH arasında(p=0,001) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (Şekil-6)

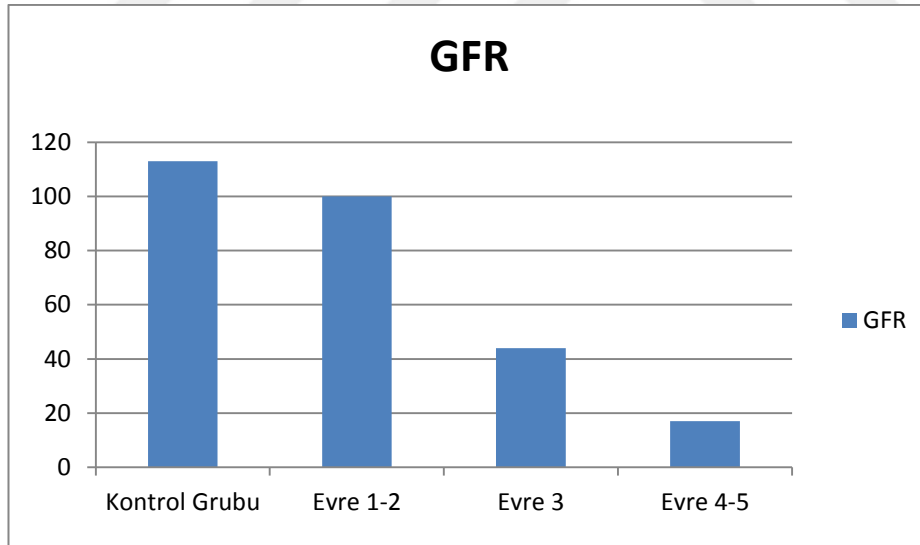
Kreatinin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir(p=0,001).İkili karşılaştırmalarda evre 1-2 ile evre 3 KBH arasında(p=0,001), evre 1-2 ile evre 4-5 KBH arasında(p=0,001) ve evre 3 ile evre 4-5 KBH arasında(p=0,001) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Spot idrar protein/kreatinin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,001).İkili karşılaştırmalarda evre 1-2 ile evre 4-5 KBH arasında(p=0,001)ve evre 3 ile evre 4-5 KBH arasında(p=0,004) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Hemoglobin ve hematokrit değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,001$). İkili karşılaştırmalarda evre 1-2 ile evre 4-5 KBH arasında ($p=0,001$)ve evre 3 ile evre 4-5 KBH arasında($p=0,002$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

TİT dansitesi değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,001$). İkili karşılaştırmalarda evre 1-2 ile evre 3 KBH arasında($p=0,044$)ve evre 1-2 ile evre 4-5 KBH arasında($p=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

PTH değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,001$). İkili karşılaştırmalarda evre 1-2 ile evre 3 KBH arasında($p=0,007$), evre 1-2 ile evre 4-5 KBH arasında($p=0,001$)ve evre 3 ile evre 4-5 KBH arasında($p=0,006$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

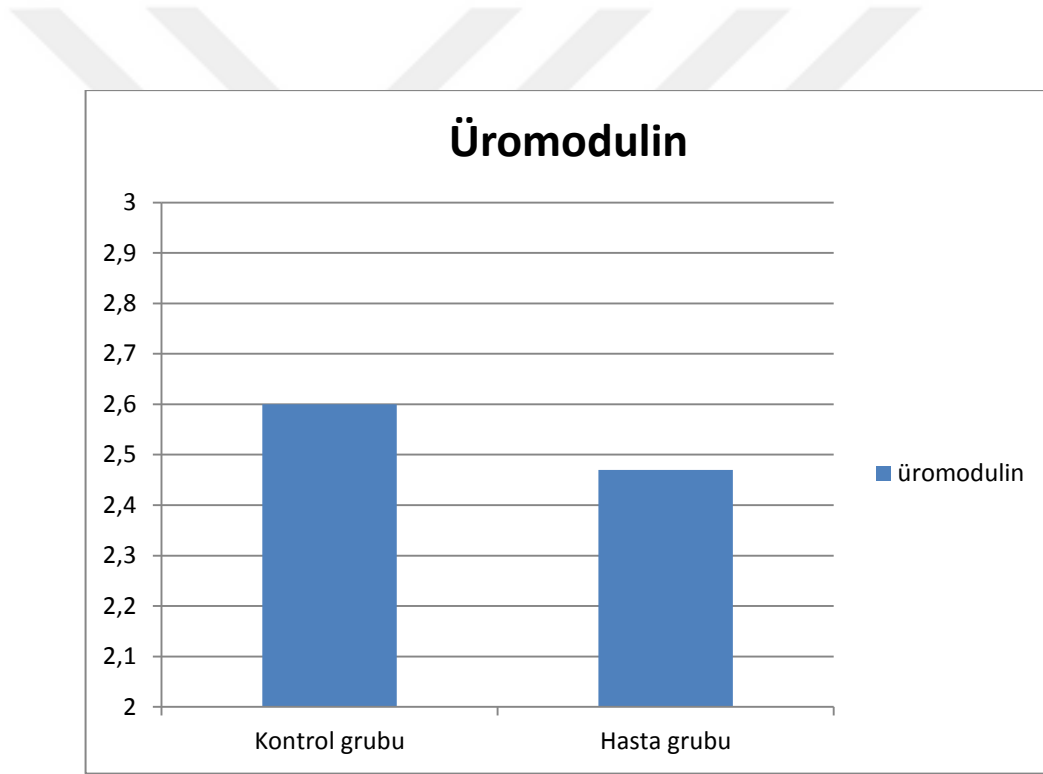


Şekil 6: Gruplar arasında GFR düzeyi

Tablo 8: Kontrol grubu ve hastalar arası üromodulinin karşılaştırılması

	Kontrol	Hasta	p
Hasta Sayısı	18	54	
Üromodulin-LOG	2,60±0,28	2,47±0,16	0,021

Üromodulin-LOG değerlerinde kontrol grubu ile evre hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,021$). (Şekil-7)



Şekil 7: Kontrol grubu ve hastaların üromodulin-LOG değerlerinin ortalaması

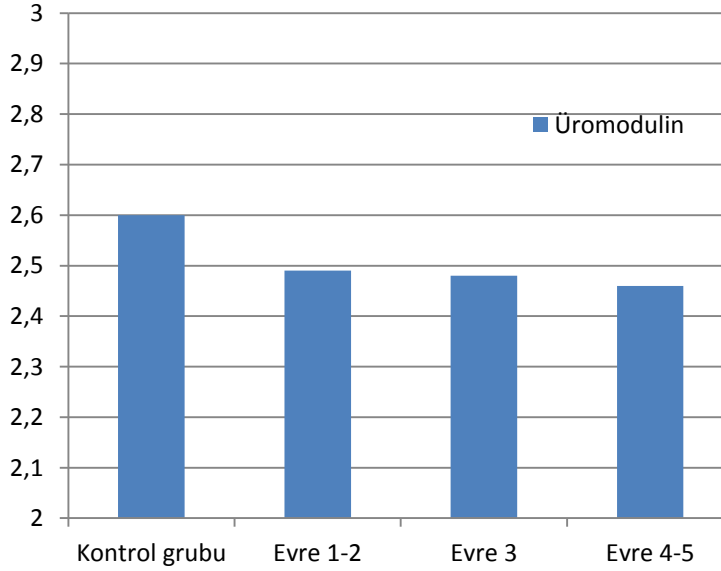
Tablo 9: Hasta gruplarında üromodulin ve TKV değerlerinin analizi

	Evre 1-2	Evre 3	Evre 4-5	p
Hasta Sayısı	17	14	23	
Üromodulin-LOG	2,49±0,16	2,48±0,15	2,46±0,18	0,84
TKV (ml)	1389±1061	2351±1822	2782±1531	0,018

Üromodulin değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. (Şekil-8)

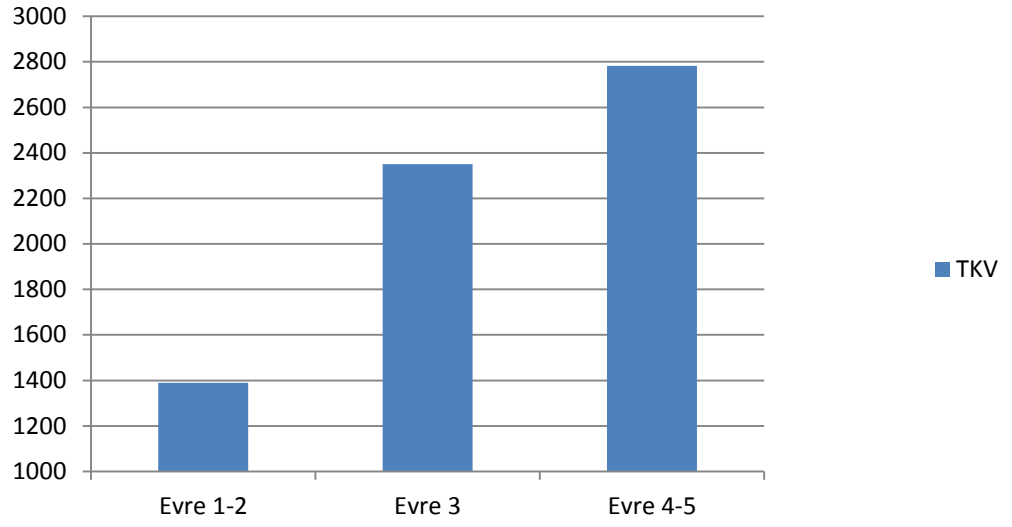
Evre 4-5 KBH hastalarının TKV ölçümleri evre 1-2 hastalarından anlamlı olarak büyük saptandı(p=0.015). (Şekil-9)

Üromodulin



Şekil 8: Gruplar arasında Üromodulin-LOG düzeyi

TKV



Şekil 9: Gruplar arasında TKV ölçümü değerleri

Tablo 10: Üromodulinin kontrol ve evre 1 hastalarla karşılaştırılması

	Kontrol	Evre 1	p
Hasta Sayısı	18	12	
Üromodulin-LOG	2,60±0,28	2,49±0,17	0,49

Tablo 11: Üromodulinin kadın ve erkek hasta grupları arasında karşılaştırılması

	Kadın	Erkek	p
Hasta Sayısı	19	35	
Üromodulin-LOG	2,49±0,17	2,46±0,16	0,66

Tablo 12: Hasta verilerinin korelasyon analizi

		Üromodulin-LOG	TKV
GFR	r	0,274	-0,433
	p	0,020	0,001
TKV	r	0,209	
	p	0,134	
Kreatinin	r	-0,252	0,283
	p	0,033	0,040
Yaş	r	-0,202	0,341
	p	0,088	0,013
BMI	r	-0,123	0,136
	p	0,30	0,33
VYA	r	-0,111	0,317
	p	0,35	0,021
Hemoglobin	r	0,076	-0,200
	p	0,52	0,15
Spot idrar pro/cre	r	-0,125	0,396
	p	0,29	0,002
TiT Dansite	r	-0,118	-0,315
	p	0,32	0,022
PTH	r	-0,323	0,186
	p	0,008	0,19
Albümin	r	0,242	-0,287
	p	0,041	0,038
Ürik asit	r	-0,75	0,174
	p	0,52	0,21

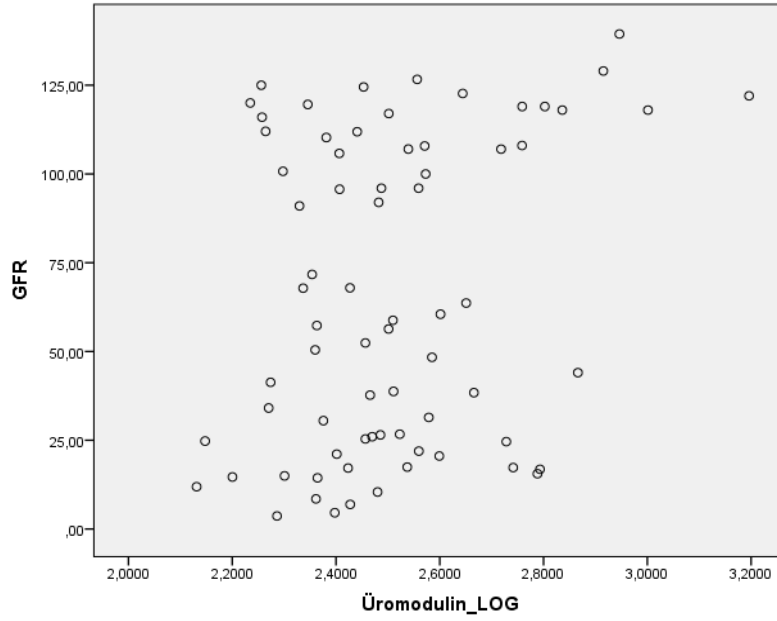
Üromodulin ile GFR(p=0,02) ve albumin(p=0,041)arasında pozitif, PTH(p=0,008) ile arasında negatif korelasyon gözlemlendi.

TKV ile GFR(p=0,001), yaş(p=0,013), vücut yüzey alanı(p=0,021) ve spot idrar protein/kreatinin arasında(p=0,002)pozitif, TİT dansite(p=0,022) ve albumin(p=0,038) ile arasında negatif korelasyon gözlemlendi.

Tablo 13: Üromodulin-LOG düzeyi ile GFR düzeyinin regresyon analizi ile incelenmesi

Değişkenler*	Beta ± SE**	P
Katsayı	2,422±0,044	0,000
GFR	0,001±0,001	0,020
*Analize dahil edilen değişkenler şunlardır:Bağımlı değişken ‘Üromodulin düzeyi’ ;Bağımsız değişken (GFR)		
**Beta ± SE:regresyon katsayısı ve standart hatası; Yöntem: Enter.		

Üromodulin düzeyi ile GFR düzeyi basit doğrusal regresyon ile incelendiğinde **R² değeri 0,075** bulunmuştur. Ölçülen serum üromodulin değerindeki değişiminin %7,5’ini GFR değerinin değişimi ile açıklayabiliriz. (Şekil-10)



Şekil 10: GFR ve Üromodulin-LOG dağılımı

Tablo 14: TKV gruplarına göre serum üromodulin düzeyleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Hasta Sayısı	17	22	14	
Üromodulin-LOG	2,45±0,09	2,46±0,21	2,51±0,16	0,56

Hastalar TKV değerlerine göre 3 gruba ayrıldı. Grup 1 TKV değeri 0 ile 1000 ml, grup 2 TKV değeri 1000 ile 3000 ml arası ve grup 3 TKV değeri 3000 ml üzeri olarak belirlendi. Gruplar arası üromodulin değerleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

5. TARTIŞMA

ODPBH kistik oluşumlara bağlı böbrek hacminin artmasıyla karakterize SDBY'ye ilerleyebilen en sık görülen kalıtsal böbrek hastalığıdır. Tanı sıklıkla aile öyküsü ve görüntüleme yöntemlerine dayanmaktadır. Takipte ise serum kreatinin düzeyi ve eGFR'ye bakılmaktadır (10). Ancak bu tetkikler hastalık progresyonunun erken tespitinde faydalı değildir. Bu nedenle, ODPBH'nin takibinde ve prognozunun değerlendirilmesinde kullanılabilecek yeni yöntemlere ihtiyaç vardır. Bizde bu çalışmada ODPBH olan hastalarda serum üromodulin düzeyinin, MR görüntülemeye ölçülen total böbrek hacmi ve eGFR bazlı KBH evrelemesi ile ilişkisini, prognostik değerlendirmesini amaçladık. Daha önce literatürde ODPBH olan hastalarda üromodulin düzeylerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

ODPBH'a bağlı böbrek yetmezliğinde GFR sıklıkla dördüncü-beşinci dekattan sonra bozulmaya başlar ve yaş ilerledikçe belirli bir hızda bozulmaya devam eder (54). Çalışma planımız doğrultusunda hastalar GFR değerlerine göre gruplandırıldığı için, gruplar arası yaşlarda standardizasyon sağlayamadık. Dolayısıyla hastalık evresi ilerledikçe gruplar arası yaş ortalaması artmakta ve serum üromodulin seviyelerinin ortalaması azalmaktaydı. Ancak serum üromodulin düzeyi ile yaş arasında korelasyon saptamadık.

Tamm-Horsfall proteini olarak da adlandırılan üromodulin, serumda ve idrarda bulunan bir proteindir. Henle kulbu çıkan kolundaki epitel hücrelerinden sentezlenen bir ürün olup, glikoprotein yapıdadır (8). Leiherer ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 529 KBH tanılı hastada serum üromodulini eGFR ile pozitif korele, proteinüri ve yaş ile negatif korele saptamışlardır (9). Steubl ve arkadaşları tarafından 71 sağlıklı ve 355 KBH hastası ile yapılan çalışmada; serum üromodulin ile eGFR arasında pozitif korelasyon, kreatinin, beden kitle indeksi ve yaşla arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca eGFR grupları arasında üromodulin değişimi istatistiksel olarak anlamlı

saptanmıştır. Yapılan çoklu regresyon analizinde üromodulindeki değişim eGFR'deki değişimin %52'sini açıklayabilmektedir. ROC analizinde sağlıklı ve evre 1 hastalar arasında cut-off değer üromodulin için 142 ng/ml bulunmuştur (%64 sensitivite, %83 spesifite). Çalışma sonunda serum üromodulinin KBH hastalığının erken döneminde eGFR değerlerinde bozulma görülmeden önce böbrek fonksiyonlarını göstermede iyi bir biyobelirteç olduğu belirtilmiştir (51).

Risch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 289 KBH hastasının üromodulin değerleri karşılaştırılmış ve eGFR ile pozitif korelasyon ve yaşla negatif korelasyon saptanmıştır. KBH'nin eGFR bazlı evrelemede evre ilerledikçe üromodulin değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma göstermiştir. Ayrıca kadınlarda serum üromodulin düzeyi erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (53). Bizim çalışmamızda da kadınların üromodulin değerleri erkeklere göre yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Thorley ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada üromodulin sağlıklı kişilerde serum kreatinin ile korelasyon göstermemiş ama KBH hastalarının serum kreatinin ile pozitif korelasyon göstermiştir. Çalışmada serum üromodulin düzeyi ile cinsiyet, vücut yüzey alanı ve yaş arasında ilişki saptanmamıştır. Bu sonuçlar bizim çalışmamızın sonuçlarıyla paralellik göstermektedir. Ayrıca böbrek biyopsisi sonuçlarına göre hastalar gruplandırılmış ve biyopside tübüler atrofi saptanan 19 hastanın serum üromodulin düzeyleri diğer KBH hastalarına göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Bu da serum üromodulinin intakt tübül sayısını değerlendirmede kullanılabilecek bir parametre olduğunu düşündürmektedir (57). Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların biyopsilerinin olmaması nedeniyle bu açıdan kıyaslama yapılamamaktadır.

Prajczer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya 14 sağlıklı kişi ve 77 KBH hastası dahil edilmiş olup serum üromodulin GFR ile negatif, kreatinin ile pozitif korele bulunmuş ancak hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (58). Bu çalışmada elde edilen üromodulin-GFR ilişkisine dair sonuçlar bizim çalışmamız ile zıtlık göstermektedir. Bu çalışmaya dahil edilen hastaların çoğu biyopsi ile kanıtlanmış glomerülonefrit hastaları olup

inflatuar böbrek hastalıklarında bazolateral üromodulin salgılanması artıyor olabilir. Ayrıca hastaların yaklaşık %10 unun UMOD gen mutasyonu taşıdığı bilinmektedir. Üromodulin salınımı ile ilişkili olan bu gen bölgesinin mutant olması, serum üromodulin düzeylerini etkilemiş olabilir.

Dawney ve arkadaşlarının çalışmasında anefrik hastalarda üromodulin tespit edilememiş, hemodiyalizde ancak her iki böbreği yerinde olan hastalarda normalin alt sınırında izlenmiş, sağlıklı bağışçılarda nefrektomi operasyonu sonrası üromodulin seviyelerinde düşüş saptanmış, böbrek transplante edilen kişilerde üromodulin seviyelerinde artış saptanmış ve üromodulin seviyelerinin sağlıklı böbrek kütlesiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (50).

Bizim çalışmamızda ODPBH olanlarda sağlıklı gönüllülere göre üromodulin düzeyi azalmıştı. Üromodulin değerleri böbrek yetmezliğinin derecesinin artmasıyla azalmaktaydı. Ayrıca üromodulin ile GFR arasında pozitif, serum kreatinin düzeyi ile arasında negatif korelasyon saptadık. Yapılan basit doğrusal regresyon analizinde serum üromodulin değerinin değişiminin %7,5'ini GFR değerinin değişimi ile açıklayabilmekteyiz. Çalışmamızdaki bu GFR-üromodulin ilişkisi literatür sonuçları ile benzerdir (9, 51, 53). Bizim çalışmamızda GFR düzeylerine göre tanımlanan evreler arasında üromodulin değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmaması hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir. Üromodulinin, GFR ile ilişkisini göstermek için daha büyük hasta grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yapılan bir çalışmada, hastalığın erken evrelerinde GFR düşüşü başlamadan TKV'de artış saptanması dolayısıyla, TKV'nin hastalığın erken evrelerinde KBH'ı predikte etmede faydalı olabilecek bir parametre olduğu öne sürülmüştür(55). Biz de serum üromodulin düzeyini bu açıdan değerlendirmek üzere sağlıklı gönüllüler ve GFR düşüşü henüz gerçekleşmeyen evre 1 KBH hastalarının serum üromodulin düzeylerini kıyaslayarak, erken dönemde azalıp azalmadığını araştırdık. Evre 1 KBH hastalarının serum üromodulin düzeylerini, sağlıklı kontrollere görece düşük olduğunu gördük ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptamadık.

Serum üromodulin düzeylerini etkileyebilecek diğer faktörlerle ilgili literatürde çok az sayıda çalışma vardır. Risch ve arkadaşları 289 erişkin hasta üzerinde yaptıkları çalışmada yaş ile serum üromodulin düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğunu saptamıştır (53). Bizim çalışmamızda ise yaş ile serum üromodulin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

Irazabal ve arkadaşları tarafından Mayo Klinik'te yapılan bir çalışmada, kronik böbrek hastalığının erken evresindeki ODPBH tanılı bireylerde MR ve BT kullanılarak yapılan görüntülemelerde elipsoid yöntem kullanılarak hesaplanan TKV ve GFR arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Serum kreatinin düzeyi yüksek, MR görüntülemesinde böbrek boyutları artmış hastaların renal sağ kalımının azaldığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada hastaların görüntüleme yöntemleri baz alınarak TKV değerleri hesaplanmış ve yapılan regresyon analizinde TKV ile yaşın, GFR'deki düşüşle anlamlılık gösterdiği gözlenmiştir (7). TKV ile GFR arasında bizim çalışmamızda da negatif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca yaş ilerledikçe TKV de anlamlı artış saptanmıştır.

Chapman ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılan bir çalışmaya ODPBH olan 241 hasta dahil edilmiş ve hastalar ortalama 8 yıl süreyle izlenmiştir. Sonuçta TKV ile eGFR arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde negatif korelasyon saptanmıştır. Yapılan regresyon analizinde GFR'deki değişimin %42'sinin TKV'deki değişim ile açıklanabileceği bildirilmiştir. TKV'nin 600 ml'nin üzerinde olmasının 8 yıllık gözlemlerde renal yetmezlik gelişimi için risk faktörü olduğu ve TKV'nin ODPBH'da prognostik belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (5). Çalışmamızın kesitsel olması nedeniyle bulguları kıyaslamakta kısıtlılıklar olmasına karşın, TKV ile GFR arasında saptadığımız negatif korelasyon, Chapman ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarını destekler niteliktedir.

1994 yılında 270 ODPBH olan hastada yapılan bir çalışmada, 300mg/gün'den daha yüksek miktarda proteinürisi olan hastaların TKV'lerinin, proteinürisi düşük olan hastalara göre anlamlı derecede artmış olduğu saptanmıştır

(59). Bizde benzer şekilde çalışmamızda proteinüri ile TKV arasında pozitif korelasyon saptadık.

Çalışmamızda GFR ile TKV arasında istatistiksel anlamlı ilişki ve negatif korelasyon saptanmıştır. Serum üromodulin ile GFR arasında da istatistiksel anlamlı ve pozitif korelasyon saptanmıştır. TKV ile üromodulin arasında korelasyon bulunmamış olup, serum üromodulin düzeyinin spesifik olarak ODPBH'dan bağımsız bir şekilde böbrek fonksiyonlarının bozulması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın öncelikli amacı; genetik bozukluklara bağlı olarak böbrek tübül epitelinde köken alan kistlerin progresyonu ile karakterize bir hastalık olan ODPBH'da, tübül epitelyum hücrelerinden sekrete edilen serum üromodulin düzeyi ile GFR ve TKV arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir. Üromodulinin KBH hastalarında hastalık evresi ile ilişkisini değerlendiren çalışmalar mevcut olmasına karşın, KBH'ın spesifik bir nedeni olan ODPBH'da ölçümü, ilk defa çalışmamız dahilinde yapılmıştır.

Çalışmanın bir tez çalışması olması ve normal klinik işleyişi içinde belli bir sürede tamamlanması gerekliliği bazı kısıtlılıklar doğurmuştur. Çalışma tek merkezli yürütüldüğü için hasta sayıları nispeten düşük kalmıştır. ODPBH'ın genetik bir hastalık oluşu ve hastalık seyrinin mutasyona göre değişkenlik gösterdiğinin bilinmesi dolayısıyla, hasta gruplarımızda genetik mutasyonların değerlendirilmemesi çalışmanın kısıtlılıkları arasında yer almaktadır. Konu ile ilgili KBH hastalarında yapılan çalışmalarda hasta yaşı istatistiksel olarak anlamlı şekilde serum üromodulin düzeylerini etkilemiştir. Bizim çalışmamızda hastalığın doğal seyrinden ötürü gruplar arası yaş dağılımlarında, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık mevcuttur ve serum üromodulin düzeyini etkilemiş olabilir. Ancak analizlerimizde serum üromodulin ve hasta yaşı arasında korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda serum üromodulin düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ve ODPBH gruplarında değerlendirilmiştir ancak serum üromodulin düzeyindeki hastalık etyolojisi ile ilişkili olabilecek değişikliklerin daha sağlıklı bir şekilde tespit edilebilmesi için farklı etyolojilere bağlı KBH gelişmiş olan hasta gruplarının çalışmada yer almayışı, etyolojiye ilişkin yorum yapmamız konusunda

engel teşkil etmektedir. Ayrıca serum üromodulin düzeyleri ile ilgili henüz bir standardizasyon bulunmayışından ötürü bulgularımızı karşılaştırabileceğimiz bir referans değeri yoktur. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olması nedeniyle tüm topluma genellenemez. Çalışmamız prospektif bir çalışma olmamasına bağlı olarak, verilerin kişisel değişkenlerle olan ilişkisini değerlendirmekte kısıtlılıklarımız mevcuttur.

Diğer yandan KBH hastalarında serum üromodulin düzeyi birçok çalışmada değerlendirilmiş olmasına rağmen, spesifik bir grup olan ODPBH olan hastalarda serum üromodulin düzeyini değerlendiren bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu nedenle diğer çalışmalar ile farklı saptadığımız parametreler, KBH etyolojisi ve hastalığın doğasına özgü değişkenler dolayısı ile farklı bulunmuş olabilir.

ODPBH tanılı spesifik hasta grubu için ilk değerlendirme olması nedeniyle verilerimiz önem arz etmektedir. Serum üromodulin ve GFR arasında korelasyon saptanması ve düşük düzeyde de olsa neden-sonuç ilişkisinin varolması, prospektif, çok merkezli, daha çok hasta sayısı ile verilerin teyit edilmesi ve konuya önem verilmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

6.SONUÇ

Bu çalışmada Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalarında serum üromodulin düzeyi ilk kez değerlendirilmiş olup, verilerimiz önem arz etmektedir. Serum üromodulin düzeyi, sağlıklı gönüllülerde tüm hasta grubuna kıyasla anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Serum üromodulin düzeyi GFR ile koreledir ve neden sonuç ilişkisi mevcuttur. Serum üromodulin düzeyi ile TKV arasında ilişki saptanmamıştır. ODPBH olan bireylerin takibinde serum üromodulin düzeyi renal fonksiyonları göstermede faydalı olabilir. Bu konuda daha fazla sayıda hasta içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Almaguer, M., R. Herrera, and C.M. Orantes, Chronic kidney disease of unknown etiology in agricultural communities. MEDICC review, 2014. 16: p. 09-15.
2. Choukroun, G., et al., Factors influencing progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. Journal of the American Society of Nephrology, 1995. 6(6): p. 1634-1642.
3. KANTARCI, G. and Z. EREN, Renal Manifestations of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Course of Progression to Chronic Kidney Disease. Turkiye Klinikleri Journal of Nephrology Special Topics, 2012. 5(1): p. 37.
4. Grantham, J.J., A.B. Chapman, and V.E. Torres, Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2006. 1(1): p. 148-157.
5. Chapman, A.B., et al., Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2012: p. CJN. 09500911.
6. van Gastel, M.D., et al., T1 vs. T2 weighted magnetic resonance imaging to assess total kidney volume in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Abdominal Radiology, 2018. 43(5): p. 1215-1222.
7. Irazabal, M.V., et al., Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. Journal of the American Society of Nephrology, 2015. 26(1): p. 160-172.
8. Wu, T.-H., et al., Tamm–Horsfall Protein is a Potent Immunomodulatory Molecule and a Disease Biomarker in the Urinary System. Molecules, 2018. 23(1): p. 200.
9. Leiherer, A., et al., The value of uromodulin as a new serum marker to predict decline in renal function. Journal of hypertension, 2018. 36(1): p. 110-118.
10. Akoh, J.A., Current management of autosomal dominant polycystic kidney disease. World journal of nephrology, 2015. 4(4): p. 468.
11. Sommerer, C. and M. Zeier, Clinical manifestation and management of ADPKD in Western countries. Kidney Diseases, 2016. 2(3): p. 120-127.
12. Ka, E.F., et al., Patterns of autosomal dominant polycystic kidney diseases in black Africans. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation, 2010. 21(1): p. 81.

13. Cordido, A., L. Besada-Cerecedo, and M.A. García-González, The Genetic and Cellular Basis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease—A Primer for Clinicians. *Frontiers in pediatrics*, 2017. 5: p. 279.
14. Cornec-Le Gall, E., et al., Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2013: p. ASN. 2012070650.
15. Chebib, F.T. and V.E. Torres, Autosomal dominant polycystic kidney disease: core curriculum 2016. *American Journal of Kidney Diseases*, 2016. 67(5): p. 792-810.
16. Murcia, N.S., W.E. Sweeney Jr, and E.D. Avner, New insights into the molecular pathophysiology of polycystic kidney disease. *Kidney international*, 1999. 55(4): p. 1187-1197.
17. Ye, M. and J.J. Grantham, The secretion of fluid by renal cysts from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 1993. 329(5): p. 310-313.
18. Hanaoka, K., et al., A role for CFTR in human autosomal dominant polycystic kidney disease. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 1996. 270(1): p. C389-C399.
19. Kühn, E.W. and G. Walz, The treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Deutsches Ärzteblatt International*, 2015. 112(51-52): p. 884.
20. Gerdes, J.M., E.E. Davis, and N. Katsanis, The vertebrate primary cilium in development, homeostasis, and disease. *Cell*, 2009. 137(1): p. 32-45.
21. Idrizi, A., et al., The influence of renal manifestations to the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hippokratia*, 2009. 13(3): p. 161.
22. Gabow, P.A., et al., Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney international*, 1992. 41(5): p. 1311-1319.
23. Rahman, E., et al., Analysis of causes of mortality in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a single center study. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 2009. 20(5): p. 806.
24. Harris, P.C. and V.E. Torres, Polycystic kidney disease. *Annual review of medicine*, 2009. 60: p. 321-337.
25. Mao, Z., G. Xie, and A.C. Ong, Metabolic abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2014. 30(2): p. 197-203.
26. Schrier, R.W., Renal volume, renin-angiotensin-aldosterone system, hypertension, and left ventricular hypertrophy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2009. 20(9): p. 1888-1893.
27. Bajwa, Z.H., et al., Pain patterns in patients with polycystic kidney disease. *Kidney international*, 2004. 66(4): p. 1561-1569.
28. Gabow, P.A., I. Duley, and A.M. Johnson, Clinical profiles of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *American journal of kidney diseases*, 1992. 20(2): p. 140-143.

29. Nishiura, J.L., et al., Evaluation of nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2009. 4(4): p. 838-844.
30. Sallée, M., et al., Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2009. 4(7): p. 1183-1189.
31. Hajj, P., et al., Prevalence of renal cell carcinoma in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and chronic renal failure. *Urology*, 2009. 74(3): p. 631-634.
32. Bae, K.T., et al., Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomal-dominant polycystic kidney disease: the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease cohort. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2006. 1(1): p. 64-69.
33. Everson, G.T. and M.R. Taylor, Management of polycystic liver disease. *Current gastroenterology reports*, 2005. 7(1): p. 19-25.
34. Torres, V.E., Treatment of polycystic liver disease: one size does not fit all. *American Journal of Kidney Diseases*, 2007. 49(6): p. 725-728.
35. Bleeker-Rovers, C.P., et al., Diagnosis of renal and hepatic cyst infections by 18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in autosomal dominant polycystic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 2003. 41(6): p. e22. 1-e22. 4.
36. Pirson, Y., D. Chauveau, and V. Torres, Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2002. 13(1): p. 269-276.
37. ECDER, S.T., Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Komplikasyonlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Nephrology Special Topics*, 2012. 5(1): p. 43-49.
38. Martinez-Vea, A., et al., Exercise blood pressure, cardiac structure, and diastolic function in young normotensive patients with polycystic kidney disease: a prehypertensive state. *American journal of kidney diseases*, 2004. 44(2): p. 216-223.
39. Chebib, F.T., et al., Autosomal dominant polycystic kidney patients may be predisposed to various cardiomyopathies. *Kidney international reports*, 2017. 2(5): p. 913-923.
40. Kumar, S., et al., Duodenal diverticulosis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2006. 21(12): p. 3576-3578.
41. Alves, M., T. Fonseca, and E.A. de Almeida, Differential diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. 2015.
42. Finnigan, N.A. and S.W. Leslie, Polycystic Kidney Disease, Adult, in *StatPearls [Internet]*. 2017, StatPearls Publishing.
43. Spithoven, E.M., et al., Estimation of total kidney volume in autosomal dominant polycystic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 2015. 66(5): p. 792-801.
44. Serra, A.L., et al., Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 2010. 363(9): p. 820-829.

45. Caroli, A., et al., Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*, 2013. 382(9903): p. 1485-1495.
46. Pisani, A., et al., Long-term effects of octreotide on liver volume in patients with polycystic kidney and liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2016. 14(7): p. 1022-1030. e4.
47. Bajwa, Z.H., et al., Pain management in polycystic kidney disease. *Kidney international*, 2001. 60(5): p. 1631-1644.
48. Inker, L.A., et al., KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 2014. 63(5): p. 713-735.
49. Garimella, P.S. and M.J. Sarnak, Uromodulin in kidney health and disease. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 2017. 26(2): p. 136-142.
50. Dawnay, A. and W. Cattell, Serum Tamm-Horsfall glycoprotein levels in health and in renal disease. *Clinical nephrology*, 1981. 15(1): p. 5-8.
51. Steubl, D., et al., Plasma uromodulin correlates with kidney function and identifies early stages in chronic kidney disease patients. *Medicine*, 2016. 95(10).
52. Rysz, J., et al., Novel biomarkers in the diagnosis of chronic kidney disease and the prediction of its outcome. *International journal of molecular sciences*, 2017. 18(8): p. 1702.
53. Risch, L., et al., The serum uromodulin level is associated with kidney function. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2014. 52(12): p. 1755-1761.
54. Tangri, N., et al., Total kidney volume as a biomarker of disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Canadian journal of kidney health and disease*, 2017. 4: p. 2054358117693355.
55. Chapman, A.B., et al., Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort1. *Kidney international*, 2003. 64(3): p. 1035-1045.
56. Kline, T.L., et al., Automatic total kidney volume measurement on follow-up magnetic resonance images to facilitate monitoring of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2015. 31(2): p. 241-248.
57. Thornley, C., A. Dawnay, and W. Cattell, Human Tamm-Horsfall glycoprotein: urinary and plasma levels in normal subjects and patients with renal disease determined by a fully validated radioimmunoassay. *Clinical Science*, 1985. 68(5): p. 529-535.
58. Prajczek, S., et al., Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2010. 25(6): p. 1896-1903.
59. Chapman, A.B., et al., Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1994. 5(6): p. 1349-1354.

