

**T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**



**DOKTORA TEZİ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞININ MOLEKÜLER
YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI**

Özge SARICA YILMAZ

Danışman

Prof. Dr. Nuray ALTINTAŞ

MANİSA-2024

**T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**



**DOKTORA TEZİ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞININ MOLEKÜLER
YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI**

Özge SARICA YILMAZ

Danışman

Prof. Dr. Nuray ALTINTAŞ

MANİSA-2024

TAAHHÜTNAME

Bu tezin Manisa Celal Bayar Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı'nda akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek tezde yer aldığını, tamamen kendi çalışmam olduğunu, her alıntıya kaynak gösterdiğimi, tezin yazımında akademik ve etik kurallara aykırı herhangi bir yapay zeka ve program kullanmadığımı beyan ederim.

Özge SARICA YILMAZ



ÖZET

Doktora Tezi

Polikistik Böbrek Hastalığının Moleküler Yöntemlerle Araştırılması

Özge SARICA YILMAZ
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman:
Prof. Dr. Nuray ALTINTAŞ

Amaç: Dünya çapında milyonlarca kişiyi etkileyen ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)'nin en yaygın nedeni olarak bilinen polikistik böbrek hastalığı (PBH) klinik ve genetik olarak heterojen bir gruptur. Tek gen mutasyonlarının neden olduğu, yaşamı tehdit eden en yaygın genetik bozukluklardan biri olan PBH, otozomal dominant (ODPBH) ve otozomal resesif (ORPBH) olarak kalıtım göstermektedir. ODPBH çoğunlukla Polycystic Kidney Disease 1 (*PKD1*) ve Polycystic Kidney Disease 2 (*PKD2*) genindeki mutasyonlardan, ORPBH ise çoğunlukla Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1 (*PKHD1*) genindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. PBH' da genetik araştırmalar ile hastalığın kesin tanısı konabilmekte, hastalığın prognozu öngörülebilme, tedaviye uygun hastalar seçilip tedavi yöntemi belirlenebilme, aile planlaması için genetik danışmanlık verilebilme ve böbrek transplantasyonu seçeneklerinde rehberlik edebilmektedir. Kalıtsal böbrek hastalıklarında 100' den fazla genin aydınlatıldığı Next Generation Sequencing (NGS) teknolojisinin gen hedefli analiz yöntemleri ile daha kısa zamanda, daha güvenilir sonuçlar alınabilmektedir. Çalışmamızda PBH' na sahip hastalarda, NGS yöntemi ile *PKD1*, *PKD2* ve *PKHD1* genlerindeki mutasyonların araştırılması, fenotip-genotip ilişkisinin karşılaştırılması, elde edilebilecek yeni mutasyonların literatüre katkı sağlaması, hastalığa özgü biyobelirteç olarak kullanılabilmesi ile erken tanı ve tedaviye yardımcı olması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışma grubuna dahil olan 31 hastanın pedigrileri çizilip kalıtım tipleri belirlenerek, klinik verileri ve kan örnekleri toplandı. DNA izolasyonu yapıp, saflıkları değerlendirilen örnekler, kütüphane hazırlığı ve hedef zenginleştirme işlemleri tamamlandıktan sonra, NGS cihazına yüklendi ve çalışma başlatıldı. Sonuçların biyoinformatik analizi veri tabanları kullanılarak gerçekleştirildi. Elde edilen sonuçların fenotip-genotip ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: NGS verilerinin analizi sonucunda, *PKD1* geninde saptanan toplam 85 varyantın; % 3,53' ü Patojenik (P), % 5,88' i Muhtemel Patojenik (LP), % 24,71' i Klinik Önemi Bilinmeyen (VUS), % 51,76' sı Benign (B), % 14, 12' si Muhtemel Benign (LB) olarak değerlendirildi. *PKD1* geninde saptanan "P" ve "LP" varyantların, % 62,50' si, "VUS" varyantların % 23,81' i "Novel" varyantlar olarak değerlendirildi. *PKD2* geninde saptanan toplam 10 varyantın; % 20' si "P", % 10' u "VUS", % 50' si "B", % 20' si "LB" olarak değerlendirildi. *PKHD1* geninde saptanan toplam 56 varyantın, % 1,79' u "LP", % 30,36' sı "VUS", % 67,86' sı "B" olarak değerlendirildi.

PKHD1 geninde saptanan tek “LP” varyant “*Novel*” ve “VUS” varyantların % 29,41’ i “*Novel*” varyantlar olarak değerdendirildi. Genlerde saptanan varyantlar hastaların klinik verileriyle birlikte değerdendirildiğinde, fenotip-genotip ilişkileri uyumlu olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda elde edilen verilerin, PBH’ da tanı, prognoz ve potansiyel terapötik müdahalelere odaklanan gelecekteki araştırmalara katkı sağlaması hedeflendi. Sonuçlarımız, PBH’ nın altında yatan genetik faktörlerin daha derinlemesine anlaşılmasına, hastalığa özgü biyobelirteç olarak kullanılabilmesi ile erken tanı ve tedaviye katkıda bulunabilecektir. Ege bölgesi Manisa ve yöresinde ilk kez elde edilen orijinal sonuçlarımız ve “*Novel*” olarak değerdendirilen varyantlar veri tabanlarında yer alarak bu konuda çalışacak araştırmacılara referans olabilecektir.

Anahtar Kelimeler: PBH, ODPBH, ORPBH, *PKD1*, *PKD2*, *PKHD1*, NGS

2024, 170 sayfa



ABSTRACT

Investigation of Polycystic Kidney Disease by Molecular Methods

Ozge SARICA YILMAZ

Manisa Celal Bayar University
Graduate School of Education
Department of Medical Biology

Supervisor:
Prof. Dr. Nuray ALTINTAS

Aim: Polycystic kidney disease (PKD), which affects millions of people worldwide and is known as the most common cause of end-stage renal disease (ESRD), is a clinically and genetically heterogeneous group. PKD, one of the most common life-threatening genetic disorders caused by single gene mutations, inherited as autosomal dominant (ADPKD) and autosomal recessive (ARPKD). ADPKD is mostly caused by mutations in the Polycystic Kidney Disease 1 (*PKD1*) and Polycystic Kidney Disease 2 (*PKD2*) genes, while ARPKD is mostly caused by mutations in the Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1 (*PKHD1*) gene. With genetic research in PKD, a definitive diagnosis of the disease can be made, the prognosis of the disease can be predicted, patients suitable for treatment can be selected and the treatment method can be determined, genetic counseling can be given for family planning and can be guidance in kidney transplant options. More reliable results can be obtained in a shorter time by the gene-targeted analysis methods of Next Generation Sequencing (NGS) technology, in which more than hundred genes are elucidated in hereditary kidney diseases. In our study, it was aimed to investigate mutations in the *PKD1*, *PKD2* and *PKHD1* genes in patients with PKD using the NGS method, to compare the phenotype-genotype relationship, to contribute to the literature of the new mutations that can be obtained, and to help early diagnosis and treatment by using them as disease-specific biomarkers.

Materials and Methods: The pedigrees of thirty one patients included in the study group were drawn, their inheritance types were determined, and their clinical data and blood samples were collected. After DNA isolation and purity evaluation of the samples were completed, library preparation and target enrichment processes were completed, were loaded into the NGS device and the study was started. Bioinformatics analysis of the results was performed using databases. The phenotype-genotype relationship of the obtained results was evaluated.

Results: As a result of the analysis of NGS data, a total of eighty five variants detected in the *PKD1* gene; 3.53 % is pathogenic (P), 5.88 % is likely pathogenic (LP), 24.71 % is of unknown clinical significance (VUS), 51.76 % is benign (B), % 14.12 of them were evaluated as likely benign (LB). 62.50 % of the “P” and “LP” variants detected in the *PKD1* gene and 23.81 % of the “VUS” variants were evaluated as “Novel” variants. A total of ten variants detected in the *PKD2* gene; 20 % were evaluated as “P”, 10 % as “VUS”, 50 % as “B”, and 20 % as “LB”. Of the fifty six

variants detected in the *PKDHI* gene, 1.79 % were evaluated as “LP”, 30.36 % as “VUS”, and 67.86 % as “B”. The only “LP” variant detected in the *PKHDI* gene was “*Novel*” and 29.41% of “VUS” variants were evaluated as “*Novel*” variants. When the variants detected in the genes were evaluated together with the clinical data of the patients, phenotype-genotype relationships were found to be compatible.

Conclusion: The data obtained in our study was aimed to contribute to future research focusing on diagnosis, prognosis and potential therapeutic interventions in PKD. Our results may contribute to a more in-depth understanding of the genetic factors underlying PKD and to early diagnosis and treatment by using it as a disease-specific biomarker. Our original results obtained for the first time from Manisa province in the Aegean region and the variants evaluated as “*Novel*” will be included in the databases and can be a reference for researchers who will work on this subject.

Keywords: PKD, ADPKD, ARPKD, *PKD1*, *PKD2*, *PKHDI*, NGS

2024, 170 pages

ÖNSÖZ

Polikistik böbrek hastalığı (PBH), renal kist gelişimine neden olan, en yaygın kalıtsal monogenik bozukluklardan biridir. Son dönem böbrek yetmezliğinin en yaygın nedenlerinden biri olan ve ölümle sonuçlanabilen, kesin tedavisi olmayan PBH, her yıl dünyada ve ülkemizde çok sayıda kişiyi etkileyebilmektedir. Erken tanı ile tedaviye daha erken başlanabilmekte, risk yönetimi ile yaşam standardı iyileştirilebilmekte, böbrek hasarı önlenebilmekte ve genetik testlerle hastalıktan etkilenen aile üyeleri daha erken saptanabilmektedir. Çalışmamızda PBH' na sahip bireylerde, *PKD1*, *PKD2* ve *PKHD1* genlerindeki mutasyonlar Next Generation Sequencing metodu ile taranarak analiz edildi ve fenotip-genotip ilişkileri karşılaştırıldı. Ege bölgesi Manisa ve yöresinde “Polikistik Böbrek Hastalığının Moleküler Yöntemlerle Araştırılması” ile ilk kez elde edilen orijinal sonuçlarımızın bu konuda çalışacak araştırmacılara referans olması, saptanan yeni varyantların hastalığa özgü biyobelirteç olarak kullanılabilmesi ile erken tanı ve tedavisine katkı sağlaması hedeflendi.

TEŞEKKÜR

Lisanüstü eğitimim boyunca beni her zaman her konuda destekleyen, yüreklendiren ve yeni kapılar açan, bilgi ve fikirleriyle yoluma ışık tutan, bana akademik hayatı öğreten, benim için her zaman her konuda çok değerli olan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Nuray ALTINTAŞ'a,

Doktora eğitimim boyunca yanımda olan, bilimsel önerileri ve katkılarıyla beni aydınlatan, değerli fikirlerinden öğrendiklerimle bana fark katan çok değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Haluk AKIN ve Sayın Doç. Dr. Aysun TORAMAN'a,

Birlikte çalışma şansı yakaladığım tüm proje ve bilimsel aktivitelerle, örnek olduğu hedefler ve yollarla ufkumu genişleten, çalışkanlığını örnek aldığım çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Nazmiye ALTINTAŞ'a,

Doktora eğitimim boyunca bana her zaman yardımcı olan, proje ve araştırmalarımızda birbirimize verdiğimiz destekle çalışmalarımızı hep daha iyi noktalara taşıdığımız sevgili Uzm. Biy. Onur TONK'a,

Hayatım boyunca emek, fedakarlık ve eşsiz destekleriyle ailem olduklarına her zaman şükrettiğim, her konuda en iyi olabilmem için ellerinden geleni yapan, bulunduğum noktada olmamı sağlayan canım annem Melahat SARICA, canım babam İlker SARICA ve canım teyzem Meral SÜTCÜOĞLU'na,

Her zaman yanımda olan, destekleriyle beni hep ileriye taşıyan, tezimin görsel düzenlemelerine emek veren, beni tamamlayan diğer yarım canım kardeşim Simge SARICA BAYOL ve eşi Efe BAYOL'a,

Birlikte yürüdüğümüz tüm yollarda elimi hiç bırakmayan, beni ben yapan her konuda cesaretli ve kararlı olmamı destekleyen, hayata farklı bakmamı sağlayan canım eşim Kerem YILMAZ'a,

Hayatımda olan, hayatıma dokunan tüm hocalarım, ailem ve arkadaşlarıma,

Doktora tez projemi destekleyen Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne (MCBÜ BAP: 2022/111),

Sonsuz sevgi ve saygıyla teşekkürlerimi sunarım.

Özge SARICA YILMAZ
Manisa, 2024

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

aa	Amino asit
AB	Avrupa Birliği
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
ACMG	American Collage of Medical Genetics
Akt	Protein Kinase B
ALT	Alanin Aminotransferaz
ALP	Alkalen Fosfataz
AP-1	Activator protein-1
AST	Aspartat Aminotransferaz
B	Benign
BAM	Binary Alignment/Map
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BUN	Üre
BWA	Burrows-Wheeler Alignment Tool
C	Cytosine
C	Karboksi
C2	Calmodulin-like 2
Ca²⁺	Kalsiyum
cAMP	Siklik Adenosin Monofosfat
CDK	Cyclin-Dependent Kinase
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CpG	Cytosine-phosphate-Guanine
CRISP	Radyolojik Görüntüleme Çalışmaları Konsorsiyumu
CRP	C-Reaktif Protein
cSrc	Cellular Sarcoma
CT	C-Terminal
CTL	C Tipi Lektin
CTP	C-Terminal Ürünü
CTS	Siliyer Hedef Sekansı
CTT	C-Terminal Kuyruğu
DNA	Deoksiribonükleik Asit

<i>DNAJB11</i>	Dnaj Homolog Subfamily B Member 11
<i>DZIP1L</i>	DAZ Interacting Zinc Finger Protein 1-Like
ECM	Ekstrasellüler Matriks
EDTA	Etilen Diamin Tetra Asetikasit
EF	LoopHelix
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
eGFR	Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
ENaC	Epithelial Sodium Channel
EP₂	Prostaglandin E2
ER	Endoplazmik Retikulum
ErbB2	Erythroblastic Oncogene B 2
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinase
FC	Fibrocystin
G	Guanine
GAIN	GPCR - Otoproteoliz İndükleyici
<i>GANAB</i>	Glucosidase II Alpha Subunit
GGT	Gama Glutamil Transferaz
GPCR	G Protein Bağlı Reseptör
GPS	G Protein Bağlı Reseptör Proteoliz Bölgesi
GTPaz	Guanosine Triphosphatase
HCT	Hematokrit
HD	Hemodiyaliz
HECT	Homologous to the E6-AP Carboxyl Terminus
HGB	Hemoglobin
<i>HNF1β</i>	Hepatocyte Nuclear Factor 1 β
HIF-1α	Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha
ICD	İntrasellüler Sitoplazmik Alan
Ig	Immunoglobulin
IGV	Integrative Genomics Viewer
IP3R	Inositol 1,4,5-trisphosphate Receptor
IPT	Ig-like Plexin-Transcription Factor
IVS	Intervening Sequence
JAK/STAT	Janus Kinase/Sinyal İletici ve Transkripsiyon Aktivatörü
JNK	c-Jun N-terminal Kinase

KAP3	Kinesin-Associated Protein 3
Kb	Kilobaz
Kca	Calcium-Activated Potassium Channel
kDa	KiloDalton
KIF3A	Kinesin Family Member 3A
LB	Muhtemel Benign
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LDL-A	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein-A
LP	Muhtemel Patojenik
LRR	Lösin Zengin Tekrar
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
Mb	Megabayt
MLPA	Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification
MMP	Matriks Metaloproteinaz
MR	Manyetik Rezonans
mTOR	Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi
N	Amino
Na	Sodyum
NaOH	Sodyum Hidroksit
Ndfip2	Nedd4 family interacting protein 2
Nedd4-2	Neural Precursor Cell Expressed, Developmentally Down-Regulated 4-2
NGS	Next Generation Sequencing
NFAT	Nuclear Factor of Activated T Cells
NLS	Nükleer Lokasyon Sekansı
NT	N-Terminal
NTP	N-Terminal Ürünü
ODPBH	Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı
ORF	Açık Okuma Çerçevesi
ORPBH	Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı
P	Patojenik
PA14	Koruyucu Antijen 14
PBH	Polikistik Böbrek Hastalığı
PbH1	Paralel beta-Heliks 1

PC1	Polycystin 1
PC2	Polycystin 2
PCP	Integrated-1 Planar Cell Polarity
PD	Periton Diyaliz
PDK1	3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1
PI3K	Fosfatidilinositol-4,5-bisfosfat 3-kinaz
PIP2	Fosfatidilinositol 3,4-bis-fosfat
PIP3	Fosfatidilinositol-3,4,5-tris-fosfat
PKA	Protein Kinase A
PKC	Protein Kinase C
PKD1	Polycystic Kidney Disease 1
PKD2	Polycystic Kidney Disease 2
PKHD1	Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1
PLAT	Polycystin-1 Lipxygenase Alpha-Toxin
PLC	Fosfolipaz C
PLT	Platelet
PPAR-γ	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor - γ
PTH	Paratiroid Hormon
Raf	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
Ras	Rat Sarcoma
REJ	Yumurta Jeli Protein Reseptör
RhoA	Ras homolog gene family member A
RRT	Renal Replasman Tedavisi
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SEA	Agrin
shh	Sonic Hedgehog
SMURF1	Smad Ubiquitin Regulatory Factor 1
TBV	Total Böbrek Volümü
TCF	T Cell Factor
TGFα	Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Alfa
TIG	Transcription Factor Ig
TK	Tyrosine Kinase
TM	Transmembran
TMEM2	Transmembrane Protein 2

TND	Türk Nefroloji Derneği
TNF	Tumor Necrosis Factor
TRP	Geçici Reseptör Potansiyeli
TRPP2	Transient Receptor Potential Polycystin-2
TSC2	Tuberous Sclerosis Complex 2
USG	Ultrasonografi
UTR	Untranslated Region
V2R	Vasopressin 2 Receptor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VUS	Klinik Önemi Bilinmeyen
WBC	White Blood Cell
Wnt	Wingless/Integrated
WSC	Duvar Gerilimine Duyarlı
α	Alfa
β	Beta

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. PBH' da kist oluşumunun yaş ve böbrek fonksiyonlarına göre değerlendirmesi	11
Şekil 2. PBH' da böbrekteki değişimler	13
Şekil 3. <i>PKD1</i> geni ve transkriptinin yapısı	16
Şekil 4. <i>PKD2</i> geni ve transkriptinin yapısı	17
Şekil 5. PC1 ve PC2 proteinlerinin yapıları	20
Şekil 6. ODPBH' da kist oluşumunda rol oynadığı düşünülen birbirine bağlı çeşitli patolojik mekanizmalar	23
Şekil 7. ODPBH' da PC1 ve PC2 proteinlerinin fonksiyonları ile ilişkili sinyal yolları	27
Şekil 8. <i>PKHD1</i> geni ve transkriptinin yapısı	30
Şekil 9. FC proteininin yapısı	31
Şekil 10. ORPBH' nın moleküler patogenezi	34
Şekil 11. FC ve PC1/PC2' nin böbrek epitel hücresi silyumunda lokalizasyonu	35
Şekil 12. Çalışmanın iş akış şeması	38
Şekil 13. Kütüphane hazırlığı iş akış şeması	42
Şekil 14. Hedef zenginleştirme sistemi iş akış şeması	50
Şekil 15. <i>PKD1</i> geni Ekzon 11' de H15 kodlu hastada saptanan c.2215_2216delinsTA (p.Arg739Ter) varyantının IGV görüntüsü	104
Şekil 16. <i>PKD1</i> geni Ekzon 14' de H4 kodlu hastada saptanan c.3202del (p.Gln1068SerfsTer36) varyantının IGV görüntüsü	104
Şekil 17. <i>PKD1</i> geni Ekzon 15' de aynı aileden iki erkek kardeş H2 (a) ve H10 (b) kodlu hastalarda saptanan c.4956_4968del (p.Gln1653GlyfsTer65) varyantının IGV görüntüleri	105
Şekil 18. <i>PKD1</i> geni Ekzon 15' de aynı aileden kız kardeş H6 (a), erkek kardeş H7 (b) ve erkek kardeşin oğlu H8 (c) kodlu hastalarda saptanan c.4453_4454dup (p.Leu1486ThrfsTer49) varyantının IGV görüntüleri	106
Şekil 19. <i>PKD1</i> geni İntron 15' de aynı aileden iki kız kardeş H18 (a) ve H19 (b) kodlu hastalarda saptanan c.*906-2 A>G varyantının IGV görüntüleri	107
Şekil 20. <i>PKHD1</i> geni Ekzon 59' da H2 kodlu hastada saptanan c.9945del (p.Met3316CysfsTer2) varyantının IGV görüntüsü	108

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. RRT' lerde PBH' na sahip olan hastaların oranı	6
Tablo 2. ODPBH' da renal ve ekstrarenal belirtiler	7
Tablo 3. ORPBH' da renal ve ekstrarenal belirtiler	8
Tablo 4. Ravine kriterlerine göre sonografik tanı kriterleri	9
Tablo 5. Demetriou kriterlerine göre sonografik tanı kriterleri	9
Tablo 6. Pei' s kriterlerine göre sonografik tanı kriterleri	9
Tablo 7. Enzimatik hazırlık reaksiyonunda kullanılan malzemeler	42
Tablo 8. Enzimatik hazırlık reaksiyon bileşenleri	43
Tablo 9. Thermal cycler programı – 1	43
Tablo 10. Adaptör ligasyonunda kullanılan malzemeler	44
Tablo 11. Adaptör ligasyonu bileşenleri	44
Tablo 12. Thermal cycler programı – 2	45
Tablo 13. Purifikasyonda kullanılan malzemeler – 1	45
Tablo 14. Adaptör bağı kütüphanenin amplifikasyonunda kullanılan malzemeler	47
Tablo 15. UDI Primer 129-144 ve UDI Primer 145-159 dizileri	47
Tablo 16. Adaptör bağı kütüphanenin amplifikasyonunun bileşenleri	48
Tablo 17. Thermal cycler programı – 3	48
Tablo 18. Purifikasyonda kullanılan malzemeler – 2	49
Tablo 19. Kütüphane hibridizasyonunda kullanılan malzemeler	51
Tablo 20. Kütüphane hibridizasyonu bileşenleri – 1	51
Tablo 21. Kütüphane hibridizasyonu bileşenleri – 2	52
Tablo 22. Kütüphane hibridizasyonu bileşenleri – 3	52
Tablo 23. Thermal cycler programı – 4	53
Tablo 24. Streptavidin beadlerin hazırlanmasında kullanılan malzemeler	53
Tablo 25. Kütüphane seçiminde kullanılan malzemeler	54
Tablo 26. Kütüphane amplifikasyonunda kullanılan malzemeler	56
Tablo 27. Kütüphane amplifikasyonu bileşenleri	56
Tablo 28. Thermal cycler programı – 5	57
Tablo 29. Kütüphane purifikasyonunda kullanılan malzemeler	57
Tablo 30. Kütüphane denatürasyonu ve dilüsyonunda kullanılan malzemeler	59
Tablo 31. Çalışma grubu yaş ve cinsiyet dağılımı	64
Tablo 32. Çalışma grubundaki hastaların aile dağılımı	64
Tablo 33. Çalışma grubu klinik verileri	66
Tablo 34. Çalışma grubu laboratuvar bulguları	68
Tablo 35. <i>PKDI</i> geni ekzon bölgesinde saptanan “P” varyantların bilgileri	72
Tablo 36. <i>PKDI</i> geni ekzon bölgesinde saptanan “LP” varyantların bilgileri	72
Tablo 37. <i>PKDI</i> geni ekzon bölgesinde saptanan “VUS” varyantların bilgileri	73
Tablo 38. <i>PKDI</i> geni ekzon bölgesinde saptanan “B” varyantların bilgileri	75
Tablo 39. <i>PKDI</i> geni ekzon bölgesinde saptanan “LB” varyantların bilgileri	79
Tablo 40. <i>PKDI</i> geni intron bölgesinde saptanan “LP” varyantların bilgileri	81
Tablo 41. <i>PKDI</i> geni intron bölgesinde saptanan “VUS” varyantların bilgileri	81
Tablo 42. <i>PKDI</i> geni intron bölgesinde saptanan “B” varyantların bilgileri	82

Tablo 43. <i>PKD1</i> geni intron bölgesinde saptanan “LB” varyantların bilgileri	84
Tablo 44. <i>PKD2</i> geni ekzon bölgesinde saptanan “P” varyantların bilgileri	87
Tablo 45. <i>PKD2</i> geni ekzon bölgesinde saptanan “VUS” varyantların bilgileri	87
Tablo 46. <i>PKD2</i> geni ekzon bölgesinde saptanan “B” varyantların bilgileri	88
Tablo 47. <i>PKD2</i> geni ekzon bölgesinde saptanan “LB” varyantların bilgileri	88
Tablo 48. <i>PKD2</i> geni intron bölgesinde saptanan “P” varyantların bilgileri	90
Tablo 49. <i>PKD2</i> geni intron bölgesinde saptanan “B” varyantların bilgileri	90
Tablo 50. <i>PKHD1</i> geni ekzon bölgesinde saptanan “LP” varyantların bilgileri	93
Tablo 51. <i>PKHD1</i> geni ekzon bölgesinde saptanan “VUS” varyantların bilgileri	94
Tablo 52. <i>PKHD1</i> geni ekzon bölgesinde saptanan “B” varyantların bilgileri	96
Tablo 53. <i>PKHD1</i> geni intron bölgesinde saptanan “VUS” varyantların bilgileri	101
Tablo 54. <i>PKHD1</i> geni intron bölgesinde saptanan “B” varyantların bilgileri	102
Tablo 55. <i>PKD1</i> , <i>PKD2</i> ve <i>PKHD1</i> genlerinde “P” ve “LP” olarak saptanan varyantların değişim/ mutasyon tipleri	109
Tablo 56. <i>PKD1</i> ve <i>PKHD1</i> genlerinde saptanan ve “ <i>Novel</i> ” olarak değerlendirilen varyantlar	110

GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa
Grafik 1. <i>PKD1</i> ve <i>PKD2</i> genleri varyantlarının klinik önemine göre değerlendirilmesi	15
Grafik 2. <i>PKD1</i> ve <i>PKD2</i> genleri varyantlarının türlerine göre değerlendirilmesi	15
Grafik 3. <i>PKHD1</i> geni varyantlarının klinik önemine ve türlerine göre değerlendirilmesi	29
Grafik 4. <i>PKD1</i> geni ekzon ve intron bölgesinde saptanan varyantlar	70
Grafik 5. <i>PKD1</i> geni ekzon bölgesinde saptanan varyantların klinik önemine göre değerlendirilmesi	71
Grafik 6. <i>PKD1</i> geni intron bölgesinde saptanan varyantların klinik önemine göre değerlendirilmesi	80
Grafik 7. <i>PKD2</i> geni ekzon ve intron bölgesinde saptanan varyantlar	85
Grafik 8. <i>PKD2</i> geni ekzon bölgesinde saptanan varyantların klinik önemine göre değerlendirilmesi	86
Grafik 9. <i>PKD2</i> geni intron bölgesinde saptanan varyantların klinik önemine göre değerlendirilmesi	89
Grafik 10. <i>PKHD1</i> geni ekzon ve intron bölgesinde saptanan varyantlar	91
Grafik 11. <i>PKHD1</i> geni ekzon bölgesinde saptanan varyantların klinik önemine göre değerlendirilmesi	92
Grafik 12. <i>PKHD1</i> geni intron bölgesinde saptanan varyantların klinik önemine göre değerlendirilmesi	100

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	I
ABSTRACT.....	III
ÖNSÖZ.....	V
TEŞEKKÜR	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	XII
TABLolar DİZİNİ	XIII
GRAFİKLER DİZİNİ	XV
İÇİNDEKİLER	XVI
GİRİŞ	1
1. GENEL BİLGİLER.....	4
1.1. Polikistik Böbrek Hastalığı	4
1.2. Polikistik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi.....	4
1.3. Polikistik Böbrek Hastalığında Renal ve Ekstrarenal Belirtiler.....	6
1.4. Polikistik Böbrek Hastalığında Teşhis.....	8
1.5. Polikistik Böbrek Hastalığı Prognozu.....	10
1.6. Polikistik Böbrek Hastalığı Genetiği	12
1.6.1. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı	13
1.6.1.1. <i>PKD1</i> ve <i>PKD2</i> Genleri.....	16
1.6.1.2. Polycystin 1 ve Polycystin 2 Proteinlerinin Yapısı ve Fonksiyonları	17
1.6.1.3. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Mekanizma ve Patofizyolojisi	20
1.6.2. Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı.....	27
1.6.2.1. <i>PKHD1</i> Geni	29
1.6.2.2. Fibrocystin Proteininin Yapısı ve Fonksiyonları	30
1.6.2.3. Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı Mekanizma ve Patofizyolojisi	32
1.7. Polikistik Böbrek Hastalığının Araştırılması	35
2. MATERYAL ve YÖNTEM	38
2.1. Materyal	39
2.1.1. Araştırma Etik Kurul Onayı.....	39
2.1.2. Araştırma Örnek Boyutu Hesabı.....	39
2.1.3. Araştırma Grubunun Oluşturulması ve Örneklerin Toplanması	39

2.1.3.1.	Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	39
2.1.3.2.	Araştırmadan Dışlanma Kriterleri.....	40
2.1.4.	Araştırmanın Yeri ve Zamanı	40
2.2.	Yöntem.....	40
2.2.1.	Periferik Kandan Genomik DNA İzolasyonu	40
2.2.1.1.	Genomik DNA İzolasyon Protokolü.....	40
2.2.1.2.	İzole Edilen DNA Örneklerinin Spektrofotometre ile Ölçümü	41
2.2.2.	NGS İşlemi için Kütüphane Oluşturulması.....	42
2.2.2.1.	Kütüphane Hazırlığı.....	42
2.2.2.1.1.	Enzimatik Hazırlık	42
2.2.2.1.2.	Adaptör Ligasyonu.....	44
2.2.2.1.3.	Manyetik Beadler ile Örneklerin Purifikasyonu – 1	45
2.2.2.1.4.	Adaptör Bağlı Kütüphanenin Amplifikasyonu (Dual Index).....	47
2.2.2.1.5.	Manyetik Beadler ile Örneklerin Pürifikasyonu – 2	49
2.2.2.2.	Hedef Zenginleştirme Sistemi.....	50
2.2.2.2.1.	Kütüphane Hibridizasyonu.....	51
2.2.2.2.2.	Streptavidin Beadlerin Hazırlanması	53
2.2.2.2.3.	Target Capture Kütüphane Zenginleştirme	54
2.2.2.2.4.	Target Capture Kütüphanenin Amplifikasyonu	56
2.2.2.2.5.	Target Capture Kütüphanenin Clean-up Beadler Kullanılarak Purifikasyonu	57
2.2.3.	Next Generation Sequencing İşlemi.....	58
2.2.3.1.	Kütüphanelerin Denatürasyonu ve Dilüsyonu	58
2.2.3.2.	NGS Öncesi Reagentların Hazırlanması	60
2.2.3.3.	NGS Cihazında Sekans İşlemini Başlatma	61
2.2.4.	Biyoinformatik Analiz	62
2.2.5.	İstatistiksel Analiz.....	63
3.	BULGULAR ve TARTIŞMA	64
3.1.	Bulgular.....	64
3.1.1.	Çalışma Grubu Demografik Verileri.....	64
3.1.2.	Çalışma Grubu Klinik Verileri.....	65
3.1.3.	Çalışma Grubu Laboratuvar Bulguları.....	67
3.1.4.	Çalışma Grubu NGS Analiz Bulguları.....	70
3.1.4.1.	<i>PKD1</i> Geninde Saptanan Varyantlar	70
3.1.4.2.	<i>PKD2</i> Geninde Saptanan Varyantlar	85
3.1.4.3.	<i>PKHD1</i> Geninde Saptanan Varyantlar.....	91

3.2. Tartışma	111
4. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	137
5. KAYNAKLAR.....	139
6. EKLER.....	158
EK 1. Sağlık Bilimleri Etik Kurulu Karar Formu.....	158
EK 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.....	159
EK 3. Biyolojik Materyalin Eğitim ve Araştırma Amaçlı Saklanması için Onay Formu	163
EK 4. Tez Konusu Karar Yazısı.....	164
EK 5. Tez Orjinallik Raporu.....	165



GİRİŞ

Polikistik böbrek hastalığı (PBH), böbreklerden birinde veya her ikisinde çok sayıda epitel hücreleriyle kaplı ve bağ dokusuyla desteklenen sıvı dolu kist oluşumu, kistlerin boyut ve sayısının ilerlemesi, ekstrarenal belirtilerle birlikte böbrek büyümesi ve yetmezliğine yol açmasıyla karakterizedir (Zahid ve ark., 2020). Birçok formu kalıtsal olan PBH, nadiren de olsa gelişimsel bir anormallik olarak ortaya çıkabilmekte veya yetişkinlikte edinilebilmektedir (Wilson, 2004). Klinik ve genetik olarak oldukça heterojen olan monogenik PBH' nın iki ana formu olan otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) ve otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ORPBH) siliyopatiler grubunda bulunmaktadır. ODPBH, çoğunlukla yetişkinlerde ortaya çıkmakta, daha nadir ve sıklıkla daha şiddetli olan ORPBH ise genellikle perinatal veya erken çocukluk döneminde ortaya çıkmaktadır (Bergmann ve ark., 2018).

Dünyada ~ 1:1000 kişiyi etkileyen en yaygın renal monogenik hastalık olan ODPBH, ilerleyici böbrek hacmi genişlemesine ve böbrek fonksiyonunun kademeli olarak bozulmasına yol açmakta, sıklıkla son dönem böbrek hastalığı (SDBY) ile seyredabilmekte, renal replasman tedavi (RRT) olmazsa ölümle sonuçlanabilmektedir. Sistemik bir hastalık ve yetişkinlerde SDBY' nin dördüncü önde gelen nedeni olan ODPBH' da, polikistik karaciğer hastalığı, serebral anevrizmalar ve erken başlangıçlı hipertansiyon, kardiyovasküler anormallikler gibi ekstrarenal belirtiler de gelişebilmektedir (Ali ve ark., 2022). Polycystin 1 (PC1) proteinini kodlayan Polycystic Kidney Disease 1 (*PKD1*) genindeki mutasyonlar ODPBH' daki vakaların ~ % 80-85' inden, Polycystin 2 (PC2) proteinini kodlayan Polycystic Kidney Disease 2 (*PKD2*) genindeki mutasyonlar ise ODPBH' daki vakaların ~ % 10-15' inden sorumlu olmaktadır. Vakaların ~ % 5-10' undan sorumlu mekanizmanın henüz çözülemediği, Hepatocyte Nuclear Factor 1 β (*HNF1 β*), Glucosidase II Alpha Subunit (*GANAB*) ve Dnaj Homolog Subfamily B Member 11 (*DNAJB11*) genlerindeki mutasyonlardan da kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Ma ve ark., 2017; Bergmann ve ark., 2018).

Erken başlangıçlı ve daha şiddetli form olan ORPBH, dünyada ~ 1:20.000 canlı doğumda görülmekte, canlı doğanların yaklaşık % 30' u yaşamın ilk dört haftasında solunum yetmezliği veya enfeksiyon nedeniyle hayatını kaybedebilmektedir. Hayatta kalan etkilenen bireylerin % 50' sinden fazlası ilk 10 yılda SDBY' ne ilerlemekte, tüm

hastaların ise ~ % 30' u 20 yaşına gelindiğinde böbrek transplantasyonuna ihtiyaç duymaktadır. Birçok hastada, portal hipertansiyona neden olan ilerleyici konjenital hepatik fibroz ortaya çıkabilmekte, dalak, beyin ve kalp gibi organları etkileyebilen ekstrarenal belirtiler de gelişebilmektedir (Bannell ve Cockburn, 2024). Fibrocystin (FC) proteinini kodlayan Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1 (*PKHD1*) geni mutasyonları ORPBH' nın büyük çoğunluğundan sorumlu olmakta, yakın zamanda tanımlanan DAZ Interacting Zinc Finger Protein 1-Like (*DZIPIL*) geni ve ayrıca ORPBH benzeri fenotipik spektrumu taklit edebilen birkaç siliyer gen de mutasyonlarla ilişkilendirilmektedir (Cordido ve ark., 2021).

Mekanizma ve patofizyolojisi araştırılmaya devam edilen PBH' da, popülasyonların genomik analiz verileri incelendiğinde, hastalığın prevalansının ve ekspresyonunun başlangıçta öngörülenden daha geniş olabileceği, bu durumun klinik tanının karmaşıklığını daha da arttırabileceği belirtilmektedir. Tedaviye uygun hastaların seçilebilmesi ve uygulanacak tedavi yöntemi için, prognostik bilgiye ve kesin tanıyı netleştirmeye ihtiyaç duyulmaktadır. Klinik özelliklerle birlikte prognozu tahmin etmeye yardımcı olabilen genetik tanı, PBH' na sahip hastalar için tanı oranlarını ve klinik bakımı iyileştirme fırsatı sunmaktadır. Ayrıca genetik tanı atipik fenotipe sahip hastalarda teşhis netliği sunmakta, prognostik bilgi sağlamakta, aile planlaması için bilgi vermekte ve hastalıkta uygulanacak girişimlere kademeli olarak devam etmeye olanak sağlamaktadır (Mallawaarachchi ve ark., 2021). Hastalığın çok erken veya geç evrelerinde tanıyı çoğu zaman net bir şekilde ortaya koyamayan tanısal böbrek biyopsilerinin aksine, invaziv olmayan genetik testler hastalığın evresinden bağımsız olarak hastalığın nedenini tanımlayabilmekte, böbrek transplantasyonu seçeneklerinde ve ekstrarenal bulguların gözetiminde rehberlik edebilmektedir (De Haan ve ark., 2019).

Next Generation Sequencing (NGS) teknolojisinin gen hedefli analiz yöntemleri ile konvansiyonel Sanger sekans yöntemine göre daha kısa zamanda, daha güvenilir sonuçlar elde edilebilmektedir. NGS yönteminin nefrolojide uygulanmasıyla, kalıtsal böbrek hastalıklarında 100' den fazla gen aydınlatılmaktadır (Mori ve ark., 2017).

Çalışmamızda NGS metodu kullanılarak, PBH'na sahip hastalarda, *PKD1*, *PKD2*, *PKHD1* genlerinin araştırılması, aile içi dağılımları ve fenotip-genotip ilişkisinin karşılaştırılması amaçlandı. Dünyada ve Türkiye'de prevalansı yüksek olan,

ölümcül seyredebilen ve kesin tedavisi olmayan PBH' na neden olan genlerdeki mutasyon tiplerinin ve mutasyon sıklığının saptanması ile hastalığa bağlı klinik etki ve mortalitenin azaltılmasına katkı sağlayabileceğini düşündüğümüz araştırmamızda, Türkiye'de Manisa ve yöresinde ilk kez bölgesel ve hastalığa özgü mutasyonlar taranacaktır. Araştırmamızın sonucunda elde edilebilecek yeni mutasyonların, hastalığa özgü biyobelirteç olarak kullanılabilmesi ile erken tanı ve tedavisine katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Özgün sonuçlarımızdan elde edilebilecek, fenotipik özellikler ile birlikte değerlendirilerek saptanabilecek yeni bölgesel mutasyonların, Türkiye'de Manisa ve yöresinde ilk kez araştırmalara referans olarak kullanılması sağlanabilecek, aynı zamanda bu alanda çalışacak araştırmacılara ve klinisyenlere yol gösterici olabilecektir.



1. GENEL BİLGİLER

1.1. Polikistik Böbrek Hastalığı

İlk kez 1841’ de Pierre Rayer tarafından tanımlandıktan sonra, 1888’ de Felix Lejars tarafından adlandırılan PBH, böbreklerde gelişen çok sayıda sıvı dolu kistler ve bu kistler nedeniyle total böbrek hacminde artışla karakterizedir. Böbrek parankiminde sürekli artan hacimde kistlerin oluşumu, böbrek işlevinin kaybına ve sonuçta böbrek yetmezliğine yol açmaktadır. Kistler böbreklerle birlikte karaciğer, kalp, pankreas ve epididim gibi diğer organlarda da ortaya çıkabilen multisistemik bir hastalıktır (Colbert ve ark., 2019; Koçyiğit ve Eroğlu, 2019; Nobakht ve ark., 2020). Dünya çapında milyonlarca kişiyi etkileyen ve SDBY’ nin dördüncü en yaygın nedeni olarak bilinen PBH’ na sahip olan yetişkin bireylerin % 50’ si, yaklaşık 60 yaş civarı hemodiyaliz (HD) veya böbrek transplantasyonuna ihtiyaç duymaktadır. Tek gen mutasyonlarının neden olduğu, yaşamı tehdit eden en yaygın genetik bozukluklardan biri olan PBH, ODPBH ve ORPBH olarak kalıtım göstermektedir (Li, 2015). PBH, klinik ve genetik olarak heterojen bir gruptur. Rahimde başlangıçtan, yetişkinlikte klinik olarak sessiz hastalığa kadar uzanan çok çeşitli belirtiler vermektedir. Fibrokistik böbrek değişikliklerine ek olarak, etkilenen bireyler sıklıkla ekstrarenal belirtiler de göstermektedir (Bergmann, 2017).

1.2. Polikistik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi

Dünyada PBH Epidemiyolojisi

PBH’ nin dünya çapında elde edilen verileri değerlendirildiğinde, ODPBH ~ 1:400-1000, ORPBH ~ 1:10.000-40.000 prevalans oranlarıyla ortaya çıkan bir genetik hastalık olduğu görülmektedir (Zahid ve ark., 2020; Cordido ve ark., 2021). En yaygın kalıtsal ilerleyici böbrek hastalığı olan ODPBH, RRT olmadığında böbrek yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilmektedir (Bergmann ve ark., 2019).

ODPBH’ nin dünya çapında tüm etnik gruplarda ~ > 10 milyon kişiyi etkilediği, sağlık sistemi üzerinde, SDBY harcamalarından kaynaklanan, önemli bir halk sağlığı yükü oluşturduğu tahmin edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’ nde her yıl ~ 2144 birey RRT almaktadır. Avrupa Birliği (AB)’ nde ise RRT

alan ODPBH hastalarının prevalansının 91,1:1.000.000 olduğu ve 2010 yılında hesaplanan maliyetini, yıllık 651 milyon Euro olduğu tahmin edilmektedir (Willey ve ark., 2017; Bergmann ve ark., 2019; Zahid ve ark., 2020).

ODPBH prevalansı Danimarka' da $\sim 1:1000$, Fransa' da $\sim 1:1111$, Japonya' da $\sim 1:4033$, Birleşik Krallık' da $\sim 1:2459$, Şeyssellerde $\sim 1:542$ olduğu tahmin edilmektedir. ABD' de ODPBH $\sim 1:1000$ kişide görülmekte ancak, 300.000' den az tanı konulmaktadır. AB' de yapılan çalışmalarda, 19 ülkede ODPBH prevalansının $\sim 1:2.525$ olduğu tahmin edilmekte, bu prevalansın da AB' de nadir hastalık için eşik değer olan 5:10.000' den daha az olduğu bildirilmektedir (Bergmann ve ark., 2019; Zahid ve ark., 2020).

ODPBH' da prevelans araştırmalarının verileri değerlendirildiğinde, otopsi çalışmalarından elde edilen prevalans oranlarından çok daha düşük bulunmaktadır. Hastalık zaman zaman klinik olarak sessiz, hafif veya orta derecede seyrettiğinden, vakaların % 50' sinden azına tanı konulabildiği tahmin edilmektedir. Bu durum, belirgin bir eksik tespitin var olduğunu ve önemli sayıda etkilenen bireyin teşhis edilmediğini göstermektedir (Bergmann ve ark., 2019).

ORPBH, ODPBH' na göre çok daha nadir olduğundan, mevcut epidemiyolojik veriler ODPBH kadar kapsamlı değildir (Bergmann ve ark., 2019). ORPBH insidansı doğumda, Finlandiya' da izole ve akraba evliliği olan bir popülasyonda $\sim 1:8000$, Kuzey, Orta ve Güney Amerika' da $\sim 1:26.485$ olarak rapor edilirken, ABD' de yıllık prevalans $\sim 1,17:100.000$ olarak bildirilmektedir (Cordido ve ark., 2021). Kafkasyalılar' da $\sim 1:20.000$ canlı doğumda görülmekte, yani izole olmayan popülasyonlarda yaklaşık $\sim 1:70$ ' lik taşıyıcı sıklığına karşılık gelmektedir. Hastalıktan şiddetli şekilde etkilenen bazı bebekler kesin bir tanı konulamadan perinatal dönemde hayatını kaybedebilmekte, otopsi yapılan hastalar ile çocuk doktorları tarafından takip edilen orta derecede etkilenmiş hastalar bilinmemektedir. Bu nedenlerle yapılan çalışmalarla ORPBH' de kesin insidans saptanamamaktadır (Bergmann, 2018).

Türkiye' de PBH Epidemiyolojisi

Türk Nefroloji Derneği (TND)' nin 2023 yılında yayınlanan raporuna göre, 2022 yılında Türkiye' de RRT gereksinimi olan SDBY' nin nokta prevalansı 1016,2:1.000.000' dir. Hastaların SDBY etiyojisine göre dağılımında, diğer

hastalıklara göre PBH' na sahip bireylerin 2022 yılı RRT oranları Tablo 1' de yer almaktadır (Ateş ve ark., 2023).

Tablo 1. RRT' lerde PBH' na sahip olan hastaların oranı (Ateş ve ark., 2023).

RRT	PBH olan Bireylerin Oranı (%)
HD Başlama (Ev/Merkez) (İlk RRT)	3,78
Merkez HD Hastaları	4,14
Ev HD Hastaları	2,98
Periton Diyaliz (PD) Başlama (İlk RRT)	4,21
PD Hastaları	4,65
Pre-emptif Böbrek Transplantasyonu (İlk RRT)	6,65
Böbrek Transplantasyonu	5,78

1.3. Polikistik Böbrek Hastalığında Renal ve Ekstrarenal Belirtiler

ODPBH' nın temel belirtisi, renal tübüllerin bilateral progresif kistik dilatasyonudur. Bunun sonucunda, normal renal parankimin daralması, böbrek büyümesi ve renal fonksiyon kaybı görülmektedir (Cadnapaphornchai, 2015). Erken yaşlarda asemptomatik olarak seyredebilirken, ilerleyen yaşlarda artan semptomlarla görülebilmektedir. En çok görülen belirtilerden biri olan karın ya da bel ağrısı, hastalığın erken döneminde ortaya çıkmasına ve sıklıkla tanı konmasına yol açmaktadır (Nobakht ve ark., 2020). Multisistemik bir hastalık olan ODPBH' da, renal ve ekstrarenal belirtiler aynı ailenin farklı bireylerinde bile oldukça değişken bir seyirde gözlenmektedir. Tablo 2' de özetlenen renal ve ekstrarenal belirtiler ortaya çıkan organlara ve hastalığın yoğunluğa bağlı olarak ilerlemektedir (Romão ve ark., 2006; Gómez ve ark., 2010; Pirson, 2010; Luciano ve Dahl, 2014).

Tablo 2. ODPBH’ da renal ve ekstrarenal belirtiler (Romão ve ark., 2006; Gómez ve ark., 2010; Pirson, 2010; Luciano ve Dahl, 2014).

Renal Belirtiler	Ekstrarenal Belirtiler
Renal Kistler	Hepatik Kistler
Karın veya Bel Ağrısı	Kolon Divertikülü
Hematüri	Kardiyak Anormallikler
Hipertansiyon	İntrakraniyal Anevrizmalar
Üriner Enfeksiyon	Araknoid Kistler
Nefrolitiazis	Abdominal Fıtıklar
Renal Yetmezlik	Bronşektazi
Palpe Edilebilen Renal Kitle	Seminal Vezikül Kistleri

ORPBH’ na sahip bireylerin çoğu hamileliğin geç dönemlerinde veya doğumda teşhis edilir ve ODPBH’ na göre çok daha şiddetli klinik bulgular vermektedir. Etkilenen doğmamış bir bebekte amniyotik sıvı eksikliği ve böbrek yetmezliği ile karakterize, kitlesel olarak büyümüş böbrekler, pulmoner hipoplazi, karakteristik yüzler ve çomak ayaklı büzülmüş uzuvlar ile Potter fenotipi saptanmaktadır. Hastaların çoğu doğumda veya erken bebeklik döneminde, çoğunlukla böbreklerin büyümesine bağlı karın kitleleriyle başvurur. Ciddi şekilde etkilenen yenidoğanların yaklaşık % 30-50’ si yaşamlarının ilk ayında pulmoner hipoplazi ve aşırı genişlemiş böbreklerin torasik basısına bağlı solunum yetmezliği nedeniyle ölmektedir. Fenotipik şiddet spektrumu yaygın olarak varsayılandan çok daha geniş olabilmekte, bazı ileri yaşlı kişilerin hastalıktan sadece orta derecede etkilendiği bildirilmektedir (Fick ve Gabow, 1994; Bergmann, 2019). Renal ve ekstrarenal belirtiler Tablo 3’ de özet olarak verilmektedir (Sweeney ve Avner, 2001).

Tablo 3. ORPBH’ da renal ve ekstrarenal belirtiler (Sweeney ve Avner, 2001).

Renal Belirtiler	Ekstrarenal Belirtiler
Renal Kistler	Oligohidramniyos
Nefromegali	Potter fenotipi
Renal Yetmezlik	Pulmoner hipoplazi
Hipertansiyon	Hepatomegali
Hiponatremi	Konjenital Hepatik Fibrozis
	Portal Hipertansiyon
	Caroli sendromu

1.4. Polikistik Böbrek Hastalığında Teşhis

PBH’ na sahip bireylerin tanısı; aile öyküsü, yaş, kist sayısı ve bunların çeşitli organlara dağılımı gibi verilere bağlı olarak konulmaktadır. Tamamen farklı semptomlara, gelişime, prognoza ve birçok klinik birlikteliğe sahip olan PBH’ da, görüntüleme kriterlerine dayalı ayırıcı tanı çok önemlidir. Erken tanı ile böbrek fonksiyonları yakından takip edilmekte, hipertansiyon ve nefrolitiazis gibi ilişkili komplikasyonlar tedavi edilebilmekte, böylece SDBY’ ne doğru ilerleme geciktirilebilmektedir (Li, 2015).

Erken dönemde karın veya yan ağrısı, makroskopik hematüri veya idrar yolu enfeksiyonları gibi semptomlarla kliniğe başvuran yalnızca birkaç hasta dışında, ODPBH’ na sahip hastaların çoğu asemptomatiktir. Hastanın eşlik eden hastalıklarına bağlı olarak değişkenlik gösterebilen başvuru özellikleri diğer hastalık süreçlerini de taklit edebilmektedir (Srivastava ve Patel, 2014). ODPBH’ dan şüphelenilmesi gereken vakalar; aile öyküsü pozitif olanlar, klinik bulguları bu hastalığı işaret edenler, herhangi bir nedenle yapılan görüntüleme tetkikleri (ultrasonografi (USG) veya bilgisayarlı tomografi (BT)) esnasında böbreklerinde multiple kistler saptananlar olarak üç grupta toplanmaktadır (Odabaş, 2007). Tanıda hem uygun maliyeti hem de güvenilirliği nedeniyle tercih edilen USG’ de, tanısal performansı iyileştirmek için kullanılan bazı kriterler bulunmaktadır. Tip 1 ODPBH’ nın sonografik tanısında, hem 30 yaş üstü hem de genç hastalarda % 100’ e yaklaşan duyarlılığı nedeniyle Ravine kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 4). Tip 2 ODPBH’ nın sonografik tanısında, 30 yaş altı gruplarda ve ailede hastalık öyküsü olmayan hastalar için Ravine kriterlerinin

duyarlılığı ~ % 67 civarına düştüğü için, bu vakalarda Demetriou ve ark.'nın kriterleri daha doğru bulunmaktadır (Tablo 5). Pei ve ark., aile öyküsü pozitif olan hastalarda, her iki tip için de ~ % 93'e kadar tanı duyarlılığı elde edilebilen kolektif sınıflandırma kriterlerini önermektedir (Tablo 6) (Torres ve Harris, 2009; Gradzik ve ark., 2016).

Tablo 4. Ravine kriterlerine göre sonografik tanı kriterleri (Gradzik ve ark., 2016).

Yaş	Pozitif Aile Öyküsü Kist Sayısı	Negatif Aile Öyküsü Kist Sayısı
<30	Bir veya her iki böbrekte en az 2 adet	En az 5 adet
30-59	Her böbrekte en az 2 adet	En az 5 adet
>60	Her böbrekte en az 3 adet	En az 8 adet

Tablo 5. Demetriou kriterlerine göre sonografik tanı kriterleri (Gradzik ve ark., 2016).

Yaş	Kist Sayısı
15-19	Her böbrekte bir tane veya tek taraflı 2 adet
20-29	Toplamda >3 adet, her böbrekte en az 1 adet
30-59	Her böbrekte en az 2 adet
>60	Her böbrekte en az 4 adet

Tablo 6. Pei' s kriterlerine göre sonografik tanı kriterleri (Gradzik ve ark., 2016).

Yaş	Kist Sayısı
15-39	Toplam >3 adet, tek veya iki taraflı
40-59	Toplam >4 adet, her böbrekte en az 2 adet
>60	Toplam >8 adet, her böbrekte en az 4 adet

Fenotipik olarak oldukça şiddetli olan ORPBH, en şiddetli haliyle rahimde, doğumda veya bebeklik döneminde ortaya çıkmaktadır. Portal hipertansiyon veya kolanjit daha büyük çocuklarda, gençlerde veya genç yetişkinlerde görülen belirtiler olmaktadır. Karaciğer hastalığı komplikasyonları, proteinüri, nefrolitiazis ve böbrek yetmezliği gibi böbrek belirtileri olan yaşlı erişkinlerde orta şiddette tablo nadiren görülmektedir (Bergmann ve ark., 2019).

Doğum öncesi rutin USG kontrolünde medüller hiperekojenite nedeniyle kortikomedüller farklılaşma kaybı, simetrik olarak büyümüş, multiple mikroskobik kistlere bağlı ekojenik böbrekler, oligohidramniyos gibi düşündürücü fetal özellikler ile karşılaşıldığında genellikle ilk olarak ORPBH' den şüphelenilmektedir (Hartung ve Guay-Woodford, 2014).

Diğer pek çok hepatorenal fibrokistik hastalığın benzer sonografik bulguları olabileceğinden, önceki çocuklarda doğrulanmış bir ORPBH tanısı bulunmadığında yalnızca görüntülemeye dayalı kesin bir tanı zor olmaktadır (Hartung ve Guay-Woodford, 2014). ORPBH'nın ayırıcı tanısı için Zerres ve ark. tarafından oluşturulan spesifik tanı kriteri bulunmaktadır. Bu kriterlere göre;

Renal görüntülemede hastalık için karakterize bulgulara aşağıda yer alan bulgulardan bir veya daha fazlasının eşlik etmesi ayırıcı tanıyı desteklemektedir;

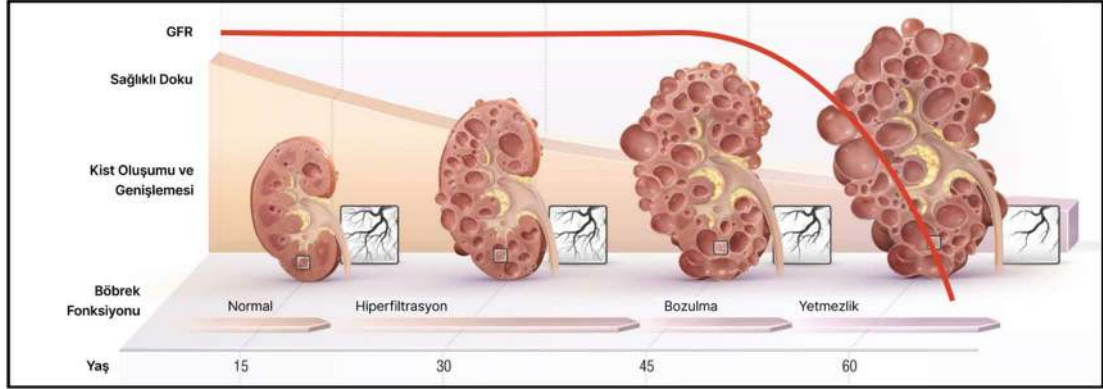
- Safra yolları dilatasyonu,
- Konjenital hepatik fibrözün klinik veya laboratuvar bulguları,
- Gelişimsel safra yolları anomalisi ve konjenital hepatik fibrözün histopatolojik bulguları,
- Her iki ebeveynde de USG' de böbreklerde büyüme ve kist saptanmaması,
- Etkilenen bir kardeşin ORPBH' nin patolojik veya genetik tanısını alması (Temiz ve Hatipoğlu, 2015; Sweeney ve Avner, 2019).

1.5. Polikistik Böbrek Hastalığı Prognozu

PBH' da hızla ilerleyen hastalığı olan hastaların belirlenmesi, klinik araştırmalar ve tedavi için seçim yapılmasını kolaylaştırmaktadır (Bergmann, 2019).

ODPBH' da, çok sayıda mikrokist olmasına rağmen nefronların telafi edici hiperfiltrasyonu ile böbrek fonksiyonu normal kalabileceğinden, hastalığın gelişmesi on yıllar alabilmektedir. Fibrotik ve inflamatuvar değişikliklerle karakterize ilerleyici hızlı bozulma hastalığın ilerleyen evrelerinde görülmektedir. İlerleyici hastalığı olan hastaların zamanında tanımlanması ve hastaların hastalık seyrinde erken dönemde, yeni tedaviler alması için doğru risk tahmini önemli bir hedef olmaktadır. Genotip, yaş, cinsiyet, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ve total böbrek volümü (TBV)

ile böbrek fonksiyonları değerlendirilerek ODPBH' de hastalığın ilerlemesi öngörülebilmektedir (Şekil 1) (Ong ve ark., 2015; Smith, 2018).



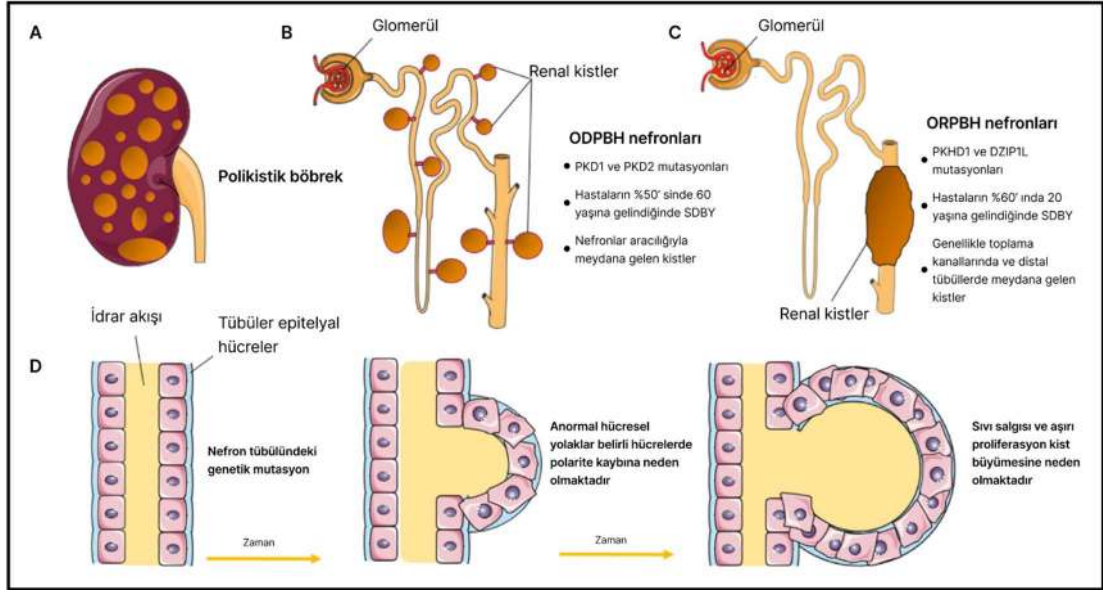
Şekil 1. PBH' da kist oluşumunun yaş ve böbrek fonksiyonlarına göre değerlendirmesi (Smith, 2018).

Yapılan kohort çalışmaları, genotipin SDBY hastalığının başlangıç yaşını tahmin edebildiğini, hastaların üç risk grubuna sınıflandırılabilirliğini göstermektedir. Buna göre; *PKD2* geninde mutasyonları olan hastalar en iyi görünüme, *PKD1* geninde truncating olmayan mutasyonları olanlar orta düzeyde bir ilerlemeye ve *PKD1* geninde truncating mutasyonları olan hastalar en kötü prognoza sahip olabilmektedir (Ong ve ark., 2015). Hastalar “Mayo Sınıflandırması” olarak adlandırılan araç ile sınıflara ayrılarak, atipik hastalar sınıflandırma dışı tutulabilmekte, hastalığı en hızlı ilerleyen hastalar belirlenebilmektedir (Bergmann, 2019). Mayo görüntüleme sınıflandırma aracı, TBV bazlı ortogonal boyutları, yaş, boy, cinsiyet, ırk ve serum kreatininini temel alarak böbrek fonksiyon kaybını tahmin etmek için prognostik bir model olarak kullanılmaktadır (Rosenberg ve ark., 2021). PBH' da Radyolojik Görüntüleme Çalışmaları Konsorsiyumu (CRISP), yüksek çözünürlüklü manyetik rezonans (MR) görüntüleme kullanarak hasta bireyleri kademeli olarak gözlemekte, böbrek ve kist hacimlerindeki değişikliğin kısa bir süre içinde tespit edilip edilemeyeceğini belirleyebilmekte ve hastalığın erken döneminde böbrek fonksiyonundaki düşüşle korele olup olmadıklarını saptayabilmektedir (Chapman ve ark., 2003). Genetik, klinik ve görüntüleme bilgilerini birleştiren bireysel bir risk skoru, hastalığın uzun vadeli sonuçları tahmin etmede, hızla ilerleyen hastalığı olan hastaların belirlenmesinde rehberlik edebilmektedir (Ong ve ark., 2015).

ORPBH' nın ortaya çıkışı ve prognozunda belirgen değişkenlikler bulunmaktadır. Erkekler ve kadınlar eşit derecede etkilenmektedir. Prenatal dönemde teşhis edilen formu, yenidoğan döneminde veya çocuklukta teşhis edilen formundan daha kötü semptomlar göstermektedir. Prenatal dönemde USG' de oligohidramniyos tespit edilenler, pulmoner hipoplazi açısından önemli risk altında olmakta ve yaşamın ilk yılında yaklaşık % 30' luk bir ölüm oranına sahip olmaktadır. Truncating varyantlara sahip bireylerin, missense varyantlara sahip bireylere göre daha kötü semptomları olabilmektedir. Yaşamın ilk ayından sonra hayatta kalan hastaların prognozu daha iyi olup, 10 yıllık hayatta kalma oranları % 82 olarak bildirilmektedir. Ancak bu hastalarda tipik olarak RRT gerekmede, sıklıkla hipertansiyon, hepatik fibrozis ve portal hipertansiyon gelişmektedir (SMFM ve Swanson, 2021).

1.6. Polikistik Böbrek Hastalığı Genetiği

Kalıtsal böbrek hastalıkları grubunda yer alan, tek gen germline mutasyonlarından kaynaklanan PBH' nın genetik kalıtımı ve klinik fenotipi değerlendirildiğinde, ODPBH ve ORPBH olarak iki gruba ayrılmaktadır (Wilson, 2004). Mutasyonları ODPBH ve ORPBH' na neden olan genlerin protein ürünleri, genellikle multimerik protein komplekslerinde bulunan, hücrelerde çeşitli bölgelerde etkileşime giren membrana bağlı proteinler olarak tanımlanmaktadır. Apikal hücre membranları, primer silyum üzerinde veya bitişiğinde, adherin bağlantıları, desmozomlar ve fokal adezyonlarda lokalize olabilen multimerik kistoprotein kompleksleri, normal tübüler büyüme ve farklılaşmada önemli rol oynayan bir dizi farklı sinyal iletim yollarıyla etkileşime girmektedir. Mekanizma ve patofizyolojisi araştırılmaya devam edilen PBH genleri mutasyonları anormal kistoprotein oluşumuna neden olmakta, kompleks sinyal olaylarının anormal entegrasyonu ile kistik epitel hücreleri meydana gelmektedir. Bu patojenik süreçler, tübüler hücre hiperplazisi, tübüler sıvı sekresyonu, tübüler ekstraselüler matriks (ECM) yapı ve/veya işlevinde anormallikler gibi, renal kist oluşumu ve progresif genişlemesine neden olan temel özelliklerden biri veya daha fazlasına katkıda bulunmaktadır (Şekil 2) (Dell ve ark., 2009; Wang ve ark., 2020).



Şekil 2. PBH' da böbrekteki değişimler. A) PBH' da böbrek parankiminde kist büyümesi. B) ODPBH' da kist oluşumu. C) ORPBH' da kist oluşumu. D) Böbrek tübüllerinde kistogenez (Wang ve ark., 2020).

1.6.1. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı

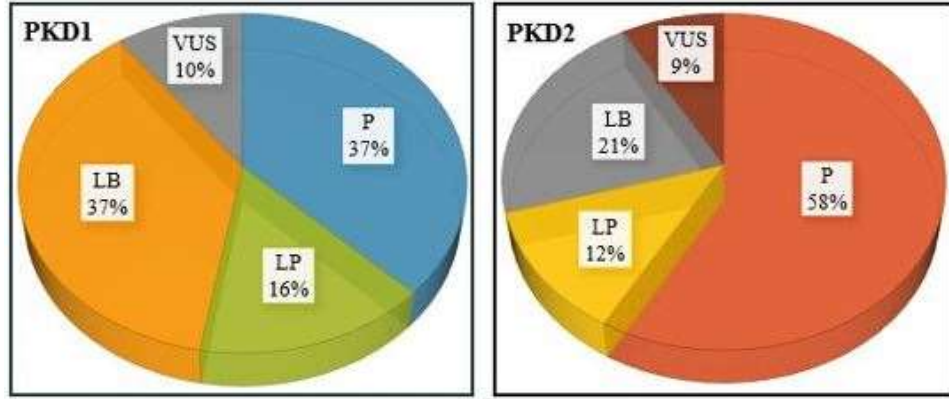
ODPBH (OMIM 173900)' nın iki formu bulunmaktadır. *PKD1* genindeki mutasyonlardan kaynaklanan ve vakaların ~ % 85-90' ını oluşturan Tip 1 formu, *PKD2* genindeki mutasyonlardan kaynaklanan ve vakaların ~ % 10-15' ini oluşturan Tip 2 formu olarak sınıflandırılmaktadır. Bu formlar benzer patolojik ve fizyolojik özelliklere sahiptir. Ancak Tip 2' de hastalık daha geç başlamakta, böbrek sağkalımı daha uzun olmakta ve Tip 1' e oranla daha az komplikasyon göstermektedir. Genetik olarak heterozigot olan ODPBH' de, hem *PKD1* hem de *PKD2* genlerinde mutasyon bulunan hastalar (transheterozigotlar), genlerden yalnızca birinde mutasyon olanlara göre klinik seyiri daha şiddetli olmaktadır (Wilson, 2004; Paul ve Vanden Heuvel, 2014). İleri yaştaki hastalarda *PKD2* geni mutasyonları, *PKD1* geni mutasyonlarına göre daha yaygındır. *PKD1* geni mutasyonlarında SDBY' ne ulaşma yaşı ~ 50-55 iken, *PKD2* geni mutasyonlarında SDBY' ne ulaşma yaşı ~ 75-80 olarak belirtilmektedir (Bhaskar ve ark., 2016). Mutasyon sınıfı ile böbrek hastalığının şiddeti arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde; protein truncating *PKD1* geni mutasyonları (frameshift, nonsense, canonical splice site mutasyonları ve büyük deletion' lar) en şiddetli hastalıkla, nontruncating *PKD1* geni mutasyonları (missense ve inframe

insertion/deletion' lar) orta şiddetli hastalıkla ilişkilendirilmektedir (Lanktree ve ark., 2021). Ayrıca *PKDI* geni 5' ucu mutasyonları, 3' ucu mutasyonlarına göre SDBY' ne daha erken ulaşmakta, intrakraniyal anevrizma prevalansı daha yüksek bulunmaktadır (Bastos ve Onuchic, 2011; Ghata ve Cowley, 2017).

Aynı ana etkiyi yaratabilecek germ hattı mutasyonuna sahip etkilenmiş akrabalar aile içinde değerlendirildiğinde, klinik açıdan önemli değişiklikler gösterebilmekte, bu durum modifiye edici güçlü bir etkinin olabileceğine işaret etmektedir (Lanktree ve ark., 2021). Fokal bir süreç olan böbrekte kist oluşumunda, hastalık lokusları ve değiştirici lokusların etkileri, aynı zamanda çevresel faktörler de bu sürece katılabilmektedir. Hastalık şiddetinin potansiyel modülatörü olan mozaizizm de aile içindeki fenotipik değişikliğe neden olabilmektedir. Böbrek fonksiyonu ve kistik yük açısından kardeşler ve monozigotik ikizler arasındaki karşılaştırmalı analiz, değiştirici genlerin böbrek hastalığının ilerlemesi üzerindeki etkisini desteklemektedir (Bastos ve Onuchic, 2011; Ghata ve Cowley, 2017). Renal kistik hastalıklarla ilişkili diğer genlerdeki varyantlar da hastalık oluşumuna katılabilmektedir. Bitişik genler olan *PKDI* ve tuberoskleroz hastalığıyla ilişkili Tuberous Sclerosis Complex 2 (*TSC2*) geninin bitişik deletion' u, tüberöskleroz hastalığının klinik belirtileriyle ilişkili erken başlangıçlı PBH' na yol açmaktadır (Bastos ve Onuchic, 2011). Ebeveynlerin genetik ve radyolojik incelemelerine rağmen vakaların yaklaşık % 5' i sporadik olup, ailede herhangi bir ODPBH öyküsü bulunmamakta, bu durum ODPBH' da yüksek bir spontan mutasyon oranının olduğunu göstermektedir (Ghata ve Cowley, 2017).

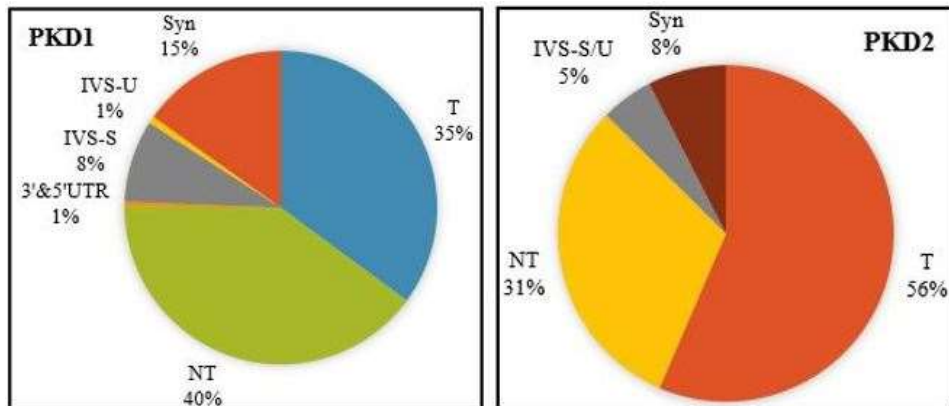
ODPBH için dünyadaki verileri içeren Mayo Clinic ODPBH Mutasyon Veri Tabanı' na göre; *PKDI* geni için 2322, *PKD2* geni için ise 278 varyant rapor edilmektedir. *PKDI* genine ait varyantlar klinik önemine göre değerlendirildiğinde, 867 varyant patojenik (P), 358 varyant muhtemel patojenik (LP), 862 varyant muhtemel benign (LB) ve 235 varyant ise klinik önemi bilinmeyen (VUS) olarak gruplanmaktadır. *PKD2* genine ait varyantlar klinik önemine göre değerlendirildiğinde, 162 varyant "P", 34 varyant "LP", 59 varyant "LB" ve 23 varyant ise "VUS" olarak gruplanmaktadır (Grafik 1) (<https://pkdb.mayo.edu/variants>).

Grafik 1. *PKD1* ve *PKD2* genleri varyantlarının klinik önemine göre değerlendirilmesi (<https://pkdb.mayo.edu/variants>).



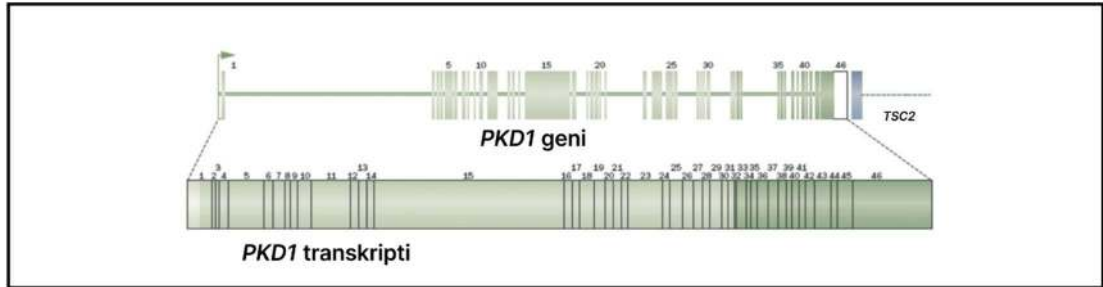
PKD1 genine ait varyantlar türlerine göre değerlendirildiğinde; 815 varyant truncating (deletion/insertion, large rearrangement, nonsense, splice) 929 varyant nontruncating (deletion/insertion, missense, splice), 6 varyant 3' Untranslated Region (UTR), 6 varyant 5' UTR, 197 varyant Intervening Sequence (IVS) Silent, 17 varyant IVS Unknown, 352 varyant Synonymous olarak gruplanmaktadır. *PKD2* genine ait varyantlar türlerine göre değerlendirildiğinde; 157 varyant truncating (deletion/insertion, large rearrangement, nonsense, splice) 86 varyant nontruncating (deletion/insertion, missense, splice), 13 varyant IVS Silent, 1 varyant IVS Unknown, 21 varyant Synonymous olarak gruplanmaktadır (Grafik 2) (<https://pkdb.mayo.edu/variants>).

Grafik 2. *PKD1* ve *PKD2* genleri varyantlarının türlerine göre değerlendirilmesi (<https://pkdb.mayo.edu/variants>).



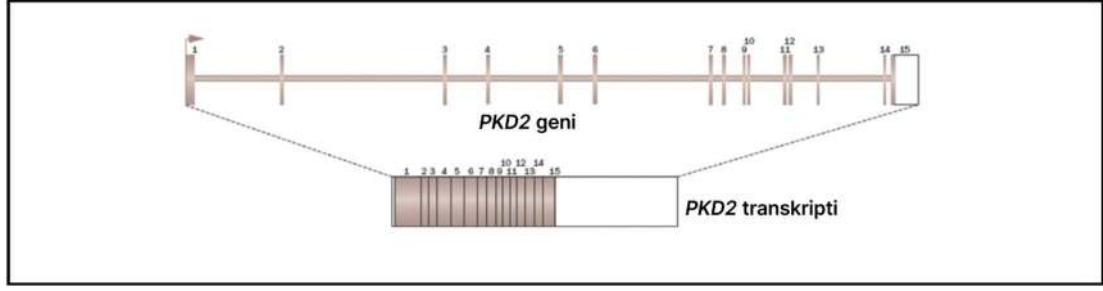
1.6.1.1. *PKD1* ve *PKD2* Genleri

Oldukça büyük bir gen olan *PKD1* (OMIM 601313) geni; 16p13.3 kromozom lokasyonunda haritalanmakta, 53 kilobaz (kb)'lık genomik DNA bölgesini kaplamakta, 46 ekzondan oluşmakta, 14,5 kb'lık transkripti kodlamaktadır (Şekil 3) (Torra Balcells ve Ars Criach, 2011; Sweeney ve ark., 2015). Kromozom 16 üzerindeki *PKD1* geninin 5' ucunun, ekzon 1 ile 33 arasındaki bölgesi, ~ 15 Megabayt (Mb) proksimalinde altı kez kopyalanmaktadır. Bu altı psödojenin (P1-P6) ekzonik dizilimde neredeyse % 100 olan yüksek sekans homolojisi, genetik analizini zorlaştırmaktadır (Sweeney ve ark., 2015). Aynı zamanda çok sayıda Cytosine-phosphate-Guanine (CpG) dinükleotidi ile Guanine (G) Cytosine (C) (GC) açısından oldukça zengin olması, intron 21' de 2,5 kb'lık bir polipirimidin yolu içermesi özellikleri de genomik yapısının değerlendirmesini zorlaştıran nedenler arasında bulunmaktadır (Cordido ve ark., 2017). En uzun açık okuma çerçeve (ORF) transkriptine sahip *PKD1* geni, 4302 amino asit (aa)'den oluşan ve 460 kiloDalton (kDa)'luk moleküler kütleyle sahip olan PC1' i kodlamaktadır (Sweeney ve ark., 2015; Bergmann, 2017).



Şekil 3. *PKD1* geni ve transkriptinin yapısı (Torra Balcells ve Ars Criach, 2011).

Daha küçük bir gen olan *PKD2* (OMIM 173910) geni, 4q21–23 kromozom lokasyonunda haritalanmakta, 15 ekzondan oluşmakta ve 5,4 kb'lık transkripti kodlamaktadır (Şekil 4) (Torra Balcells ve Ars Criach, 2011; Sweeney ve ark., 2015; Veeramuthumari ve Isabel, 2018). *PKD2* geni, 968 aa'den oluşan ve 110 kDa'luk moleküler kütleyle sahip olan PC2'yi kodlamaktadır (Wilson, 2004; Sweeney ve ark., 2015).



Şekil 4. *PKD2* geni ve transkriptinin yapısı (Torra Balcells ve Ars Criach, 2011).

1.6.1.2. Polycystin 1 ve Polycystin 2 Proteinlerinin Yapısı ve Fonksiyonları

Protein kanallarının bir alt ailesini oluşturan polikistinler, intrasellüler kalsiyum (Ca^{2+}) sinyalini düzenlemekte, böbrek tübüler epiteli, hepatik safra kanalları ve pankreas kanalları dahil olmak üzere birçok dokuda eksprese edilmektedir (Chebib ve Torres, 2016).

PC1, büyük bir ekstrasellüler amino (N) terminaline (NT), ~ 11 membranlık transmembran (TM) alanı ve kısa bir sitoplazmik karboksi (C) terminaline (CT) sahip reseptör benzeri proteindir (Kim ve Park, 2016; Streets ve Ong, 2020). PC1, polarize epitel hücrelerinde silyum, plazma zarı ve adhezyon kompleksinde lokalize olmaktadır (Kim ve Park, 2016). Oldukça modüler bir yapıya sahip 3000 aa' lik ekstrasellüler NT; hücre tanıma, hücre-hücre ve hücre-matriks adezyonu gibi birden fazla işlevi yerine getirme yeteneği olan alanlar içermektedir (Streets ve Ong, 2020). Bu alanlar; sistein açısından zengin alanlarla çevrili N-kanadı, C-kanadı ve lösin zengin tekrar (LRR) alanı, duvar gerilimine duyarlı bileşen (WSC) alanı, C tipi lektin (CTL) alanı, düşük yoğunluklu lipoprotein-A (LDL-A) alanı, on altı immunoglobulin (Ig) benzeri PKD tekrar alanı, deniz keşanesi spermine homolog yumurta jeli protein reseptör (REJ) alanı ve G proteini bağlı reseptör (GPCR) - otoproteoliz indükleyici (GAIN) alanı olarak adlandırılmaktadır (Şekil 5) (Chebib ve Torres, 2016; Hardy ve Tsiokas, 2020).

GAIN düzenleme alanı, 320 kDa N-terminal ürünü (NTP) ve kovalent olarak bağlı olmayan 140 kDa C-terminali ürünü (CTP) oluşturmak için PC1' in cis-otoproteolizine aracılık eden G protein bağlı reseptör proteoliz bölgesi (GPS) motiflerini içermektedir (Ong ve Harris, 2015; Streets ve Ong, 2020).

PC1' in % 30' unu oluşturan ekstrasellüler bölge olan PKD alanı, diğer 15 alandan bir CTL alanıyla ayrılmaktadır. PKD alanı, fibronektin gibi yapısal ve mekanik rolü olan proteinleri anımsatmakta ve çok hücreli yapıların oluşumuna aracılık edebilmektedir. PKD alanlarının katlanması ve açılması yoluyla oldukça genişletilebilir olan PC1 ekstrasellüler alanının, PKD alanlarının trans-homofilik etkileşimleri ve E-kadherin ile cis-heterofilik etkileşimler yoluyla, hücre yapışmasına ve hücre birleşimi oluşumuna aracılık etmede fonksiyonel bir rolü olduğu çalışmalar ile gösterilmektedir (Ong ve Harris, 2015).

PC1, hücresel membrana on bir TM alanı ile sabitlenmekte, intrasitoplazmatik kısımlarda polycystin-1 lipoxigenase alpha-toxin (PLAT) alanı ve C-terminal kuyruğu (CTT) bulunmaktadır. PLAT alanı, PC1 benzeri proteinlerin tanımlayıcı alanı olarak kabul edilmekte ve 1000' den fazla farklı proteinde tanımlanmaktadır (Ong ve Harris, 2015). İlk intrasellüler döngüde yer alan bu alan, PC1' in intrasellüler sinyalleşmesini, trafiğini ve endositozunu düzenleyen bir protein iskelesi görevi görmektedir, protein-protein ve protein-lipid bağlanmasında rol oynamaktadır (Streets ve Ong, 2020; Hardy ve Tsiokas, 2020). Düşük protein seviyeleri nedeniyle doku seviyesindeki ekspresyonun belirlenmesi zor olmasına rağmen, PC1 muhtemelen çoğu nefron segmentinde eksprese edilmektedir. Subsellüler seviyede, PC' lerin böbrek epitel hücrelerinin birkaç subsellüler bölmesinde, özellikle de primer sillerde, yan hücre-hücre bağlantılarında ve endoplazmik retikulum (ER)' da eksprese edildiği bildirilmektedir (Lee ve Somlo, 2014).

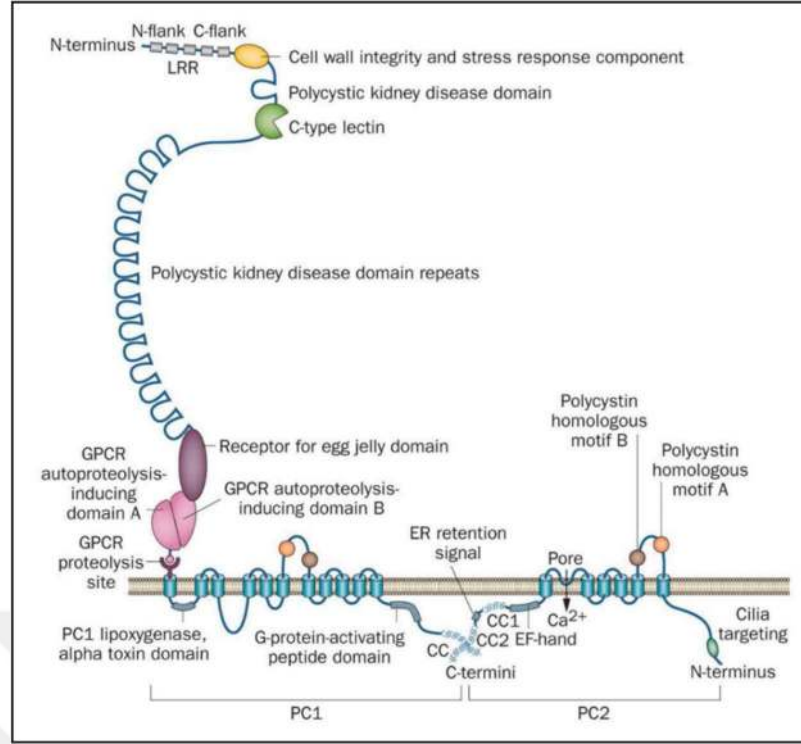
PC1' in en kapsamlı çalışılan bölgesi olan, ~ 200 aa içeren CTT, PC1 ile PC2 arasındaki etkileşime aracılık eden sarmal-sarmal bölge dahil olmak üzere birçok anahtar motifi içermektedir. Bunlar, PC2' ye ve bir G-proteinine bağlanmaya aracılık eden sarmal-sarmal alanı (4220-4251 aa) ve heterotrimerik G proteinleri için aktivasyon dizisi (4111–4184 aa) gibi çeşitli fonksiyonel motiflerden oluşmaktadır. In vitro fosforile edilebilmekte, PC1 ve PC2 fosforilasyonunu düzenleyen protein fosfatazları bağlayabilmekte, diğer anahtar sinyal proteinlerini veya rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR), wingless/integrated (Wnt), janus kinase/sinyal iletilici ve transkripsiyon aktivatörü (JAK/STAT) gibi efektörleri benzer şekilde düzenleyebilmektedir (Ong ve Harris, 2015; Streets ve Ong, 2020).

Boyutunun bir sonucu olarak, *PKD1* geninin karakterizasyonunun son derece zorlu olduğu çalışmalar ile gösterilmektedir. TM bölgeleri, PLAT alanı ve CTT için

yapısal bilgi sağlanmış olmasına rağmen, ekstraselüler NTP hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Bu bölgedeki çeşitli alan fonksiyonları biyokimyasal olarak karakterize edilmiş olmasına rağmen çok ayrıntı bulunmamaktadır. *PKD1* geninin yapısal organizasyonunun bütünüyle bilinmesi, bu proteinin çok işlevliliğini anlamak için önemli olmaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda; ilk PKD tekrarının ~ 275-353 aa' lik yapısının, CTL alanının ~ 405-534 aa' lik üç boyutlu yapısının, karbonhidrat bağlanma bölgesinin ilmek bölgesinin yüzeyinde yer aldığı ve daha az spesifik birkaç ikincil alt bölge ile birlikte bir birincil bağlanma bölgesinden oluştuğu, REJ alanı ve PKD tekrar modülünün yapıları hakkında bilgilerin ortaya konduğu araştırmalarda yer almaktadır. Çalışmalar ile yapıların muhtemelen fonksiyonuna dair yeni bilgiler elde edilerek, *PKD1* genindeki mutasyonların etkilerinin daha detaylı olarak araştırılabileceği bildirilmektedir (Hardy ve Tsiokas, 2020).

İntegral membran glikoproteini olan PC2; intrasitoplazmik NT ve CT arasında lokalize olmuş altı TM alanı içermektedir. Bu alan PC1' in son altı TM alanına homoloji göstermektedir. Hem PC1, hem de PC2, geçici reseptör potansiyeli (TRP) seçici olmayan, Ca^{2+} geçirgen katyon kanalı ailesinin üyeleridir. PC2' nin NT' i, bir dimerizasyon alanı ve silyum hedefleme motifi içermektedir. CTT ise, bir LoopHelix (EF)-hand Ca^{2+} bağlama motifi ve protein-protein etkileşimlerinden sorumlu bir sarmal-bobin alanı içermektedir ((Bastos ve Onuchis, 2011; Saigusa ve Bell, 2015). PC2, böbrekte glomerüller hariç tüm nefron segmentlerinde bulunmaktadır (Şekil 5) (Lee ve Somlo, 2014; Chebib ve Torres, 2016).

Transient receptor potential polycystin-2 (TRPP2) olarak da adlandırılan PC2 ve PC1 (TRPP1), sarmal-bobin alanlarının ve C-termininin aracılığıyla fiziksel olarak etkileşime girmektedir. PC2, Ca^{2+} a geçirgen, seçici olmayan bir katyon kanalıdır ve aktivitesi PC1 tarafından düzenlenmektedir. Bu süreç polikistin sinyal kompleksini oluşturmaktadır. Dolayısıyla bu fiziksel etkileşimin intrasellüler Ca^{2+} homeostazında kilit bir rol oynadığı (Bastos ve Onuchis, 2011), PC1' in, PC2 Ca^{2+} kanalının aktivitesini koordine eden primer sillerde bir mekanosensör veya kemosensör olarak işlev gördüğü düşünülmektedir (Lee ve Somlo, 2014). 2018 yılında kriyo-elektron mikroskobu ile elde edilen verilerde, PC1/PC2 kompleksinin; bir PC1 ve üç PC2 molekülünden oluştuğu görülmektedir (Reiterová ve Tesař, 2022).



Şekil 5. PC1 ve PC2 proteinlerinin yapıları (Chebib ve Torres, 2016).

1.6.1.3. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Mekanizma ve Patofizyolojisi

PC1 ve PC2, western blotlama ile analiz edildiğinde organ ve hücre tipi seviyesinde büyük ölçüde ifade edilmekte olduğu, fakat PC1 ifadesinin böbrek gelişimi sırasında yetişkinliğe göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Yapılan farklı çalışmalara göre; PC1 plazma zarında lokalize olmakta, desmozomlar aracılığıyla hücre-hücre etkileşimlerine katılmakta, ekstrasellüler veziküller üzerindeki hücrelerden salgılanmaktadır. Salgılanan PC1, primer sillerdeki gibi aşağı yöndeki hedeflere bağlanabilmekte ve ürokrin sinyallemesine aracılık edebilmektedir. PC1 aynı zamanda, apikal membran lokalizasyonu sekresyonun öncüsü olabilmekte veya bu lokasyonda bir reseptör görevi görebilmektedir. PC2 lokalizasyonu ER' da gibi görünse de, bir plazma zarı konumu da önerilmektedir. PC1 ve PC2, bir kompleks oluşturmak üzere CTT aracılığıyla etkileşime girmekte, PKD fenotipiyle bağlantılı bu kompleksin muhtemel yerinin primer silyumda olduğu çalışmalar ile gösterilmektedir (Hu ve Harris, 2020).

PC1 ve PC2' nin primer silyumu çevreleyen zarda eksprese edildiği ve diğer PKD fare modellerinde mutasyona uğramış genlerin siliyer proteinleri kodladığı ile ilgili yapılan araştırmalar, PBH' nın siller ile ilişkili bir hastalık yani siliyopati olduğu teorisini desteklemektedir (Hu ve Harris, 2020). Hücrenin apikal tarafından dış ortamına doğru uzanan anten benzeri bir yapı olan primer silyum, aksonem adı verilen tübülün bazlı bir çekirdek içermekte ve plazma membranı ile devam eden siliyer membran ile kaplı olmaktadır. Primer silyumda lokalize olan çok sayıda sinyal molekülü dış uyarıları algılamakta, Sonic Hedgehog (shh), Wnt ve protein kinase A (PKA) sinyali gibi çeşitli hücresel sinyallere dönüştürmekte ve hücre gövdesine iletmekte, bu iletim hemen hemen tüm organ sistemlerinin gelişimi ve homeostazisi için gerekli bir süreç olmaktadır (Hu ve Harris, 2020; Ma, 2021). Primer silyum, böbrek epitel hücrelerinde çözünen madde değişimi, hücresel sinyal iletimi ve idrar akışının mekanik sensörlüğünde rol oynamaktadır (Rodat-Despoix ve Delmas, 2009). Çoğu belirlenmiş siliyopati proteini, siliyer hücreler arası taşınma ile ilişkili olmakta ve sıkça görülen kistik böbrek fenotipinin nedeni polikistin kompleksinin yanlış yönlendirilmesi ve azalmış sil seviyesi ile ilgili bulunmaktadır (Hu ve Harris, 2020).

ODPBH' da, hastalık doku seviyesinde resesif olarak görülebilmekte ve kistogenezin başlatılması için germ hattı mutasyonuna ek olarak ikinci bir somatik mutasyon gerektirmekte olduğu düşünülmekte, kist oluşumunu açıklamak için “ikinci vuruş” hipotezi öne sürülmüş, fokal kistogenezin genetik mekanizması aydınlatılmaya çalışılmıştır. Bu hipoteze göre, bir ebeveynden yalnızca bir mutant alel kalıtılmakta ve ilgili geni hücresel düzeyde resesif hale getiren somatik inaktivasyon için *PKD1* geni veya *PKD2* geninin normal kopyasına ikinci bir vuruş gerekmekte, böylece kist oluşumu başlamaktadır. Bu hipotez, kistlerin yaşam boyunca devam eden gelişimi ile desteklenmektedir (Reed-Gitomer, 2014; Ma, 2021). Tanımlanan bir diğer mekanizma olan “eşik modeli” veya “dozaj modeli” ne göre; kist başlangıcı ve kistik genişleme PKD gen dozajına bağlı olmakta ve fonksiyonel PC seviyeleri kist oluşum eşiğinin altına düştüğünde başlamaktadır. Bu eşikteki kusurlar, germ hattı mutasyonunun doğası (“ilk vuruş”), somatik mutasyonlar (“ikinci vuruş”), değiştirici genler, böbrek hasarı ve iltihaplanma gibi çevresel faktörler gibi bir veya daha fazla faktörün birleşiminden kaynaklanabilmektedir (Cordido ve ark., 2017).

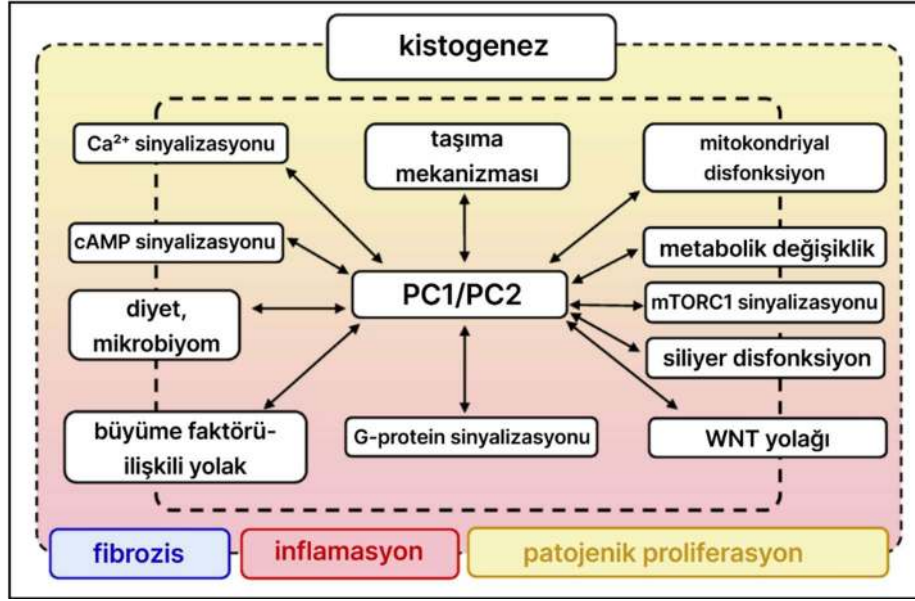
PKD1 geni kodlama dizisinin uzunluğu *PKD2* genine göre 4 kat daha fazla olduğundan, somatik hücrelerde *PKD1* geni vuruşunun kümülatif görülme sıklığı

PKD2 genine göre çok daha yüksek olmaktadır. Bu nedenle, *PKD1* mutant böbrek, sabit bir süre içinde, *PKD2* mutantının biriktirdiğinden daha fazla somatik mutasyon biriktirmektedir. *PKD1* geni mutasyonu olan hastalarda, *PKD2* geni mutasyonu olan hastalardan daha erken aşamada daha fazla kist üretilmekte, çok daha erken SDBY' ne ulaşabilmekte ve daha şiddetli PBH gelişebilmektedir (Ma, 2021).

Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon ve heterozigotluk analizlerinde, bireysel ODPBH kist hücrelerinde çoklu sitogenetik sapmalar bulunmaktadır. Başka bir çalışmada, ODPBH' na sahip olan hastalardan izole edilen periferik kan lenfosit deoksiribonükleik asit (DNA)' deki potansiyel genomik kararsızlığı gösterilmektedir. Kist gelişiminde, *PKD1* geni veya *PKD2* geninin artan veya azalmış ekspresyonu ile ilişkili olması ya da olmaması dışında, tek başına gen dozajının yeterli olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Hipomorfik alellere sahip ailelerin analizleri de gen dozajının fenotip gelişimi üzerindeki etkisini desteklemektedir (Reed-Gitomer, 2014).

ODPBH' nın tipik belirtisi olan böbrek kistleri, nefronların yaklaşık % 1 ila % 3' ünde oluşmaktadır. Kist gelişimi ve büyümesi çok sayıda hücresel değişikliği içermekte, polikistinlerin ekspresyonunda meydana gelen değişiklikler, hücre proliferasyonu ve sıvı sekresyonuna bağlı olarak intrasellüler sinyal yollarının zarar görmesine neden olmaktadır (Reiterová ve Tesař, 2022).

Son derece karmaşık bir patofizyolojisi olan PBH, birbiriyle bağlantılı çok sayıda modalite ve moleküler mekanizmayı içermektedir. *PKD1* geni ve *PKD2* genindeki mutasyonlar, birbirine bağlı çeşitli sinyal yollarının anormal işlevselliğine yol açmakta ve bu da kistogeneze eşlik eden anormal proliferasyon, fibroz ve inflamasyonla sonuçlanabilmektedir (Şekil 6) (Vasileva ve ark., 2021).



Şekil 6. ODPBH’ da kist oluşumunda rol oynadığı düşünülen birbirine bağlı çeşitli patolojik mekanizmalar (Vasileva ve ark., 2021).

Siklik Adenosin Monofosfat (cAMP) Yolağı

Kist iç yüzeyini oluşturan tabaka hücrelerinin tipik özelliklerinden biri yüksek cAMP seviyeleri olmaktadır. ECM’ in hücre proliferasyonunu ve kist büyümesine neden olan sıvı sekresyonunu arttırmaktadır. cAMP, PKA’ nın uyarılması, kistik hücrelerin çoğalmasına ve büyümesine yol açan rat sarcoma (Ras)/rapidly accelerated fibrosarcoma (Raf)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) yolunun aktivasyonu ile kistik hücrelerin büyümesini uyarmaktadır (Sweeney ve Avner, 2014; Reiterová ve Tesař, 2022). Defektli bir PC1/PC2 kalsiyum kanalı nedeniyle düşük intrasellüler Ca^{2+} seviyesi ve Beta (β)-Raf’ ın cellular sarcoma (cSrc)’ ye bağımlı fosforilasyonu, hücrenin Raf-1’ i atlamasına ve hücre proliferasyonunu uyarmak için ERK fosforilasyonunu artırmasına izin vermektedir. İnflamatuar hücrelerin bolluğu ve anormal hücre-hücre bağlantıları kistik doku için tipik olmaktadır. Aktif bir mitogen-activated protein kinase (MAPK) yolağına sahip hücrede artan cAMP, hücreyi emici bir hücreden salgılayıcı bir hücreye dönüştürmekte ve böylece ODPBH’ da ilerleyici kist büyümesi gerçekleşmektedir (Torres ve Harris, 2014; Patil ve ark., 2019; Reiterová ve Tesař, 2022).

TSC- mTOR Yolağı

PKD1 ve *TSC2* genleri 16. kromozom üzerinde hemen yan yana yer almaktadır. *PC1*, *TSC2* geninin plazma zarında tutulmasına yol açarak, fonksiyonel komplekste *TSC1* genine bağlı kalmasını sağlamaktadır. *TSC2* geni, *PC1*' in plazma zarında lokalizasyonu için de gerekli olmaktadır. *TSC1* ve *TSC2* geni proteinlerinden oluşan TSC kompleksi, guanosine triphosphatase (GTPaz) aktive edici bir protein olarak görev yaptığından mTOR kinazın negatif düzenleyicisi olarak rol oynamaktadır. Aktive edilmiş mTOR kompleksi, hücre büyümesini ve çoğalmasının yanı sıra aktin hücre iskeletini ve apoptozu da düzenlemektedir. *PC1*' in CTT' u, doğrudan TSC' nin protein ürünü olan tuberin ile etkileşime girmekte, tuberini plazma zarında tutmaktadır. Böylece tuberini, Protein Kinase B (Akt)' nin fosforilasyonundan korumakta, mTOR yolunu inhibe etmesini engellemektedir. Dolayısıyla işlevsel bir PC yokluğunda, birçok ODPBH vakasında mTOR yolağı etkinleşmekte, kistleri kaplayan epitelyal hücrelerde mTOR aktivitesinin arttığı rapor edilmektedir (Ibraghimov-Beskrovnaya ve Natoli, 2011; Harris ve Torres, 2014; Malekshahabi ve ark., 2018; Reiterová ve Tesař, 2022).

Fosfoinozitol 3-Kinaz (PI3K)/ Akt Yolağı

PC2' nin CT' i, ER üzerindeki inositol 1,4,5-trisphosphate receptor (IP3R) ile etkileşime girmekte ve IP3' e bağlı Ca^{2+} salınımını uzatabilmekte, *PC1-PC2-IP3R* arasındaki etkileşimi zayıflattığı için Ca^{2+} salınımını engelleyebilmektedir. *PC1* ekspresyonu olan hücrede fosfatidilinositol-4,5-bisfosfat 3-kinaz (PI3K)/Akt yolu aktive olmakta, plazma zarında bulunan aktive edilmiş reseptörler fosfatidilinositol 3,4-bis-fosfat (PIP2)' ın fosfatidilinositol-3,4,5-tris-fosfat (PIP3)' a dönüşümünü tetikleyerek PI3K' yi doğrudan uyarmaktadır. Akt, plazma zarında PIP3' e bağlanarak 3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1 (PDK1) ' in fosforilasyonu ile aktive olmakta, apoptozu, büyümeyi, proliferasyonu, metabolizmayı, anjiyogenezi, hayatta kalmayı, protein sentezini ve transkripsiyonu etkileyebilmektedir. PI3K/Akt yolağının aktivasyonu intrasellüler Ca^{2+} düzeyinde azalmaya neden olabilmektedir. *PC2* daha sonra plazma membranına alınmakta, ve burada Ca^{2+} kanalı olarak görev yapan *PC1* ile kompleks oluşturmaktadır. *PC1*, PI3K aktivasyonu ile apoptoza karşı direnci indüklemektedir (Margaria ve ark., 2020; Reiterová ve Tesař, 2022).

Janus Kinase (JAK)/ Sinyal İletici ve Transkripsiyon Aktivatörü (STAT) Yolağı

Hem PC1 hem de PC2, JAK-STAT yolağını modüle etmektedir. PC1' in bu yolağı düzenlediğı ikili bir mekanizma bulunmaktadır. PC1, STAT proteinlerini (STAT1 ve STAT 3) fosforile eden JAK2 kinazı bağlamakta ve aktive etmektedir. Fosforile edilmiş STAT1, daha yüksek gen ekspresyonuyla ilişkili p21 gen promotörüne bağlanmak için nukleusa kaymakta, artan p21 seviyeleri hücre döngüsünün G0 fazında durmakta ve hücrelerin çoğalmasını önlemektedir. Bu aktivasyonun kofaktörü olarak PC2 gerekmektedir. PC1 aynı zamanda STAT6 proteinini de aktive edilebilmekte, CT kısmı nukleusa kaymakta ve STAT6' ya bağlı transkripsiyon aktive olmaktadır. Hayvan modellerinde yüksek oranda aktive edilmiş STAT6' ya sahip kist iç yüzeyini oluşturan tabaka hücreleri tarif edilmektedir. PC1 JAK-STAT sinyalini aniden kesmekte ve böbrek epitel hücrelerinin hücrel çoğalmasına yol açmaktadır (Saini ve ark., 2020; Reiterová ve Tesař, 2022).

G-Protein Sinyal Yolağı

PC1' in sitozolik alanı, farklılaşma, çoğalma ve apoptoz gibi hücrel olaylarda yer alan transkripsiyon faktörü activator protein-1 (AP-1)' i aktive etmektedir. PC1' in CT ise heterotrimerik G-proteinlerini aktive etmekte, aktif G α alt birimleri de, AP-1 transkripsiyon faktörünü fosforile eden c-Jun N-terminal kinase (JNK)' ı aktive etmektedir. JNK/AP-1 aktivasyonu protein kinase C (PKC) tarafından desteklenmektedir. AP-1 ve nuclear factor of activated T cells (NFAT) transkripsiyon faktörleri, bitişik NFAT ve AP-1 bağlanma bölgelerini içeren kompozit DNA elemanları ile çeşitli genlerin ekspresyonunu sinerjistik olarak düzenlemektedir. AP-1' e bağımlı transkripsiyon, PC2-PC1 etkileşimi ile tetiklenmektedir. Kalsinörin/NFAT sinyal yolu, hücre gelişimini ve farklı hücre tiplerinin adaptasyonunu düzenlemektedir (Hama ve Park, 2016; Parnell, 2018; Reiterová ve Tesař, 2022). PC1, fosfolipaz C' nin (PLC) G α ' ya bağımlı aktivasyonunu ve ER' dan Ca²⁺ salınmasına yol açan trimerik G-proteinini aktive etmektedir. Artan Ca²⁺ konsantrasyonu, kalsinörinin aktivasyonuna yol açmakta, defosforile NFAT çekirdeğe girebilmekte ve hedef genlerin transkripsiyonunu etkileyebilmektedir (Sussman ve ark., 2020; Reiterová ve Tesař, 2022).

Wnt Sinyal Yolağı

Proliferasyon, migrasyon ve polarite dahil olmak üzere bir dizi hücresel süreci düzenleyerek organ homeostazisine katkıda bulunan Wnt sinyal yolağı, kanonik ve nonkanonik olarak sınıflandırılmaktadır. Kanonik sınıf β -katenin' in aktivasyonunu ve nükleer translokasyonunu içermekte, nonkanonik sınıf ise β -katenin' e bağımlı olan ve Wnt/ Integrated-1 planar cell polarity (PCP) yolunu içermektedir. Wnt böbrek morfogenezinde, nefrogenez için gerekli olan mezenkimden epitelyal geçişe düzenleme yapmaktadır (Formica, 2020). Wnt sinyal kaskadının ektopik aktivasyonu PBH ile ilişkili olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, polikistinlerin Wnt/ β -katenin sinyalini modüle etme kapasitesine sahip olduğu ve tübüllerdeki ektopik WNT/ β -katenin sinyalinin kist oluşumunu indüklemek için yeterli olduğu ortaya konmaktadır (Benzing ve ark, 2007; Wuebben ve Schmidt-Ott, 2011). Kanonik Wnt yolağının aktivasyonu durumunda β -katenin bozulması önlenmekte, β -katenin seviyeleri T cell factor (TCF) ile birlikte yükselmekte ve Wnt hedef genlerinin transkripsiyonunu desteklemektedir. PC1' in CT kısmı, β -katenin ve TCF proteini arasındaki etkileşimi inhibe etmekte, ODPBH' nın kistik dokusunda kanonik Wnt yolu aktive edilmektedir (Malik ve ark., 2020; Reiterová ve Tesař, 2022). Erken böbrek gelişimi için kanonik Wnt sinyali gerekli gibi görünse de, sürekli β -katenin sinyali daha sonraki gelişim aşamalarında kist oluşumunu tetiklemektedir (Benzing ve ark, 2007). Nonkanonik Wnt yolağının aktivasyonu intrasellüler Ca^{2+} un artmasına neden olmaktadır. Bu yolak, hücre yüzeyinde bulunan ve hücre sinyal iletimi ile ilişkili olan bir grup protein reseptörü olan Frizzled reseptörünün Wnt ligandları tarafından aktivasyonu ve fosfolipaz C' nin G proteinine bağımlı aktivasyonu ile başlamaktadır. Wnt, PC1' in ekstrasellüler bölgesine bağlanabilmekte, böylece hücreye PC2' ye bağımlı Ca^{2+} girişi gerçekleşmektedir (Li, 2018; Reiterová ve Tesař, 2022).

PC1 ve PC2 fonksiyonel olarak önerilen, hücre büyümesi ve farklılaşmasında önemli rol oynayan çeşitli hücresel sinyal yolaklarının up-regülasyonu (Şekil 7 mavi işaretli kutucuklar) ve down-regülasyonunda (Şekil 7 sarı işaretli kutucuklar) yer almaktadır. Tumor necrosis factor (TNF) antagonisti (ant), triploide, prostaglandin E2 (EP_2) reseptör ant, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) inhibitörü (inh), tyrosine kinase (TK) inh, Raf inh, cyclin-dependent kinase (CDK) inh, mTOR inh, calcium-activated potassium channel (Kca) 3.1 inh, MEK inh,

proteinlerinin işlevi ve hastalığın moleküler mekanizması halen tam olarak anlaşılamamaktadır (Cordido ve ark., 2021).

PKHD1 geninde homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlar bulunmakta, *PKHD1* geni ekzon 3' deki missense "c. 107 C>T; p.Thr36Me (T36M)" mutasyonu, en yaygın mutasyon olarak açıklanmakta ve mutasyona uğramış allellerin % 15-20' sinden fazlasını oluşturmaktadır (Bergmann, 2018; Cordido ve ark., 2021). Vakaların çoğu ailesel geçişli olmakta, % 2 ila % 5' inin ise *de novo* mutasyonlardan oluştuğu rapor edilmektedir (Cordido ve ark., 2021). Bireylerin *PKHD1* genindeki mutasyonları ile semptomları arasındaki ilişkinin belirlenmesi, çoğu mutasyonun düşük frekansı ve kalıtımın resesif doğası nedeniyle karmaşık olmaktadır (Goggolidou ve Richards, 2022). Sessiz ekzonik değişiklikler ve intronik sekans varyasyonları *PKHD1* geninin splicing sürecini etkileyebilmesi, mutasyonların noncoding bölgelerde tespit edilememesi, *PKHD1* geni genomik yeniden düzenlemelere de duyarlı olabilmesi nedenleriyle, mutasyon taraması yapılan ailelerin % 95' inden fazlasında bir mutasyon saptanabilmektedir (Bergmann, 2018). Fonksiyon kaybı mekanizmasıyla ilişkili truncating, missense, ve intronik/splice mutasyonlarının neden olduğu çok sayıda patojenik varyanta sahip *PKHD1* geninde, bileşik heterozigot mutasyonlar ve çoklu alellerin yüksek görülme sıklığı, fenotip/genotip korelasyonunun kurulmasını zorlaştırmakta, mutasyonun spesifik bölgesi yerine mutasyonun tipine göre sınıflandırma yapılmaktadır. Tipik olarak en az iki truncating mutasyona sahip hastalar ciddi şekilde etkilenecek şiddetli fenotip ile perinatal/neonatal mortalite göstermekte, bir veya iki missense mutasyona sahip hastalar daha az etkilenecek orta derece fenotip ile yenidoğan döneminde hayatta kalabilmektedir (Bergmann, 2018; Cordido ve ark., 2021). Önerilen ilk ekzon tarama algoritmasında; ilk 9 ekzon fragmanın tarandığı ve çalışma grubundaki tüm mutasyonların % 50' sinin tespit edilebildiği, ilk 27 ekzon tarandığında ise tespit verimliliğinin tahminen % 80' e kadar genişleyebildiği belirtilmektedir (Bergmann ve ark., 2005; Goggolidou ve Richards, 2022). *PKHD1* genindeki mutasyonların konumu ile hastalığın şiddeti arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda; FC' de 700-2000 aa bölgesi içindeki mutasyonların, FC' nin diğer bölgelerindeki mutasyonlara kıyasla daha hafif bir böbrek fenotipine neden olduğu, FC' nin 2600-4074 aa' leri civarında mutasyona sahip bireylerin daha belirgin bir karaciğer fenotipi geliştirebildiği, ancak

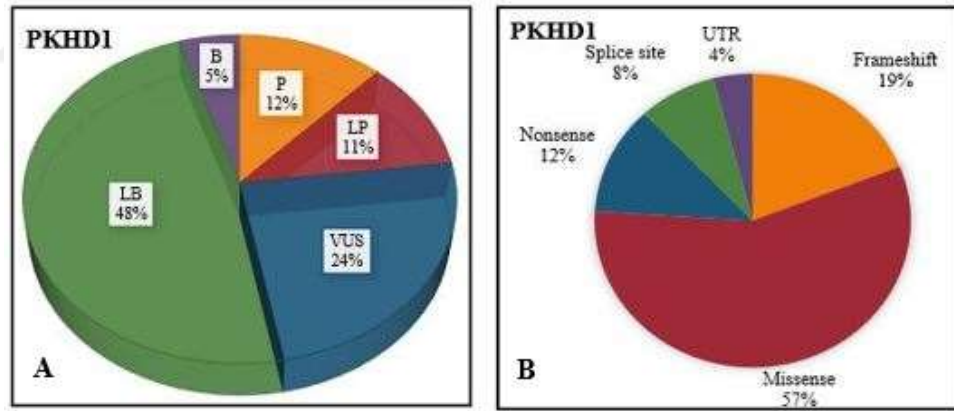
bu ilişkileri doğrulamak için ek araştırmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir (Goggolidou ve Richards, 2022).

ORPBH için, Clinvar Miner veri tabanında *PKHD1* geninde rapor edilen varyantlar klinik önemine göre değerlendirildiğinde; % 12’ si “P”, % 11’ i “LP”, % 24’ ü “VUS”, % 48’ i “LB”, % 5’ i “B” olarak gruplanmaktadır (Grafik3A) (<https://clinvarminer.genetics.utah.edu/variants-by-gene/PKHD1>).

PKHD1 genine ait varyantlar türlerine göre değerlendirildiğinde; % 19’ u Frameshift, % 57’ si Missense, % 12’ si Nonsense, % 8’ i Splice site, % 4’ ü UTR gruplanmaktadır (Grafik3B).(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=pkhd1%5Bgene%5D&redir=gene>).

Grafik 3. *PKHD1* geni varyantlarının klinik önemine (A) ve türlerine göre (B) değerlendirilmesi.

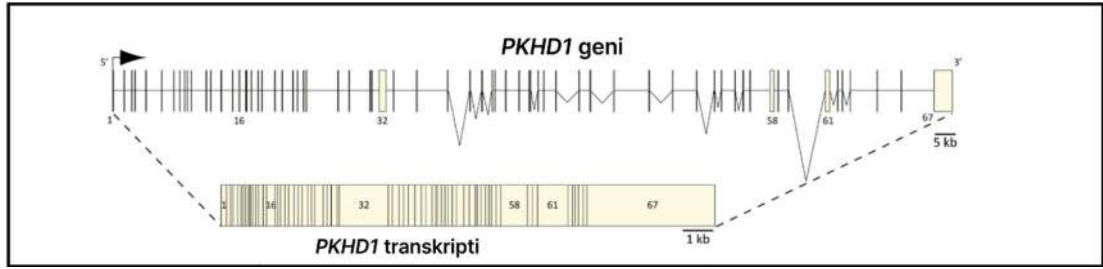
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=pkhd1%5Bgene%5D&redir=gene>).



1.6.2.1. *PKHD1* Geni

İnsan genomundaki en büyük hastalık genleri arasında yer alan *PKHD1* (OMIM 606702) geni, 6p12 kromozom lokasyonunda haritalanmakta, ~ 472 kb’ lık genomik DNA bölgesini kaplamakta, 86 ekzondan oluşmakta ve boyutları 8,5 kb ile 13 kb arasında değişen mRNA transkriptlerini oluşturmak için karmaşık bir alternatif splicing sürecinden geçmektedir (Şekil 8) (Igarashi ve Somlo, 2002; Zhang ve ark., 2004; Bergamnn ve ark., 2018; Cordido ve ark., 2021). 12,222 bp’ lik ORF’ ini de

içeren 67 ekzondan oluşan en uzun *PKHD1* transkripti, moleküler kütlesi 447 kD olan ve FC veya poliduktin olarak adlandırılan 4074 aa'lık büyük bir proteini kodlamaktadır (Igarashi ve Somlo, 2002; Wang ve ark., 2004). Fonksiyonel rolleri tam olarak anlaşılamayan, değişken büyüklükteki çeşitli protein izoformları *PKHD1* genini çevrelemektedir (Goggolidou ve Richards, 2022).



Şekil 8. *PKHD1* geni ve transkriptinin yapısı (Cordido ve ark., 2021).

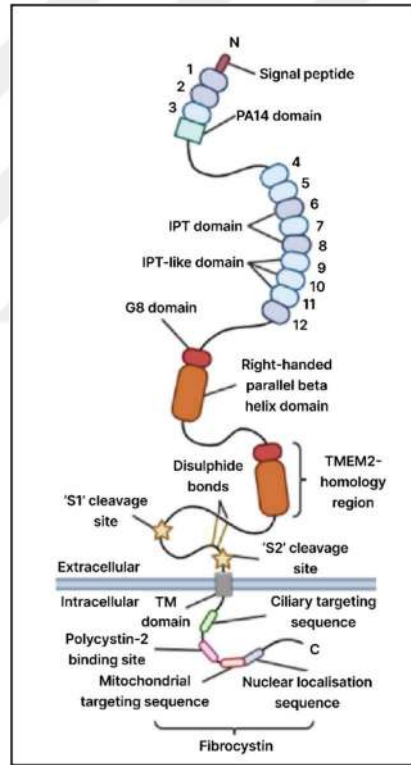
1.6.2.2. Fibrocystin Proteininin Yapısı ve Fonksiyonları

Membrana bağlı bir protein olan FC, en yaygın olarak böbrekte (kortikal ve medüller kanallar), karaciğerde (intra ve ekstra hepatik safra kanalları), pankreasta (pankreas kanalları) ve öncüllerinde gelişim sırasında eksprese edilmektedir. Hücre altı seviyede FC ekspresyonu, renal epitel hücreleri ve kolanjiyositlerdeki primer apikal sillerde ve sillerin bazal cisim alanında olmakta, ayrıca toplama kanalı hücrelerinin apikal membranında ve sitoplazmasında da ekspresyon gerçekleşmektedir. ORPBH dokularında FC' nin eksprese olup olmadığı halen araştırılmaktadır (Cordido ve ark., 2021; Goggolidou ve Richards, 2022).

Tek bir TM alanı, geniş bir ekstrasellüler NT alanı ve CT' de potansiyel fosforilasyon bölgelerine sahip kısa bir intrasellüler sitoplazmik alan (ICD) (sitoplazmik kuyruk) içeren FC, primer silyuma ve diğer hücrel bölmelere lokalize olmakta, CT' deki 18 aa'lık spesifik bir motif ile siliyer membranı hedef almaktadır (Bergmann ve ark., 2005; Zhang ve ark., 2010; Bergmann ve ark., 2019).

FC' nin yüksek düzeyde glikozile edilmiş ekstrasellüler alanının NT' i bir sinyal peptidini, CT' deki 192 aa'lık kısa sitoplazmik kuyruk ise üç adet potansiyel PKA fosforilasyon bölgesini içermektedir (Bergmann ve ark., 2004; Wang ve ark., 2004; Cordido ve ark., 2021).

~ 3860 aa' den oluşan ekstrasellüler alan, 12 adet transcription factor Ig /Ig-like plexin-transcription factor (TIG/IPT) domainlerini içermektedir. IPT domainleri ve TM segmenti arasında, birden fazla paralel beta-heliks 1 (PbH1) tekrarları bulunmaktadır (Igarashi ve Somlo 2002; Dell ve ark., 2009; Bergmann, 2018; Cordido ve ark., 2021). Ekstrasellüler alan ayrıca IPT benzeri domain, koruyucu bir antijen 14 (PA14) domaini, bir sperm proteini, enterokinaz ve agrin (SEA) domaini ve tandem G8/ transmembrane protein 2 (TMEM2) homoloji bölgesini içermektedir. İntrasellüler CT alanı ise, siliyer hedef sekansı (CTS), nükleer lokasyon sekansı (NLS), PC2 ile olan dahili protein-protein etkileşimlerini yönlendirebilen PC2 bağlanma noktası ve mitokondriyal hedef sekansını içermektedir (Şekil 9) (Wang ve ark., 2004; Goggolidou ve Richards, 2022; Bannell ve Cockburn, 2024).



Şekil 9. FC proteininin yapısı (Bannell ve Cockburn, 2024).

FC' nin tespit edilen ~ 230 ve ~ 140 kDa' lık iki alternatif ürününden, ~ 140 kDa olan ürünün, salgılanan FC ürünlerinin hücresel fraksiyonlarında bulunduğu bildirilmektedir. NT' i aracılığıyla ekstrasellüler ligandla etkileşime giren, CT' i aracılığıyla intrasellüler sinyalleri çekirdeğe ileten yapısı incelendiğinde, FC' nin olası bir hücre yüzey reseptörü işlevi gördüğü düşünülmektedir. Sitoplazmik kuyruk, tam

uzunlukta bölünmeden sonra çekirdeğe yer değiştirebilmekte, ancak fare modellerinde delesyona uğraması renal veya hepatik kistik fenotiple sonuçlanmamakta, bu nedenle CT' nin intrinsik mekanizması belirsizliğini korumaktadır (Cordido ve ark., 2021).

İşlevi şu anda net biçimde bilinmeyen bir membran proteini olan FC, şekli ve lokalizasyonu nedeniyle erken böbrek gelişiminde bir reseptör proteini rolü oynadığı, kanal hücre formasyonunda, proliferasyonunda, apoptozunda, adhezyonunda ve sinyalleme kontrolünde rol oynayabileceği düşünülmektedir (Goggolidou ve Richards, 2022; Bannell ve Cockburn, 2024).

1.6.2.3. Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı Mekanizma ve Patofizyolojisi

Kistogenezinin ana moleküler mekanizması araştırılmaya devam edilen ORPBH' da, hayvan modelleri aracılığıyla kist oluşumu ve ilerlemesi gibi hastalığın farklı aşamalarına ilişkin veriler bulunmaktadır. ORPBH' nın karmaşık patogenezinde; sıvı sekresyonu, anormal hücresel proliferasyon (mTOR, Ras-Raf-ERK ve Akt gibi), PKA ve AC6 tarafından düzenlenen cAMP yolu, ECM' deki değişiklikler gibi çeşitli değiştirilmiş moleküler yollar açıklanmaktadır (Halvorson ve ark., 2010; Cordido ve ark., 2021).

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) - Ekseni Ekspresyonu ve Sıvı Sekresyonundaki Anormallikler

ORPBH' da yapılan araştırmalarda, fare modellerinde EGFR up-regülasyonunun kistik epitel yüzeyinde bulunduğu, EGF ve dönüştürücü büyüme faktörü-alfa (TGF α)' nın anormal ekspresyonu ve EGFR reseptör ailesi üyelerinden EGFR1, erythroblastic oncogene B 2 (ErbB2) ve ErbB4' nın da kemirgen modellerinde aşırı ekspresyonu olduğu, bu aşırı ekspresyonun artan mRNA, protein ve reseptör aktivitesini veya fosforilasyonu içerdiği gösterilmektedir (Menezes ve Onuchic, 2006; Ryan ve ark., 2010; Cordido ve ark., 2021).

Kist oluşumunun önemli bir fizyopatoloji bileşeni olan epitelyal sekresyonun, ORPBH' da sodyum (Na) alımının azalmasının, epitelyal Na kanalının alfa alt birimindeki azalmış EGF ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. ORPBH' na sahip

hastalardan alınan kistlerden elde edilen hücrelerde Na Emiliminin, epithelial sodium channel (ENaC) tarafından aracılık ettiği ve bu mekanizmanın ORPBH' da hipertansiyonu düzenlediği de öne sürülmektedir (Menezes ve Onuchic, 2006; Cordido ve ark., 2021).

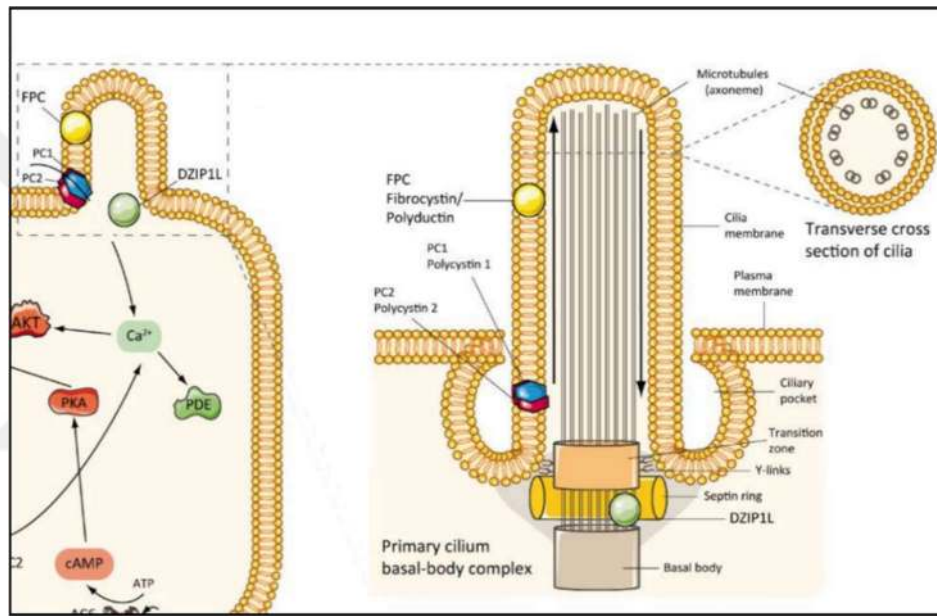
cAMP ve Proliferasyon

cAMP yolağının böbrek epitelindeki hücre proliferasyonunu uyardığını, kist epitelindeki anormal cAMP üretiminin B-Raf, MEK ve ERK yollarını aktive ettiği, MAPK ve AKT/mTOR yollarının protein seviyesindeki up-regülasyonu yapılan araştırmalarda gösterilmektedir. Ca^{+2} azalması ve Src proteininin fosforilasyonu ile bağlantılı bu değişiklikler, intrasellüler Ca^{+2} un bloke olmasına neden olmakta, ORPBH hücrelerinde AKT'nin ve proliferatif aktivitenin artması ile sonuçlanmaktadır (Fischer ve ark., 2009; Harris ve Torres, 2014; Sweeney ve Avner, 2014; Cordido ve ark., 2021).

ORPBH Fizyopatolojisinde Yer Alan Diğer Yollar

ORPBH' da ayrıca, ECM' deki değişiklikler, matriks metaloproteinaz (MMP) ekspresyonu, vascular endothelial growth factor (VEGF)' nün düzenlenmesi, *Pkhd1* eksikliği olan hücrelerde hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1 α) ve hayvan modellerinde peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ)' ün up-regülasyonu, metabolik değişiklikleri gibi diğer patojenik yollar da tanımlanmaktadır. FC ile ubiquitin ligazlarının calmodulin-like 2 (C2)- homologous to the E6-AP carboxyl terminus (HECT) alanı E3 ailesinin üyeleri arasındaki yeni fonksiyonel ilişkileri sunulmakta, FC' yi neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated 4-2 (Nedd4-2) ubiquitin ligaz ailesinin, Smad ubiquitin regulatory factor 1 (SMURF1) ve SMURF2' nin trafiği ve düzenlenmesinde rol oynayan bir ubiquitin ligaz etkileşimli protein olan Nedd4 family interacting protein 2 (Ndfip2)' nin de veziküllerde mevcut olduğu belirtilmektedir (Cordido ve ark., 2021). Bu veriler, ORPBH' daki farklı evrensel fenotipleri, TGF- β sinyal yolları aracılığıyla böbrek ve karaciğer fibrozunu, ENaC aracılı Na geri emilimine bağlı hipertansiyonu ve Ras homolog gene family member A (RhoA) ubiquitinasyon

şiddetini arttırdığı ve bu genetik etkileşimin dolaylı yoldan gerçekleştiği ortaya konmaktadır (Cordido ve ark., 2021; Bannell ve Cockburn, 2024). Elektron mikroskobu çalışmalarında PC1, PC2 ve FC' nin ekstrasellüler veziküllerde birlikte lokalize olduğu, ancak FC ile PC1/PC2 arasında doğrudan bir etkileşim olmadığı, bu etkileşimin Kinesin Family Member 3A (KIF3A)-KIF3B- Kinesin-Associated Protein 3 (KAP3) kompleksinden oluşan heterotrimerik kinesin-2 ile sağlandığı gösterilmektedir (Bannell ve Cockburn, 2024). Elde edilen veriler, PBH proteinlerinin sillerde ortak downstream sinyal yollarıyla fonksiyonel bir kompleks oluşturduğu fikrini güçlendirmektedir (Cordido ve ark., 2021).



Şekil 11. FC ve PC1/PC2' nin böbrek epitel hücresi silyumunda lokalizasyonu (Cordido ve ark., 2021).

1.7. Polikistik Böbrek Hastalığının Araştırılması

PBH' larının tanısı, USG, BT, MR gibi böbrek görüntüleme yöntemleriyle, renal ve ekstrasrenal bulgular değerlendirilerek konulmaktadır. Ancak bazı durumlarda genetik teşhis gerekli olmaktadır. Moleküler düzeyde araştırmalar, sporadik hastalarda veya atipik semptomları olan hastalarda, hastalığın şüpheli teşhisini doğrulayabilmektedir (Torra Balcells ve Ars Criach, 2011; Trujillano ve ark., 2014).

ODPBH' nin genetik tanı endikasyonları;

- Potansiyel canlı donörlerde: Etkilenen bir ailedeki şüpheli görüntüleme verilerine sahip erken yaştaki canlı donör adayının değerlendirilmesinde,
- Ailede ODPBH öyküsü olmayan hastalar: Radyografik bulgular atipik olduğunda (çok belirgin böbrek asimetrisi, çok sayıda küçük kistler, normal büyüklükte böbrek kistlerinin varlığında böbrek hastalığı olanlar), hafif derecede etkilenen hastalar olduğunda, hastalarda ODPBH' na ait atipik ekstrarenal semptomlar olduğunda, göreceli prognostik bilgi (*PKD1* geni mutasyonu *PKD2* geni mutasyonundan daha kötü bir prognozla ilişkili) olduğunda,
- Birçok üyede ODPBH için tipik olmayan radyografik paterne sahip böbrek kistleri bulunan, diğer kistik böbrek hastalıklarının ayırıcı tanısı için aday olan ailelerde,
- Hastalığın çok erken başlangıcı olan hastalar: Tipik ODPBH sunumu olan ancak bir üyenin çok erken ortaya çıktığı ailelerde, patojenik mutasyona sahip bir alele ek olarak hipomorfik bir aleli de tanımlamada, ailede ODPBH öyküsü olmayan ancak ODPBH' nin radyolojik özelliklerine sahip hastalarda,
- Aile öyküsü olan veya olmayan, prenatal veya implantasyon öncesi genetik tanı isteyen bireylerde gerekmektedir (Torra Balcells ve Ars Criach, 2011; Trujillano ve ark., 2014; Devuyst ve Pei, 2020).

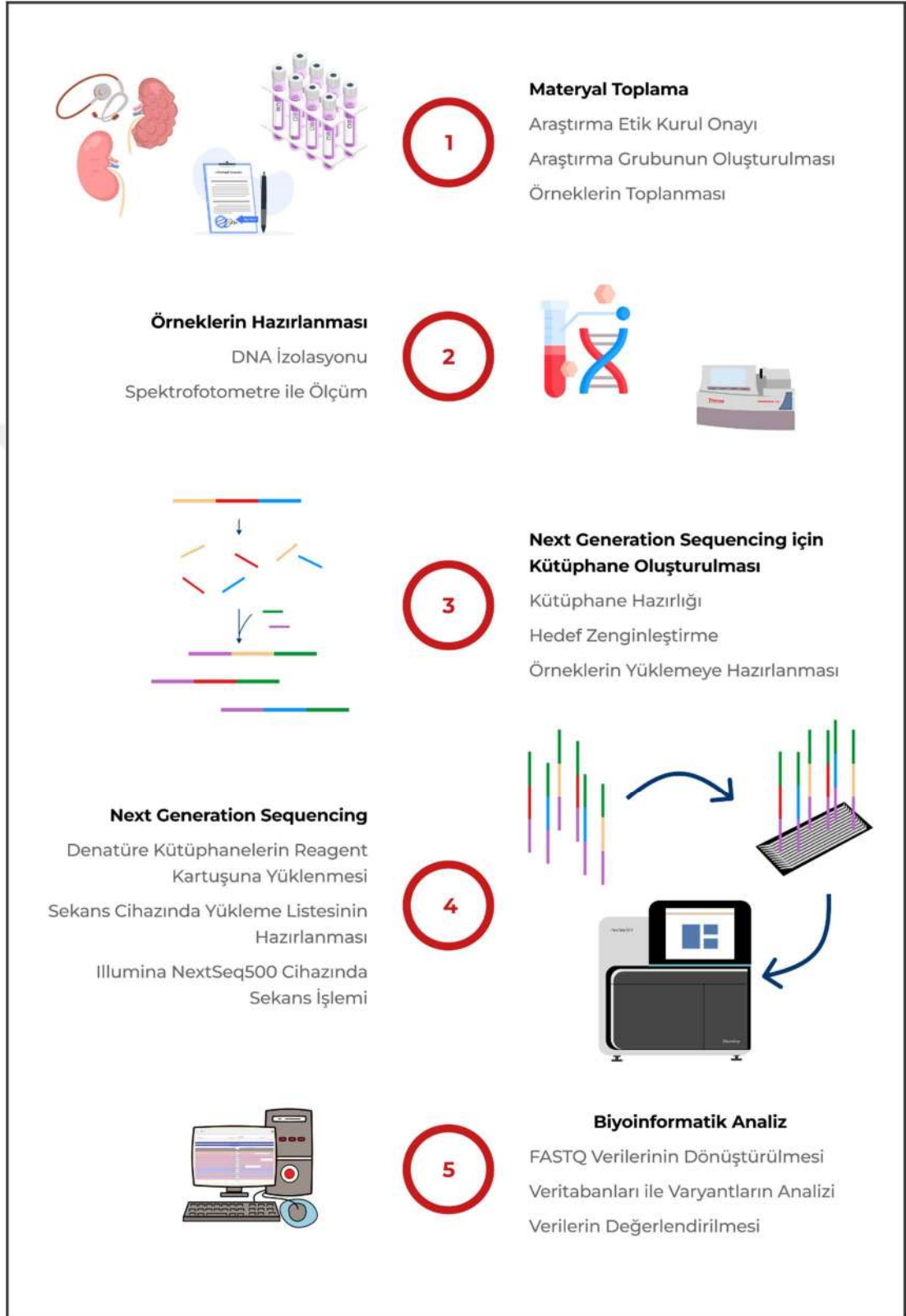
ORPBH' nin genetik tanı endikasyonları;

- Erken tanı: Uzun süren tanısal süreçten, hastalarda böbrek veya karaciğer biyopsisi gibi girişimlerden ve gereksiz tedaviden kaçınılmasını sağlamak,
- Hastalığın kesin teşhisinde: Renal ve ekstrarenal görüntüleme/laboratuvar bulguları ORPBH ile uyumlu olan hastalarda, düşük prevalans, sınırlı klinik bilgi ve yetişkin ORPBH' da hastalarının atipik USG bulgularının klinik teşhisi ve yönetimi zorlaştırdığı durumlarda,
- Ailede ORPBH öyküsü olan hastalarda: Etkilenen hastaların ailelerindeki ebeveyn ve kardeş gibi bireylerin taşıyıcılık durumlarının belirlenmesinde,
- Hastalığın prognozunda oluşabilecek renal ve ekstrarenal komorbiditelere erken müdahale edilebilmesinde,
- Aile öyküsü olan veya olmayan, prenatal veya implantasyon öncesi genetik tanı isteyen bireylerde gerekmektedir (Bergmann, 2018; Serra ve ark., 2020; Al Alawi ve ark., 2020).

Nefrolojik genetik araştırmalarında NGS metodu kullanılarak, yüzlerce genin ve yolağın araştırılması sağlanabilmekte, kalıtsal heterojen böbrek hastalıklarının altında yatan nedensel faktörler tanımlanarak karakterize edilebilmektedir. Kalıtsal böbrek hastalığı olan hastaların tedavisini ve hastalık yönetimini iyileştirme potansiyeline sahip, mutasyon analizi için doğru ve güvenilir bir teknik olan NGS, daha hızlı dönüş süresi, yüksek tanısal verim ve uygun maliyetle uygulanabilmektedir (Renkema ve ark., 2014; Tan ve ark., 2014). Özellikle genetik olarak heterojen ve çok sayıda ekzona sahip hastalıkların tanısı için uygun olan target sekans ile genomun seçilen bölümleri dizilenmekte, gen paneli ile yapılan sekans analizi ile seçilmiş bilinen ve aday hastalık nedeni olabilecek genlerin eř zamanlı dizilenmesi gerçekleştirilmektedir. Bu süreçte; genotipleme için birden fazla DNA örneğinin bir araya getirilmesi ve örnek verilerinin takip edilebilmesi için her örneğin kendine özgü barkodlanması ile DNA havuzları oluşturulmakta, çalışılacak DNA örneğinin ilgi alanlarının seçici olarak yakalanması ile zenginleştirme işlemi gerçekleştirilmektedir (Renkema ve ark., 2014; Yang ve ark., 2014; Kinoshita ve ark., 2016).

NGS ile elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve yorumlanmasında, American Collage of Medical Genetics (ACMG) grubu tarafından hazırlanan ve 2015 yılında güncellenen kılavuz en çok tercih edilen kaynak olarak bilinmektedir. Bu kılavuzda standardize edilen kriterlere göre, saptanan varyantlar “P”, “LP”, “B”, “LB” ve “VUS” olarak isimlendirilmektedir. Kılavuza göre “P” ve “B” sınıflandırılması kendi içinde ayrıntılı patojenik kanıt algoritması bulundurmaktadır. Buna göre “P” sınıflandırması; çok güçlü (PVS1), güçlü (PS1, PS2, PS3, PS4), orta (PM1, PM2, PM3, PM4, PM5, PM6) ve destekleyici (PP1, PP2, PP3, PP4, PP5) patojenite kanıtlarıyla desteklenmektedir. “B” sınıflandırılması ise güçlü (BA1/BS1, BS2, BS3, BS4) ve destekleyici (BP1, BP2, BP3, BP4, BP5, BP6, BP7) patojenite kanıtlarıyla desteklenmektedir (Richards ve ark., 2015).

2. MATERYAL ve YÖNTEM



Şekil 12. Çalışmanın iş akış şeması.

2.1. Materyal

2.1.1. Araştırma Etik Kurul Onayı

Çalışmamızın etik kurul onayı Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu'ndan alındı (Karar No: 20.478.486/1338). Etik Kurul kararı gereğince hastaların kanları alınmadan önce, kendilerine ve/veya vasilerine, çalışmanın “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” ve “Biyolojik Materyalin Eğitim ve Araştırma Amaçlı Saklanması İçin Onay Formu” okutularak onayları alındı.

2.1.2. Araştırma Örnek Boyutu Hesabı

Çalışmamızın örnek büyüklüğü power analizi yapılarak belirlendi. Power % 85, $\alpha=0.05$, d (effect size-etki büyüklüğü)= 0.70 alındığında 31 kişi olarak hesaplanarak çalışma grubu oluşturuldu.

2.1.3. Araştırma Grubunun Oluşturulması ve Örneklerin Toplanması

Çalışma grubumuza dahil olacak hastalar, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı kliniğinde görevli öğretim üyesi Doç. Dr. Aysun TORAMAN tarafından belirlendi. PBH tanısı konmuş “31 (otuzbir)” hastanın klinik verileri de değerlendirildikten sonra çalışma grubumuza dahil edildi. Kliniğe kan örneği vermeye gelen hastalardan çalışmada kullanılacak veriler alınarak, ilgili formlar dolduruldu. Ayrıca hastaların epikrizleri doğrultusunda pedigrileri çizilerek, aile içi kalıtım tipi pedigrisi üzerinde belirlendi. Kan örnekleri klinikte steril şartlarda vakumlu 5 cc'lik etilen diamin tetra asetik asit (EDTA)'lı kan alma tüplerine alındı. Çalışma yapıncaya kadar -20°C 'de muhafaza edildi.

2.1.3.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Yapılan tetkikler sonucunda PBH tanısı almış olmak,
- Aile öyküsü olanlarda Ravine kriterlerine göre, abdominal USG veya BT incelemesi sonucunda her iki böbrekte ≥ 5 kist görülerek, PBH tanısı almış olmak,

- Aile öyküsü olmayanlarda böbrek kistlerine ek olarak ekstrarenal PBH bulgusu olmak,
- 18 yaşından büyük olmak,
- Hasta bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış olmak.

2.1.3.2. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

- Yapılan tetkikler sonucunda PBH tanısı almamış olmak,
- Ailede ve kendisinde böbrekte kist yapabilecek diğer hastalıkların bulunması,
- Herhangi bir kronik hastalık tanısı olmak,
- Karaciğer yetmezliği, akut koroner sendromu, malignite ve akut enfeksiyon belirtileri olmak,
- 18 yaşından küçük olmak,
- Hasta bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamamış olmak.

2.1.4. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Çalışmamız, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Moleküler Biyoloji Laboratuvarı'nda, Aralık 2022 - Aralık 2023 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

2.2. Yöntem

2.2.1. Periferik Kandan Genomik DNA İzolasyonu

Çalışmamız için hastalardan toplanan kan örneklerinden, Roche High Pure PCR Template Preparation Kit kullanılarak Genomik DNA izolasyonu gerçekleştirildi.

2.2.1.1. Genomik DNA İzolasyon Protokolü

- Kit kullanılmaya başlanmadan önce wash buffer içerisine 80 ml % 96 ethanol eklenip, iyice karıştırıldı.
- Inhibitor removal buffer içerisine 20 ml % 96 ethanol eklenip, iyice karıştırıldı.

- Proteinaz K içerisine 4,5 ml nuclease free su eklendi.
- Elution buffer örnek başına 200 µL olacak şekilde eppendorf tüpe konularak 70 °C' de inkübasyona bırakıldı.
- Her bir hasta örneği için 200 µL kan örneği eppendorf tüplere aktarıldı.
- Üzerine 200 µL binding buffer ilave edildi.
- Üzerine 40 µL proteinaz K ilave edilerek bir süre vortekslendi, 70 °C' de 30 dakika boyunca inkübasyona bırakıldı.
- Örneklere 100 µL izopropanol eklendi ve kısa bir süre vortekslenerek spin kolonlara aktarıldı.
- 8000 rpm' de 1 dakika santrifüj edildi.
- Sıvı dolu tüpler atılarak, spin kolonlar yeni tüplere aktarıldı.
- 500 µL inhibitor removal buffer ilave edilerek 8000 rpm' de 1 dakika santrifüj edildi.
- Sıvı dolu tüpler atılarak, spin kolonlar yeni tüplere aktarıldı.
- 500 µL wash buffer ilave edilerek 8000 rpm' de 1 dakika santrifüj edildi.
- Sıvı dolu tüpler atılarak, spin kolonlar yeni tüplere aktarıldı.
- 500 µL wash buffer ilave edilerek 8000 rpm' de 1 dakika santrifüj edildi.
- Sıvı dolu tüpler atılarak, spin kolonlar yeni tüplere aktarıldı.
- Tamamen kurutulmak üzere 13000 rpm' de 1 dakika santrifüj edildi.
- Spin kolonlar üzerine hasta numaraları yazılı 1,5 ml' lik eppendorf tüplere aktarıldı.
- Her bir örneğe 25 µL elution buffer ilave edilip, oda sıcaklığında 2 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Tüpler 8000 rpm' de 1 dakika santrifüj edilip, spin kolonlar atıldı.

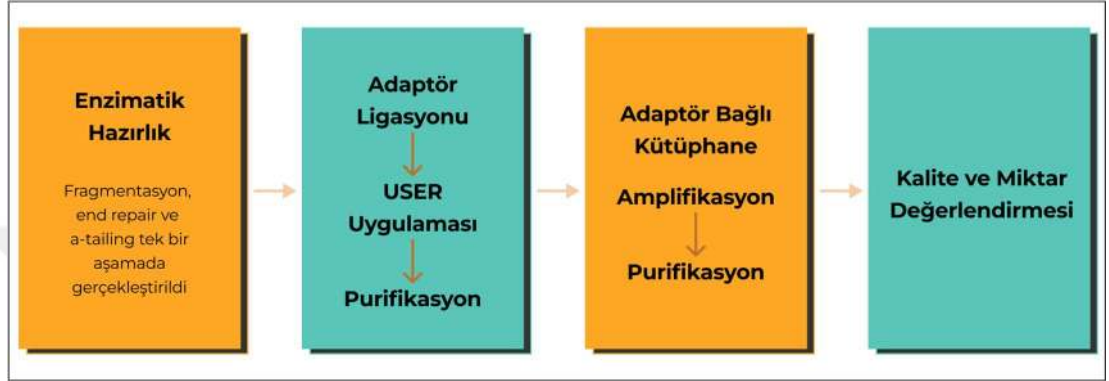
2.2.1.2. İzole Edilen DNA Örneklerinin Spektrofotometre ile Ölçümü

DNA izolasyonu sonrası örneklerin saflık ve konsantrasyon ölçümü Thermo Scientific Nanodrop Lite cihazında yapıldı. Ölçüm yapılmadan önce, izolasyonda kullanılan elution buffer ile cihazın kalibrasyon işlemi gerçekleştirildi. İzole edilen her bir DNA örneğinden 2 µL kullanılarak, 260 nm ve 280 nm'deki absorbans değerlerinde ölçümler gerçekleştirildi. Örnekler çalışmaya devam edene kadar - 20 °C' de saklandı.

2.2.2. NGS İşlemi için Kütüphane Oluşturulması

2.2.2.1. Kütüphane Hazırlığı

Kütüphane hazırlığı prosesleri Şekil 13’ deki iş akış şemasına göre gerçekleştirildi.



Şekil 13. Kütüphane hazırlığı iş akış şeması.

2.2.2.1.1. Enzimatik Hazırlık

Tablo 7’ deki malzemeler ve Tablo 8’ deki miktarlar ile hazırlanan bu reaksiyonda; enzimatik fragmentasyon ile DNA’ lar parçalarına ayrılarak, adaptör ve Index bağlanması için DNA fragmanlarının ucuna bağlantı noktaları olan end repair ve a-tailing eklendi.

Tablo 7. Enzimatik hazırlık reaksiyonunda kullanılan malzemeler.

Kullanılan Malzemeler
Celemics Library Preparation Box 1 Kit: EP-ER/A Buffer, EP-ER/A Enzyme
0,2 ml 8’ li Strip PCR Tüpleri (Kapaklı)
Nuclease free su

Tablo 8. Enzimatik hazırlık reaksiyon bileşenleri.

Reagent	Miktar (µL)
Genomik DNA	10,5
EP-ER/A Buffer	1,5
EP-ER/A Enzyme	3
Toplam volume	15

Reaksiyon Aşamaları:

- Enzimler oda sıcaklığında aktif hale gelip DNA' yı istenmeyen boyutlarda parçalayabileceğinden, thermal cycler cihazına yerleştirilene kadar geçen hazırlık aşaması buzlu rack üzerinde gerçekleştirildi.
- EP-ER/A Buffer ve EP-ER/A enzyme örnek sayısı kadar (n=31) hesaplanarak mix oluşturuldu.
- Her örnek için hazırlanan enzymatic prep master mix 4,5 µL olacak şekilde 8' li strip PCR tüplerine paylaştırıldı.
- Tüplere izole edilen genomik DNA' lar ilave edildi, pipetaj yapıldı ve vorteks ile iyice karıştırıldı.
- Tablo 9' daki thermal cycler programı ile cihaza yerleştirildi ve çalışma başlatıldı.

Tablo 9. Thermal cycler programı – 1.

Adım	Sıcaklık	Zaman
1	4 °C	1 dakika
2	32 °C	20 dakika
3	65 °C	30 dakika
4	4 °C	∞ (max 1 saat tutulmalıdır)
Kapak sıcaklığı 70°C olmalıdır.		

2.2.2.1.2. Adaptör Ligasyonu

Tablo 10’ daki malzemeler ve Tablo 11’ deki miktarlar ile hazırlanan bu reaksiyonda; DNA parçalarının uçlarına adaptör diziler eklendi, adaptör bağlı DNA fragmanları dışında ortamda bulunan artefaktları uzaklaştırmak için USER enzimatik reaksiyonu gerçekleştirildi.

Tablo 10. Adaptör ligasyonunda kullanılan malzemeler.

Kullanılan Malzemeler
Celemics Library Preparation Box 1 Kit: Ligation Buffer, Ligation Enzyme
Celemics Library Preparation Box 2 Kit: Adapter, USER
Nuclease free su

Tablo 11. Adaptör ligasyonu bileşenleri.

Reagent	Miktar (µL)
Ligation Buffer	2
Ligation Enzyme	6
Nuclease free su	2
Toplam volume	10

Reaksiyon Aşamaları:

- Adapter ve USER -20 °C’ den buzlu rack üzerine alındı.
- Buzlu rack üzerinde yukarıdaki tabloda bileşenleri bulunan ligasyon master mix’ i hasta sayısına göre hesaplanarak 2 ml’ lik ependorf tüpe hazırlandı ve - 20 °C’ ye kaldırıldı.
- Thermal cycler cihazından alınan 8’ li strip PCR tüplerinin her kuyucuğuna 5 µL adapter ilave edildi, pipetaj yapıldı ve vorteks ile iyice karıştırıldı.
- Hazırlanan ligasyon master mix’ den 8’ li strip PCR tüplerinin her kuyucuğuna 10 µL ilave edildi ve pipetaj yapıldı.
- Tablo 12’ deki thermal cycler programı ile cihaza yerleştirildi ve çalışma başlatıldı.

- Thermal cycler cihazı, programının 1. adımı 20 dakika tamamlandıktan sonra, cihaz durduruldu.
- 8' li strip PCR tüpleri cihazdan çıkarılmadan kapakları açıldı, her kuyucuğa 1,5 µL USER ilave edildi, pipetaj yapıldı ve cihazın programı tekrar başlatıldı.

Tablo 12. Thermal cycler programı – 2.

Adım	Sıcaklık	Zaman
1	20 °C	20 dakika
2	20 °C	∞
3	37 °C	15 dakika
Kapak sıcaklığı 40 °C olmalıdır.		

2.2.2.1.3. Manyetik Beadler ile Örneklerin Purifikasyonu – 1

Tablo 13' deki malzemeler ile hazırlanan bu aşamada; deepwell platede hazırlanan manyetik beadler ile örneklerin purifikasyonu yapıldı. Böylece fragmente olmamış DNA'lar, bağlanmamış adaptör dizileri ve diğer artefaktlar uzaklaştırıldı.

Tablo 13. Purifikasyonda kullanılan malzemeler - 1.

Kullanılan Malzemeler
CeleMag Clean-up Bead
% 96 ethanol solution
Nuclease free su
96 deepwell plate
Manyetik separatör

Reaksiyon Aşamaları:

- CeleMag clean-up bead çalışmaya başlanmadan 30 dakika önce oda sıcaklığına çıkarıldı.
- 50 ml' lik falkona, 40 ml % 96 ethanol ve 10 ml nuclease free su karışımı ile % 80' lik taze ethanol hazırlandı.

- CeleMag clean-up bead iyice vortekslendi, multipipet yardımıyla 96' lık deepwell plate' in her kuyucuğuna 27 μ L dağıtıldı.
- PCR işlemi tamamlanan örnekler thermal cycler cihazından çıkarıldı, örneklerin tamamı 96' lık deepwell plate' in her kuyucuğuna dağıtılarak pipetaj yapıldı.
- 5 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.
- 96' lık deepwell plate manyetik separatöre yerleştirildi, burada supernatant görülene kadar yaklaşık 3-5 dakika tutuldu.
- Supernatant kısmı beadlere değmeden alınıp atıldı.
- 96' lık deepwell plate' in her kuyucuğuna multipipet yardımıyla % 80' lik taze ethanol'den 180 μ L beadleri oynatmayacak, beadlerin tam karşısına gelecek şekilde dağıtıldı.
- 30 saniye oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra, ethanol multipipet yardımıyla beadlere değmeden uzaklaştırıldı.
- % 80' lik taze ethanol ile yıkama işlemi bir kez daha tekrarlandı.
- Kuyucuklarda kalan ethanol 10 μ L' lik pipet ucu yardımıyla beadlere zarar vermeden tek tek temizlendi.
- 96' lık deepwell plate manyetik separatörden ayrılarak, yaklaşık 2 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı ve ethanolün tamamen buharlaşması sağlandı.
- Aşırı kuruma elüsyon etkinliğini azalttığından, beadler kuruyup matlaşınca hemen diğer aşamaya geçilerek, beadlerin çatlaması önlendi.
- 96' lık deepwell plate' in her kuyucuğundaki beadlerin üzerine 11 μ L nuclease free su ilave edildi.
- İyice pipetaj yapılarak beadlerin çözünmesi sağlandı.
- Oda sıcaklığında 2 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Daha sonra 2 dakika da manyetik separatörde bekletildi.
- Supernatant kısmı ayrılarak, adaptörle bağlanmış DNA kütüphanesi elde edildi ve sonraki aşamaya geçildi.

2.2.2.1.4. Adaptör Bağlı Kütüphanenin Amplifikasyonu (Dual Index)

Tablo 14’ deki malzemeler, Tablo 15’ deki UDI primerler ve Tablo 16’ daki miktarlar ile hazırlanan bu reaksiyonda; adaptör bağlı kütüphaneler amplifiye edildi.

Tablo 14. Adaptör bağlı kütüphanenin amplifikasyonunda kullanılan malzemeler.

Kullanılan Malzemeler
Celemics Library Preparation Box 2: Dual Index: UDI Primer 129-144 / UDI Primer 145-159
CLM Polymerase
0,2 ml 8’ li Strip PCR Tüpleri (Kapaklı)

Tablo 15. UDI Primer 129-144 ve UDI Primer 145-159 dizileri.

Primer	Index - 1	Index - 2		Primer	Index - 1	Index - 2
UDI 129	CATTAGGC	ATCGGTGT		UDI 145	CCGTATCT	GACGTGAT
UDI 130	GCTGTTGA	TGAGACCA		UDI 146	CCTGACAA	CGTAAGGT
UDI 131	TTCACAGC	ACGACACT		UDI 147	AGATCCAC	CTTATCCG
UDI 132	ATGGTCAC	CGGACTAA		UDI 148	AGAGAGCT	GCATCACA
UDI 133	TCATTCGG	TAGCATCC		UDI 149	GCTCAAGA	TACATGCG
UDI 134	AGGCGTAA	AAGTTGGC		UDI 150	CCAGTGAT	AACAGTCG
UDI 135	AGATACGG	GATCCTCA		UDI 151	TAACGACC	ACACGTAC
UDI 136	AATGGCCT	GTGACCAA		UDI 152	CAGATGAG	CGACAAGT
UDI 137	CGACAAGT	CAGATGAG		UDI 153	GTGACCAA	AATGGCCT
UDI 138	ACACGTAC	TAACGACC		UDI 154	GATCCTCA	AGATACGG
UDI 139	AACAGTCG	CCAGTGAT		UDI 155	AAGTTGGC	AGGCGTAA
UDI 140	TACATGCG	GCTCAAGA		UDI 156	TAGCATCC	TCATTCGG
UDI 141	GCATCACA	AGAGAGCT		UDI 157	CGGACTAA	ATGGTCAC
UDI 142	CTTATCCG	AGATCCAC		UDI 158	ACGACACT	TTCACAGC
UDI 143	CGTAAGGT	CCTGACAA		UDI 159	TGAGACCA	GCTGTTGA
UDI 144	GACGTGAT	CCGTATCT				

Tablo 16. Adaptör bağı kütüphanenin amplifikasyonunun bileşenleri.

Reagent	Miktar (µL) (Her bir kütüphane için)
CLM Polymerase	12,5
Dual Index Primer	2,5
Adaptörle bağlanmış DNA kütüphanesi	10
Toplam volume	25

Reaksiyon Aşamaları:

- Tüm 8' li strip PCR tüplerine 12,5 µL CLM polymerase dağıtıldı.
- Her hastaya ait adaptörle bağlanmış DNA kütüphanesi 10 µL olarak 8' li strip PCR tüplerinin kuyucuklarına dağıtıldı.
- Dual index UDI Primer 129' dan başlanarak, sırasıyla, dual index UDI Primer159' a kadar her hastanın kimliklendirilmesi için tüplere ilave edildi.
- İyice pipetaj yapılarak Tablo 17' deki thermal cycler programı ile cihaza yerleştirildi ve çalışma başlatıldı.

Tablo 17. Thermal cycler programı - 3.

Adım	Sıcaklık	Zaman
1	98 °C	45 saniye
2	98 °C	15 saniye
3	65 °C	30 saniye
4	72 °C	1 dakika
5	-	2. ve 4. adımlar arası 10 tekrar
6	72 °C	10 dakika
7	4 °C	∞
Kapak sıcaklığı 105 °C olmalıdır.		

2.2.2.1.5. Manyetik Beadler ile Örneklerin Pürifikasyonu – 2

Tablo 18’ deki malzemeler ile hazırlanan bu aşamada; deepwell platede hazırlanan manyetik beadler ile örneklerin purifikasyonu yapılarak, bağlanmamış index primerleri ve diğer artefaktlar uzaklaştırıldı. Böylece saflaştırılmış, adaptörle bağlanmış amplifiye DNA kütüphaneleri elde edildi.

Tablo 18. Purifikasyonda kullanılan malzemeler - 2.

Kullanılan Malzemeler
CeleMag Clean-up Bead
% 80 ethanol solution
Nuclease free su
96 deepwell plate
Manyetik separatör

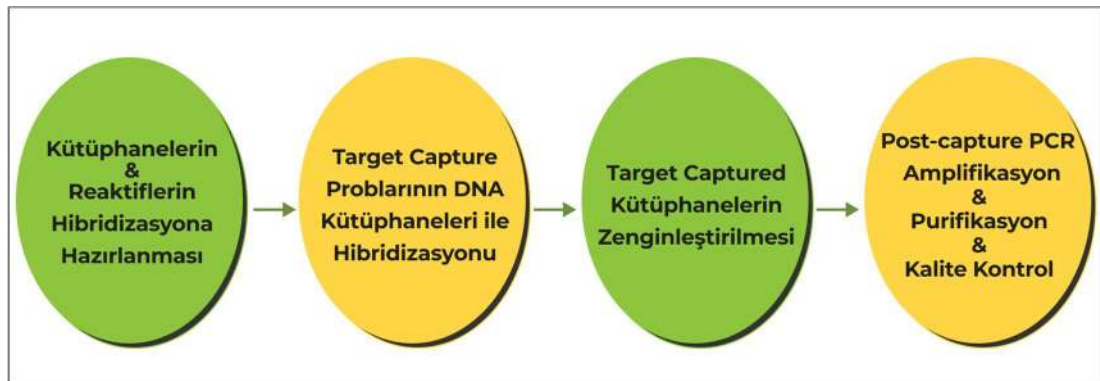
Reaksiyon Aşamaları:

- CeleMag clean-up bead çalışmaya başlanmadan 30 dakika önce oda sıcaklığına çıkarıldı.
- CeleMag clean-up bead homojen hale gelene kadar iyice vortekslendi.
- 96’ lık deepwell plate’in her kuyucuğuna 25 µL CeleMag clean-up bead konuldu.
- Thermal cyler cihazından çıkan, amplifiye olan adaptör bağlı örnekler multipipet yardımıyla kuyucuklara aktarıldı ve çok köpürmemesine dikkat edilerek nazikçe vortekslendi.
- Kuyucuklarda büyük baloncuklar kaldıysa, pipet ucu yardımıyla dikkatlice patlatıldı.
- 5 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.
- Deepwell plate manyetik separatöre alınarak yaklaşık 3-5 dakika supernatant ayrılana kadar bekletildi.
- Ayrılan supernatantlar multipipet yardımıyla beadlere değmeden dikkatlice çekilerek atıldı.

- 180 μ L % 80 ethanol solution beadleri oynatmayacak, beadlerin tam karşısına gelecek şekilde multipipet yardımıyla her kuyucuğa aktarıldı.
- 30 saniye oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra, multipipet yardımıyla kuyucuklardan ethanol çekilerek atıldı.
- % 80 ethanol solution ile yıkama işlemi bir kez daha tekrarlandı.
- Kuyucuklarda kalan ethanol 10 μ L' lik pipet ucu yardımıyla beadlere zarar vermeden tek tek temizlendi.
- 96' lık deepwell plate manyetik separatörden ayrılarak, yaklaşık 2 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakılarak, ethanolün tamamen buharlaşması sağlandı.
- Aşırı kuruma elüsyon etkinliğini azalttığından, beadler kuruyup matlaşınca hemen diğer aşamaya geçilerek, beadlerin çatlaması önendi.
- 96' lık deepwell plate' in her kuyucuğundaki beadlerin üzerine 16 μ L nuclease free su ilave edildi.
- İyice pipetaj yapılarak beadlerin çözünmesi sağlandı.
- Oda sıcaklığında 2 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Daha sonra 2 dakika da manyetik separatörde bekletildi.
- Supernatant kısmı ayrılarak (yaklaşık 15 μ L), elde edilen örnek DNA kütüphanelerinin ölçümü yapıldı.

2.2.2.2. Hedef Zenginleştirme Sistemi

Hedef zenginleştirme sistemi prosesleri Şekil 14' deki iş akış şemasına göre gerçekleştirildi.



Şekil 14. Hedef zenginleştirme sistemi iş akış şeması.

2.2.2.2.1. Kütüphane Hibridizasyonu

Tablo 19’ daki malzemeler ve Tablo 20, Tablo 21 ve Tablo 22’ deki miktarlar ile hazırlanan bu reaksiyonda; çalışılan 31 örneğe ait adaptörle bağlanmış amplifiye DNA kütüphanelerinden, her birinin son konsantrasyonları 1000 ng olacak şekilde, dört adet pool oluşturuldu. Kit içeriğindeki target capture solution, target capture prob 2, hibridizasyon buffer ve *PKD1*, *PKD2* ve *PKHD1* genleri için hedefli target capture prob 1 kullanılarak, her pool için hibridizasyon işlemi yapıldı.

Tablo 19. Kütüphane hibridizasyonunda kullanılan malzemeler.

Kullanılan Malzemeler
Celemics Target Capture Solution Box 1: Block 1, Block 2, Block 3, Target Capture Prob 2
Celemics Target Capture Solution Box 2: Hyb Buffer
Celemics Target Capture Solution Box 3 (Target Capture Prob1)
Nuclease free su
0,2 ml 8’ li Strip PCR Tüpleri (Kapaklı)

Tablo 20. Kütüphane hibridizasyonu bileşenleri – 1.

Block Mix	
Reagent	Miktar (µL) (Her bir pool için)
Block 1	2,5
Block 2	2,5
Block 3	0,6
Toplam volume	5,6

Tablo 21. Kütüphane hibridizasyonu bileşenleri – 2.

Target prob	
Reagent	Miktar (µL) (Her bir pool için)
Target Capture Prob 1	6
Target Capture Prob 2	1
Toplam volume	7

Tablo 22. Kütüphane hibridizasyonu bileşenleri – 3.

Hibridizasyon Buffer	
Reagent	Miktar (µL) (Her bir pool için)
Hyb Buffer	25
Toplam volume	25

Reaksiyon Aşamaları:

- Saflık ve konsantrasyon ölçümü yapılan DNA kütüphaneleri için pool değerleri hesaplandı. Her birinin son konsantrasyonları 1000 ng olacak şekilde, dört pool oluşturuldu.
- Bu aşamadan sonra vorteks işlemi uygulamadan, sadece pipetaj ile devam edildi.
- Hyb buffer çalışmaya başlamadan önce 37 °C’ de inkübasyona bırakıldı.
- Target capture prob1 168 µL nuclease free su ile sulandırılıp vortekslendi.
- Block mix bileşenleri 4 pool için stok tüpte hazırlandı, 8’ li strip PCR tüplerinin 4 kuyucuğuna dağıtıldı.
- Target prob bileşenleri 4 pool için stok tüpte hazırlandı, 8’ li strip PCR tüplerinin 4 kuyucuğuna dağıtıldı.
- Hyb buffer 4 pool için 8’ li strip PCR tüplerinin 4 kuyucuğuna dağıtıldı.
- Her bir pooldan 5 µL, block mixlerin bulunduğu ayrı ayrı kuyucuklara dağıtılarak iyice pipetlendi.
- Thermal cycler cihazına alındı.
- Bu aşamadan sonraki tüm işlemler tüpler thermal cycler cihazındayken gerçekleştirildi.

- Thermal cycler cihazının ısısı 95 °C' den 65 °C' ye düşüncü hyb buffer olan strip tüp thermal cycler cihazına koyularak inkübasyona bırakıldı.
- 3 dakika sonra target prob bileşenleri olan strip tüp thermal cycler cihazına koyularak inkübasyona bırakıldı.
- 2 dakika sonra hyb buffer, target prob bileşenleri olan strip tüpün kuyucuklarına dağıtılarak iyice pipetlendi.
- Hyb buffer ve target prob bileşenleri olan tüpe DNA kütüphanelerinden hazırlanan pool' lar ve block mix bileşenlerinin olduğu tüp içerikleri aktarıldı, nazikçe pipetlenerek Tablo 23' deki thermal cycler programı ile cihaza yerleştirildi ve yaklaşık 18 saat olmak üzere çalışmaya bırakıldı.

Tablo 23. Thermal cycler programı – 4.

Adım	Sıcaklık	Zaman
1	95 °C	5 dakika
2	65 °C	18 saat
Kapak sıcaklığı 105 °C olmalıdır.		

2.2.2.2.2. Streptavidin Beadlerin Hazırlanması

Tablo 24' deki malzemeler ile hazırlanan bu aşamada; streptavidin beadler, yıkama işlemleri ile dört tüpte hazır hale getirildi.

Tablo 24. Streptavidin beadlerin hazırlanmasında kullanılan malzemeler.

Kullanılan Malzemeler
Celeemics Target Capture Solution Box 2: Wash Buffer 1, Wash Buffer 2, Wash Buffer 3
CeleMag Streptavidin Bead
2 ml ependorf tüp
Manyetik separatör

Reaksiyon Aşamaları:

- Örnekler thermal cycler cihazından alınmadan önce, streptavidin beadler homojen hale gelene kadar iyice vortekslendi.
- Wash buffer 3 (her pool için 1500 µL alikotlanarak) 70 °C’ de en az yarım saat inkübasyona bırakıldı.
- Her pool için 50 µL olacak şekilde, streptavidin beadler 4 farklı 2 ml’ lik ependorf tüpe alındı.
- Streptavidin beadler aşağıdaki aşamalar uygulanarak yıkandı;
 - o Tüplere 200 µL wash buffer 1 eklendi, iyice vortekslendi, kısa spin döndürme yapıldı.
 - o Tüpler manyetik separatöre konularak şeffaf bir solüsyon elde edilene kadar tutuldu, supernatant atıldı.
 - o Bu işlemler 3 kez tekrarlandı.
- Tüplere 200 µL wash buffer 1 eklendi, iyice vortekslenerek bead ve wash buffer’ ın iyice karışması sağlandı.

2.2.2.2.3. Target Capture Kütüphane Zenginleştirme

Tablo 25’ deki malzemeler ile hazırlanan bu aşamada; thermal cycler cihazından alınan 4 pool, 4 ayrı tüpte hazırlanan streptavidin beadlerin üzerine ilave edildi. Inkübasyon sonrası beadler ile yıkama işlemleri uygulanarak, beadlere bağlı capture kütüphaneler hazır hale geldi.

Tablo 25. Kütüphane seçiminde kullanılan malzemeler.

Kullanılan Malzemeler
Celeomics Target Capture Solution Box 2: Wash Buffer 2, Wash Buffer 3
CeleMag Streptavidin Bead
Manyetik separatör

Reaksiyon Aşamaları:

- Örnekler thermal cycler cihazından çıkarıldı.
- Bu aşamadan sonra vorteks yapılmadan nazıkçe pipetleme yapılarak devam edildi.
- Her pool 2 ml' lik ependorf tüpte hazırlanan streptavidin beadlerin üzerine aktarılarak iyice pipetlendi.
- Yarım saat boyunca yatay shakerda düşük hızda karışması sağlandı.
- Yarım saat sonra shakerdan alınan örneklerle kısa spin döndürme yapıldı.
- Tüpler manyetik separatöre konularak şeffaf bir solüsyon elde edilene kadar tutuldu, supernatant atıldı, beadlere dokunmadan küçük hacimli pipetle iyice temizlendi.
- Tüplere 500 µL wash buffer 2 ilave edilerek kısa vortekslenip spin döndürme yapılarak beadlerin çözünmesi sağlandı.
- 15 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.
- Inkübasyon sonrası kısa vortekslenip spin döndürme yapılan tüpler manyetik separatöre yerleştirildi, şeffaf bir solüsyon elde edilene kadar tutuldu, supernatant atıldı.
- Aşağıdaki işlemler 3 kez tekrarlandı;
 - o 500 µL wash buffer 3 tüplere ilave edilerek kısa vortekslenip spin döndürme yapılarak beadlerin çözünmesi sağlandı.
 - o 10 dakika boyunca 70 °C' de inkübasyona bırakıldı.
 - o Inkübasyondan sonra kısa vortekslenip spin döndürme yapıldı.
 - o Tüpler manyetik separatöre konularak şeffaf bir solüsyon elde edilene kadar tutuldu, supernatant atıldı.
 - o Son aşamada beadlere dokunmadan küçük hacimli pipetle iyice temizlendi.
- Beadlerin üstüne 14 µL nuclease free su ilave edilip iyice pipetlenerek çözdürüldü.
- Beadlere bağlı capture pool' lar hazır hale geldi.

2.2.2.2.4. Target Capture Kütüphanenin Amplifikasyonu

Tablo 26’ daki malzemeler ve Tablo 27’ deki miktarlar ile hazırlanan bu reaksiyonda; kit içeriğindeki post capture PCR forward-reverse primerler ve polymerase ile target capture kütüphaneler amplifiye edildi.

Tablo 26. Kütüphane amplifikasyonunda kullanılan malzemeler.

Kullanılan Malzemeler
Celemics Target Capture Solution Box 1: Post Capture PCR Forward Primer, Post Capture PCR Reverse Primer
CLM Polymerase
Nuclease free su
0,2 ml 8’ li Strip PCR Tüpleri (Kapaklı)

Tablo 27. Kütüphane amplifikasyonu bileşenleri.

Reagent	Miktar (µL) (Her bir pool için)
Nuclease free su	5
Post Capture PCR Forward Primer	2,5
Post Capture PCR Reverse Primer	2,5
CLM Polymerase	25
Toplam volume	35

Reaksiyon Aşamaları:

- Bileşenler 4 pool için stok olarak hazırlandı.
- Strip tüplerin her kuyucuğuna 35 µL olarak dağıtıldı.
- Bir önceki aşamada hazırlanan beadlere bağlı capture poollardan 15 µL her bir kuyucuğa ilave edildi, iyice pipetlendi.
- Örnekler Tablo 28’ deki thermal cycler programı ile cihaza yerleştirildi.

Tablo 28. Thermal cycler programı – 5.

Adım	Sıcaklık	Zaman
1	98 °C	45 saniye
2	98 °C	15 saniye
3	60 °C	30 saniye
4	72 °C	1 dakika
5	2. ve 4. adımlar arası 18 döngü	
6	72 °C	10 dakika
7	4 °C	∞
Kapak sıcaklığı 105 °C olmalıdır.		

2.2.2.2.5. Target Capture Kütüphanenin Clean-up Beadler Kullanılarak Purifikasyonu

Tablo 29’ daki malzemeler ile hazırlanan bu aşamada; deepwell platede hazırlanan manyetik boncuklar ile örneklerin purifikasyonu yapılarak, bağlanmamış primerler ve diğer artefaktlar uzaklaştırıldı. Böylece saflaştırılmış, hedef gen bölgeleri bağlı, amplifiye DNA kütüphaneleri elde edildi.

Tablo 29. Kütüphane purifikasyonunda kullanılan malzemeler.

Kullanılan Malzemeler
Celemag Clean-up Bead
% 80 Ethanol
Nuclease free su
96 Deepwell Plate
Manyetik separatör

Reaksiyon Aşamaları:

- Clean-up beadler 30 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.
- İyice vortekslenen clean-up beadlerden, deepwell plate’ in her kuyucuğuna 90 µL dağıtıldı.

- Kuyucuklara Thermal cycler cihazından alınan amplifiye capture DNA kütüphaneleri ilave edilip, iyice pipetaj yapıldı.
- Oda sıcaklığında 5 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Deepwell plate manyetik separatöre alınıp, yaklaşık 3-5 dakika şeffaf bir solüsyon elde edilene kadar tutuldu, beadlere değmeden dikkatlice supernatant atıldı.
- Aşağıdaki aşamalar 2 kez tekrar edildi;
 - o % 80' lik ethanolen 180 μ L mikropipet ile alınarak, beadlere değmeden, tam karşılıklarından kuyucuklara bırakıldı.
 - o 30 saniye sonra ethanol beadlere değmeden dikkatlice alınarak atıldı.
- Kuyucuklarda kalan ethanol 10 μ L pipet ucu ile iyice temizlendi.
- Deepwell plate manyetik separatörden alınıp, 5 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.
- Beadlerin çok kuruyup çatlamamısına dikkat ederek, ethanol uçup beadler matlaşmaya başlayınca, üzerlerine 11 μ L nuclease free su ilave edildi.
- İyice pipetaj yapılarak beadler iyice çözündürüldü.
- 2 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.
- Deepwell plate manyetik separatöre alındı, şeffaf bir solüsyon elde edilene kadar tutuldu, beadlere değmeden dikkatlice alınan supernatant tüplere alındı.
- Amplifiye capture DNA kütüphanelerinin nanodrop ile ölçümü yapıldı.

2.2.3. Next Generation Sequencing İşlemi

Spektrofotometre ölçümü ile uygun konsantrasyon ve kaliteleri belirlenen örnek DNA kütüphaneleri, Illumina NextSeq 500 cihazında sekans işlemine hazırlandı.

2.2.3.1. Kütüphanelerin Denatürasyonu ve Dilüsyonu

Tablo 30' daki malzemeler ile hazırlanan bu aşamada; kütüphanelerin denatürasyonu ve dilüsyonu gerçekleştirildi.

Tablo 30. Kütüphane denatürasyonu ve dilüsyonunda kullanılan malzemeler.

Kullanılan Malzemeler
10N Sodyum Hidroksit (NaOH)
Quibit dsDNA High Sensitivity (HS) Assay Kit
Nuclease free su
Hybridization Buffer
Resuspension Buffer
0,2 M Tris-HCl (pH 7)
10 nM PhiX Control

Reaksiyon Aşamaları:

- 10 µL 10N NaOH üstüne 90 µL nuclease free su ilave edilip vortekslenerek 1N NaOH' a dilue edildi.
- 10 µL 1N NaOH üstüne 90 µL nuclease free su ilave edilip vortekslenerek 0,1N NaOH' a dilue edildi.
- Hybridization buffer oda sıcaklığına çıkarıldı.
- Hazırlanan kütüphanelerin nanodropda ölçülen ng/µL konsantrasyonu, son hacim 100 uL ve son konsantrasyon 40nM olacak şekilde nuclease free su ile dilue edildi.
- Her kütüphane için Quibit dsDNA High Sensitivity (HS) Assay Kit içeriğindeki HS Buffer' dan 199 µL ve reagentdan 1 µL, toplamda 200 µL Quibit mix hazırlanarak dilue edilen kütüphanelerin konsantrasyon ölçümü Quibit cihazında yapıldı.
- Kütüphanelerin cihazda ölçülen konsantrasyon değerleri (ng/µL) ile pM değerleri hesaplandı.
- Hesaplanan pM değerlerine göre her bir kütüphaneden belirlenen miktarlarda alınarak tek bir tüpte birleştirilerek mega pool oluşturuldu.
- Mega pool konsantrasyon ölçümü Quibit protokolü ile yapıp, Quibit cihazında tekrar konsantrasyon ölçümü yapıldı.
- Mega pool konsantrasyonu 4nM olacak şekilde nuclease free su ile dilue edildi.
- 4 nM mega pool' dan 2,5 µL alınıp üzerine 7,5 µL Resuspension Buffer ilave edilerek 1 nM' a dilue edildi.

- 1 nM mega pool' dan 5 µL 1,5 ml' lik ependorf tüpe alınıp, üzerine 5 µL 0,1N NaOH ilave edilip vortekslendi ve 1 dk spin yapıldı. 5 dk oda sıcaklığında inkübe edilip denatürasyon gerçekleştirildi.
- 10 µL denatüre mega pool üzerine 5 µL Tris-HCl (0,2 M ve pH 7) ilave edilip vortekslendi ve 1 dk spin yapıldı.
- 15 µL denatüre mega pool üzerine 985 µL hybridization buffer ilave edilip vortekslenip 1 dk spin yapılarak, 1 ml 5 pM konsantrasyonunda mega pool oluşturuldu.
- 5 pM mega pool' dan 90 µL 1,5 ml' lik ependorf tüpe alınıp, üzerine 410 µL hybridization buffer ilave edilip vortekslenip 1 dk spin yapılarak, 500 µL 1,2 pM konsantrasyonunda mega pool oluşturuldu.
- 10 nM PhiX kütüphane kontrolünden 2 µL üzerine 3 µL resuspension buffer ilave edilerek kısa vorteks ve kısa spin yapılarak 4 nM PhiX kontrol elde edildi.
- 5 µL 4 nM PhiX kontrol üzerine 5 µL 0,1N NaOH ilave edilip vortekslendi ve 1 dk spin yapıldı. 5 dk oda sıcaklığında inkübe edilip denatürasyon gerçekleştirildi.
- 10 µL denatüre PhiX kontrol üzerine 5 µL Tris-HCl (0,2 M ve pH 7) ilave edilip vortekslendi ve 1 dk spin yapıldı.
- 15 µL denatüre PhiX kontrol üzerine 985 µL hybridization buffer ilave edilip alt üst edildi ve 1 dk spin yapılarak 20 pM konsantrasyonunda denatüre PhiX kontrol elde edildi.
- 20 pM denatüre PhiX kontrolden 45 µL alınıp, üzerine 455 µL hybridization buffer ilave edildi ve 1,8 pM konsantrasyonunda PhiX kontrol elde edildi.
- 500 µL 1,2 pM konsantrasyonunda mega pool üzerine 5 µL denatüre PhiX kütüphane kontrolünden eklenip pipetlenerek 505 µL denatüre kütüphane karışımı elde edildi.

2.2.3.2. NGS Öncesi Reagentların Hazırlanması

- Illumina NextSeq 500 reagent kartuşu - 20 °C' den oda sıcaklığına alınıp, ambalajından çıkarıldı.
- 60 dakika boyunca oda sıcaklığındaki su banyosunda çözülmeye bırakıldı.
- Su banyosundan çıkarıldıktan sonra kağıt peçete yardımıyla üstünde su damlası kalmayacak şekilde iyice kurulandı.

- Kartuşun 29, 30, 31 ve 32 numaralı gözlerinde bulunan reagentların çözülüp çözülmediği iyice kontrol edildi.
- Reagentların iyice karışması için kartuş 5-6 kez elde alt üst edilerek çevrildi ve tezgaha nazikçe birkaç kez vurularak içinde oluşabilecek kabarcıklar giderildi.
- 505 µL olarak hazırlanan denatüre kütüphane karışımı, kullanıma hazır hale getirilen reagent kartuşunun 10 numaralı kuyucuğuna yüklendi.
- Flowcell -20 °C' den oda sıcaklığına alındı, ambalajından çıkarılmadan önce 30 dakika oda sıcaklığında bekletildi ve ambalajından çıkarıldı.

2.2.3.3. NGS Cihazında Sekans İşlemini Başlatma

- Illumina NextSeq 500 Sekans Analiz Cihazının ana kontrol ekranından Local Run Manager seçildi.
- Create run sekmesine tıklandı.
- “Generate FASTQ” modülü seçildi.
- Run name kutucuğuna çalışmanın adı yazıldı.
- Run settings bölümünde, Library prep kit kutucuğuna “CD Indexes 608 Indexes” yazıldı. Index reads “2”, Read type “Paired End” işaretlendi. Read lengths; Read 1 “151”, Read 2 “151” olarak belirtildi.
- Module-Specific Settings bölümündeki Adapter Trimming “ON” konumuna getirildi.
- Sample ID sekmesine, cihazda oluşturulup kaydedilen sample sheet adı yazıldı, “Save Run” komutu verildi.
- Cihazın ana ekranından “Sequence” komutu verildi.
- Run setup pageden oluşturulan run dosyası seçilip oluşturulan ayarlar kaydedildi.
- Load pagedeki yönergelerle göre, cihazın üst kısmında bulunan bölmeye flowcell, cihazın alt kısmında bulunan bölmeye kütüphane karışımının yüklendiği reagent kartuşu, cihazın sağ kısmındaki bölmeye buffer kartuşu, hemen altındaki bölmeye ise boş olduğundan emin olunan atık reagent kartuşu yerleştirildi.
- Load sekmesine tıklandı.
- Sonraki adımda Review page’ de yükleme bilgileri son kez kontrol edildi.

- Check pagede cihaz otomatik olarak system self check gerçekleştirdi.
- Sekans analizinin başlaması için cihaza Start komutu verildi.

2.2.4. Biyoinformatik Analiz

- Sekans analizi bittikten sonra, her hastanın verilerinin biyoinformatik analizi, çevrimiçi Genomize Bioinformatic Analysis Program SEQ version 8.1.2 üzerinden gerçekleştirildi.
- Programda “Analysis: Germline NGS Analysis” ve “File Format: FastQ” olarak seçildi.
- Referans genom versiyonu “hg19”, Analiz “v.16.7.9- BWA- Freebays- PCR dedup- Indel Realignment- germline” seçildi.
- Her hastanın sekans cihazının software’ inden alınan “.fastq.gz” uzantılı veri dosyaları programa yüklendi.
- Yükleme bilgileri kontrol edilerek analiz başlatıldı.
- Programda analiz boyunca; Burrows-Wheeler Alignment Tool (BWA) ile referans insan genomuna (Hg19/GRCh37) hizalama, Bayes haplotipine dayalı genetik polimorfizm tespiti yapan ve genotipleme aracı olan FreeBays ile varyantları çağırma, BAM (Binary Alignment/Map) proseslerinde ise PCR duplikasyonlarının temizlenmesi ve Indel yeniden hizalama yapılarak germline analizi gerçekleştirdi.
- Genomize çevrimiçi biyoinformatik analiz programı ile varyasyonların tespiti, varyantların filtrelenmesi ve değerlendirilmesi gerçekleştirildi.
- Analiz edilen hedef genlerin; nükleotit dizilerinin, herhangi bir lokasyonunun, varyantının veya hedef bölgesinin görsel olarak incelenmesi Integrative Genomics Viewer (IGV) programında gerçekleştirildi.
- İn-sliko analiz Mutation Taster, PolyPhen2 (HumDiv ve HumVar) , SIFT 4G, DANN, CADD (PHRED-scaled), ClinPred ve Gerp skoru programları ile gerçekleştirildi.
- Analizde tespit edilen varyantların patojenite skorlaması ACMG 2015 kriterlerine göre yapıldı.
- Varyantların ve bunların hastalık açısından önemine ilişkin yorumların yer aldığı açık erişimli ClinVar ile tespit edilen varyantların değerlendirmesi yapıldı.

- ODPBH’ da saptanan varyantlara ait bilgiler PKD Foundation Variant Database ile değerlendirildi.
- Nükleotid dizilerinin varyasyonlarını sınıflandıran açık erişimli veri tabanları dbSNP, Varsome, Franklin by Genoox ile de varyantların patojenite değerlendirmesi yapıldı.

2.2.5. İstatistiksel Analiz

- Sayısal değişkenler Normal Dağılım’ a uygunluk açısından Shapiro-wilk testi ile değerlendirildi.
- Sayısal değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılması Student T testi / Mann Whitney U testi kullanılarak yapıldı.
- Nominal verilerin karşılaştırılmasında Pearson chi-square / Fisher Exact testleri kullanıldı.
- $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR ve TARTIŞMA

3.1. Bulgular

3.1.1. Çalışma Grubu Demografik Verileri

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı Kliniği' nde PBH tanısı konmuş, yaş ortalaması $43,07 \pm 9,72$ olan 13 kadın (% 41,94) ve yaş ortalaması $43,55 \pm 10,76$ olan 18 erkek (% 58,06), toplam 31 hasta çalışma grubumuzu oluşturdu (Tablo 31).

Tablo 31. Çalışma grubu yaş ve cinsiyet dağılımı.

Cinsiyet	Sayı (%)	Yaş Aralığı (min-maks)	Yaş Ortalaması $\pm$ S.S	p-değeri
Kadın	13 (% 41,94)	26-61	$43,07 \pm 9,72$	0.900
Erkek	18 (% 58,06)	28-60	$43,55 \pm 10,76$	
Toplam	31 (% 100)	26-61 (43)	$43,35 \pm 10,17$	

Çalışma grubumuz 19 farklı aileden, aralarında akrabalık ilişkisi olan ya da olmayan toplam 31 hastadan oluşturuldu (Tablo 32).

Tablo 32. Çalışma grubundaki hastaların aile dağılımı.

Aile Numarası	Hasta Kodu
1	H2 (Erkek Kardeş), H10 (Erkek Kardeş)
2	H3 (Kız Çocuk), H15 (Anne)
3	H5 (Kız Çocuk), H6 (Hala), H7 (Baba), H8 (Erkek Çocuk)
4	H11 (Baba), H12 (Erkek Çocuk), H16 (Babanın Kız kardeşinin Oğlu)
5	H18 (Kız Kardeş), H19 (Kız Kardeş)
6	H21 (Anne), H22 (Erkek Çocuk), H23 (Erkek Çocuk)
7	H26 (Baba), H27 (Kız Çocuk)
8	H30 (Amca Kızı), H31 (Amca Oğlu)

3.1.2. Çalışma Grubu Klinik Verileri

Çalışma grubumuzu oluşturan hastaların, aile öyküleri değerlendirildiğinde tamamının OD kalıtıma sahip olduğu saptandı. Teşhis yaşı ortalaması $32,42 \pm 9,56$ olan hastanın % 100'ünde (n=31) USG incelemelerinde böbreklerinde multiple kistler görüldü. Karaciğer yerleşimli ekstrarenal kistler, hastaların % 38,70' de (n=12) mevcuttu. Böbrek taşı hastaların % 22,6' sında (n=7), sık idrar yolu enfeksiyonu hastaların % 32,26' sında (n=10), böbrek kist rüptürü ve kanama öyküsü hastaların % 16,13'ünde (n=5) tespit edildi. Hastaların % 25,81' i (n=8) SDBY ile HD almaktaydı. HD başlangıç yaşı ortalaması $44,75 \pm 11,35$ olarak saptandı. PBH' na ek olarak hastaların % 61,30' unda (n=19) kardiyovasküler hastalıklar, hastaların % 19,35' inde (n=6) ise *Diabetes mellitus* mevcuttu. Hastaların % 54,84' ünün (n=17) hipertansiyona sahip olduğu grubun diastolik kan basıncı (mm Hg) ortalaması $87,10 \pm 14,19$ olarak, sistolik kan basıncı (mm Hg) ortalaması ise $134,52 \pm 21,88$ olarak hesaplandı. Antihipertansif ilaçlar grubundan, en çok kullanılan kalsiyum kanal blokerleri % 32,26 (n=10) olarak belirlendi. Klinik bilgiler değerlendirildiğinde oluşan veriler Tablo 33' de yer almaktadır.

Tablo 33. Çalışma grubu klinik verileri.

Klinik Veriler	Sayı (n) (%) Ortalama ± S.S (Min-Maks)	Kadın (n) (%) Ortalama ± S.S (Min-Maks)	Erkek (n) (%) Ortalama ± S.S (Min-Maks)	p- değeri
Teşhis Yaşı Ortalaması	32,42 ± 9,56 (12-55)	31,92 ± 11,08 (12-55)	32,77 ± 8,61 (18-50)	0.811
Böbrekte Multiple Kist	31 (% 100)	13 (% 100)	18 (% 100)	-
Böbrekte Taş	7 (% 22,6)	2 (% 15,4)	5 (% 27,8)	0.667
Sistolik Kan Basıncı Ortalaması (mm Hg)	134,52 ± 21,88 (100-180)	134,62 ± 21,06 (100-180)	134,44 ± 23,07 (100-180)	0.828
Diastolik Kan Basıncı (mm Hg) Ortalaması	87,10 ± 14,19 (60-120)	86,92 ± 14,94 (60-120)	87,22 ± 14,06 (70-120)	0.859
Hipertansiyon	17 (% 54,84)	8 (% 61,54)	9 (% 50)	0.524
Extrarenal Kist	12 (% 38,70)	8 (% 61,54)	4 (% 22,22)	0.027
Extrarenal Kist Organ Yerleşimi - Karaciğer	12 (%100)	8 (%100)	4 (%100)	-
Sık İdrar Yolu Enfeksiyonu	10 (% 32,26)	5 (% 38,46)	5 (% 27,77)	0.701
Böbrek Kist Ruptürü ve Kanama Öyküsü	5 (% 16,13)	1 (% 7,69)	4 (% 22,22)	0.368
HD Öyküsü (SDBY)	8 (% 25,81)	4 (% 30,77)	4 (% 22,22)	0.689
HD Alan Hastaların Başlangıç Yaşı Ortalaması	44,75 ± 11,35 (31-61)	46,75 ± 15,46 (31-61)	42,75 ± 7,14 (33-50)	0.400
Bilinen Ek Hastalıklar				
Kardiyovasküler Hastalıklar	19 (% 61,30)	8 (% 61,54)	11 (% 61,11)	0.981
<i>Diabetes mellitus</i>	6 (% 19,35)	2 (% 15,38)	4 (% 22,22)	1.0
Kullanılan İlaçlar				
Antihipertansif ilaçlar				
Angiotensin II reseptör blokerleri	1 (% 3,23)	1 (% 7,69)	0	0.419
Kalsiyum kanal blokerleri	10 (% 32,26)	4 (% 30,77)	6 (% 33,33)	0.452
Diüretikler	2 (% 6,45)	0	2 (% 11,11)	0.497
ACE inhibitörleri	7 (% 22,58)	2 (% 15,38)	5 (% 27,77)	0.667
Beta blokerler	6 (% 19,35)	3 (% 23,08)	3 (% 16,66)	0.676
Alfa blokerler	2 (% 6,45)	0	2 (% 11,11)	0.497
Diabet ilaçları				
Oral antidiyabetikler	2 (% 6,45)	0	2 (% 11,11)	0.497
İnsülin pen	3 (% 9,68)	0	3 (% 16,66)	0.245

3.1.3. Çalışma Grubu Laboratuvar Bulguları

Çalışma grubumuzu oluşturan hastaların kan biyokimya laboratuvar bulguları ortalamaları değerlendirilğinde; eGFR (mL/dak/1,73 m²) 68,47 ± 46,59; üre (BUN) (mg/dL) 24,40 ± 17,28; kreatinin (mg/dL) 2,85 ± 3,38; ürik asit (mg/dL) 5,37 ± 1,53; 25-hidroksivitamin D (ng/mL) 16,61 ± 7,40; paratiroid hormon (PTH) (pg/mL) 151,46 ± 188,48; sodyum (mEq/L) 139,16 ± 3,11; potasyum (mEq/L) 4,57 ± 0,75; fosfor (mg/dL) 3,73 ± 1,11; kalsiyum (mg/dL) 9,49 ± 0,67; magnezyum (mg/dL) 2 ± 0,25; toplam protein (g/dL) 7,37 ± 0,67; serum albümin (g/dL) 4,17 ± 0,53; kan şekeri (mg/dL) 101,32 ± 41,34; aspartat aminotransferaz (AST) (IU/L) 16,68 ± 5,84; alanin aminotransferaz (ALT) (IU/L) 18,81 ± 9,89; gama glutamil transferaz (GGT) (IU/L) 30,03 ± 23,19; alkalen fosfataz (ALP) (IU/L) 94,84 ± 109,07; laktat dehidrogenaz (LDH) (IU/L) 171,58 ± 40,79; C-reaktif protein (CRP) (mg/L) 0,85 ± 2,75; beyaz kan hücreleri (WBC) (10³/μL) 7,57 ± 1,88; hemoglobin (HGB) (g/dL) 13,73 ± 2,08; hematokrit (HCT) (%) 41,46 ± 5,73; platelet (trombosit) (PLT) (10³/μL) 243 ± 74,9; proteinüri (mg/24 S) 402,40 ± 794,77 olarak saptandı (Tablo 34).

Tablo 34. Çalışma grubu laboratuvar bulguları.

Laboratuvar Bulguları	Ortalama $\pm$ S.S (Min-Maks)
eGFR (mL/dak/1,73 m ²)	68,47 $\pm$ 46,59 (2-130,42)
BUN (mg/dL)	24,40 $\pm$ 17,28 (9-89,7)
Kreatinin (mg/dL)	2,85 $\pm$ 3,38 (0,62-11,66)
Ürik Asit (mg/dL)	5,37 $\pm$ 1,53 (2,4-10,2)
25-hidroksivitamin D (ng/mL)	16,61 $\pm$ 7,40 (6-36)
PTH (pg/mL)	151,46 $\pm$ 188,48 (13-813,4)
Sodyum (mEq/L)	139,16 $\pm$ 3,11 (129-144)
Potasyum (mEq/L)	4,57 $\pm$ 0,75 (3,3-6,4)
Fosfor (mg/dL)	3,73 $\pm$ 1,11 (2,2-6,4)
Kalsiyum (mg/dL)	9,49 $\pm$ 0,67 (8,2-10,5)
Magnezyum (mg/dL)	2 $\pm$ 0,25 (1,42-2,7)
Toplam protein (g/dL)	7,37 $\pm$ 0,67 (6-8,9)
Serum albümin (g/dL)	4,17 $\pm$ 0,53 (2,2-4,9)
Kan şekeri (mg/dL)	101,32 $\pm$ 41,34 (64-291)
AST (IU/L)	16,68 $\pm$ 5,84 (4-27)
ALT (IU/L)	18,81 $\pm$ 9,89 (2-42)
GGT (IU/L)	30,03 $\pm$ 23,19 (11-115)
ALP (IU/L)	94,84 $\pm$ 109,07 (24-623)

Tablo 34 devamı

Laboratuvar Bulguları	Ortalama $\pm$ S.S (Min-Maks)
LDH (IU/L)	171,58 $\pm$ 40,79 (114-326)
CRP (mg/L)	0,85 $\pm$ 2,75 (0,012-15,6)
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	7,57 $\pm$ 1,88 (4,88-12,89)
HGB (g/dL)	13,73 $\pm$ 2,08 (7,9-16,8)
HCT (%)	41,46 $\pm$ 5,73 (24-49,6)
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	243 $\pm$ 74,9 (119-418)
Proteinüri (mg/24 S)	402,40 $\pm$ 794,77 (0-3828)

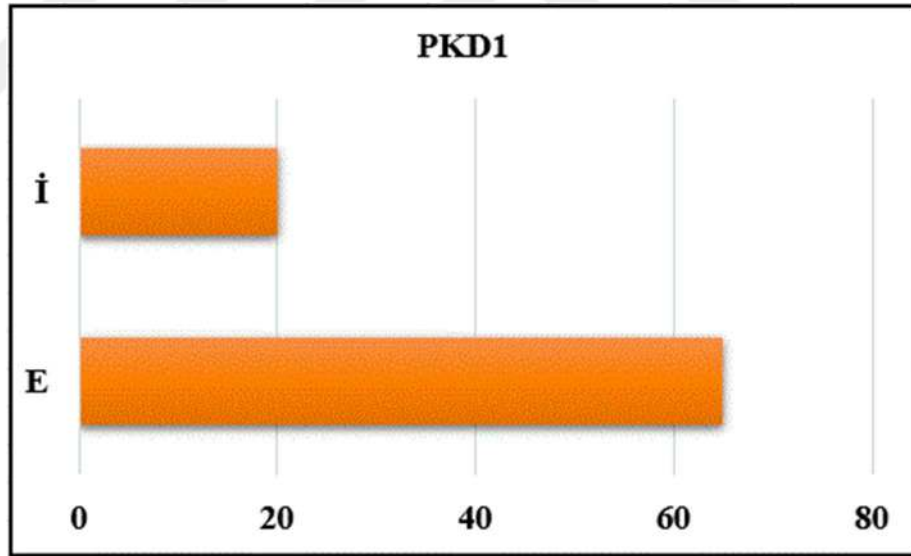
3.1.4. Çalışma Grubu NGS Analiz Bulguları

Çalışmamıza PBH tanısı ile dahil olan 31 hastanın, *PKD1*, *PKD2* ve *PKHD1* genleri hedefli NGS ile sekans işlemi yapıldı. Analiz edilen örneklerin kaliteleri minimum > 30X okuma ve > % 90 kapsama eşiği dikkate alınarak değerlendirildi. Sekans analizi verilerine göre, her gende saptanan ekzon bölgesi ve intron bölgesi varyantları ayrı ayrı analiz edildi.

3.1.4.1. *PKD1* Geninde Saptanan Varyantlar

Analiz edilen NGS verilerine göre *PKD1* geninde 65' i ekzon bölgesinde, 20' si intron bölgesinde olmak üzere, toplam 85 farklı varyant saptandı (Grafik 4). Varyantların transkriptleri NM_001009944.3, kromozom pozisyonları 16p13.3' dür.

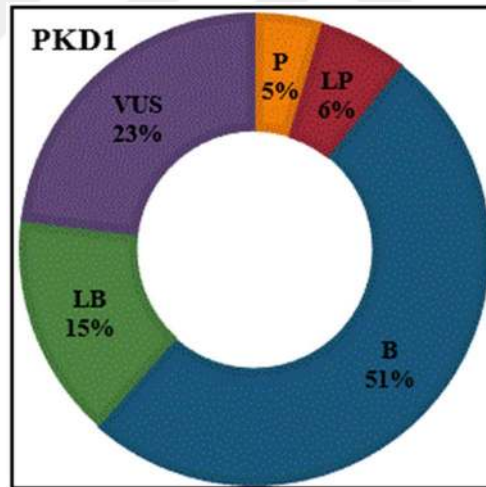
Grafik 4. *PKD1* geni ekzon ve intron bölgesinde saptanan varyantlar.



***PKD1* Geni Ekzon Bölgesinde Saptanan Varyantlar**

PKD1 geni ekzon bölgesinde saptanan 3 varyant “P”, 4 varyant “LP”, 15 varyant “VUS”, 33 varyant “B”, 10 varyant “LB”, olarak değerlendirildi (Grafik 5). Varyantların saptandığı hasta sayısı, varyant ID, varyantların kodon ve protein pozisyonu, değişim sonucu oluşan mutasyon tipi ve genotip bilgileri, bulunduğu ekzon, dbSNP numarası, ACMG-2015 kriterlerine göre klasifikasyonu, ClinVar veri tabanından elde edilen verileri, Franklin ve Varsome veri tabanlarından elde edilen değerlendirme sonuçları Tablo 35, Tablo 36, Tablo 37, Tablo 38 ve Tablo 39’ de yer almaktadır. Tablolardaki HGVSc: İnsan Genom Varyasyon Topluluğu veri tabanında bir varyantın kodon pozisyonu, HGVSp: İnsan Genom Varyasyon Topluluğu veri tabanında bir varyantın protein pozisyonunu ifade etmektedir.

Grafik 5. *PKD1* geni ekzon bölgesinde saptanan varyantların klinik önemine göre değerlendirilmesi.



Tablo 35. *PKD1* geni ekzon bölgesinde saptanan “P” varyantların bilgileri.

No	Hasta Sayısı/ Kodu	Varyant ID	HgvSc	HgvSp	Değişim/ Mutasyon Tipi	Genotip	Ekzon	dbSNP	ACMG	ClinVar	Franklin	Varsome
1.	1 (H28)	2168130 TGGCCAG A->T	c.856_862 del	p.Gly287Ter	Deletion/ Frameshift	Heterozigot	5	rs1555459108	P (PP5_Moderate , PVS1, PM2)	P	P	P
2.	1 (H17)	2168095 CAG->C	c.896_897 del	p.Pro299Argfs Ter71	Deletion/ Frameshift	Heterozigot	5	rs1555459084	P (PP5, PVS1, PM2)	P	P	P
3.	1 (H25)	2160862 G->A	c.4306 C>T	p.Arg1436Ter	Substitution/ Stop Gained	Heterozigot	15	rs1567200516	P (PP5_Moderate , PVS1, PM2)	P	P	P

Tablo 36. *PKD1* geni ekzon bölgesinde saptanan “LP” varyantların bilgileri.

No	Hasta Sayısı/ Kodu	Varyant ID	HgvSc	HgvSp	Değişim/ Mutasyon Tipi	Genotip	Ekzon	dbSNP	ACMG	ClinVar	Franklin	Varsome
1.	1 (H15)	2164808 CG->TA	c.2215_ 2216 delinsTA	p.Arg739Ter	InDel/ Stop Gained	Heterozigot	11	-	LP (PVS1, PM2)	-	LP	LP
2.	1 (H4)	2162433 TG->T	c.3202del	p.Gln1068Serfs Ter36	Deletion / Frameshift	Heterozigot	14	-	LP (PVS1, PM2)	-	LP	LP
3.	2 (H2, H10)*	2160199 TAACCAC GGCCTGC ->T	c.4956_ 4968del	p.Gln1653Glyfs Ter65	Deletion / Frameshift	Bileşik Heterozigot	15	-	LP (PVS1, PM2)	-	LP	LP
4.	3 (H6,H7 ,H8)*	2160713 G->GTA	c.4453_ 4454dup	p.Leu1486Thrfs Ter49	Insertion / Frameshift	Heterozigot	15	-	LP (PVS1, PM2)	-	LP	LP

*H2,H10 kodlu hastalar aynı aileden ve H6,H7,H8 kodlu hastalar aynı ailedendir.

Tablo 37. PKD1 geni ekzon bölgesinde saptanan “VUS” varyantların bilgileri.

No	Hasta Sayısı/ Kodu	Varyant ID	HgvSc	HgvSp	Değişim/ Mutasyon Tipi	Genotip	Ekzon	dbSNP	ACMG	ClinVar	Franklin	Varsome
1.	1 (H3)	2168116 G->T	c.877 C>A	p.His293Asn	Substitution/ Missense	Heterozigot	5	rs749172729	VUS (BP4)	-	VUS	VUS
2.	1 (H13)	2168293 C->A	c.700 G>T	p.Ala234Ser	Substitution/ Missense	Heterozigot	5	-	VUS (PM2, BP4)	-	VUS	VUS
3.	1 (H13)	2166013 T->C	c.1829 A>G	p.Tyr610Cys	Substitution/ Missense	Heterozigot	9	-	VUS (PM2, BP4)	-	VUS	VUS
4.	1 (H5)	2164680 G->T	c.2344 C>A	p.Leu782Met	Substitution/ Missense	Heterozigot	11	-	VUS (PM2, BP4)	-	VUS	VUS
5.	1 (H23)	2164922 G->T	c.2102 C>A	p.Thr701Asn	Substitution/ Missense	Heterozigot	11	rs1456789343	VUS (PM2, BP4)	VUS	VUS	LB
6.	1 (H15)	2164809 G->A	c.2215 C>T	p.Arg739Trp	Substitution/ Missense	Heterozigot	11	rs747483368	VUS (PP5, PM2, BP4)	P	LP	VUS
7.	1 (H24)	2160529 G->A	c.4639 C>T	p.Arg1547Cys	Substitution/ Missense	Heterozigot	15	rs1487713442	VUS (BP4)	-	VUS	VUS
8.	1 (H29)	2160404 G->A	c.4764 C>T	p.Cys1588=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	15	rs376144237	VUS (BP7)	-	VUS	LB
9.	1 (H1)	2158377 G->A	c.6791 C>T	p.Ser2264Leu	Substitution/ Missense	Heterozigot	15	rs1258845914	VUS (PP3)	-	VUS	VUS
10.	1 (H21)	2159189 TGTG->T	c.5976 5978 del	p.Phe1992 Thr 1993delinsLeu	Deletion/ Inframe Deletion	Bileşik Heterozigot	15	-	VUS (PVS1_Moderate, PM2)	LP, VUS	LP	VUS
	1 (H22)					Heterozigot						
11.	1 (H1)	2153758 C->T	c.8300 G>A	p.Arg2767His	Substitution/ Missense	Heterozigot	23	rs770080914	VUS, (PM5_Supporting , BP4)	VUS	LP	LP

Tablo 37 devamı

No	Hasta Sayısı/ Kodu	Varyant ID	HgvSc	HgvSp	Değişim/ Mutasyon Tipi	Genotip	Ekzon	dbSNP	ACMG	ClinVar	Franklin	Varsome
12.	1 (H9)	2152549 T->C	c.9034 A>G	p.Thr3012Al	Substitution/ Missense	Heterozigot	25	rs767541153	VUS (BP4)	-	B	VUS
13.	3 (H2,H10, H21)*	2152387 AC->GG	c.9195_9196 delinsCC	p.Phe3066Leu	Indel/ Missense	Bileşik Heterozigot	25	rs372874584	VUS (BP6, PM2)	B	VUS	VUS
	5 (H3,H12, H16, H20,H31)*					Heterozigot						
14.	1 (H13)	2152537 G->T	c.9046 C>A	p.Gln3016Lys	Substitution/ Missense	Heterozigot	25	-	VUS (PM2, PM5_Supporting, BP4)	-	-	LP
15.	1 (H13)	2140093 C->G	c.12547 G>C	p.Asp4183His	Substitution/ Missense	Heterozigot	46	-	VUS (PM2, BP4)	-	VUS	VUS

*H2,H10 kodlu hastalar aynı aileden, H12,H16 kodlu hastalar aynı ailedendir.

Tablo 38. *PKD1* geni ekzon bölgesinde saptanan “B” varyantların bilgileri.

No	Hasta Sayısı/ Kodu	Varyant ID	HgvSc	HgvSp	Değişim/ Mutasyon Tipi	Genotip	Ekzon	dbSNP	ACMG	ClinVar	Franklin	Varsome
1.	11 (H4,H12, H14,H15,H17, H20,H21,H22, H26,H27, H29)*	2167874 G->A	c.1119 C>T	p.Leu373=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	5	rs35842	B (BP6, BA1, BP7)	B	B	B
2.	4 (H11,H12,H15 ,H16)*	2167970 G->A	c.1023 C>T	p.Ala341=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	5	rs11643513	B (BP6, BS1, BS2, BP7)	B	B	B
3.	5 (H2,H3,H10, H16,H21)*	2164294 G->A	c.2730 C>T	p.Asp910=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	11	rs35965348	B (BP6, BA1, BP7)	B	B	B
4.	5 (H2,H3,H10, H16,H21)*	2164324 C->T	c.2700 G>A	p.Pro900=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	11	rs35667726	B (BP6, BA1, BP7)	B	B	B
5.	4 (H1,H25,H26, H31)	2164808 C->T	c.2216 G>A	p.Arg739Gln	Substitution/ Missense	Heterozigot	11	rs40433	B (BP6, BA1, PM5_Supporti ng, BP4)	B	B	B
6.	3 (H12,H20, H31)	2162887 A->G	c.3063 T>C	p.Gly1021=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	13	rs2369068	(B) BP6, BA1	B	B	B
7.	2 (H12,H20)	2162361 A->G	c.3275 T>C	p.Met1092Thr	Substitution/ Missense	Heterozigot	14	rs2549677	B (BP6, BA1, BP4)	B, LB	B	B
8.	3 (H12,H20, H31)	2160973 A->G	c.4195 T>C	p.Trp1399Arg	Substitution/ Missense	Heterozigot	15	rs116092985	B (BP6, BA1, BP4)	B	B	B

Tablo 38 devamı

No	Hasta Sayısı/ Kodu	Varyant ID	HgvSc	HgvSp	Değişim/ Mutasyon Tipi	Genotip	Ekzon	dbSNP	ACMG	ClinVar	Franklin	Varsome
9.	7 (H2,H10,H12, H16,H20,H21, H31)*	2159996 G->A	c.5172 C>T	p.Ala1724=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	15	rs9935526	B (BP6, BA1, BP7)	B	B	B
10.	8 (H2,H3,H10, H12,H16,H20, H21,H31)*	2160503 T->G	c.4665 A>C	p.Ala1555=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	15	rs71385734	B (BP6, BA1, BP7)	B	B	B
11.	6 (H9,H17, H26,H28, H29,H31)	2160494 C->T	c.4674 G>A	p.Thr1558=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	15	rs79884128	B (BP6, BA1, BP7)	B	B	B
12.	4 (H12,H13, H20,H31)	2161796 G->A	c.3372 C>T	p.Ala1124=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	15	rs75510884	B (BP6, BA1, BP7)	B	B	B
13.	4 (H12,H13, H20,H31)	2161793 G->A	c.3375C> T	p.Ser1125=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	15	rs74331768	B (BP6, BA1, BP7)	B	B	B
14.	1 (H1)	2158570 G->A	c.6598 C>T	p.Arg2200Cys	Substitution/ Missense	Heterozigot	15	rs140869992	B (BP6, BS1, BS2, BP4)	B, LB	B	B
15.	1 (H2)	2156850 A->G	c.7165 T>C	p.Leu2389=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	17	rs2457533	B (BP6, BA1)	B	B	B
16.	1 (H14)	2156938 C->G	c.7077 G>C	p.Arg2359=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	17	rs4018162	B (BP6, BS1, BS2, BP7)	B, LB	B	B
17.	8 (H2,H10, H12,H13, H16,H20,H21, H31)*	2156447 G->A	c.7441 C>T	p.Leu2481=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	18	rs2003782	B (BP6, BA1, BP7)	B	B	B

Tablo 38 devamı

No	Hasta Sayısı/ Kodu	Varyant ID	HgvSc	HgvSp	Değişim/ Mutasyon Tipi	Genotip	Ekzon	dbSNP	ACMG	ClinVar	Franklin	Varsome
18.	3 (H12,H20, H31)	2156021 A->G	c.7708 T>C	p.Leu2570=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	20	rs28575767	B (BP6, BA1, BP7)	B	B	B
19.	1 (H17)	2155919 C->T	c.7810 G>A	p.Asp2604Asn	Substitution/ Missense	Heterozigot	20	rs778565182	B (BP6, BS1, BS2, BP4)	LB	B	B
20.	1 (H20)	2155426 T->C	c.7913 A>G	p.His2638Arg	Substitution/ Missense	Heterozigot	21	rs9936785	B (BP6, BA1, BP4)	B	B	B
21.	1 (H31)	2154640 G->A	c.8020 C>T	p.Pro2674Ser	Substitution/ Missense	Heterozigot	22	rs144557371	B (BP6, BS1, BS2, BP4)	B, LB	B	B
22.	8 (H2,H3, H10,H12, H16,H20, H21,H31)*	2152387 A->G	c.9196 T>C	p.Phe3066Le	Substitution/ Missense	Heterozigot	25	rs9925969	B (BP6, BA1, BP4)	B	B	B
23.	8 (H2,H3, H10,H12, H16,H20, H21,H31)*	2152388 C->G	c.9195 G>C	p.Val3065=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	25	rs9935834	B (BP6, BA1, BP7)	B	B	B
24.	1 (H8)	2152189 G->A	c.9270 C>T	p.Val3090=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	26	rs149056734	B (BP6, BS1, BS2, BP7)	B	B	B
25.	5 (H2,H3, H10, H16,H21)*	2144176 G->A	c.10535 C>T	p.Ala3512Val	Substitution/ Missense	Heterozigot	35	rs34197769	B (BP6, BA1, BP4)	B	B	B

Tablo 38 devamı

No	Hasta Sayısı/ Kodu	Varyant ID	HgvSc	HgvSp	Değişim/ Mutasyon Tipi	Genotip	Ekzon	dbSNP	ACMG	ClinVar	Franklin	Varsome
26.	3 (H17,H28, H30)	2144182 G->A	c.10529 C>T	p.Thr3510Met	Substitution/ Missense	Heterozigot	35	rs45478794	B (BP6, BS1, BS2, BP4)	B, LB	B	B
27.	1 (H30)	2142113 G->A	c.11346 C>T	p.Asp3782=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	40	rs145955373	B (BP6, BS1, BS2, BP7)	B, LB	B	B
28.	8 (H2,H10, H12,H13, H16,H20, H21,H31)*	2140680 T->C	c.12133 A>G	p.Ile4045Val	Substitution/ Missense	Heterozigot	44	rs10960	B (BP6, BA1, BP4)	B	B	B
29.	5 (H2,H3, H10, H16,H21)*	2140321 G->A	c.12409 C>T	p.Leu4137=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	45	rs79899502	B (BP6, BA1)	B	B	B
30.	4 (H2,H10, H16, H21)*	2140554 G->A	c.12176 C>T	p.Ala4059Val	Substitution/ Missense	Heterozigot	45	rs3209986	B (BP6, BA1, BP4)	B	B	B
31.	9 (H2,H3,H10, H12,H13,H16, H20,H21, H31)*	2140454 T->C	c.12276 A>G	p.Ala4092=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	45	rs3087632	B (BP6, BA1, BP7)	B	B	B
32.	1 (H30)	2140294 C->T	c.12436 G >A	p.Val4146Ile	Substitution/ Missense	Heterozigot	45	rs148478410	B (BP6, BS1, BS2, BP4)	B, LB	B	B
33.	7 (H2,H10, H12,H16, H20,H21, H31)*	2140010 A->G	c.12630 T>C	p.Pro4210=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	46	rs7203729	B (BP6, BA1, BP7)	B	B	B

* H2,H10 kodlu hastalar aynı aileden, H11,H12,H16 kodlu hastalar aynı aileden, H21, H22 kodlu hastalar aynı aileden, H26,H27 kodlu hastalar aynı ailedendir.

Tablo 39. *PKD1* geni ekzon bölgesinde saptanan “LB” varyantların bilgileri.

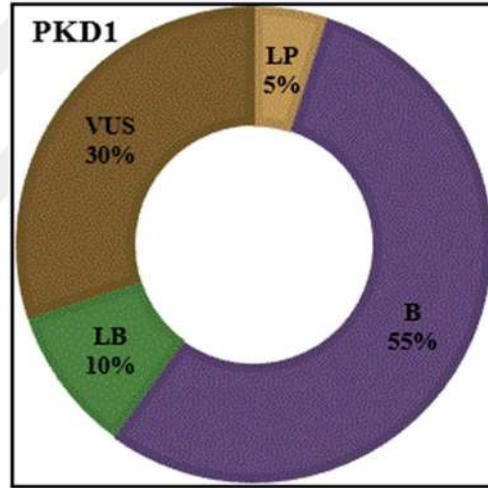
No	Hasta Sayısı/ Kodu	Varyant ID	HgvSc	HgvSp	Değişim/ Mutasyon Tipi	Genotip	Ekzon	dbSNP	ACMG	ClinVar	Franklin	Varsome
1.	1 (H9)	2169319 C->T	c.276 G>A	p.Ala92=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	2	rs374518168	LB (BP6, BS1, BP7)	B	B	B
2.	1 (H15)	2169353 G->A	c.242 C>T	p.Ala81Val	Substitution/ Missense	Heterozigot	2	rs531570028	LB (BS1, BP4)	-	LB	LB
3.	3 (H2,H10, H16)*	2168405 G->A	c.588 C>T	p.Ser196=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	5	rs776302294	LB (BP6, BS1, BP7)	B, LB	B	B
4.	2 (H2,H10)*	2168292 G->A	c.701 C>T	p.Ala234Val	Substitution/ Missense	Heterozigot	5	rs755011173	LB (BS1, BP4)	VUS	VUS	VUS
5.	1 (H12)	2165395 G->A	c.2081 C>T	p.Pro694Leu	Substitution/ Missense	Heterozigot	10	rs138575342	LB (BS1, PM1, BP4)	B	VUS	LB
6.	3 (H3,H14, H15)*	2164369 G->A	c.2655 C>T	p.Cys885=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	11	rs142606648	LB (BP6, BS1, BP7)	B, LB	B	B
7.	8 (H3,H4, H12,H13, H15,H17, H25,H27)*	2164211 G->A	c.2813 C>T	p.Thr938Met	Substitution/ Missense	Heterozigot	11	rs74488735	LB (BS1, BP4)	-	VUS	LB
8.	1 (H27)	2160251 G->A	c.4917 C>T	p.Gly1639=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	15	rs148852027	LB, (BP6, BS1, BP7)	B, LB	B	B
9.	3 (H26,H29, H31)	2156408 C->T	c.7480 G>A	p.Glu2494Lys	Substitution/ Missense	Heterozigot	18	rs765009165	LB (BS1, BP4)	-	VUS	VUS
10.	2 (H1,H13)	2152548 G->A	c.9035 C>T	p.Thr3012Met	Substitution/ Missense	Heterozigot	25	rs376160782	LB (BS1, BP4)	LB	LB	VUS

* H2,H10 kodlu hastalar aynı aileden, H3,H15 kodlu hastalar aynı ailedendir.

***PKD1* Geni İntron Bölgesinde Saptanan Varyantlar**

PKD1 geni intron bölgesinde saptanan 1 varyant “**LP**”, 6 varyant “**VUS**”, 11 varyant “**B**”, 2 varyant “**LB**” olarak değerlendirildi (Grafik 6). Varyantların saptandığı hasta sayısı, varyant ID, varyantların kodon ve protein pozisyonu, değişim sonucu oluşan mutasyon tipi ve genotip bilgileri, bulunduğu intron, dbSNP numarası, ACMG-2015 kriterlerine göre klasifikasyonu, ClinVar veri tabanından elde edilen verileri, Franklin ve Varsome veri tabanlarından elde edilen değerlendirme sonuçları Tablo 40, Tablo 41, Tablo 42 ve Tablo 43’ de yer almaktadır.

Grafik 6. *PKD1* geni intron bölgesinde saptanan varyantların klinik önemine göre değerlendirilmesi.



Tablo 40. *PKDI* geni intron bölgesinde saptanan “LP” varyantların bilgileri.

No	Hasta Sayısı/ Kodu	Varyant ID	HgvSc	Değişim/ Mutasyon Tipi	Genotip	İntron	dbSNP	ACMG	ClinVar	Franklin	Varsome
1.	2 (H18, H19)*	2150074 T->C	c.*906-2 A>G	Substitution/ Splice Acceptor - Nmd Transcript Variant	Heterozigot	15	-	LP (PVS1, PM2)	-	LP	-

* Bu varyantın saptandığı hastaların tümü aynı ailedendir.

Tablo 41. *PKDI* geni intron bölgesinde saptanan “VUS” varyantların bilgileri.

No	Hasta Sayısı/ Kodu	Varyant ID	HgvSc	Değişim/ Mutasyon Tipi	Genotip	İntron	dbSNP	ACMG	ClinVar	Franklin	Varsome
1.	1 (H15)	2154491 C->T	c.222+8 G>A	Substitution/ Splice Region- Noncoding	Heterozigot	2	rs199569003	VUS (BP6, PM2)	B, LB	B	B
2.	1 (H14)	2152273 C->T	c.804-16 G>A	Substitution/ Noncoding	Heterozigot	5	rs1389523126	VUS (PP5_Moderate, PM2)	P, LP	LP	LP
3.	1 (H14)	2152273 C->T	c.9202-16 G>A	Substitution/ Noncoding	Heterozigot	25	rs1389523126	VUS (PP5_Moderate)	P, LP	LP	LP
4.	2 (H18, H19)*	2150074 T->C	c.9713-2 A>G	Substitution/ Splice Acceptor	Heterozigot	28	-	VUS (PVS1_Moderate, PM2)	-	LP	LP
5.	1 (H10)	2140605 G->A	c.12139- 14C>T	Substitution/ Noncoding	Heterozigot	44	rs200698404	VUS (BS1)	-	VUS	LB
6.	2 (H1,H13)	2152548 G->A	c.*228 C>T	Substitution/ 3 Prime Utr- Nmd Transcript	Heterozigot	3'UTR	rs376160782	VUS (BS1)	LB	LB	VUS

* Bu varyantın saptandığı hastaların tümü aynı ailedendir.

Tablo 42. *PKD1* geni intron bölgesinde saptanan “B” varyantların bilgileri.

No	Hasta Sayısı/ Kodu	Varyant ID	HgvSc	Değişim/ Mutasyon Tipi	Genotip	İntron	dbSNP	ACMG	ClinVar	Franklin	Varsome
1.	1 (H1)	2167464 G->A	c.1385+26 C>T	Substitution/ Noncoding	Heterozigot	6	rs376973904	B (BP6, BS1, BS2)	B	B	B
2.	7 (H2,H10, H12,H16, H20,H21, H31)*	2165630 T->C	c.1850-4 A>G	Substitution/ Splice region - Noncoding	Heterozigot	9	rs35929659	B (BP6, BA1)	B	B	B
3.	1 (H8)	2162979 G->A	c.2986-15 C>T	Substitution/ Noncoding	Heterozigot	12	rs2855349	B (BP6, BA1)	B	B	B
4.	7 (H2,H10, H12,H16, H20,H21, H31)*	2155297 A->G	c.8016+26 T>C	Substitution/ Noncoding	Heterozigot	21	rs9934488	B (BP6, BA1)	B	B	B
5.	16 (H1,H3, H4,H5, H6,H7, H8,H16, H20,H22, H23,H24, H25,H26, H29,H31)*	2154478 A->G	c.8161+21 T>C	Substitution/ Noncoding	Heterozigot	22	rs4786209	B (BP6, BA1)	B	B	B
6.	9 (H2,H3, H10,H12, H13,H16, H20,H21, H31)*	2152651 T->C	c.8949-17 A>G	Substitution/ Noncoding	Heterozigot	24	rs9928278	B (BP6, BA1)	B	B	B
7.	4 (H2,H10, H16, H21)*	2150323 A->G	c.9569-13 T>C	Substitution/ Noncoding	Heterozigot	27	rs11248911	B (BP6, BA1)	B	B	B

Tablo 42 devamı

No	Hasta Sayısı/ Kodu	Varyant ID	HgvSc	Değişim/ Mutasyon Tipi	Genotip	İntron	dbSNP	ACMG	ClinVar	Franklin	Varsome
8.	1 (H31)	2142942 C->T	c.11156+1 3 G>A	Substitution/ Noncoding	Heterozigot	38	rs142616270	B (BP6, BS1, BS2)	B	B	B
9.	2 (H1,H30)	2141776 T->TCCC	c.11537+3 _11537+5 dup	Insertion/ Splice Region- Noncoding	Heterozigot	41	rs201204878	B (BP6, BS1, BS2)	B, LB	B	B
10.	1 (H9)	2140652 TC->T	c.12138+2 2 del	Deletion/ Noncoding	Heterozigot	44	rs199701927	B (BP6, BS1, BS2)	B	B	B
11.	3 (H2,H10, H16)*	2139713 C->T	c.*15 G>A	Substitution/ 3' Prime UTR	Heterozigot	3'UTR	rs77566834	B (BP6, BS1, BS2)	B, LB	B	B

* H2,H10 kodlu hastalar aynı aileden, H3,H15 kodlu hastalar aynı aileden, H5,H6,H7,H8 kodlu hastalar aynı aileden, H12,H16 kodlu hastalar aynı aileden, H21,H22,H23 kodlu hastalar aynı ailedendir.

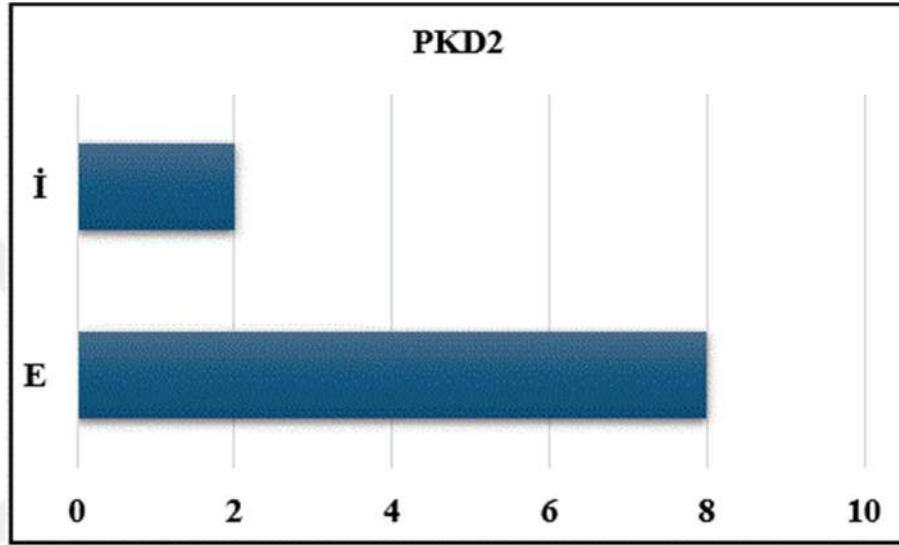
Tablo 43. *PKD1* geni intron bölgesinde saptanan “LB” varyantların bilgileri.

No	Hasta Sayısı/ Kodu	Varyant ID	HgvSc	Değişim/ Mutasyon Tipi	Genotip	İntron	dbSNP	ACMG	ClinVar	Franklin	Varsome
1.	1 (H3)	2156080 G->A	c.7703+12 C>T	Substitution/ Noncoding	Heterozigot	19	rs542748732	LB (BS6, BP1)	LB	LB	LB
2.	1 (H15)	2154491 C->T	c.8161+8 G>A	Substitution/ Splice Region- Noncoding	Heterozigot	22	rs199569003	LB (BP6, BS1)	B, LB	B	B

3.1.4.2. *PKD2* Geninde Saptanan Varyantlar

Analiz edilen NGS verilerine göre *PKD2* geninde 8' i ekzon bölgesinde, 2' si intron bölgesinde olmak üzere, toplam 10 farklı varyant saptandı (Grafik 7). Varyantların transkriptleri NM_000297.4, kromozom pozisyonları 4q22.1' dir.

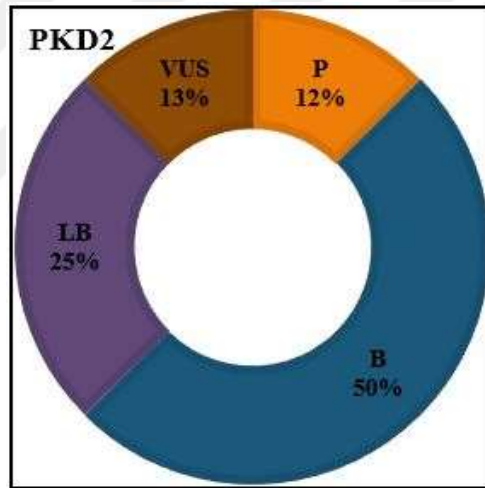
Grafik 7. *PKD2* geni ekzon ve intron bölgesinde saptanan varyantlar.



***PKD2* Geni Ekzon Bölgesinde Saptanan Varyantlar**

PKD2 geni ekzon bölgesinde saptanan 1 varyant “**P**”, 1 varyant “**VUS**”, 4 varyant “**B**” ve 2 varyant “**LB**” olarak değerlendirildi (Grafik 8). Varyantların saptandığı hasta sayısı, varyant ID, varyantların kodon ve protein pozisyonu, değişim sonucu oluşan mutasyon tipi ve genotip bilgileri, bulunduğu ekzon, dbSNP numarası, ACMG-2015 kriterlerine göre klasifikasyonu, ClinVar veri tabanından elde edilen verileri, Franklin ve Varsome veri tabanlarından elde edilen değerlendirme sonuçları Tablo 44, Tablo 45, Tablo 46 ve Tablo 47’ da yer almaktadır.

Grafik 8. *PKD2* geni ekzon bölgesinde saptanan varyantların klinik önemine göre değerlendirilmesi.



Tablo 44. *PKD2* geni ekzon bölgesinde saptanan “P” varyantların bilgileri.

No	Hasta Sayısı/ Kodu	Varyant ID	HgvSc	HgvSp	Değişim/ Mutasyon Tipi	Genotip	Ekzon	dbSNP	ACMG	ClinVar	Franklin	Varsome
1.	3 (H11,H12, H16)*	88977358 C->T	c.1837 C>T	p.Gln613Ter	Substitution / Stop Gained	Heterozigot	8	-	P (PP5_Moderate, PVS1, PM2)	P, LP	P	P

* Bu varyantın saptandığı hastaların tümü aynı ailedendir.

Tablo 45. *PKD2* geni ekzon bölgesinde saptanan “VUS” varyantların bilgileri.

No	Hasta Sayısı/ Kodu	Varyant ID	HgvSc	HgvSp	Değişim/ Mutasyon Tipi	Genotip	Ekzon	dbSNP	ACMG	ClinVar	Franklin	Varsome
1.	1 (H11)	88989089 A->C	n.876 A>C	N/A	Substitution/ Noncoding Transcript	Heterozigot	5	rs2234917	VUS (BS1)	B, VUS, LB	B	B

Tablo 46. *PKD2* geni ekzon bölgesinde saptanan “B” varyantların bilgileri.

No	Hasta Sayısı/ Kodu	Varyant ID	HgvSc	HgvSp	Değişim/ Mutasyon Tipi	Genotip	Ekzon	dbSNP	ACMG	ClinVar	Franklin	Varsome
1.	5 (H2,H11, H12,H14, H26)*	88928968 G->C	c.83 G>C	p.Arg28Pro	Substitution/ Missense	Heterozigot	1	rs1805044	B (BA1, BP4)	B	B	B
2.	4 (H4,H7, H19,H20)	88929453 G->A	c.568 G>A	p.Ala190Thr	Substitution/ Missense	Heterozigot	1	rs117078377	B (BP6, BA1, BP4)	B	B	B
3.	2 (H25,H28)	88929305 G->A	c.420 G>A	p.Gly140=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	1	rs2728118	B (BP6, BA1, BP7)	B	B	B
4.	1 (H3)	88986959 C->T	c.2286 C>T	p.Tyr762=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	12	rs555242193	B (BP6, BS1, BS2, BP7)	B	B	B

* H11,H12 kodlu hastalar aynı ailedendir.

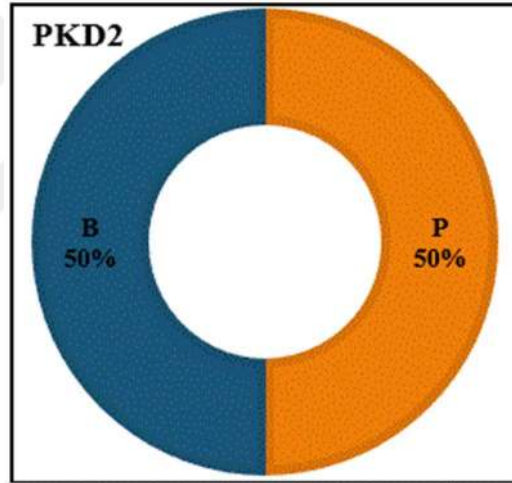
Tablo 47. *PKD2* geni ekzon bölgesinde saptanan “LB” varyantların.

No	Hasta Sayısı/ Kodu	Varyant ID	HgvSc	HgvSp	Değişim/ Mutasyon Tipi	Genotip	Ekzon	dbSNP	ACMG	ClinVar	Franklin	Varsome
1.	1 (H19)	88977351 G->A	c.1830 G>A	p.Ala610=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	8	rs144968710	LB (BP6, BS1, BP7)	B, LB	B	B
2.	1 (H11)	88989089 A->C	c.2398 A>C	p.Met800Leu	Substitution/ Missense	Heterozigot	13	rs2234917	LB (BS1, BP4)	B, VUS, LB	B	B

***PKD2* Geni İtron Bölgesinde Saptanan Varyantlar**

PKD2 geni intron bölgesinde saptanan 1 varyant “**P**”, ve 1 varyant “**B**” olarak değerlendirildi (Grafik 9). Varyantların saptandığı hasta sayısı, varyant ID, varyantların kodon ve protein pozisyonu, değişim sonucu oluşan mutasyon tipi ve genotip bilgileri, bulunduğu intron, dbSNP numarası, ACMG-2015 kriterlerine göre klasifikasyonu, ClinVar veri tabanından elde edilen verileri, Franklin ve Varsome veri tabanlarından elde edilen değerlendirme sonuçları Tablo 48, ve Tablo 49’ da yer almaktadır.

Grafik 9. *PKD2* geni intron bölgesinde saptanan varyantların klinik önemine göre değerlendirilmesi.



Tablo 48. *PKD2* geni intron bölgesinde saptanan “P” varyantların bilgileri.

No	Hasta Sayısı/ Kodu	Varyant ID	HgvSc	Değişim/ Mutasyon Tipi	Genotip	İntron	dbSNP	ACMG	ClinVar	Franklin	Varsome
1.	1 (H9)	88959654 G->A	c.1094+1 G>A	Substitution/ Splice Donor	Heterozigot	4	rs58606740	P, (PP5_Moderat e, PVS1, PM2)	P	P	P

Tablo 49. *PKD2* geni intron bölgesinde saptanan “B” varyantların bilgileri.

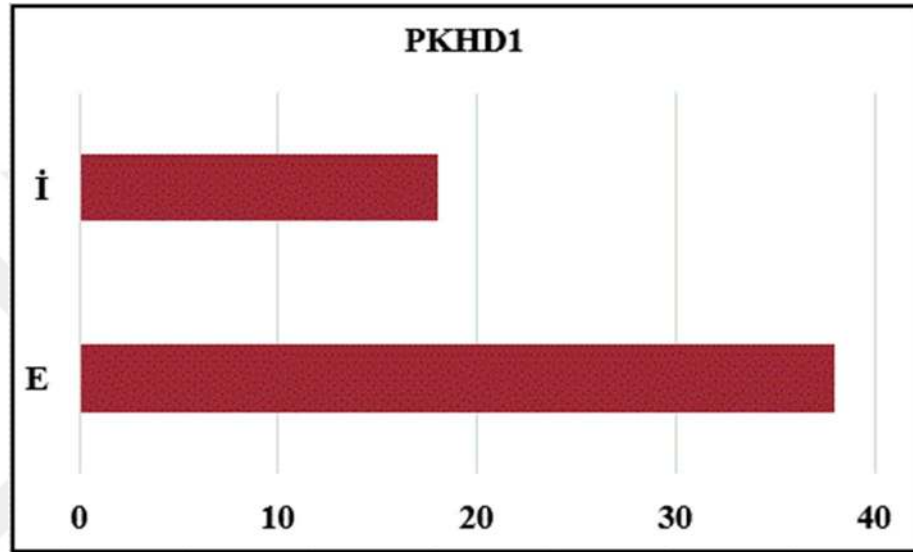
No	Hasta Sayısı/ Kodu	Varyant ID	HgvSc	Değişim/ Mutasyon Tipi	Genotip	İntron	dbSNP	ACMG	ClinVar	Franklin	Varsome
1.	13 (H6,H7, H10,H14, H15,H16, H18,H20, H21,H24, H25,H26, H27)*	88959381 G->A	c.844- 22G>A	Substitution/ Noncoding	Heterozigot	3	rs2725221	B (BP6, BA1)	B	B	B

* H6,H7 kodlu hastalar aynı aileden, H26,H27 kodlu hastalar aynı ailedendir.

3.1.4.3. *PKHD1* Geninde Saptanan Varyantlar

Analiz edilen NGS verilerine göre *PKHD1* geninde 38' i ekzon bölgesinde, 18' i intron bölgesinde olmak üzere, toplam 56 farklı varyant saptandı (Grafik 10). Varyantların transkriptleri NM_138694.4, kromozom pozisyonları 6p12.2' dir.

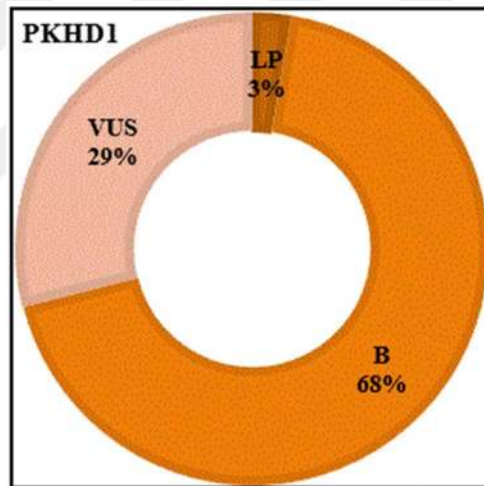
Grafik 10. *PKHD1* geni ekzon ve intron bölgesinde saptanan varyantlar.



***PKHD1* Geni Ekzon Bölgesinde Saptanan Varyantlar**

PKHD1 geni ekzon bölgesinde saptanan 1 varyant “**LP**”, 11 varyant “**VUS**” ve 26 varyant “**B**” olarak değerlendirildi (Grafik 11). Varyantların saptandığı hasta sayısı, Varyant ID, varyantların kodon ve protein pozisyonu, değişim sonucu oluşan mutasyon tipi ve genotip bilgileri, bulunduğu ekzon, dbSNP numarası, ACMG-2015 kriterlerine göre klasifikasyonu, ClinVar veri tabanından elde edilen verileri, Franklin ve Varsome veri tabanlarından elde edilen değerlendirme sonuçları Tablo 50, Tablo 51 ve Tablo 52’ de yer almaktadır.

Grafik 11. *PKHD1* geni ekzon bölgesinde saptanan varyantların klinik önemine göre değerlendirilmesi.



Tablo 50. *PKHD1* geni ekzon bölgesinde saptanan “LP” varyantların bilgileri.

No	Hasta Sayısı/ Kodu	Varyant ID	HgvSc	HgvSp	Değişim/ Mutasyon Tipi	Genotip	Ekzon	dbSNP	ACMG	ClinVar	Franklin	Varsome
1.	1 (H2)	51611571 TC->T	c.9945del	p.Met3316 CysfsTer2	Deletion/ Frameshift	Bileşik Heterozigot	59	-	LP (PVS1, PM2)	-	LP	LP

Tablo 51. *PKHDI* geni ekzon bölgesinde saptanan “VUS” varyantların bilgileri.

No	Hasta Sayısı/ Kodu	Varyant ID	HgvSc	HgvSp	Değişim/ Mutasyon Tipi	Genotip	Ekzon	dbSNP	ACMG	ClinVar	Franklin	Varsome
1.	1 (H3)	51923141 G->T	c.1492 C>A	p.Gln498Lys	Substitution/ Missense	Heterozigot	16	-	VUS (PM2, BP4)	-	VUS	VUS
2.	1 (H16)	51907932 T->C	c.2822 A>G	p.Asp941Gly	Substitution/ Missense - Splice Region	Bileşik Heterozigot	27	rs778664861	VUS (PM2, BP4)	-	VUS	VUS
3.	1 (H1)	51889589 T->C	c.5019 A>G	p.Ala1673=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	32	rs1218393886	VUS (PM2, BP7)	-	VUS	LB
4.	1 (H23)	51771054 C->A	c.6767 G>T	p.Ser2256Ile	Substitution/ Missense	Heterozigot	41	rs1304612110	VUS (PM2, BP4)	-	VUS	VUS
5.	1 (H17)	51735436 C->G	c.7352 G>C	p.Gly2451Ala	Substitution/ Missense - Splice Region	Heterozigot	47	-	VUS (PM2, BP4)	-	VUS	LB
6.	1 (H1)	51732719 C->G	c.7675 G>C	p.Val2559Leu	Substitution/ Missense	Heterozigot	48	rs150046042	VUS (BP4)	VUS, LB	VUS	LB
7.	1 (H2)	51612720 C->G	c.9694 G>C	p.Ala3232Pro	Substitution/ Missense	Bileşik Heterozigot	58	-	VUS (PM2, BP4)	-	VUS	LB
8.	1 (H11)	51613012 C->T	c.9402 G>A	p.Lys3134=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	58	rs143737660	VUS (BP7)	VUS, LB	LB	LB

Tablo 51 devamı

No	Hasta Sayısı/ Kodu	Varyant ID	HgvSc	HgvSp	Değişim/ Mutasyon Tipi	Genotip	Ekzon	dbSNP	ACMG	ClinVar	Franklin	Varsome
9.	1 (H16)	51609303 A->G	c.10036 T>C	p.Cys3346Arg	Substitution/ Missense	Bileşik Heterozigot	60	rs149798764	VUS (PP3)	P, LP, VUS	LP	LP
10.	1 (H1)	51524122 A->T	c.10802 T>A	p.Met3601Lys	Substitution/ Missense	Heterozigot	61	-	VUS (PM2, BP4)	-	VUS	VUS
11.	1 (H3)	51524119 G->T	c.10805 C>A	p.Pro3602His	Substitution/ Missense	Heterozigot	61	-	VUS (PM2, BP4)	-	VUS	VUS

Tablo 52. *PKHD1* geni ekzon bölgesinde saptanan “B” varyantların bilgileri.

No	Hasta Sayısı/ Kodu	Varyant ID	HgvSc	HgvSp	Değişim/ Mutasyon Tipi	Genotip	Ekzon	dbSNP	ACMG	ClinVar	Franklin	Varsome
1.	11 (H1,H2,H5, H8,H9,H15, H16,H17,H20 ,H24,H25)	51947237 G->A	c.234 C>T	p.Asp78=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	4	rs9474143	B (BP6, BA1, BP7)	B	B	B
2.	11 (H4,H6,H7, H8,H10,H11, H21,H23,H25, H26,H27)*	51947257 G->A	c.214 C>T	p.Leu72=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	4	rs6901799	B (BP6, BA1, BP7)	B	B	B
3.	1 (H3)	51924774 A->G	c.1185 T>C	p.Asp395=	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	15	rs1896976	B (BP6, BA1, BP7)	B	B	B
4.	2 (H2,H13)	51921703 A->G	c.1587 T>C	p.Asn529=	Substitution/ Synonymus	Heterozigot	17	rs62406036	B (BP6, BA1)	B	B	B
5.	2 (H9,H25)	51920485 G->A	c.1736 C>T	p.Thr579 Met	Substitution/ Missense	Heterozigot	19	rs45500692	B (BP6, BS1, BS2, BP4)	B, LB	B	B
6.	11 (H4,H6,H7, H8,H10,H11, H21,H23,H25, H26,H27)*	51917968 T->G	c.2046 A>C	:p.Pro682 =	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	21	rs4715271	B (BP6, BA1, BP7)	B	B	B
7.	20 (H1,H4,H5, H6,H7,H9, H10,H11,H13, H15,H16,H17, H18,H19,H20, H21,H23,H24, H26,H27)*	51914956 G->A	c.2278 C>T	p.Arg760 Cys	Substitution/ Missense- Splice Region	Heterozigot	22	rs9370096	B (BP6, BA1, PM5_Sup porting, BP4)	B	B	B

Tablo 52 devamı

No	Hasta Sayısı/ Kodu	Varyant ID	HgvSc	HgvSp	Değişim/ Mutasyon Tipi	Genotip	Ekzon	dbSNP	ACMG	ClinVar	Franklin	Varsome
8.	1 (H2)	51910905 T->C	c.2489 A>G	p.Asn830 Ser	Substitution/ Missense	Heterozigot	24	rs62406032	B (BP6, BA1, BP4)	B	B	B
9.	1 (H2)	51907901 G->A	c.2853 C>T	p.Thr951=	Substitution/ Synonymus	Heterozigot	27	rs139815340	B (BS1, BS2, BP7)	B, VUS, LB	B	B
10.	2 (H29,H30)	51893107 T->C	c.3407 A>G	p.Tyr1136 Cys	Substitution/ Missense	Heterozigot	30	rs41273726	B (BS1, BS2, BP4)	B, VUS, LB	B	B
11.	19 (H1,H4,H5, H6,H7,H9, H10,H11,H14, H15,H16,H17, H18,H19,H20, H22,H24, H26,H27)*	51890823 G->A	c.3785 C>T	p.Ala1262 Val	Substitution/ Missense	Heterozigot	32	rs9296669	B (BP6, BA1, BP4)	B	B	B
12.	31 (H1,H2,H3,H4, H5,H6,H7,H8,H9, H10,H11,H12, H13,H14,H15, H16,H17,H18, H19,H20,H21, H22,H23,H24, H25,H26,H27, H28,H29,H30, H31)*	51875250 A->C	c.5608 T>G	p.Leu1870 Val	Substitution/ Missense	Heterozigot	35	rs2435322	B (BP6, BA1, BP4)	B	B	B

Tablo 52 devamı

No	Hasta Sayısı/ Kodu	Varyant ID	HgvSc	HgvSp	Değişim/ Mutasyon Tipi	Genotip	Ekzon	dbSNP	ACMG	ClinVar	Franklin	Varsome
13.	1 (H31)	51824680 G->A	c.5896 C>T	p.Leu1966 =	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	36	rs1266923	B (BP6, BA1)	B	B	B
14.	1 (H31)	51777251 G->A	c.6245 C>T	p.Thr2082 Ile	Substitution/ Missense	Heterozigot	38	rs147487242	B, (BS1, BS2, BP4)	B, VUS, LB	B	B
15.	15 (H1,H6,H7, H9,H12,H14, H17,H18,H19, H20,H24,H25, H28,H29,H30)*	51732807 C->T	c.7587 G>A	p.Gly2529 =	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	48	rs12210295	B (BP6, BA1, BP7)	B	B	B
16.	14 (H6,H7, H9,H12,H14, H17,H18,H19, H20,H24,H25, H28, H29,H30)*	51720838 T->C	c.7764 A>G	p.Leu2588 =	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	49	rs9349603	B (BP6, BA1, BP7)	B	B	B
17.	2 (H29,H30)	51637536 G->T	c.8606 C>A	p.Thr2869 Lys	Substitution/ Missense	Heterozigot	55	rs142522748	B (BP6, BS1, BS2, PP3)	B, LB	B	B
18.	1 (H1)	51612999 C->A	c.9415 G>T	p.Asp3139 Tyr	Substitution/ Missense	Heterozigot	58	rs45503297	B (BS1, BS2, BP4)	B, VUS, LB	B	B
19.	13 (H8,H9,H11, H14,H15,H17, H20,H21,H22, H25,H28,H29, H30)*	51613177 C->T	c.9237 G>A	p.Ala3079 =	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	58	rs765525	B (BP6, BA1, BP7)	B	B	B

Tablo 52 devamı

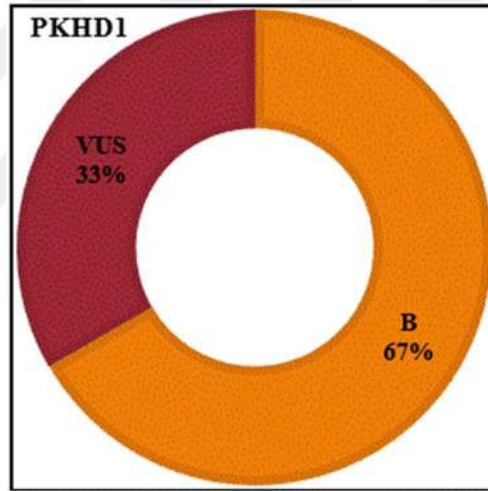
No	Hasta Sayısı/ Kodu	Varyant ID	HgvSc	HgvSp	Değişim/ Mutasyon Tipi	Genotip	Ekzon	dbSNP	ACMG	ClinVar	Franklin	Varsome
20.	1 (H20)	51524409 G->T	c.10515 C>A	p.Ser3505 Arg	Substitution/ Missense	Heterozigot	61	rs139014478	B (BP6, BS1, BS2, BP4)	B, LB	B	B
21.	7 (H11,H21,H22, H23,H25,H29, H30)*	51524403 G->A	c.10521 C>T	p.His3507 =	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	61	rs34460237	B (BP6, BA1, BP7)	B	B	B
22.	2 (H21,H23) *	51512887 A->G	c.11340 T>C	p.Pro3780 =	Substitution/ Synonymous	Heterozigot	63	rs17667728	B (BP6, BS1, BS2, BP7)	B, LB	B	B
23.	2 (H10,H14)	51497503 C->A	c.11525 G>T	p.Arg3842 Leu	Substitution/ Missense	Heterozigot	65	rs76572975	B (BP6, BS1, BS2, BP4)	B	B	B
24.	12 (H4,H6,H7,H9, H10,H14,H16, H22,H24,H25, H26,H31)*	51491884 T->C	c.11696 A>G	p.Gln3899 Arg	Substitution/ Missense	Heterozigot	66	rs4715227	B (BP6, BA1, BP4)	B	B	B
25.	2 (H21,H23)*	51491866 A->T	c.11714 T>A	p.Ile3905 Asn	Substitution/ Missense	Heterozigot	66	rs2661488	B (BP6, BS1, BS2, BP4)	B	B	B
26.	13 (H4,H6,H7, H9,H10,H14, H16,H22,H24, H25,H26,H28, H31)*	1483961 T->C	c.12143 A>G	p.Gln4048 Arg	Substitution/ Missense	Heterozigot	67	rs9381994	B (BP6, BA1, BP4)	B	B	B

* H2,H10 kodlu hastalar aynı aileden, H3,H15 kodlu hastalar aynı aileden, H5,H6,H7,H8 kodlu hastalar aynı aileden, H11,H12,H16 kodlu hastalar aynı aileden, H18,H19 kodlu hastalar aynı aileden, H21,H22,H23 kodlu hastalar aynı aileden, H26,H27 kodlu hastalar aynı aileden, H30,H31 kodlu hastalar aynı ailedendir.

***PKHD1* Geni İntron Bölgesinde Saptanan Varyantlar**

PKHD1 geni intron bölgesinde saptanan 6 varyant “**VUS**” ve 12 varyant “**B**” olarak değerlendirildi (Grafik 12). Varyantların saptandığı hasta sayısı, varyant ID, varyantların kodon ve protein pozisyonu, değişim sonucu oluşan mutasyon tipi ve genotip bilgileri, bulunduğu intron, dbSNP numarası, ACMG-2015 kriterlerine göre klasifikasyonu, ClinVar veri tabanından elde edilen verileri, Franklin ve Varsome veri tabanlarından elde edilen değerlendirme sonuçları Tablo 53 ve Tablo 54’ de yer almaktadır.

Grafik 12. *PKHD1* geni inton bölgesinde saptanan varyantların klinik önemine göre değerlendirilmesi.



Tablo 53. *PKHDI* geni intron bölgesinde saptanan “VUS” varyantların bilgileri.

No	Hasta Sayısı/ Kodu	Varyant ID	HgvSc	Değişim/ Mutasyon Tipi	Genotip	İntron	dbSNP	ACMG	ClinVar	Franklin	Varsome
1.	1 (H8)	51930753 C->T	c.880+21 G>A	Substitution/ Noncoding	Heterozigot	12	rs547969723	VUS (PM2)	-	B	LB
2.	1 (H1)	51720887 G->GAA	c.7734- 21_7734- 20dup	Insertion/ Noncoding	Heterozigot	48	rs201176305	VUS (BP6)	B, LB	LB	B
3.	1 (H11)	51720672 A->G	c.7911+19 T>C	Substitution/ Noncoding	Heterozigot	49	rs201017366	VUS	B, VUS	LB	LB
4.	4 (H21,H22, H23,H26)*	51712773 A->C	c.79125 T>G	Substitution/ Splice Region- Noncoding	Heterozigot	49	rs371510537	VUS	VUS, LB	VUS	LB
5.	1 (H3)	51618173 G->GA	c.8798-23 dup	Insertion/ Noncoding	Heterozigot	56	rs756671608	VUS	-	VUS	VUS
6.	6 (H1,H2, H16,H24, H26,H31)	51586771 GC->AT	c.10156+224 11_10156+2 2412 delinsAT	InDel/ Noncoding	Heterozigot	60	rs386701097	VUS (PM2)	-	VUS	LB

* H21,H22,H23 kodlu hastalar aynı ailedendir.

Tablo 54. PKHD1 geni intron bölgesinde saptanan “B” varyantların bilgileri.

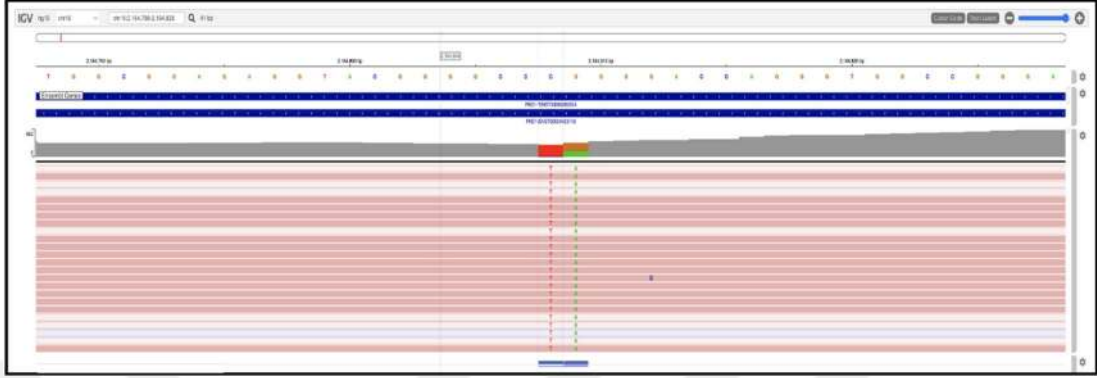
No	Hasta Sayısı/ Kodu	Varyant ID	HgvSc	Değişim/ Mutasyon Tipi	Genotip	İntron	dbSNP	ACMG	ClinVar	Franklin	Varsome
1.	10 (H1,H2,H8, H9,H15, H16,H17,H20, H24,H25)	51938242 A->G	c.527+19 T>C	Substitution/ Noncoding	Heterozigot	7	rs9474140	B (BP6, BA1)	B	B	B
2.	5 (H7,H10,H19, H23,H26)	51930886 TA->T	c.779-12 del	Deletion/ Noncoding	Heterozigot	11	rs5876252	B (BA1)	VUS, LB	B	B
3.	7 (H1,H2,H15, H22,H28,H29, H30)	51930886 T->TA	c.779-12 dup	Insertion/ Noncoding	Heterozigot	11	rs5876252	B (BP6, BA1)	B	B	B
4.	13 (H4,H6,H7, H8,H10,H11, H18,H19,H21, H23,H25,H26, H27)*	51923409 A->T	c.1234-10 T>A	Substitution/ Noncoding	Heterozigot	15	rs4715272	B (BP6, BA1)	B	B	B
5.	14 (H6,H7,H9, H12,H14,H17, H18,H19,H20, H24,H25,H28, H29,H30)*	51720872 A->G	c.7734-4 T>C	Substitution/ Splice Region - Noncoding	Heterozigot	48	rs7452724	B (BP6, BA1)	B	B	B
6.	13 (H1,H2,H4, H9,H11,H12, H14,H17,H22, H24,H28,H29, H30)*	51695647 A->T	c.8302+12 T>A	Substitution/ Noncoding	Heterozigot	52	rs1571084	B (BP6, BA1)	B	B	B
7.	2 (H1,H31)	51695641 T->C	c.8302+18 A>G	Substitution/ Noncoding	Heterozigot	52	rs12529717	B (BP6, BA1)	B	B	B

Tablo 54 devamı

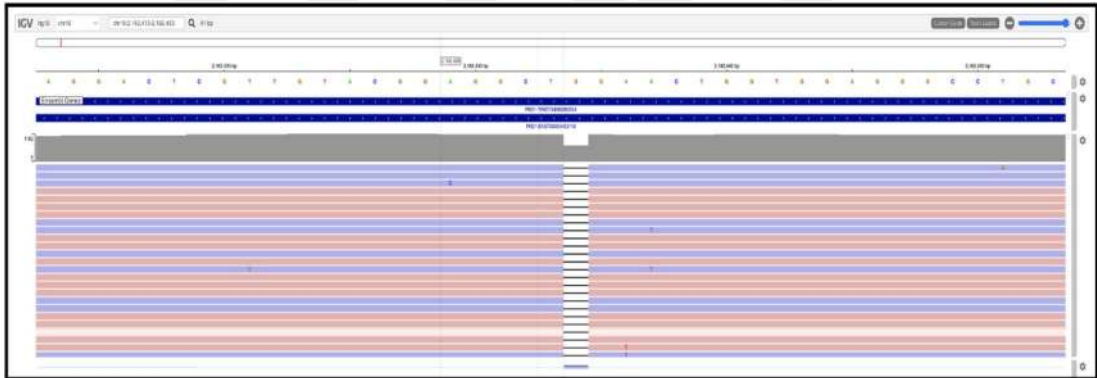
No	Hasta Sayısı/ Kodu	Varyant ID	HgvSc	Değişim/ Mutasyon Tipi	Genotip	İntron	dbSNP	ACMG	ClinVar	Franklin	Varsome
8.	6 (H8,H9,H17, H20,H27,H28)	51618170 T->G	c.8798-19 A>C	Substitution/ Noncoding	Heterozigot	56	rs1326605	B (BP6, BA1)	B	B	B
9.	6 (H1,H2,H16, H24,H26,H31)	51586772 C->T	c.10156+ 22411 G>A	Substitution/ Noncoding	Heterozigot	60	rs45451196	B (BP6, BA1)	B	B	B
10.	12 (H1,H8,H9, H14,H16,H17, H20,H24,H26, H28, H29,H30)	51586771 G->A	c.10156+ 22412 C>T	Substitution/ Noncoding	Heterozigot	60	rs9349593	B (BP6, BA1)	B	B	B
11.	1 (H21)	51497542 T->C	c.11507-21 A>G	Substitution/ Noncoding	Heterozigot	64	rs2174860	B (BP6, BS1, BS2)	B	B	B
12.	3 (H1,H21,H23) *	51497344 T->TA	c.11665+18 dup	Insertion/ Noncoding	Heterozigot	65	rs373325476	B (BP6, BS1, BS2)	B	B	B

* H6,H7,H8 kodlu hastalar aynı aileden, H11,H12 kodlu hastalar aynı aileden, H18,H19 kodlu hastalar aynı aileden, H21,H23 kodlu hastalar aynı aileden, H26,H27 kodlu hastalar aynı ailedendir.

Çalışma grubumuzda *PKD1* geni ekzonik bölgede, “LP” ve “*Novel*” olarak değerlendirilen varyantların saptandığı hastaların IGV görüntüleri Şekil 15, Şekil 16, Şekil 17, Şekil 18’ de yer almaktadır.



Şekil 15. *PKD1* geni Ekzon 11’ de H15 kodlu hastada saptanan c.2215_2216delinsTA (p.Arg739Ter) varyantının IGV görüntüsü.



Şekil 16. *PKD1* geni Ekzon 14’ de H4 kodlu hastada saptanan c.3202del (p.Gln1068SerfsTer36) varyantının IGV görüntüsü.

a)



b)

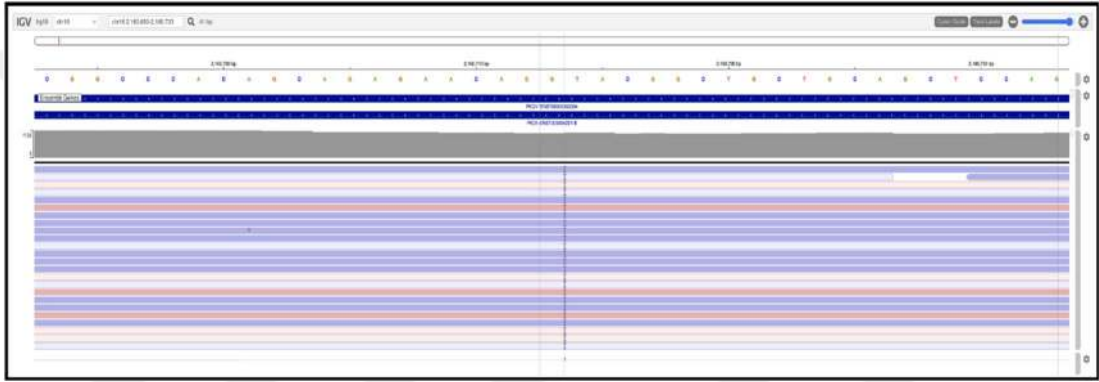


Şekil 17. *PKD1* geni Ekzon 15’ de aynı aileden iki erkek kardeş H2 (a) ve H10 (b) kodlu hastalarda saptanan c.4956_4968del (p.Gln1653GlyfsTer65) varyantının IGV görüntüleri.

a)



b)



c)



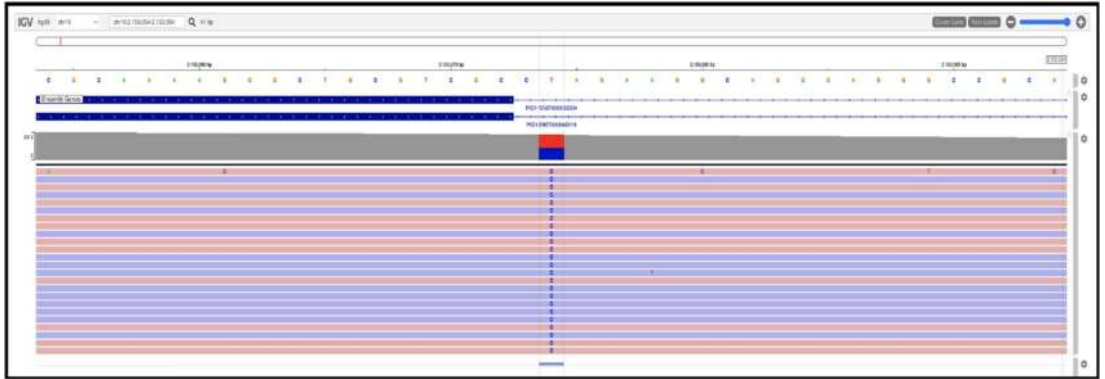
Şekil 18. *PKD1* geni Ekzon 15’ de aynı aileden kız kardeş H6 (a), erkek kardeş H7 (b) ve erkek kardeşin oğlu H8 (c) kodlu hastalarda saptanan c.4453_4454dup (p.Leu1486ThrfsTer49) varyantının IGV görüntüleri.

Çalışma grubumuzda *PKD1* geni intronik bölgede, “LP” ve “*Novel*” olarak değerlendirilen varyantın saptandığı hastaların IGV görüntüleri Şekil 19’ da yer almaktadır.

a)

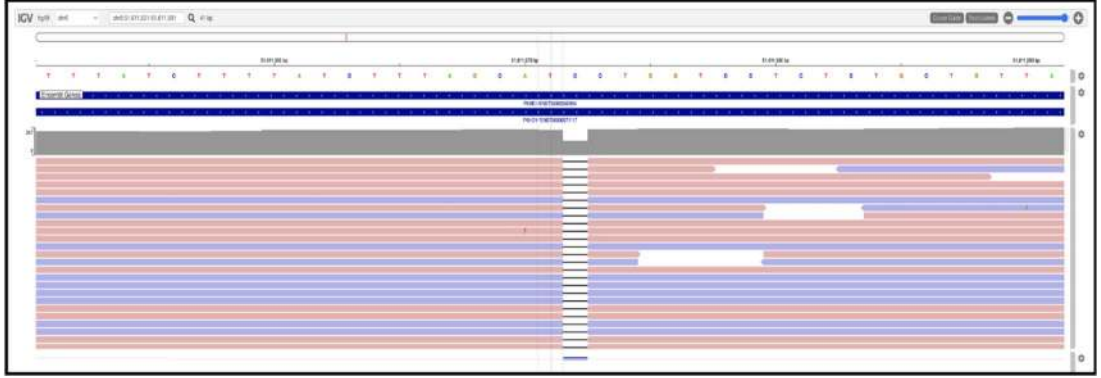


b)



Şekil 19. *PKD1* geni İntron 15’ de aynı aileden iki kız kardeş H18 (a) ve H19 (b) kodlu hastalarda saptanan c.*906-2 A>G varyantının IGV görüntüleri.

PKHD1 geni ekzonik bölgede, “LP” ve “*Novel*” olarak değerlendirilen varyantların saptandığı hastaların IGV görüntüleri Şekil 20’ de yer almaktadır.



Şekil 20. *PKHD1* geni Ekzon 59’ da H2 kodlu hastada saptanan c.9945del (p.Met3316CysfsTer2) varyantının IGV görüntüsü.

***PKD1*, *PKD2* ve *PKHD1* genlerinde saptanan varyantların patojenitesi değerlendirildiğinde;**

Çalışma grubumuzdaki hastaların % 38,71’ inde (n= 12) (H2, H4, H6, H7, H8, H10, H15, H17, H18, H19, H25, H28) ***PKD1*** geninde “P” ve “LP” varyantlar, hastaların % 12,90’ ında (n= 4) (H9, H11, H12, H16) ***PKD2*** geninde “P” ve “LP” varyantlar saptandı.

Çalışma grubumuzda ***PKD1*** ve ***PKD2*** geninde saptanan “P” ve “LP” varyantlar değerlendirildiğinde; % 40’ ı Deletion/Frameshift, % 20’ si Substitution/Stop Gained (Nonsense), % 10’ u Substitution/Splice Donor (Splicing), % 10’ u Indel/Stop Gained (Nonsense), % 10’ u Insertion/Frameshift, % 10’ u Substitution/Splice Acceptor (Splicing) olarak saptandı (Tablo 55).

Çalışma grubumuzdaki hastaların % 3,23’ ünde (n=1) (H2), ***PKHD1*** geninde, Deletion/Frameshift değişim ile “LP” varyant saptandı (Tablo 55).

Tablo 55. *PKD1*, *PKD2* ve *PKHD1* genlerinde “P” ve “LP” olarak saptanan varyantların değişim/ mutasyon tipleri.

Varyant Tipi	Gen		
	<i>PKD1</i>	<i>PKD2</i>	<i>PKHD1</i>
Patojenik			
Deletion / Frameshift	2 (H28; H17)		
Substitution / Stop Gained	1 (H25)	1 (H11-H12-H16)	
Substitution/ Splice Donor		1 (H9)	
Muhtemel Patojenik			
InDel /Stop Gained	1 (H15)		
Deletion / Frameshift	2 (H4; H2-H10)		1 (H2)
Insertion / Frameshift	1 (H6-H7-H8)		
Substitution / Splice Acceptor	1 (H18-H19)		

PKD1 ve *PKD2* genlerinde; çalışma grubumuzun % 67,74’ ünde (n=21) (H1, H2, H3, H5, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H16, H18, H19, H20, H21, H22, H23, H24, H29, H31) “VUS” varyantlar, çalışma grubumuzun tamamında ise “B” ve/veya “LB” varyantlar saptandı.

PKHDI geninde; çalışma grubumuzun % 41,94' ünde (n=13) (H1, H2,H3, H8, H11, H16, H17, H21, H22, H23, H24, H26, H31) “VUS” varyantlar, çalışma grubumuzun tamamında ise “B” varyantlar saptandı.

Çalışma grubumuzda “*Novel*” olarak değerlendirilen varyantlardan, *PKDI* geninde saptanan 10 varyantın % 50' si “LP”, % 50' si “VUS” olarak; *PKHDI* geninde saptanan 6 varyantın % 16,66' sı “LP”, % 83,34' ü “VUS” olarak belirlendi (Tablo 56).

Tablo 56. *PKDI* ve *PKHDI* genlerinde saptanan ve “*Novel*” olarak değerlendirilen varyantlar.

<i>Gen</i>	<i>Exon/ Intron</i>	<i>HgvSc</i>	<i>HgvSp</i>	<i>Değişim/ Mutasyon Tipi</i>	<i>Patojenite</i>
<i>PKDI</i>	EX11	c.2215_2216delinsTA	p.Arg739Ter	InDel/ Stop Gained	LP
<i>PKDI</i>	EX14	c.3202del	p.Gln1068Serfs Ter36	Deletion / Frameshift	LP
<i>PKDI</i>	EX15	c.4956_4968del	p.Gln1653Glyfs Ter65	Deletion / Frameshift	LP
<i>PKDI</i>	EX15	c.4453_4454dup	p.Leu1486Thrfs Ter49	Insertion / Frameshift	LP
<i>PKDI</i>	IVS15	c.*906-2 A>G	-	Substitution/ Splice Acceptor	LP
<i>PKDI</i>	EX5	c.700 G>T	p.Ala234Ser	Substitution/ Missense	VUS
<i>PKDI</i>	EX11	c.2344 C>A	p.Leu782Met	Substitution/ Missense	VUS
<i>PKDI</i>	EX25	c.9046 C>A	p.Gln3016Lys	Substitution/ Missense	VUS
<i>PKDI</i>	EX46	c.12547 G>C	p.Asp4183His	Substitution/ Missense	VUS
<i>PKDI</i>	IVS28	c.9713-2 A>G	-	Substitution/ Splice Acceptor	VUS
<i>PKHDI</i>	EX59	c.9945del	p.Met3316CysfsTer2	Deletion/ Frameshift	LP
<i>PKHDI</i>	EX16	c.1492 C>A	p.Gln498Lys	Substitution/ Missense	VUS
<i>PKHDI</i>	EX47	c.7352 G>C	p.Gly2451Ala	Substitution/ Missense-Splice Region	VUS
<i>PKHDI</i>	EX58	c.9694 G>C	p.Ala3232Pro	Substitution/ Missense	VUS
<i>PKHDI</i>	EX61	c.10802 T>A	p.Met3601Lys	Substitution/ Missense	VUS
<i>PKHDI</i>	EX61	c.10805 C>A	p.Pro3602His	Substitution/ Missense	VUS

3.2. Tartışma

PBH' nın çok çeşitli klinik belirtileri, bazı hastalarda rahimde başlangıç gösterebilirken, bazı hastalarda yetişkinlik döneminde bile herhangi bir belirti vermeden sessiz hastalık olarak devam edebilmektedir (Bergmann, 2019). Belirtileri fenotipik olarak oldukça heterojen olan ODPBH' da, komplikasyonlar ve semptomlar genellikle onlarca yıl boyunca yavaş yavaş gelişmekte, hem hastalığın ilerleme hızı hem de klinik görünüm açısından bireyler arası yüksek değişkenlik görülebilmektedir (Perrone ve ark., 2023). ORPBH, genellikle yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkmakta, tipik olarak neonatal/perinatal dönemde veya erken çocukluk döneminde teşhis edilmekte, ancak erişkin başlangıçlı bireyler de rapor edilmektedir. Oldukça değişken fenotip gözlemlenen ORPBH' da, yaşamın erken döneminde teşhis edilenler, daha ileri yaşlarda teşhis edilenlere kıyasla daha şiddetli böbrek fenotipi göstermektedir (Goggolidou ve Richards, 2022).

Çalışmamız, klinik olarak PBH tanısı alan, aile öyküleri değerlendirilerek pedigrî çizimi yapılan ve OD kalıtıma sahip olduğu belirlenen 31 hasta ile gerçekleştirildi. Hastaların demografik verileri incelendiğinde, yaş ve cinsiyete göre dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.900$). Bu nedenle bu faktörlerin çalışma sonucumuzu etkileme ihtimali minimum olarak değerlendirildi.

ODPBH' da tanı yaşının ≤ 35 olması ve hastanın erkek olması durumunda hastalık hızlı ilerleyebilmektedir (Ong ve ark., 2015). Çalışma grubumuzdaki hastalar değerlendirildiğinde; kadın hastaların % 69,23' ü ($n=9$), erkek hastaların % 72, 22' si ($n=13$); tüm grubun % 70,97' si ($n=22$) ≤ 35 yaşında teşhis aldığı saptandı. Çalışma grubumuzdaki kadın hastaların % 30,77 ($n=4$)' si SDBY ile HD almaktaydı. SDBY ile HD alan kadın hastaların teşhis yaşı ortalaması $41 \pm 11,43$, HD başlangıç yaş ortalaması ise $46,75 \pm 15,46$ dir.

Çalışma grubumuzdaki erkek hastaların % 22,22 ($n=4$)' si SDBY ile HD almaktaydı. SDBY ile HD alan erkek hastanın, teşhis yaşı ortalaması $35,75 \pm 10,44$, HD başlangıç yaş ortalaması ise $42,75 \pm 7,14$ dir. Kadın ve erkek hastalar arasında; HD alma ($p=0.689$) ve HD başlangıç yaşı arasında ($p=0.400$) anlamlı bir fark bulunmadı. Hastalarda teşhis yaşından ($38,38 \pm 10,51$) SDBY ile HD alma ($44,75 \pm 11,35$) arasında geçen ortalama süre ~ 6 yıldır.

ODPBH' na sahip olan hastaların ~ % 20' sinde bileşimi genellikle ürik asit veya kalsiyum oksalat olan böbrek taşları bulunabilmekte, amonyak atılımının azalması, idrar pH' ının düşük olması ve idrar sitrat konsantrasyonunun düşük olması metabolik faktörler arasında yer almaktadır (Torres ve ark., 2007). Çalışma grubumuzdaki hastaların % 22,6' sında (n=7) böbrekte taş saptandı.

ODPBH' da, karaciğer, pankreas veya dalak gibi organlardaki ekstrarenal kistler klinikte rastlanılan veriler olmaktadır. Hastalığa sıklıkla karaciğer kistleri eşlik etmektedir (Pei ve Watnick, 2010). Çalışma grubumuzda karaciğer yerleşimli ekstrarenal kistler hastaların % 38,70' sinde (n=12) mevcuttu.

ODPBH' na sahip hastalarda sık görülen klinik sorunlardan biri olan idrar yolu ve böbrek enfeksiyonları; kist, böbrek parankimi veya alt idrar yoluna yerleşebilmekte, bireylerin ~ % 30-60' ında görüldüğü tahmin edilmektedir (Eroğlu ve ark., 2019). Çalışma grubumuzdaki hastaların % 32,26' sında (n=10) sık idrar yolu enfeksiyonu görüldü.

ODPBH' da, hastalarda kist içi kanamalar daha sık görülürken, travma veya enfeksiyona bağlı ya da spontan gelişebilen böbrek çevresi hematoma veya kist rüptürü nadir (% 3) olarak görülmektedir (Yaman ve ark., 2013). Çalışma grubumuzda böbrek kist rüptürü ve kanama öyküsü hastaların % 16,13' ünde (n=5) tespit edildi.

SDBY' ne ulaşan ODPBH' na sahip hastalarda RRT' ne ihtiyaç duyulmakta, hastalarının geniş hacimli PD sıvısına uyum sağlamasının zor olması, genişlemiş böbreklerin ve/veya karaciğerin karın üzerine yaptığı baskı nedeniyle HD daha çok tercih edilmektedir (Koçyiğit ve ark., 2018). Çalışma grubumuzdaki hastaların % 25,81' i (n=8) SDBY ile RRT olarak HD almaktaydı. Hastaların HD başlangıç yaşı ortalaması $44,75 \pm 11,35$ olarak hesaplandı.

ODPBH' da sık karşılaşılan hipertansiyon, hastaların yaklaşık % 60' ında böbrek fonksiyonları bozulmadan önce ortaya çıkmakta, morbidite ve mortalitede önemli bir rol oynamaktadır. Hipertansiyonu olan PBH' na sahip hastalarda böbrek fonksiyonları daha hızlı bozulmakta, kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır (Akkan ve Ecdar, 2003). Türkiye' de Sivas' da ODPBH' na sahip 27 hastanın katıldığı çalışmada, hastaların % 59,30' unda (n=16) hipertansiyona rastlanmış, diastolik kan basıncı (mm Hg) ortalaması $86,1 \pm 7,6$ olarak, sistolik kan basıncı (mm Hg) ortalaması ise $143,5 \pm 15,0$ olarak hesaplanmıştır. Hastalarda

antihipertansif ilaç kullanım dağılımı; % 29,6' sı (n=8) angiotensin II reseptör bloker, % 25,9 (n=7) kalsiyum kanal blokerleri, % 22, 2' si (n=6) diüretikler, % 18,5 (n=5) anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE) inhibitörleri, % 7,4' ü (n=2) beta blokerler şeklinde belirtilmiştir (Sezgin ve ark., 2020). Türkiye' de İstanbul' da ODPBH' na sahip 300 hastanın katıldığı çalışmada hastaların % 82, 8' inde hipertansiyona rastlanmış, diastolik kan basıncı (mm Hg) ortalaması 83 ± 12 olarak, sistolik kan basıncı (mm Hg) ortalaması ise 135 ± 21 olarak hesaplanmıştır. Hastalarda antihipertansif ilaç kullanım dağılımı; % 43,8' i ACE inhibitörü ve/veya ARB' leri, % 44,2' si kalsiyum kanal blokerleri, % 14,8' i beta blokerleri, % 18,3' ü diüretikler, % 7,6' sı alfa blokerler şeklinde belirtilmiştir (Özler ve ark., 2023).

Çalışma grubumuzda PBH' na ek olarak, hastaların % 61,30' unda (n=19) kardiyovasküler hastalıklar bulunmaktaydı. Hastaların % 54,84' ünün (n=17) hipertansiyona sahip olduğu grupta, diastolik kan basıncı (mm Hg) ortalaması $87,10 \pm 14,19$ olarak, sistolik kan basıncı (mm Hg) ortalaması ise $134,52 \pm 21,88$ olarak hesaplandı. Hastalarda antihipertansif ilaç kullanım dağılımı; % 3,23' ü (n=1) Angiotensin II reseptör blokerleri, % 32,26' sı (n=10) kalsiyum kanal blokerleri, % 6,45' i (n=2) diüretikler, % 22,58' i (n=7) ACE inhibitörleri, % 19,35' i (n=6) beta blokerler, % 6,45' i (n=2) alfa blokerler grubunda bulunan ilaçlardı.

ODPBH ile Tip II diyabet arasındaki ilişkinin incelendiği, ABD' de 1340 hastanın katıldığı çalışmada, diyabet insidansı ~ % 3,3 ile neredeyse ABD' deki tahmini toplam diyabet insidansına yakın bulunmuştur (Reed ve ark., 2012). ODPBH ve *Diabetes mellitus* arasındaki ilişkinin incelendiği başka bir çalışmada, 189 hastanın ~ % 2,3' ünde *Diabetes mellitus* saptanmıştır (Fliszkiewicz ve ark., 2019).

Çalışma grubumuzdaki hastaların % 19,35' inde (n=6) diyabet saptandı. Araştırmalarda ODPBH ile metabolik bozukluklar, özellikle bozulmuş glukoz metabolizması arasında bir ilişki olduğunu öne sürmekte, hem insülin direncinde artış hem de insülin salınımında bozulma gözlenmektedir. Polonya' da ODPBH' na sahip 189 hastanın incelendiği çalışmada açlık kan şekeri (mg/dL) $95,1 \pm 14,1$ olarak saptanmıştır (Fliszkiewicz ve ark., 2019). Çalışma grubumuzda kan şekeri (mg/dL) $101,32 \pm 41,34$ olarak saptandı. Çalışma grubumuzdaki hastaların % 6,45' i (n=2) oral antidiyabetik ile, hastaların % 9,68' i (n=3) insülin pen ile tedavi almaktaydı.

Genellikle ODPBH' na sahip hastaların yaklaşık % 25' inde hafif ila orta düzeylerde ortaya çıkan proteinürinin ciddiyeti negatif bir prognostik risk faktörü olarak değerlendirilmekte; artan TBV, hipertansiyon ve renal bozulma prevalansının daha yüksek olmasıyla ilişkili bulunmaktadır (Koçyiğit ve ark., 2020). ODPBH' da, genellikle günde 1 gr' dan daha az, nefrotik olmayan düzeyde proteinüri görülebilmektedir (Oda ve ark., 2019). Çalışma grubumuzda proteinüri (mg/24 S) değeri ortalaması $402,40 \pm 794,77$ olarak saptandı.

GFR değeri PBH' nın erken evrelerinde onlarca yıl boyunca stabil kalabilmektedir. ODPBH' na sahip hastaların bu dönemde teşhis edilebilmesi sayesinde hastalığın prognozunu tahmin edebilmek ve danışmanlık verebilmek oldukça değerli ve önemli olmaktadır. GFR referans değeri olan $> 90 \text{ mL/dak/1,73 m}^2$ hastalığın evresine göre değişebilmekte, hastalık ilerledikçe böbreklerin fonksiyonu bozulabilmekte, süzme kapasitesi düşebilmekte ve dolayısıyla GFR düşebilmektedir. İsviçre' de ODPBH' na sahip 68 hastanın dahil olduğu çalışmada GFR değeri $86,46 \pm 15,5$ olarak bulunmuş (Kistler ve ark., 2013), Türkiye' de Sivas' da ODPBH' na sahip 27 hastanın katıldığı çalışmada GFR değeri 68 (40-108) olarak bulunmuş (Sezgin ve ark., 2020), Bursa' da yapılan ve ODPBH' na sahip 93 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada ise GFR değeri 98,6 (19,3-143,6) olarak bulunmuştur (Yıldız ve ark., 2016). Farklı evrelerden hastaların bulunduğu çalışma grubumuzda GFR (mL/dak/1,73 m^2) değeri ortalaması $68,47 \pm 46,59$ (2-130,42) olarak saptandı.

ODPBH genellikle hiperürisemi ve gut ile ilişkilendirilmekte, yapılan retrospektif çalışmalarda, yüksek serum ürik asit düzeylerinin erken başlangıçlı hipertansiyon, büyük böbrek hacmi ve SDBY riskinin artması veya böbrek fonksiyon bozukluğunun ilerlemesi ile korele olduğu rapor edilmektedir. Kore' de ODPBH' na sahip 365 hastanın katıldığı çalışmada ürik asit (mg/dL) değeri ortalaması $5,51 \pm 1,71$ olarak bulunmuş (Han ve ark., 2014), Türkiye' de İstanbul' da ODPBH' na sahip 300 hastanın katıldığı çalışmada ise ürik asit değeri $5,5 \pm 1,7$ olarak bulunmuştur (Özler ve ark., 2023). Çalışma grubumuzda ürik asit değeri $5,37 \pm 1,53$ olarak saptandı.

Böbrek hastalıklarında GFR' nin sürekli azalması, üre ve kreatinin de dahil olmak üzere kanda çeşitli nitrojenli metabolitlerin birikmesine yol açmaktadır. Vücutta sürekli olarak sentezlenen kreatinin böbreğin glomerüler filtrasyon ünitesi aracılığıyla vücuttan atılmakta, böbrek fonksiyonu azalmasıyla idrar atılımı yoluyla kreatinin temizlenemediğinden böbrek fonksiyonu bozulmakta, kan serumunda

kreatinin düzeylerinde artış olmaktadır. Vücuttaki üre döngüsünde amonyak üreye dönüşmekte, vücuttan atılması için kan yoluyla böbreklere taşınmaktadır. Kandaki yüksek üre seviyeleri böbrek yetmezliğinin göstergesi olabilmektedir (Singh ve Bhatta, 2018). Türkiye’ de ODPBH’ na sahip hastalarda yapılan çalışmalarda kreatinin (mg/dL) değerleri; Antalya’ da ODPBH’ na sahip 86 hastanın katıldığı çalışmada $1,52 \pm 0,87$ (Çoban ve ark., 2018), İstanbul’ da ODPBH’ na sahip 300 hastanın katıldığı çalışmada $2,3 \pm 2,5$ (Özler ve ark., 2023), Hollanda’ da ODPBH’ na sahip 86 hastanın katıldığı çalışmada $1,89 \pm 1,13$ olarak bulunmuştur (Harskamp ve ark., 2015).

Çalışma grubumuzda kreatinin değeri $2,85 \pm 3,38$ olarak saptandı. Üre değerleri (mg/dL), İstanbul’ daki çalışmada $59,5 \pm 46,1$ (Özler ve ark., 2023) olarak, Sivas’ da ODPBH’ na sahip 27 hastanın katıldığı çalışmada $19,8 \pm 8,1$ olarak saptanmıştır (Sezgin ve ark., 2020). Çalışma grubumuzda üre değeri $24,40 \pm 17,28$ olarak saptandı.

Normal konsantrasyonları vücudun düzgün çalışması için hayati öneme sahip olan, makro veya ana elektrolitler grubunda yer alan sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, klorür ve fosfor, vücutta çeşitli temel işlevleri yerine getirmekte, enzimatik reaksiyonlar, kemik mineralizasyonu, sinir uyarı iletimi, kas kasılması ve ozmotik dengenin düzenlenmesi dahil olmak üzere çeşitli metabolik ve homeostatik işlevlerde rol oynamaktadırlar (Mehmood ve ark., 2022). Türkiye’ de Sivas’ da ODPBH’ na sahip 27 hastanın katıldığı çalışmada; Sodyum (mEq/L) değeri $139,9 \pm 2,5$ olarak, Potasyum (mEq/L) değeri $4,5 \pm 0,5$ olarak, Fosfor (mg/dL) $2,8 \pm 0,7$ olarak, Kalsiyum (mg/dL) değeri $9,2 \pm 0,5$ olarak saptanmıştır (Sezgin ve ark., 2020). İstanbul’ da ODPBH’ na sahip 300 hastanın katıldığı çalışmada; Sodyum (mEq/L) değeri $140,0 \pm 3,7$ olarak, Potasyum (mEq/L) değeri $4,4 \pm 0,6$ olarak, Fosfor (mg/dL) $3,8 \pm 1,0$ olarak, Kalsiyum (mg/dL) değeri $9,1 \pm 0,9$ olarak saptanmıştır (Özler ve ark., 2023).

Çalışma grubumuzda; Sodyum (mEq/L) değeri $139,16 \pm 3,11$ olarak, Potasyum (mEq/L) değeri $4,57 \pm 0,75$ olarak, Fosfor (mg/dL) $3,73 \pm 1,11$ olarak, Kalsiyum (mg/dL) değeri $9,49 \pm 0,67$ olarak, Magnezyum (mg/dL) değeri $2 \pm 0,25$ olarak saptandı. Bu elektrolitlerin normal referans aralıkları değerlendirildiğinde (Harriet Sumathy, 2014), diğer çalışmalar gibi, bizim çalışma grubumuz da normal referans aralığında bulundu.

Geniş fenotipik spektruma sahip, genetik olarak heterojen olan PBH' da, geçmişte kullanılan genetik test yaklaşımlarına kıyasla, NGS kullanımı düşük maliyetle eş zamanlı tüm genlerin analizine olanak sağlamakta, genetik testlerin verimini ve kalitesini artırmaktadır. PBH' da genlerde hedefe yönelik NGS analizinin en etkili teşhis yaklaşımı olduğu düşünülmektedir (Bergmann, 2019). Çalışmamızda, PBH' na sahip olan hastaların *PKD1*, *PKD2* ve *PKHD1* genleri hedefli NGS analizi gerçekleştirildi.

PKD1 Geni Ekzonik Bölge “P” Varyantları

Fransa' da ODPBH' na sahip 700 hastanın dahil olduğu, direkt sekans sonrası büyük genomik yeniden düzenlemelerin QFM-PCR veya Array-CGH ile *PKD1* ve *PKD2* genlerinin tarandığı araştırmada, *PKD1* geninde c.856_862del (p.Gly287X) varyantı (*Novel*) üç hastada “P” olarak saptanmış, alta yatan mutasyon mekanizması nonhomolog uç birleştirme/mikrohomoloji aracılı replikasyona bağımlı rekombinasyon olarak değerlendirilmiştir (Audrézet ve ark., 2012). İtalya' da ODPBH' na sahip 643 hastanın katıldığı, direkt sekans sonrası MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) ile *PKD1* ve *PKD2* genlerinin tarandığı araştırmada dört hastada *PKD1* geninde c.856_862delTCTGGCC (p.Gly287fs*1) varyantı “P” olarak (Carrera ve ark., 2016), İspanya' da erken başlangıçlı kronik böbrek hastalığına sahip 460 hastanın dahil olduğu, NGS cihazında özel tasarlanmış böbrek hastalıkları paneli ile yapılan araştırmada; 24 yaşında hastalık başlangıcı olan, ailesel geçişli, klinik verileri ODPBH ile uyumlu, karaciğer kisti olan, 34 yaşındaki kadın hastada *PKD1* geninde c.856_862del varyantı “P” olarak saptanmıştır (Domingo-Gallego ve ark., 2022).

Çalışma grubumuzda; 60 yaşında, erkek, 50 yaşında teşhis alan ve hemen HD almaya başlayan, sık idrar yolu enfeksiyonu, böbrek kist rüptürü ve kanama öyküsü olan kardiyovasküler hastalığa sahip **H28** kodlu hastada ***PKD1* geni Ekzon 5' de** saptanan **heterozigot c.856_862del (p.Gly287Ter) truncating** varyantı dbSNP veri tabanında **rs1555459108** numarası ile tanımlanmakta ve global allel frekansı delCCAGAGG=0.000004 (1/264690, TOPMED) olarak bildirilmektedir. Bu varyant, veri tabanlarındaki patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip-genotip ilişkisine göre, “P” olarak değerlendirildi.

İspanya’ da erken başlangıçlı kronik böbrek hastalığına sahip 460 hastanın dahil olduğu, NGS cihazında özel tasarlanmış böbrek hastalıkları paneli ile yapılan araştırmada; 15 yaşında hastalık başlangıcı olan, sporadik, klinik verileri ODPBH ile uyumlu, 28 yaşında böbrek büyümesi başlayan, 29 yaşındaki kadın hastada *PKDI* geninde c.896_897del (p.Pro299Argfs*71) varyantı (*Novel*) “P” olarak saptanmıştır (Domingo-Gallego ve ark., 2022).

Çalışma grubumuzda; 40 yaşında, erkek, 36 yaşında teşhis alan ve RRT almayan, böbrek taşı, hipertansiyon, diyabet, böbrek kist rüptürü ve kanama öyküsü olan H17 kodlu hastada *PKDI* geni **Ekzon 15’ de** saptanan **heterozigot c.896_897del (p.Pro299ArgfsTer71) truncating** varyantı dbSNP veri tabanında **rs1555459084** numarası ile tanımlanmakta ve global allel frekans verisi bulunmamaktadır. Bu varyant veri tabanlarında seçilen önceliklendirme kriterleriyle uyuşmakta, *PKDI* geni ile 'Polycystic kidney disease 1' hastalığı arasında “Bilinen Gen-Hastalık İlişkisi”, ayrıca ClinVar veri tabanında 'Polycystic kidney disease, adult type (MONDO:0008263)' hastalığı arasında ”Aday Varyant-Hastalık İlişkisi” bulunmaktadır. Bu varyant, veri tabanlarındaki patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre, “P” olarak değerlendirildi.

Tayvan’ da ODPBH’ na sahip 920 aileden 1421 hastada, *PKDI* ve *PKD2* genlerini de içeren NGS’ e dayalı PBH paneliyle varyantların analiz edildiği bir çalışmada, dört ailede *PKDI* geninde c.4306 C>T (p.Arg1436*) varyantı “P” olarak saptanmıştır (Yu ve ark., 2022).

Çalışma grubumuzda; 44 yaşında, kadın, 42 yaşında teşhis alan ve RRT almayan, hipertansiyon, diyabet ve karaciğerde ekstrarenal kist yerleşimi öyküsü olan H25 kodlu hastada *PKDI* geni **Ekzon 15’ de** saptanan **heterozigot c.4306 C>T (p.Arg1436Ter) truncating** varyantı dbSNP veri tabanında **rs1567200516** numarası ile tanımlanmakta ve global allel frekans verisi bulunmamaktadır. Bu varyant, veri tabanlarındaki patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre, “P” olarak değerlendirildi.

PKD1 Geni Ekzonik Bölge “LP” Varyantları

PKD Foundation Variant Database’ de *PKD1* geni Ekzon 11’ in 739. kodonunda “P” 2215_2216insTGGTCCCC (Gln739fs48X) Truncating: Insertion/Deletion varyantı rapor edilmiştir (<https://pkdb.mayo.edu/variants>). Çalışma grubumuzda; 59 yaşında, kadın, 55 yaşında teşhis alan, 2 ay önce HD’ e başlayan, hipertansiyon, diğer kardiyovasküler hastalık, karaciğerde ekstrarenal kist yerleşimi, sık idrar yolu enfeksiyonu, böbrek kist rüptürü ve kanama öyküsüne sahip **H15** kodlu hastada **Ekzon 11’ de heterozigot c.2215_2216delinsTA (p.Arg739Ter)** varyantı saptandı.

PKD Foundation Variant Database’ de *PKD1* geni Ekzon 14’ ün 1068. kodonunda “P” 3202C>T (Gln1068X) Truncating: Nonsense varyantı rapor edilmiştir (<https://pkdb.mayo.edu/variants>). Çalışma grubumuzda; 38 yaşında, erkek, 30 yaşında teşhis alan ve RRT almayan, hipertansiyon, böbrekte taş, karaciğerde ekstrarenal kist yerleşimi, sık idrar yolu enfeksiyonu öyküsüne sahip **H4** kodlu hastada ***PKD1* geni Ekzon 14’ de heterozigot c.3202del (p.Gln1068SerfsTer36)** varyantı saptandı.

PKD Foundation Variant Database’ de *PKD1* geni Ekzon 15’ in 1653. kodonunda “P” 4957C>T (Gln1653X) Truncating: Nonsense varyantı rapor edilmiştir (<https://pkdb.mayo.edu/variants>). Çalışma grubumuzda; 54 yaşında, erkek, 35 yaşında teşhis alan, RRT almayan, hipertansiyon, karaciğerde ekstrarenal kist yerleşimi, sık idrar yolu enfeksiyonu, böbrek kist rüptürü ve kanama, diyabet öyküsüne sahip **H2** kodlu hastada; 50 yaşında, erkek, 21 yaşında teşhis alan, RRT almayan ve diyabet öyküsüne sahip **H10** kodlu hastada ***PKD1* geni Ekzon 15’ de bileşik heterozigot c.4956_4968del (p.Gln1653GlyfsTer65)** varyantı saptandı. Bu hastalar aynı aileden iki erkek kardeşti.

PKD Foundation Variant Database’ de *PKD1* geni Ekzon 15’ in 1485. kodonunda “P” 4455C>G (Tyr1485X) Truncating: Nonsense varyantı ve *PKD1* geni Ekzon 15’ in 1487. kodonunda “P” 4460_4461insA (Phe1487fs36X) Truncating: Deletion/Insertion varyantı rapor edilmiştir (<https://pkdb.mayo.edu/variants>). Çalışma grubumuzda; 45 yaşında, kadın, 23 yaşında teşhis alan, RRT almayan, hipertansiyon, karaciğerde ekstrarenal kist yerleşimi öyküsüne sahip **H6** kodlu hastada; 48 yaşında, erkek, 23 yaşında teşhis alan, 45 yaşından beri HD alan, hipertansiyon öyküsüne sahip **H7** kodlu hastada; 28 yaşında, erkek, 18 yaşında teşhis alan ve RRT almayan **H8** kodlu

hastada ***PKD1*** geni **Ekzon 15’ de heterozigot c.4453_4454dup (p.Leu1486ThrfsTer49)** varyantı saptandı. Bu hastalar aynı aileden babanın kız kardeşi, baba ve erkek çocuktur.

Bu varyantların dbSNP veri tabanında atanmış numaraları, ClinVar veri tabanında ve literatürde herhangi bir raporu bulunmamaktadır. Ayrıca varyantlar veritabanlarında seçilen önceliklendirme kriterleriyle uyuşmakta, *PKD1* geni ile 'Polycystic kidney disease 1' hastalığı arasında “Bilinen Gen-Hastalık İlişkisi” bulunmaktadır. PKD Foundation Variant Database’ de daha önce rapor edilen yakın kodon pozisyonundaki varyantlar, veri tabanlarındaki patojenite skorlamaları, insiliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre, “**LP**” ve çalışmamızda saptanan “**Novel**” varyantlar olarak değerlendirildi.

ODPBH’ da tanı yaşının ≤ 35 olması ve hastanın erkek olması durumunda hastalık hızlı ilerleyebilmekte (Ong ve ark., 2015), *PKD1* geni mutasyonlarında SDBY’ ne ulaşma yaşı $\sim 50-55$ (Bhaskar ve ark., 2016), protein truncating *PKD1* geni mutasyonları (frameshift, nonsense, canonical splice site mutasyonları ve büyük deletion’ lar) en şiddetli hastalıkla ilişkilendirilmektedir (Lanktree ve ark., 2021). Çalışmamızda saptanan “**Novel**” “**LP**” varyantlar, hem fenotip hem de genotip açısından literatürlerle uyumlu olarak değerlendirildi.

***PKD1* Geni Ekzonik Bölge “VUS” Varyantları**

PKD Foundation Variant Database’ de *PKD1* geni Ekzon 5’ de 4455C>G (Cys232Tyr) varyantı, Ekzon 25’ de 9045 C>G (Cys3015Trp), Ekzon 25’ de 9047 A>G (Gln3016Arg) varyantı, Ekzon 46’ da 12546C>T (Ser4182Ser) varyantı Nontruncating: Missense “**LP**” olarak, Exon 11’ de 2338 G>A (Val780Met) varyantı Nontruncating: Missense “**LB**” olarak rapor edilmiştir (<https://pkdb.mayo.edu/variants>).

Çalışma grubumuzda; 46 yaşında, kadın, 26 yaşında teşhis alan, RRT almayan, böbrekte taş, hipertansiyon, karaciğerde ekstrarenal kist yerleşimi öyküsüne sahip **H13** kodlu hastada ***PKD1*** geni **Ekzon 5’ de heterozigot c.700 G>T (p.Ala234Ser)** varyantı, **Ekzon 25’ de heterozigot c.9046 C>A (p.Gln3016Lys)** varyantı, **Ekzon 46’ da heterozigot c.12547 G>C (p.Asp4183His)** varyantı saptandı. Çalışma grubunda; 30 yaşında, kadın, 12 yaşında teşhis alan, RRT almayan, böbrekte taş, hipertansiyon,

sık idrar yolu enfeksiyonu ve kardiyovasküler hastalık öyküsüne sahip **H5** kodlu hastada ***PKDI*** geni **Ekzon 11’ de heterozigot c.2344 C>A (p.Leu782Met)** varyantı saptandı. Bu varyantların dbSNP veri tabanında atanmış numaraları, ClinVar veri tabanında ve literatürde herhangi bir raporu bulunmamaktadır. PKD Foundation Variant Database’ de daha önce rapor edilen yakın kodon pozisyonundaki varyantlar, veri tabanlarındaki patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre; “**VUS**” ve çalışmamızda saptanan “**Novel**” varyantlar olarak değerlendirildi.

Çalışma grubumuzda; **H13** kodlu hastada ***PKDI*** geni **Ekzon 9’ da heterozigot c.1829 A>G (p.Tyr610Cys) nontruncating** varyantı saptandı. PKD Foundation Variant Database’ de rapor edilmiş, dbSNP veri tabanında atanmış numarası bulunmayan, ClinVar veri tabanında ve literatürde herhangi bir rapora rastlanmayan bu varyant veri tabanları patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre; “**VUS**” olarak değerlendirildi.

Çalışma grubumuzda; 37 yaşında, kadın, 24 yaşında teşhis alan, RRT almayan, böbrekte taş, hipertansiyon, sık idrar yolu enfeksiyonu ve kardiyovasküler hastalık öyküsüne sahip **H3** kodlu hastada ***PKDI*** geni **Ekzon 5’ de saptanan heterozigot c.877 C>A (p.His293Asn) nontruncating** varyantı dbSNP veri tabanında **rs749172729** numarası ile tanımlanmakta ve global allel frekansı T=0.00002 (1/52034, ExAC) olarak bildirilmektedir. Çalışma grubumuzda; 55 yaşında, erkek, 44 yaşında teşhis alan, RRT almayan, hipertansiyon, karaciğerde ekstrarenal kist yerleşimi ve kardiyovasküler hastalık öyküsüne sahip **H24** kodlu hastada ***PKDI*** geni **Ekzon 15’ de saptanan heterozigot c.4639 C>T (p.Arg1547Cys) nontruncating** varyantı dbSNP veri tabanında **rs1487713442** numarası ile tanımlanmakta ve global allel frekansı A=0.000008 (2/247594, GnomAD_exome) olarak bildirilmektedir. Çalışma grubumuzda; 43 yaşında, kadın, 29 yaşında teşhis alan, 31 yaşından beri HD alan, hipertansiyon öyküsüne sahip **H29** kodlu hastada ***PKDI*** geni **Ekzon 15’ de saptanan heterozigot c.4764 C>T (p.Cys1588=) Synonymous** varyantı dbSNP veri tabanında **rs376144237** numarası ile tanımlanmakta ve global allel frekansı A=0.00003 (1/35428, ALFA) olarak bildirilmektedir. Çalışma grubumuzda; 43 yaşında, kadın, 31 yaşında teşhis alan, RRT almayan, karaciğerde ekstrarenal kist yerleşimi öyküsüne sahip **H1** kodlu hastada ***PKDI*** geni **Ekzon 15’ de saptanan heterozigot c.6791 C>T (p.Ser2264Leu) nontruncating** varyantı dbSNP veri tabanında **rs1258845914**

numarası ile tanımlanmakta ve global allel frekansı A=0.00003 (1/35432, ALFA) olarak bildirilmektedir. ClinVar veri tabanında ve literatürde bu varyantlara ait herhangi bir rapora rastlanmamaktadır. Bu varyantlar patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre; “VUS” olarak değerlendirildi.

Çalışma grubumuzda; 37 yaşında, erkek, 31 yaşında teşhis alan, RRT almayan, böbrekte taş öyküsüne sahip **H23** kodlu hastada **PKDI** geni **Ekzon 11’ de** saptanan **heterozigot c.2102 C>A (p.Thr701Asn) nontruncating** varyantı dbSNP veri tabanında **rs1456789343** numarası ile tanımlanmakta ve global allel frekansı A=0.000019 (2/102784, GnomAD_exome) olarak bildirilmekte literatürde bu varyanta ait herhangi bir rapora rastlanmamaktadır. Bu varyant patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre; “VUS” olarak değerlendirildi.

Çalışma grubumuzda; **H15** kodlu hastada (klinik verilerinden daha önce bahsedilen) **PKDI** geni **Ekzon 11’ de** saptanan **heterozigot c.2215 C>T (p.Arg739Trp) nontruncating** varyantı dbSNP veri tabanında **rs747483368** numarası ile tanımlanmakta ve global allel frekansı T=0.000004 (1/264690, TOPMED) olarak bildirilmekte, literatürde bu varyanta ait herhangi bir rapora rastlanmamaktadır. Bu varyant veri tabanlarında seçilen önceliklendirme kriterleriyle uyuşmakta, **PKDI** geni ile 'Polycystic kidney disease 1' hastalığı arasında “Bilinen Gen-Hastalık İlişkisi”, ayrıca ClinVar veri tabanında 'Polycystic liver disease 1, Polycystic kidney disease (MONDO:0008265)' hastalığı ile ”Aday Varyant-Hastalık İlişkisi” bulunmaktadır. Bu varyant patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre; “VUS” olarak değerlendirildi.

ABD’ de ailelerin katıldığı, WES metodu ile **PKDI** geni mutasyonlarının tarandığı araştırmada; bir ailede **PKDI** geninde p.Arg2767His varyantı saptanmış, ilgili PC1 alanı “REJ” olarak belirtilmiş, varyant “LP” olarak değerlendirilmiştir (Gulati ve ark., 2023). Çalışma grubumuzda; **H1** kodlu hastada (klinik verilerinden daha önce bahsedilen) **PKDI** geni **Ekzon 23’ de** saptanan **heterozigot c.8300 G>A (p.Arg2767His) nontruncating** varyantı dbSNP veri tabanında **rs770080914** numarası ile tanımlanmakta, ve global allel frekansı T=0.000004 (1/247018, GnomAD_exome) olarak bildirilmektedir. Mutasyon türü missense olan bu varyant, patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre; “VUS” olarak değerlendirildi.

Almanya’ da PBH’ na sahip 53 hastada LR-PCR tabanlı Sanger sekans yöntemiyle, PBH’ na sahip 2 hastasının ise MLPA yöntemiyle *PKDI* geninin tarandığı çalışmada, *PKDI* geninde c.9034 A>G (p.Thr3012Al) varyantı saptanmıştır (Eisenberger ve ark., 2015). Çalışma grubumuzda; 59 yaşında, erkek, 48 yaşında teşhis alan, RRT almayan, sık idrar yolu enfeksiyonu öyküsüne sahip **H9** kodlu hastada ***PKDI* geni Ekzon 25’ de saptanan heterozigot c.9034 A>G (p.Thr3012Al) nontruncating** varyantı dbSNP veri tabanında **rs767541153** numarası ile tanımlanmakta ve global allel frekansı C=0.000011 (3/264690, TOPMED) olarak bildirilmektedir. Bu varyant veri tabanlarında seçilen önceliklendirme kriterleriyle uyuşmakta, *PKDI* geni ile 'Polycystic kidney disease 1' hastalığı arasında “Bilinen Gen-Hastalık İlişkisi” bulunmaktadır. Bu varyant patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre; “**VUS**” olarak değerlendirildi.

Fransa’ da ODPBH’ na sahip 37 hastada *PKDI* ve *PKD2* genlerindeki sekans varyantlarını tanımlamak için high resolution melt (HRM) analizi metodu uygulanan araştırmada, bir hastada *PKDI* geni Ekzon 25’ de c.9196T>C (p.Phe3066Leu) Substitution varyantı saptanmıştır (Bataille ve ark., 2011). Kuveyt’ de ODPBH’ na sahip 51 hastada WES ve WGS’ de hedef zenginleştirme metodlarıyla *PKDI* ve *PKD2* genlerindeki mutasyonların tespitinin yapıldığı çalışmada *PKDI* geninde c.9196T>C (p.Phe3066Leu) varyantı saptanmıştır (Ali ve ark., 2019). Hollanda’ da ODPBH’ na sahip 19 hastada long-read sekans yöntemiyle *PKDI* ve *PKD2* genlerindeki mutasyonların araştırıldığı çalışmada, *PKDI* geninde c.9195_9196 delinsCC (p.Phe3066Leu) varyantı saptanmıştır (Borràs ve ark., 2017). Almanya’ da PBH’ na sahip 53 hastada LR-PCR tabanlı Sanger sekans yöntemiyle, PBH’ na sahip 2 hastasının ise MLPA yöntemiyle *PKDI* geninin tarandığı çalışmada, *PKDI* geninde c.9196T>C (p.Phe3066Leu) varyantı saptanmıştır (Eisenberger ve ark., 2015). İtalya’ da ODPBH’ na sahip 643 hastanın katıldığı, direkt sekans sonrası MLPA ile *PKDI* ve *PKD2* genlerinin tarandığı araştırmada *PKDI* geninde c.9196T>C (p.Phe3066Leu) varyantı “B” olarak saptanmıştır (Carrera ve ark., 2016).

Çalışma grubumuzda aynı aileden iki erkek kardeş olan **H2** ve **H10** kodlu hastalarda (klinik verilerinden daha önce bahsedilen), başka bir aileden 61 yaşında, kadın, 45 yaşında teşhis alan, 2 aydır HD alan, karaciğerde ekstrarenal kist yerleşimi öyküsüne sahip **H21** kodlu hastada ***PKDI* geni Ekzon 25’ de birleşik heterozigot c.9195_9196 delinsCC (p.Phe3066Leu) nontruncating** varyantı saptandı. Çalışma

grubumuzda farklı bir ailede kuzen olan 30 yaşında, erkek, 25 yaşında teşhis alan, RRT almayan **H12** kodlu hastada ve 31 yaşında, erkek, 25 yaşında teşhis alan, RRT almayan diyabet öyküsüne sahip **H16** kodlu hastada, farklı ailelerden **H3** kodlu hastada (klinik verilerinden daha önce bahsedilen); 40 yaşında, erkek, 37 yaşında teşhis alan, RRT almayan, hipertansiyon öyküsüne sahip **H20** kodlu hastada; 47 yaşında, erkek, 35 yaşında teşhis alan, 43 yaşından beri HD alan, hipertansiyon, sık idrar yolu enfeksiyonu, kist rüptürü ve kanama öyküsüne sahip **H31** kodlu hastada **PKD1** geni **Ekzon 25' de heterozigot c.9195_9196 delinsCC (p.Phe3066Leu) nontruncating** varyantı saptandı. Bu varyant dbSNP veri tabanında **rs372874584** numarası ile tanımlanmakta ve global allel frekans verisi bulunmamakta, veri tabanlarında seçilen önceliklendirme kriterleriyle uyumaktadır. Bu varyant patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre; “**VUS**” olarak değerlendirildi.

ABD' de ODPBH' na sahip 945 aileden 1119 hastanın sekans analiziyle **PKD1** ve **PKD2** geninin mutasyonlarının tarandığı ve genotip fenotip karşılaştırılmasının yapıldığı araştırmada, bir ailede **PKD1** geninde Ekzon 15' de c.5976_5978delCAC varyantı saptanmıştır (Heyer ve ark., 2016). ABD' de ODBPH' na sahip 239 hastada HPLC ile saflaştırma sonrası direkt sekans analiziyle **PKD1** ve **PKD2** genlerinin araştırıldığı çalışmada, ailelerden birinde **PKD1** geni Ekzon 15' de Inframe 5976_5978del (F1992L:T1993del) varyantı saptanmıştır (Rossetti ve ark., 2007). Slovakya' da akrabalık ilişkisi olmayan ODBPH' na sahip 10 hastada NGS metodu ile ODPBH yolaklarının araştırıldığı çalışmada, **PKD1** geni Ekzon 15' de c.5976_5978delCAC (p.Phe1992_Thr1993del) varyantı saptanmıştır (Skalická ve ark., 2017).

Çalışma grubumuzda aynı aileden anne **H21** kodlu hastada (klinik verilerinden daha önce bahsedilen) **bileşik heterozigot** ve oğlu 29 yaşında, erkek, yeni teşhis alan, RRT almayan **H22** kodlu hastada **heterozigot** olarak **PKD1** geni **Ekzon 15' de c.5976_5978 del (p.Phe1992_Thr1993delinsLeu) nontruncating** varyantı saptandı. Bu varyantın dbSNP veri tabanında atanmış numarası bulunmamakta, ve global allel frekans verisi bulunmamaktadır. Bu varyant veri tabanlarında seçilen önceliklendirme kriterleriyle uyumakta, **PKD1** geni ile 'Polycystic kidney disease 1' hastalığı arasında “Bilinen Gen-Hastalık İlişkisi” ile bulunmaktadır. Bu varyant patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre; “**VUS**” olarak değerlendirildi.

Çalışma grubumuzda **H9** kodlu hastada (klinik verilerinden daha önce bahsedilen) **Ekzon 25’ de** saptanan **heterozigot c.9034 A>G (p.Thr3012Al) nontruncating** varyantı dbSNP veri tabanında **rs767541153** numarası ile tanımlanmakta, global allel frekansı $C=0.000011$ (3/264690, TOPMED) olarak bildirilmekte ve literatürde bu varyanta ait herhangi bir rapora rastlanmamaktadır. Bu varyant veri tabanlarında seçilen önceliklendirme kriterleriyle uyuşmakta, *PKD1* geni ile 'Polycystic kidney disease 1' hastalığı arasında “Bilinen Gen-Hastalık İlişkisi” bulunmaktadır. Bu varyant patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre; “**VUS**” olarak değerlendirildi.

Literatürde, nontruncating *PKD1* geni mutasyonları (missense ve inframe insertion/deletion’ lar) orta şiddetli hastalıkla ilişkilendirilmektedir (Lanktree ve ark., 2021). Saptanan nontruncating varyantlar ve hastaların klinik özellikleri orta şiddetli hastalık ile uyumlu bulunarak, hem fenotip hem de genotip açısından literatürlerle uyumlu olarak değerlendirildi.

PKD1 Geni Ekzonik Bölge “B” Varyantları

Çalışma grubumuzda *PKD1* geni 12 farklı ekzonunda, 20 farklı varyant, Substitution/Synonymous değişim sonucu ile “B” olarak saptandı. *PKD1* geni 10 farklı ekzonunda, 13 farklı varyant ise Substitution/Missense değişim sonucu ile “B” olarak saptandı.

PKD1 Geni Ekzonik Bölge “LB” Varyantları

Çalışma grubumuzda *PKD1* geni 12 farklı ekzonunda, 20 farklı varyant, Substitution/Synonymous değişim ile “LB” olarak saptandı. *PKD1* geni 10 farklı ekzonunda, 13 farklı varyant ise Substitution/Missense değişim ile “LB” olarak saptandı.

PKD1 Geni İntronik Bölge “LP” Varyantları

Çalışma grubumuzda aynı aileden iki kız kardeş olan; 38 yaşında, kadın, 37 yaşında teşhis alan, RRT almayan, sık idrar yolu enfeksiyonu ve karaciğerde

ekstrarenal kist yerleşimi öyküsüne sahip **H18** kodlu hasta ve 41 yaşında, kadın, 31 yaşında teşhis alan, RRT almayan ve karaciğerde ekstrarenal kist yerleşimi öyküsüne sahip **H19** kodlu hastada, **PKD1** geni **İntron 15'** de saptanan **heterozigot c.*906-2 A>G** varyantının dbSNP veri tabanında atanmış numaraları bulunmamaktadır. Bu varyant, veritabanlarındaki patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip - genotip ilişkisine göre; **“LP”** ve çalışmamızda saptanan **“Novel” varyantlar** olarak değerlendirildi. Bu varyant veri tabanlarında seçilen önceliklendirme kriterleriyle uyuşmakta, **PKD1** geni ile 'Polycystic kidney disease 1' hastalığı arasında **“Bilinen Gen-Hastalık İlişkisi”** bulunmaktadır.

PKD1 Geni İntronik Bölge “VUS” Varyantları

Hollanda' da ODPBH' na sahip 19 hastada Long-Read sekans yöntemiyle **PKD1** ve **PKD2** genlerindeki mutasyonların araştırıldığı çalışmada, **PKD1** geni 2721. kodonunda dbSNP kodu **rs199569003** olan IVS Silent, LB, 8161+8 G>A varyantı saptanmıştır (Borràs ve ark., 2017). Çalışma grubumuzda **H15** kodlu hastada (klinik verilerinden daha önce bahsedilen) **İntron 2' de saptanan heterozigot c.222+8 G>A** varyantı dbSNP veri tabanında **rs199569003** numarası ile tanımlanmakta ve global allel frekansı T=0.00573 (269/46950, ALFA) olarak bildirilmektedir. Bu varyant veri tabanlarında seçilen önceliklendirme kriterleriyle uyuşmakta, **PKD1** geni ile 'Polycystic kidney disease 1' hastalığı arasında **“Bilinen Gen-Hastalık İlişkisi”** bulunmaktadır. Bu varyant patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre; **“VUS”** olarak değerlendirildi.

İspanya' da erken başlangıçlı kronik böbrek hastalığına sahip 460 hastanın dahil olduğu, NGS cihazında özel tasarlanmış böbrek hastalıkları paneli ile yapılan araştırmada; 2 yaşında hastalık başlangıcı olan, ailesel, renal USG ve klinik verileri ODPBH ile uyumlu, 2 yaşındaki kız bebek hastada **PKD1** geninde c.9202-16G>A varyantı saptanmıştır (Domingo-Gallego ve ark., 2022). Japonya' da 161 aileden ODPBH' na sahip 180 hastadan LR-PCR sonrasında direkt sekans analiziyle **PKD1** ve **PKD2** geninin mutasyonlarının tarandığı çalışmada bir ailede **PKD1** geninde c.9202-16 G>A varyantı **“LP”** olarak saptanmıştır (Kurashige ve ark., 2014). Kanada' da ODPBH' na sahip ailelerden hastaların araştırıldığı araştırmada **PKD1** geninde IVS25–16 G>A varyantı (**Novel**) saptanmıştır (Wang ve ark., 2009).

Çalışma grubumuzda 34 yaşında, erkek, 33 yaşında teşhis alan, RRT almayan ve hipertansiyon öyküsüne sahip **H14** kodlu hastada **PKDI** geni **İntron 5' de** saptanan **heterozigot c.804-16 G>A** varyantı ve **PKDI** geni **İntron 25' de** saptanan **heterozigot c.9202-16 G>A** varyantı dbSNP veri tabanında **rs1389523126** numarası ile tanımlanmakta ve global allel frekansı T=0.000007 (1/145322, GnomAD_exome) olarak bildirilmektedir. Bu varyant veri tabanlarında seçilen önceliklendirme kriterleriyle uyuşmakta, ClinVar veri tabanında **PKDI** geni ile 'Polycystic kidney disease adult type (MONDO:0008263)' hastalığı arasında “Aday Varyant-Hastalık İlişkisi” bulunmaktadır. Bu varyant patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre; “**VUS**” olarak değerlendirildi.

Çalışma grubumuzda **H18 ve H19** kodlu iki kız kardeş olan hastada (klinik verilerinden daha önce bahsedilen), **PKDI** geni **İntron 28' de** saptanan **heterozigot c.9713-2 A>G** varyantının dbSNP veri tabanında atanmış numaraları, ClinVar veri tabanında ve literatürde herhangi bir raporu bulunmamaktadır. Bu varyant patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre; “**VUS**” ve çalışmamızda saptanan “**Novel**” varyant olarak değerlendirildi. Bu varyant veri tabanlarında seçilen önceliklendirme kriterleriyle uyuşmakta, **PKDI** geni ile 'Polycystic kidney disease 1' hastalığı arasında “Bilinen Gen-Hastalık İlişkisi” bulunmaktadır.

Çalışma grubumuzda **H10** kodlu hastada (klinik verilerinden daha önce bahsedilen) **İntron 44' de** saptanan **heterozigot c.12139-14 C>T** varyantı dbSNP veri tabanında **rs200698404** numarası ile tanımlanmakta ve global allel frekansı A=0.000021 (3/140234, GnomAD) olarak bildirilmekte, literatürde bu varyanta ait herhangi bir rapora rastlanmamaktadır. Bu varyant patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre; “**VUS**” olarak değerlendirildi.

Çalışma grubumuzda **H1 ve H13** kodlu hastalarda (klinik verilerinden daha önce bahsedilen) **PKDI** geni **3' UTR bölgesinde** saptanan **heterozigot c.*228 C>T (N/A)** varyantı dbSNP veri tabanında **rs376160782** numarası ile tanımlanmakta ve global allel frekansı A=0.000098 (26/264690, TOPMED) olarak bildirilmektedir. Bu varyant patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre; “**VUS**” olarak değerlendirildi.

PKD1 Geni İtronik Bölge “B” Varyantları

Çalışma grubumuzda *PKD1* geni 7 farklı intronunda, 7 farklı varyant, Substitution/Noncoding değişim ile “B” olarak saptandı. *PKD1* geni 9. intronunda, heterozigot c.1850-4 A>G varyantı Substitution/Splice region - Noncoding değişim ile “B” olarak saptandı. *PKD1* geni 41. intronunda, heterozigot c.11537+3_11537+5dup varyantı Insertion/Splice Region-Noncoding değişim ile “B” olarak saptandı. *PKD1* geni 44. intronunda, heterozigot c.12138+22del varyantı Deletion/Noncoding değişim ile “B” olarak saptandı. *PKD1* geni 3'UTR bölgesinde, heterozigot c.*15 G>A varyantı Substitution/3' Prime UTR değişim ile “B” olarak saptandı.

PKD1 Geni İtronik Bölge “LB” Varyantları

Çalışma grubumuzda *PKD1* geni 19. intronunda, heterozigot c.7703+12 C>T varyantı Substitution/Noncoding değişim ile “B” olarak saptandı. *PKD1* geni 22. intronunda, heterozigot c.8161+8 G>A varyantı Substitution/Splice Region-Noncoding değişim ile “B” olarak saptandı.

PKD2 Geni Ekzonik Bölge “P” Varyantları

Fransa’ da ODPBH’ na sahip 700 hastanın dahil olduğu, direkt sekans sonrası büyük genomik yeniden düzenlemelerin QFM-PCR veya Array-CGH ile *PKD1* ve *PKD2* genlerinin tarandığı araştırmada, aile öyküsü bulunmayan bir hastada *PKD2* geninde c.1837 C>T (**p.Gln613X**) varyantı (*Novel*) “P” olarak saptanmıştır (Audrézet ve ark., 2012). Yunanistan’ da 400 bireyde etiyolojileri bilinmeyen hastalıkların gen taramasının NGS metodu ile yapıldığı çalışmada, 36 yaşında teşhis alan, 38 yaşındaki kadın hastada *PKD2* geninde c.1837 C>T (p.Gln613*) varyantı “P” olarak saptanmıştır (Marinakı ve ark., 2021). Türkiye’ de Sivas’ da ODPBH’ na sahip 27 hastanın katıldığı, nefropati paneli ile NGS’ de gerçekleştirilen çalışmada, *PKD2* geni Ekzon 8’ de c.1837 C>T (p.Q613X) varyantı “P” olarak saptanmıştır (Sezgin ve ark., 2020).

Çalışma grubumuzda; aynı aileden baba 55 yaşında, erkek, 35 yaşında teşhis alan, RRT almayan, böbrekte taş, hipertansiyon ve karaciğerde ekstrarenal kist

yerleşimi öyküsüne sahip **H11** kodlu hastada, oğlu **H12** kodlu hastada ve babanın kız kardeşinin oğlu olan **H16** kodlu hastada (klinik verilerinden daha önce bahsedilen) **PKD2** geni **Ekzon 8’** de saptanan **heterozigot c.1837 C>T (p.Gln613Ter) truncating** varyantının dbSNP veri tabanında atanmış numarası bulunmamakta ve global allel frekans verisi bulunmamaktadır. Bu varyant patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre; “**P**” olarak değerlendirildi. Bu varyant veri tabanlarında seçilen önceliklendirme kriterleriyle uyuşmakta, **PKD2** geni ile 'Polycystic kidney disease 2' hastalığı arasında “Bilinen Gen-Hastalık İlişkisi”, ayrıca bu varyant ClinVar veri tabanında 'Polycystic kidney disease 2 (MONDO: 0013131)' hastalığı ile” Aday Varyant-Hastalık İlişkisi” bulunmaktadır.

PKD2 Geni Ekzonik Bölge “VUS” Varyantları

Çalışma grubumuzda **H11** kodlu hastada (klinik verilerinden daha önce bahsedilen) **PKD2** geni **Ekzon 5’** de saptanan **heterozigot n.876 A>C** varyantı dbSNP veri tabanında **rs2234917** numarası ile tanımlanmakta ve global allel frekansı **C=0.004093 (837/204500, ALFA)** olarak bildirilmektedir. Bu varyant patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre; “**VUS**” olarak değerlendirildi.

PKD2 Geni Ekzonik Bölge “B” Varyantları

Çalışma grubumuzda **PKD2** geni **Ekzon 1’** de iki farklı varyant Substitution/Missense değişim ile, bir varyant Substitution/Synonymous değişim sonucu ile, **Ekzon 12’** de bir varyant Substitution/Synonymous değişim ile “**B**” olarak saptandı.

PKD2 Geni Ekzonik Bölge “LB” Varyantları

Çalışma grubumuzda **PKD2** geni **Ekzon 8’** de heterozigot **c.1830 G>A** varyantı Substitution/Synonymous değişim ile, **Ekzon 13’** de heterozigot **c.2398 A>C** varyantı Substitution/Missense değişim ile “**LB**” olarak saptandı.

PKD2 Geni İtronik Bölge “P” Varyantları

Tayvan’ da ODPBH’ na sahip 920 aileden 1421 hastada, *PKD1* ve *PKD2* genlerini de içeren NGS’ e dayalı PBH paneliyle varyantların analiz edildiği bir çalışmada, 3 ailede *PKD2* geninde c.1094+1 G>A varyantı “P” olarak saptanmıştır (Yu ve ark., 2022). Kore’ de ODPBH’ na sahip 46 hastada LR-PCR ve direkt sekans ile *PKD2* geni mutasyonlarının tarandığı araştırmada, iki hastada *PKD2* geninde c.1094+1 G>A varyantı (*Novel*) saptanmıştır (Chung ve ark., 2006). İran’ da linkage analiz ve Sanger sekans yöntemiyle *PKD1* ve *PKD2* geni mutasyonlarının tarandığı çalışmada ODPBH’ na sahip 8 hastanın tamamında *PKD2* geninde c.1094+1 G>A varyantı “P” olarak saptanmıştır (Entezam ve ark., 2016). Çin’ de PBH hastalarında, böbrek siliyopatileri ile ilişkilendirilmiş genleri (63 gen) tespit etmek için hedefli NGS ile yapılan araştırmada, bir hastada *PKD2* geninde c.1094+1 G>A varyantı “P” olarak saptanmıştır (Wang ve ark., 2018). İtalya’ da ODPBH’ na sahip 643 hastanın katıldığı, direkt sekans sonrası MLPA ile *PKD1* ve *PKD2* genlerinin tarandığı araştırmada 3 hastada *PKD2* geninde c.1094+1 G>A varyantı “P” olarak saptanmıştır (Carrera ve ark., 2016).

Çalışma grubumuzda **H9** kodlu hastada (klinik verilerinden daha önce bahsedilen) ***PKD2* geni İtron 4’ de saptanan heterozigot c.1094+1 G>A varyantı** dbSNP veri tabanında **rs58606740** numarası ile tanımlanmakta ve global allel frekansı **A=0.000004 (1/264690, TOPMED)** olarak bildirilmektedir. Bu varyant patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre; **“P”** olarak değerlendirildi. Bu varyant veri tabanlarında seçilen önceliklendirme kriterleriyle uyuşmakta, *PKD2* geni ile 'Polycystic kidney disease 2' hastalığı arasında “Bilinen Gen-Hastalık İlişkisi”, ayrıca ClinVar veritabanında 'Polycystic kidney disease 2 (MONDO: 0013131)' hastalığı arasında” Aday Varyant-Hastalık İlişkisi” bulunmaktadır.

PKD2 Geni İtronik Bölge “B” Varyantları

Çalışma grubumuzda *PKD2* geni İtron 3’ de c.844-22G>A varyantı Substitution/Noncoding değişim ile “B” olarak saptandı.

Fransa’ da ODPBH’ na sahip 700 hastanın dahil olduğu, direkt sekans sonrası büyük genomik yeniden düzenlemelerin QFM-PCR veya Array-CGH ile *PKD1* ve *PKD2* genlerinin tarandığı araştırmada, hastaların % 75,29’ unda (n=527) *PKD1* geninde “P” ve “LP” varyantlar, hastaların % 14,57’ sinde (n=102) *PKD2* genlerinde “P” ve “LP” varyantlar saptanmıştır. Saptanan toplam 442 “P” ve “LP” varyantın, % 87,78’ inin *PKD1* geninde, % 12,22’ sinin *PKD2* geninde olduğu rapor edilmiştir. *PKD1* geninde saptanan “P” varyantların % 49,66’ sı Frameshift, % 33,11’ i Nonsense olarak, *PKD2* geninde saptanan “P” varyantların % 40,43’ ü Nonsense, % 23,40’ ı Splicing olarak bildirilmiştir (Audrézet ve ark., 2012). İtalya’ da 440 aileden 643 ODPBH’ na sahip hastanın katıldığı, direkt sekans sonrası MLPA ile *PKD1* ve *PKD2* genlerinin tarandığı araştırmada, “P” ve “LP” varyantların saptandığı 352 aile değerlendirildiğinde; % 85,50’ si (n=301) *PKD1* geninde, % 14,50’ si (n=51) *PKD2* geninde saptanmıştır. *PKD1* geninde saptanan “P” varyantların % 30’ u Frameshift, % 26’ sı Nonsense olarak, *PKD2* geninde saptanan “P” varyantların % 35’ i Nonsense, % 19,50’ si Splicing olarak bildirilmiştir. 440 ailenin % 14’ ünde (n=63) *PKD1* ve *PKD2* genlerinde “VUS” varyantlar saptanmıştır (Carrera ve ark., 2016). Tayvan’ da ODPBH’ na sahip 920 aileden 1421 hastada, *PKD1* ve *PKD2* genlerini de içeren NGS’ e dayalı PBH paneliyle varyantların analiz edildiği bir çalışmada, ailelerin % 39,57’ sinde (n=364) *PKD1* geninde, % 25,98’ inde (n=239) *PKD2* geninde “P” ve “LP” mutasyonlar tespit edilmiştir (Yu ve ark., 2022). Türkiye’ de Sivas’ da ODPBH’ na sahip 27 hastanın katıldığı, nefropati paneli ile NGS’ de gerçekleştirilen çalışmada % 68,75’ i (n=11) *PKD1* geninde, 31,25’ si (n=5) *PKD2* geninde olmak üzere, toplam 16 varyant “P” ve “LP” olarak tespit edilmiştir. *PKD1* geninde saptanan varyantların % 38,88’ i “VUS” olarak belirtilmiştir. *PKD1* ve *PKD2* genlerinde saptanan “P” ve “LP” varyantların % 56,25’ i, *PKD1* geninde saptanan “VUS” varyantların % 57,14’ ü “Novel” olarak bildirilmiştir (Sezgin ve ark, 2020).

Çalışma grubumuzda; *PKD1* geninde % 76,47’ si (n=65) ekzonik ve % 23,53’ ü (n=20) intronik bölgelerde saptanan toplam 85 varyantın; % 3,53’ ü (n=3) “P”, % 5,88’ i (n=5) “LP”, % 24,71’ i (n=21) “VUS”, % 51,76’ sı (n=44) “B”, % 14, 12’ si (n=12) “LB” olarak değerlendirildi. *PKD2* geninde % 80’ i (n=8) ekzonik ve % 20’ si (n=2) intronik bölgelerde saptanan toplam 10 varyantın; % 20’ si (n=2) “P”, % 10’ u (n=1) “VUS”, % 50’ si (n=5) B, % 20’ si (n=2) “LB” olarak değerlendirildi. Hastaların % 38,71’ inde (n= 12) *PKD1* geninde “P” ve “LP” varyantlar, hastaların % 12,90’ ında

(n= 4) *PKD2* geninde “P” ve “LP” varyantlar saptandı. “P” ve “LP” toplam 10 varyantın % 80’ i *PKD1* geninde, % 20’ si *PKD2* geninde saptandı. *PKD1* geninde saptanan “P” varyantların % 66,66’ sı Frameshift, % 33,34’ ü Nonsense olarak, *PKD2* geninde saptanan “P” varyantların % 50’ si Nonsense, % 50’ si Splicing olarak saptandı. Çalışma grubumuzdaki hastaların % 67,74’ ünde *PKD1* ve *PKD2* genlerinde “VUS” varyantlar saptandı. *PKD1* geninde saptanan “P” ve “LP” varyantların (n=8), % 62,50’ si (n=5), VUS varyantların (n=21) % 23,81’ i (n=5) “**Novel**” varyantlar olarak değerlendirildi.

PKHD1 Geni Ekzonik Bölge “LP” Varyantları

Çalışma grubumuzda **H2** kodlu hastada (klinik verilerinden daha önce bahsedilen) *PKHD1* geni **Ekzon 59’ da** saptanan **bileşik heterozigot c.9945del (p.Met3316CysfsTer2)** varyantının dbSNP veri tabanında atanmış numarası, ClinVar veri tabanında ve literatürde herhangi bir raporu bulunmamaktadır. Bu varyant patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre; “**LP**” ve çalışmamızda saptanan “**Novel**” varyant olarak değerlendirildi. Bu varyant veri tabanlarında seçilen önceliklendirme kriterleriyle uyuşmakta, *PKHD1* geni ile 'Polycystic kidney disease 4, with or without hepatic disease' hastalığı arasında “Bilinen Gen-Hastalık İlişkisi” bulunmaktadır.

PKHD1 Geni Ekzonik Bölge “VUS” Varyantları

Çalışma grubumuzda **H3** kodlu hastada (klinik verilerinden daha önce bahsedilen) *PKHD1* geni **Ekzon 16’ da** saptanan **heterozigot c.1492 C>A (p.Gln498Lys)** ve *PKHD1* geni **Ekzon 61’ de** saptanan **heterozigot c.10805 C>A (p.Pro3602His)** varyantlarının, **H17** kodlu hastada (klinik verilerinden daha önce bahsedilen) *PKHD1* geni **Ekzon 47’ de** saptanan **heterozigot c.7352 G>C (p.Gly2451Ala)** varyantının, **H2** kodlu hastada (klinik verilerinden daha önce bahsedilen) *PKHD1* geni **Ekzon 58’ de** saptanan **bileşik heterozigot c.9694 G>C (p.Ala3232Pro)** varyantının, **H1** kodlu hastada (klinik verilerinden daha önce bahsedilen) *PKHD1* geni **Ekzon 61’ de** saptanan **heterozigot c.10802 T>A (p.Met3601Lys)** varyantının, dbSNP veri tabanında atanmış numaraları, ClinVar veri tabanında ve literatürde herhangi bir raporu bulunmamaktadır. Bu varyant patojenite

skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre; “VUS” ve çalışmamızda saptanan “*Novel*” varyantlar olarak değerlendirildi. Ayrıca **c.7352 G>C (p.Gly2451Ala)** ve **c.9694 G>C (p.Ala3232Pro)** varyantları veri tabanlarında seçilen önceliklendirme kriterleriyle uyuşmakta, *PKHD1* geni ile 'Polycystic kidney disease 4, with or without hepatic disease' hastalığı arasında “Bilinen Gen-Hastalık İlişkisi” bulunmaktadır.

Çalışma grubumuzda **H16** kodlu hastada (klinik verilerinden daha önce bahsedilen) *PKHD1* geni **Ekzon 27’** de saptanan **bileşik heterozigot c.2822 A>G (p.Asp941Gly)** varyantı dbSNP veri tabanında **rs778664861** numarası ile tanımlanmakta ve global allel frekansı A=0.000012 (3/249440, GnomAD_exome) olarak bildirilmekte, literatürde bu varyantlara ait herhangi bir rapora rastlanmamaktadır. Bu varyant veri tabanlarında seçilen önceliklendirme kriterleriyle uyuşmakta, *PKHD1* geni ile 'Polycystic kidney disease 4, with or without hepatic disease' hastalığı arasında “Bilinen Gen-Hastalık İlişkisi” bulunmaktadır. Bu varyant patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre; “VUS” olarak değerlendirildi.

Çalışma grubumuzda **H1** kodlu hastada (klinik verilerinden daha önce bahsedilen) *PKHD1* geni **Ekzon 32’** de saptanan **heterozigot c.5019 A>G (p.Ala1673=)** varyantı dbSNP veri tabanında **rs1218393886** numarası ile tanımlanmakta ve global allel frekansı 0.000004 (1/251230 GnomAD_exome) olarak bildirilmekte, **H23** kodlu hastada (klinik verilerinden daha önce bahsedilen) *PKHD1* geni **Ekzon 41’** de saptanan **heterozigot c.6767 G>T (p.Ser2256Ile)** varyantı dbSNP veri tabanında **rs1304612110** numarası ile tanımlanmakta ve global allel frekansı A=0.000004 (1/250832, GnomAD_exome) olarak bildirilmekte, literatürde bu varyantlara ait herhangi bir rapora rastlanmamaktadır. Bu varyantlar patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre; “VUS” olarak değerlendirildi.

İspanya’ da ORPBH’ na sahip 22 hastanın *PKHD1* geni mutasyonlarının NGS metodu ile terandığı araştırmada, bir hastada *PKHD1* geninde **c.7675 G>C (p.Val2559Leu)** varyantı saptanmıştır (Tavira ve ark., 2015). ABD’ de ORPBH’ na sahip 59 hastada ve en az bir önceki nesilde ORPBH ile etkilenmiş çocuğa sahip farklı ailelerden 16 etkilenmiş fetüste, *PKHD1* geni mutasyonlarının Sanger sekans ile tarandığı çalışmada *PKHD1* geninde **c.7675 G>C (*Novel*)** varyantı saptanmıştır (Sharp

ve ark., 2005). Çalışma grubumuzda **H1** kodlu hastada (klinik verilerinden daha önce bahsedilen) **PKHDI** geni **Ekzon 48’ de** saptanan **heterozigot c.7675 G>C (p.Val2559Leu)** varyantı dbSNP veri tabanında **rs150046042** numarası ile tanımlanmakta ve global allel frekansı G=0.001212 (139/114648, ALFA) olarak bildirilmektedir. Bu varyant patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre; “**VUS**” olarak değerlendirildi.

ABD’ de ORPBH’ na sahip 59 hastanın ve en az bir önceki nesilde ORPBH ile etkilenmiş çocuğa sahip farklı ailelerden 16 etkilenmiş fetüste, **PKHDI** geni mutasyonlarının Sanger sekans yöntemi ile tarandığı çalışmada **PKHDI** geninde c.9402 G>A (*Novel*) varyantı saptanmıştır (Sharp ve ark., 2005). Çalışma grubumuzda **H11** kodlu hastada (klinik verilerinden daha önce bahsedilen) **Ekzon 58’ de** saptanan **heterozigot c.9402 G>A (p.Lys3134=)** varyantı dbSNP veri tabanında **rs143737660** numarası ile tanımlanmakta ve global allel frekansı T=0.000415 (104/250836, GnomAD_exome) olarak bildirilmektedir. Bu varyant patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre; “**VUS**” olarak değerlendirildi.

İspanya’ da erken başlangıçlı kronik böbrek hastalığına sahip 460 hastanın dahil olduğu, NGS cihazında özel tasarlanmış böbrek hastalıkları paneli ile yapılan araştırmada; prenatal böbrek USG’ da ORPBH ile uyumlu olduğu saptanan otopsi materyalinde yapılan araştırmada **PKHDI** geninde c.10036 T>C (p.Cys3346Arg) varyantı “LP” olarak saptanmıştır (Domingo-Gallego ve ark., 2022). Almanya’ da PBH’ na sahip 53 hastada LR-PCR tabalı Sanger sekans yöntemiyle, PBH’ na sahip 2 hastasının ise MLPA yöntemiyle **PKHDI** geninin tarandığı çalışmada, **PKHDI** geninde c.10036 T>C (p.Cys3346Arg) varyantı “LP” olarak saptanmıştır (Eisenberger ve ark., 2015). İspanya’ da ORPBH’ na sahip 22 hastanın **PKHDI** geni mutasyonlarının NGS metodu ile tarandığı araştırmada, bir hastada **PKHDI** geninde c.10036 T>C (p.Cys3346Arg) varyantı saptanmıştır (Tavira ve ark., 2015). ABD’ de ORPBH’ na sahip 59 hastada ve en az bir önceki nesilde ORPBH ile etkilenmiş çocuğa sahip farklı ailelerden 16 etkilenmiş fetüste, **PKHDI** geni mutasyonlarının Sanger sekans ile tarandığı çalışmada, **PKHDI** geninde c.10036 T>C (p.Cys3346Arg) varyantı “LP” olarak saptanmıştır (Sharp ve ark., 2005). ABD’ de ORPBH’ na sahip 47 hastanın denatüre high performance liquid chromatography (DHPLC) ve Sanger sekans metoduyla **PKHDI** geni mutasyonlarının araştırıldığı çalışmada, Potter

fenotipiyle doğan ve ölen kız bebek hastada *PKHD1* geninde c.10036 T>C (p.Cys3346Arg) varyantı saptanmıştır (Rossetti ve ark., 2003).

Çalışma grubumuzda **H16** kodlu hastada (klinik verilerinden daha önce bahsedilen) *PKHD1* geni **Ekzon 60'** da saptanan **bileşik heterozigot c.10036 T>C (p.Cys3346Arg)** varyantı dbSNP veri tabanında **rs149798764** numarası ile tanımlanmakta, ve global allel frekansı G=0.000372 (74/198974, ALFA) olarak bildirilmektedir. Bu varyant veri tabanlarında seçilen önceliklendirme kriterleriyle uyuşmakta, *PKHD1* geni ile 'Polycystic kidney disease 4, with or without hepatic disease' hastalığı arasında “Bilinen Gen-Hastalık İlişkisi” bulunmaktadır. Bu varyant patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre; “**VUS**” olarak değerlendirildi.

PKHD1 Geni Ekzonik Bölge “B” Varyantları

Çalışma grubumuzda *PKHD1* geni 11 farklı ekzonunda, 12 farklı varyant, Substitution/Synonymous değişim ile “B” olarak saptandı. *PKHD1* geni 13 farklı ekzonunda, 14 farklı varyant ise Substitution/Missense değişim ile “B” olarak saptandı.

PKHD1 Geni İntronik Bölge “VUS” Varyantları

Çalışma grubumuzda **H8** (klinik verilerinden daha önce bahsedilen) kodlu hastada *PKHD1* geni **İntron 12'** de saptanan **heterozigot c.880+21 G>A** varyantı dbSNP veri tabanında **rs547969723** numarası ile tanımlanmakta ve global allel frekansı T=0.000578 (145/250712, GnomAD_exome) olarak bildirilmekte, **H1** kodlu hastada (klinik verilerinden daha önce bahsedilen) *PKHD1* geni **İntron 48'** de saptanan **heterozigot c.7734-21_7734-20dup** varyantı dbSNP veri tabanında **rs201176305** numarası ile tanımlanmakta ve global allel frekansı dupA=0.00077 (21/27392, ALFA) olarak bildirilmekte, **H3** kodlu hastada (klinik verilerinden daha önce bahsedilen) *PKHD1* geni **İntron 56'** da saptanan **heterozigot c.8798-23dup** varyantı dbSNP veri tabanında **rs756671608** numarası ile tanımlanmakta ve global allel frekansı dupA=0.000622 (74/119018, ExAC) olarak bildirilmekte, **H1, H2, H16, H24 ve H31** kodlu hastada (klinik verilerinden daha önce

bahsedilen), 49 yaşında, erkek, 33 yaşında teşhis alan ve hemen HD' e başlayan, böbrekte taş, kardiyovasküler hastalık öyküsüne sahip **H26** kodlu hastada **PKHD1** geni **İntron 60' da** saptanan **heterozigot c.10156+22411_10156+22412 delinsAT** varyantı dbSNP veri tabanında **rs386701097** numarası ile tanımlanmakta ve global allel frekans verisi bulunmamakta, literatürde bu varyantlara ait herhangi bir rapora rastlanmamaktadır. Bu varyantlar patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre; “**VUS**” olarak değerlendirildi.

ABD' de ORPBH' na sahip 59 hastanın ve en az bir önceki nesilde ORPBH ile etkilenmiş çocuğa sahip farklı ailelerden 16 etkilenmiş fetüste, **PKHD1** geni mutasyonlarının Sanger sekans ile tarandığı çalışmada, **PKHD1** geninde c.7911+19 T>C varyantı saptanmıştır (Sharp ve ark., 2005). Çalışma grubumuzda; **H11** kodlu hastada (klinik verilerinden daha önce bahsedilen) **PKHD1** geni **İntron 49' da** saptanan **heterozigot c.7911+19 T>C** varyantı dbSNP veri tabanında **rs201017366** numarası ile tanımlanmakta ve global allel frekansı G=0.000497 (125/251320, GnomAD_exome) olarak bildirilmektedir. Bu varyant patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre; “**VUS**” olarak değerlendirildi.

Renal kanserlerin araştırıldığı çalışmada, taze çıkarılmış ve dondurulmuş hasta dokularından elde edilen normal böbrek kültürleri ve renal kanser hücrelerin organoid kültürlerinden yapılan çalışmada **PKHD1** geninde c.7912-5T>G varyantı saptanmıştır (Grassi ve ark., 2019). Çalışma grubumuzda aynı aileden olan anne H21 kodlu hasta ve oğlu H22 kodlu hastada, farklı ailelerden **H23** kodlu ve **H26** kodlu hastada (klinik verilerinden daha önce bahsedilen) **PKHD1** geni **İntron 49' da** saptanan **heterozigot c.7912-5T>G** varyantı dbSNP veri tabanında **rs371510537** numarası ile tanımlanmakta ve global allel frekansı C=0.000749 (105/140226, GnomAD) olarak bildirilmektedir. Bu varyant veri tabanlarında seçilen önceliklendirme kriterleriyle uyuşmakta, **PKHD1** geni ile 'Polycystic kidney disease 4, with or without hepatic disease' hastalığı arasında “Bilinen Gen-Hastalık İlişkisi” bulunmaktadır. Bu varyant patojenite skorlamaları, in-siliko analiz sonucu ve fenotip–genotip ilişkisine göre; “**VUS**” olarak değerlendirildi.

PKHD1 Geni İntronik Bölge “B” Varyantları

Çalışma grubumuzda *PKHD1* geninde 7 farklı intronda 9 farklı varyant Substitution/Noncoding değişim ile, İntron 11’ de c.779-12del varyantı Deletion/Noncoding değişim ile, 2 farklı intronda 2 farklı varyant Insertion/Noncoding değişim ile “B” olarak saptandı.

İspanya’ da ORPBH’ na sahip 22 hastanın *PKHD1* geni mutasyonlarının NGS metodu ile tarandığı araştırmada, 20 hastada *PKHD1* geninde 14 farklı mutasyon saptanmıştır (Tavira ve ark., 2015). Çalışma grubunda, *PKHD1* geninde, % 3,23’ ünde (n=1) “LP”, % 41,94’ ünde (n=13) “VUS” olmak üzere toplam 19 farklı varyant ve çalışma grubunun tamamında “LB” olmak üzere toplam 38 farklı varyant saptandı. ABD’ de ORPBH’ na sahip 59 hastanın ve en az bir önceki nesilde ORPBH ile etkilenmiş çocuğa sahip farklı ailelerden 16 etkilenmiş fetüste, *PKHD1* geni mutasyonlarının Sanger sekans ile tarandığı çalışmada, 173 varyant saptanmış, 92’ si “Novel” ve 124’ ü “P” olarak değerlendirilmiş, 6 hastada hiç mutasyon saptanmamıştır. % 24’ ünün intronik bölgede saptandığı, %10’ unun frameshift (% 50 “Novel”), % 41’ i aa substitutionları (% 56 “Novel”) olarak bildirilmiştir (Sharp ve ark., 2005).

Çalışma grubumuzda *PKHD1* geninde saptanan toplam 56 varyantın, % 67,86’ sı (n=38) ekzonik bölgede, % 32,14’ ü (n=18) intronik bölgede değerlendirildi. Varyantların % 1,79’ u (n=1) “LP”, % 30,36’ sı (n=17) “VUS”, % 67,86’ sı (n=38) “B” olarak değerlendirildi. *PKHD1* geni ekzonik bölgede saptanan varyantların % 2,63’ ü (n=1) “LP” (frameshift- “Novel”), % 97,37’ si (n=37) “VUS” (% 13,51’ i “Novel”) (aa substitutionları) ve “B” (aa substitutionları) olarak değerlendirildi.

4. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda, Manisa ve yöresinde PBH' na sahip hastaların, klinik verilerinin değerlendirilmesi, *PKD1*, *PKD2* ve *PKHD1* genlerindeki mutasyonların NGS metodu ile taranarak fenotip-genotip ilişkisinin belirlenmesi, hastalığın erken tanı, prognoz ve tedavi sürecine rehberlik edebilmesi, saptanabilecek yeni bölgesel mutasyonların literatüre katkı sağlayarak biyobelirteç olması hedeflendi.

PBH tanısı alan, aile öyküleri değerlendirilerek pedigrî çizimi yapılan ve OD kalıtıma sahip olduğu belirlenen 31 hasta ile gerçekleştirildi. Çalışma grubumuzda; *PKD1* ve *PKD2* genlerinde, “P” ve “LP” olan toplam 10 varyantın % 80’ i *PKD1* geninde, % 20’ si *PKD2* geninde saptandı. *PKD1* geninde saptanan “P” varyantların % 66,66’ sı Frameshift, % 33,34’ ü Nonsense olarak, *PKD2* geninde saptanan “P” varyantların % 50’ si Nonsense, % 50’ si Splicing olarak belirlendi. *PKD1* geninde saptanan “P” ve “LP” varyantların (n=8) % 62,50’ si (n=5); “VUS” varyantların (n=21) % 23,81’ i (n=5) “*Novel*” varyantlar olarak değerlendirildi. *PKHD1* geninde saptanan varyantların % 1,79’ u (n=1) “LP” (Frameshift) ve “*Novel*” olarak, % 8,93’ ü (n=5) “VUS” ve “*Novel*” olarak değerlendirildi.

Saptanan varyantlar ve hastaların klinik verileri birlikte değerlendirildiğinde, literatürde yer alan verilerle de karşılaştırılarak, fenotip-genotip olarak uyumlu bulundu.

Sonuçlarımız yapılan benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında, çalışma grubu genişletilip hasta sayısı arttırıldıkça saptanan “P” ve “LP” varyantların artabileceği düşünülmektedir. “P”, “LP” ve “VUS” varyant saptanmayan hastalarda, literatürlerde ODPBH ve ORPBH ile ilişkili olabileceği bildirilen, *GANAB*, *HNF1 β* , *DNAJB11* ve *DZIP1L* gibi genlerin de taranması ile varyant saptanabileceği düşünülmektedir.

Literatürlerde belirtildiği gibi; gen hedefli NGS analiz metodu, yüksek tespit verimliliği ve zaman tasarrufu gibi nedenlerle siliyopatiler grubundaki hastalıkları araştırmada kullanılmaktadır. Ancak mutasyonları ODPBH’ larının ~ % 85’ ine neden olan *PKD1* geni, içerdiği yüksek oranda psödogen ve GC bölgeleri nedeniyle karmaşık yapıya sahip olmakta, gen hedefli metodlar kullanılarak tespit edilmesinde zorluklar ortaya çıkmakta, tüm genomik bölgeler NGS analizinde eşit şekilde kapsanamamakta, bu durum mutasyon tespit oranının daha düşük olmasına neden olmaktadır. Çalışmamızda taranan *PKD1*, *PKD2* ve *PKHD1* genlerinde saptanan varyantların

Sanger dizileme ile tespit doğruluğunun daha da artırabileceği, NGS tarafından tespit edilemeyen varyantların, delesyon ve duplikasyonların MLPA yöntemiyle saptanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda tüm hastalarda *PKD1*, *PKD2* ve *PKHD1* genlerinde, NGS tarafından tespit edilemeyen varyantların, delesyon ve duplikasyonların tespiti için MLPA analizi planlanmaktadır. Böylece renal veya ekstrarenal belirtilerle başvuran ve PBH tanısı alan, ancak anlamlı varyant saptanmayan hastalarda da varyant saptanabilme olasılığı artacaktır. Çalışmamızda saptanan tüm varyantların, özellikle de “*Novel*” olarak saptanan varyantların doğruluğunun arttırılması için tüm hastalarda Sanger sekans analizi planlanmaktadır.

PBH prevalansı, genetik analizler ve etkilenen ailelere genetik danışmanlık verilerek kontrol altında tutulmaya çalışılmaktadır. Ancak sporadik hastalar ve hastalığa neden olan genlerin mutasyona yatkınlığı nedeniyle “*Novel*” varyantlar saptanmaya devam edildiği için, hastalığın tamamen önlenebilmesi veya ortadan kaldırılabilmesinin mümkün olmadığı düşünülmektedir. Bu nedenle PBH’ da araştırmalar ve genetik danışmanlık önemli bir rol oynamaya devam etmektedir.

5. KAYNAKLAR

Akkan, Z., Ecdar, T. (2003). Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığında Hipertansiyon. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 12 (2), 74-77.

Al Alawi, I., Molinari, E., Al Salmi, I., Al Rahbi, F., Al Mawali, A., & Sayer, J. A. (2020). Clinical and genetic characteristics of autosomal recessive polycystic kidney disease in Oman. *BMC nephrology*, 21(1), 347. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02013-2>.

Ali, H., Al-Mulla, F., Hussain, N., Naim, M., Asbeutah, A. M., AlSahow, A., Abu-Farha, M., Abubaker, J., Al Madhoun, A., Ahmad, S., & Harris, P. C. (2019). PKD1 Duplicated regions limit clinical Utility of Whole Exome Sequencing for Genetic Diagnosis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Scientific reports*, 9(1), 4141. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40761-w>.

Ali, H., Naim, M., Senum, S. R., AlSahow, A., Bahbahani, Y., Abu-Farha, M., Abubaker, J., Mohammad, A., Al-Hunayan, A., Asbeutah, A. M., Zayed, M., Devarajan, S., Hussain, N., John, S. E., Channanath, A., Thanaraj, T. A., Al-Ali, M., AlMousawi, M., Al-Mulla, F., & Harris, P. C. (2022). The genetic landscape of autosomal dominant polycystic kidney disease in Kuwait. *Clinical kidney journal*, 16(2), 355–366. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac236>.

Ao Li. (2018). Wnt Signaling Pathway in Polycystic Kidney Disease. *ARC Journal of Nephrology*. 3(1):13-18.

Ateş K., Seyahi N., Koçyiğit İ. (2023). Türkiye’ de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon. *Türk Nefroloji Derneği Yayınları*, ISBN; 978-605-62465-0-0.

Audrézet, M. P., Cornec-Le Gall, E., Chen, J. M., Redon, S., Quéré, I., Creff, J., Bénech, C., Maestri, S., Le Meur, Y., & Férec, C. (2012). Autosomal dominant polycystic kidney disease: comprehensive mutation analysis of PKD1 and PKD2 in 700 unrelated patients. *Human mutation*, 33(8), 1239–1250. <https://doi.org/10.1002/humu.22103>.

Bannell, T. A. K., & Cockburn, J. J. B. (2024). The molecular structure and function of fibrocystin, the key gene product implicated in autosomal recessive

polycystic kidney disease (ARPKD). *Annals of human genetics*, 88(1), 58–75.
<https://doi.org/10.1111/ahg.12535>.

Bastos, A. P., & Onuchic, L. F. (2011). Molecular and cellular pathogenesis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 44(7), 606–617. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2011007500068>.

Bataille, S., Berland, Y., Fontes, M., & Burtey, S. (2011). High Resolution Melt analysis for mutation screening in PKD1 and PKD2. *BMC nephrology*, 12, 57. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-12-57>.

Benzing, T., Simons, M., & Walz, G. (2007). Wnt signaling in polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 18(5), 1389–1398. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006121355>.

Bergmann C. (2017). Recent advances in the molecular diagnosis of polycystic kidney disease. *Expert review of molecular diagnostics*, 17(12), 1037–1054. <https://doi.org/10.1080/14737159.2017.1386099>.

Bergmann C. (2018). Genetics of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease and Its Differential Diagnoses. *Frontiers in pediatrics*, 5, 221. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00221>.

Bergmann C. (2019). Early and Severe Polycystic Kidney Disease and Related Ciliopathies: An Emerging Field of Interest. *Nephron*, 141(1), 50–60. <https://doi.org/10.1159/000493532>.

Bergmann, C., Guay-Woodford, L. M., Harris, P. C., Horie, S., Peters, D. J. M., & Torres, V. E. (2018). Polycystic kidney disease. *Nature reviews. Disease primers*, 4(1), 50. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0047-y>.

Bergmann, C., Küpper, F., Dornia, C., Schneider, F., Senderek, J., & Zerres, K. (2005). Algorithm for efficient PKHD1 mutation screening in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Human mutation*, 25(3), 225–231. <https://doi.org/10.1002/humu.20145>.

Bergmann, C., Senderek, J., Küpper, F., Schneider, F., Dornia, C., Windelen, E., Eggermann, T., Rudnik-Schöneborn, S., Kirfel, J., Furu, L., Onuchic, L. F., Rossetti, S., Harris, P. C., Somlo, S., Guay-Woodford, L., Germino, G. G., Moser, M., Büttner, R., & Zerres, K. (2004). PKHD1 mutations in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Human mutation*, 23(5), 453–463. <https://doi.org/10.1002/humu.20029>.

Bhaskar, L. V., Elumalai, R., & Periasamy, S. (2016). Pathways, perspectives and pursuits in polycystic kidney disease. *Journal of nephropharmacology*, 5(1), 41–48.

Borràs, D. M., Vossen, R. H. A. M., Liem, M., Buermans, H. P. J., Dauwerse, H., van Heusden, D., Gansevoort, R. T., den Dunnen, J. T., Janssen, B., Peters, D. J. M., Losekoot, M., & Anvar, S. Y. (2017). Detecting PKD1 variants in polycystic kidney disease patients by single-molecule long-read sequencing. *Human mutation*, 38(7), 870–879. <https://doi.org/10.1002/humu.23223>.

Cadnapaphornchai M. A. (2015). Autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *Current opinion in pediatrics*, 27(2), 193–200. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000195>.

Carrera, P., Calzavara, S., Magistroni, R., den Dunnen, J. T., Rigo, F., Stenirri, S., Testa, F., Messa, P., Cerutti, R., Scolari, F., Izzi, C., Edefonti, A., Negrisola, S., Benetti, E., Alibrandi, M. T., Manunta, P., Boletta, A., & Ferrari, M. (2016). Deciphering Variability of PKD1 and PKD2 in an Italian Cohort of 643 Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). *Scientific reports*, 6, 30850. <https://doi.org/10.1038/srep30850>.

Chapman, A. B., Guay-Woodford, L. M., Grantham, J. J., Torres, V. E., Bae, K. T., Baumgarten, D. A., Kenney, P. J., King, B. F., Jr, Glockner, J. F., Wetzel, L. H., Brummer, M. E., O'Neill, W. C., Robbin, M. L., Bennett, W. M., Klahr, S., Hirschman, G. H., Kimmel, P. L., Thompson, P. A., Miller, J. P., & Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease cohort (2003). Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney international*, 64(3), 1035–1045. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00185.x>.

Chebib, F. T., & Torres, V. E. (2016). Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Core Curriculum 2016. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 67(5), 792–810. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.07.037>.

Chung, W., Kim, H., Hwang, Y. H., Kim, S. Y., Ko, A. R., Ro, H., Lee, K. B., Lee, J. S., Oh, K. H., & Ahn, C. (2006). PKD2 gene mutation analysis in Korean autosomal dominant polycystic kidney disease patients using two-dimensional gene scanning. *Clinical genetics*, 70(6), 502–508. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2006.00721.x>.

Colbert, G. B., Elrggal, M. E., Gaur, L., & Lerma, E. V. (2020). Update and review of adult polycystic kidney disease. *Disease-a-month : DM*, 66(5), 100887. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2019.100887>.

Cordido, A., Besada-Cerecedo, L., & García-González, M. A. (2017). The Genetic and Cellular Basis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease-A Primer for Clinicians. *Frontiers in pediatrics*, 5, 279. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00279>.

Cordido, A., Vizoso-Gonzalez, M., & Garcia-Gonzalez, M. A. (2021). Molecular Pathophysiology of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *International journal of molecular sciences*, 22(12), 6523. <https://doi.org/10.3390/ijms22126523>.

Çoban, M., İnci, A., Yılmaz, Ü., Sarıkya, M., Erol, B., Kılar, Y., Eren, E., Asiltürk, E. (2018). Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı hastalarında renal ve kardiyovasküler olayların ilişkisi. *İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 22(2), 49-57.

De Haan, A., Eijgelsheim, M., Vogt, L., Knoers, N. V. A. M., & de Borst, M. H. (2019). Diagnostic Yield of Next-Generation Sequencing in Patients With Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology. *Frontiers in genetics*, 10, 1264. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01264>.

Dell, K.M, Sweeney, W.E., & Avner, E.D. (2009). Polycystic Kidney Disease. Avner, E.D., Harmon, W.E., Niaudet, P., & Yoshikawa, N. (Eds.). *Pediatric Nephrology*. (p: 849-888). Springer - Verlag Berlin Heidelberg.

Devuyst, O., & Pei, Y. (2020). Next-generation sequencing for detection of somatic mosaicism in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney international*, 97(2), 261–263. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.11.019>.

Domingo-Gallego, A., Pybus, M., Bullich, G., Furlano, M., Ejarque-Vila, L., Lorente-Grandoso, L., Ruiz, P., Fraga, G., López González, M., Piñero-Fernández, J. A., Rodríguez-Peña, L., Llano-Rivas, I., Sáez, R., Bujons-Tur, A., Ariceta, G., Guirado, L., Torra, R., & Ars, E. (2022). Clinical utility of genetic testing in early-onset kidney disease: seven genes are the main players. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 37(4), 687–696. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab019>.

Eisenberger, T., Decker, C., Hiersche, M., Hamann, R. C., Decker, E., Neuber, S., Frank, V., Bolz, H. J., Fehrenbach, H., Pape, L., Toenshoff, B., Mache, C., Latta, K., & Bergmann, C. (2015). An efficient and comprehensive strategy for genetic diagnostics of polycystic kidney disease. *PloS one*, 10(2), e0116680. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116680>.

Entezam, M., Khatami, M. R., Saddadi, F., Ayati, M., Roozbeh, J., & Keramatipour, M. (2016). PKD2 mutation in an Iranian autosomal dominant polycystic kidney disease family with misleading linkage analysis data. *Kidney research and clinical practice*, 35(2), 96–101. <https://doi.org/10.1016/j.krcp.2016.02.003>.

Eroglu, E., Kocyigit, I., Cetin, M., Zararsiz, G., Imamoglu, H., Bayramov, R., Tastan, S., Sipahioglu, M. H., Tokgoz, B., & Oymak, O. (2019). Multiple urinary tract infections are associated with genotype and phenotype in adult polycystic kidney disease. *Clinical and experimental nephrology*, 23(10), 1188–1195. <https://doi.org/10.1007/s10157-019-01752-3>.

Fick, G. M., & Gabow, P. A. (1994). Hereditary and acquired cystic disease of the kidney. *Kidney international*, 46(4), 951–964. <https://doi.org/10.1038/ki.1994.354>.

Fischer, D. C., Jacoby, U., Pape, L., Ward, C. J., Kuwertz-Broeking, E., Renken, C., Nizze, H., Querfeld, U., Rudolph, B., Mueller-Wiefel, D. E., Bergmann, C., & Haffner, D. (2009). Activation of the AKT/mTOR pathway in

autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 24(6), 1819–1827. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn744>.

Fliszkiewicz, M., Niemczyk, M., Kulesza, A., Łabuś, A., & Pączek, L. (2019). Glucose and Lipid Metabolism Abnormalities among Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Kidney & blood pressure research*, 44(6), 1416–1422. <https://doi.org/10.1159/000503423>.

Formica, C., & Peters, D. J. M. (2020). Molecular pathways involved in injury-repair and ADPKD progression. *Cellular signalling*, 72, 109648. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109648>.

Ghata, J., & Cowley, B. D., Jr (2017). Polycystic Kidney Disease. *Comprehensive Physiology*, 7(3), 945–975. <https://doi.org/10.1002/cphy.c160018>.

Goggolidou, P., & Richards, T. (2022). The genetics of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD). *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1868(4), 166348. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2022.166348>.

Gómez, P. F., García-Cosmes, P., Becerra, L. G., & Romo, J. M. (2010). Análisis clínico de una población con poliquistosis renal autosómica dominante [Clinical analysis of a population with autosomal dominant polycystic kidney disease]. *Nefrología : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*, 30(1), 87–94. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2010.Jan.10211>.

Gradzik, M., Niemczyk, M., Gołębiowski, M., & Pączek, L. (2016). Diagnostic Imaging of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Polish journal of radiology*, 81, 441–453. <https://doi.org/10.12659/PJR.894482>.

Grassi, L., Alfonsi, R., Francescangeli, F., Signore, M., De Angelis, M. L., Addario, A., Costantini, M., Flex, E., Ciolfi, A., Pizzi, S., Bruselles, A., Pallocca, M., Simone, G., Haoui, M., Falchi, M., Milella, M., Sentinelli, S., Di Matteo, P., Stellacci, E., Gallucci, M., ... Bonci, D. (2019). Organoids as a new model for improving regenerative medicine and cancer personalized therapy in renal diseases. *Cell death & disease*, 10(3), 201. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1453-0>.

Gulati, A., Dahl, N. K., Hartung, E. A., Clark, S. L., Moudgil, A., Goodwin, J., & Somlo, S. (2023). Hypomorphic PKD1 Alleles Impact Disease Variability in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Kidney360*, 4(3), 387–392. <https://doi.org/10.34067/KID.0000000000000064>.

Halvorson, C. R., Bremmer, M. S., & Jacobs, S. C. (2010). Polycystic kidney disease: inheritance, pathophysiology, prognosis, and treatment. *International journal of nephrology and renovascular disease*, 3, 69–83. <https://doi.org/10.2147/ijnrd.s6939>.

Hama, T., & Park, F. (2016). Heterotrimeric G protein signaling in polycystic kidney disease. *Physiological genomics*, 48(7), 429–445. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00027.2016>.

Han, M., Park, H. C., Kim, H., Jo, H. A., Huh, H., Jang, J. Y., Kang, A. Y., Kim, S. H., Cheong, H. I., Kang, D. H., Yang, J., Oh, K. H., Hwang, Y. H., & Ahn, C. (2014). Hyperuricemia and deterioration of renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC nephrology*, 15, 63. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-63>.

Hardy, E., & Tsiokas, L. (2020). Polycystins as components of large multiprotein complexes of polycystin interactors. *Cellular signalling*, 72, 109640. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109640>.

Harriet Sumathy, V. J. (2014). Biochemical and Genetic Study of Human Polycystic Kidney Disease. *International Journal of Medicine and Pharmaceutical Research*, 2(2), 526-544.

Harris, P. C., & Torres, V. E. (2014). Genetic mechanisms and signaling pathways in autosomal dominant polycystic kidney disease. *The Journal of clinical investigation*, 124(6), 2315–2324. <https://doi.org/10.1172/JCI72272>.

Harskamp, L. R., Gansevoort, R. T., Boertien, W. E., van Oeveren, W., Engels, G. E., van Goor, H., & Meijer, E. (2015). Urinary EGF Receptor Ligand Excretion in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Response to Tolvaptan. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 10(10), 1749–1756. <https://doi.org/10.2215/CJN.09941014>.

Hartung, E. A., & Guay-Woodford, L. M. (2014). Autosomal recessive polycystic kidney disease: a hepatorenal fibrocystic disorder with pleiotropic effects. *Pediatrics*, 134(3), e833–e845. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3646>.

Heyer, C. M., Sundsbak, J. L., Abebe, K. Z., Chapman, A. B., Torres, V. E., Grantham, J. J., Bae, K. T., Schrier, R. W., Perrone, R. D., Braun, W. E., Steinman, T. I., Mrug, M., Yu, A. S., Brosnahan, G., Hopp, K., Irazabal, M. V., Bennett, W. M., Flessner, M. F., Moore, C. G., Landsittel, D., ... HALT PKD and CRISP Investigators (2016). Predicted Mutation Strength of Nontruncating PKD1 Mutations Aids Genotype-Phenotype Correlations in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 27(9), 2872–2884. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015050583>.

Hu, J., & Harris, P. C. (2020). Regulation of polycystin expression, maturation and trafficking. *Cellular signalling*, 72, 109630. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109630>.

Ibraghimov-Beskrovnaya, O., & Natoli, T. A. (2011). mTOR signaling in polycystic kidney disease. *Trends in molecular medicine*, 17(11), 625–633. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2011.06.003>.

Igarashi, P., & Somlo, S. (2002). Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 13(9), 2384–2398. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000028643.17901.42>.

Kim, D. Y., & Park, J. H. (2016). Genetic Mechanisms of ADPKD. Park, J. H., & Ahn, C. (Eds.). *Advances in experimental medicine and biology*, 933, 13–22. Springer Science+Business Media Singapore 2016. https://doi.org/10.1007/978-981-10-2041-4_2.

Kinoshita, M., Higashihara, E., Kawano, H., Higashiyama, R., Koga, D., Fukui, T., Gondo, N., Oka, T., Kawahara, K., Rigo, K., Hague, T., Katsuragi, K., Sudo, K., Takeshi, M., Horie, S., & Nutahara, K. (2016). Technical Evaluation: Identification of Pathogenic Mutations in PKD1 and PKD2 in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease by Next-Generation Sequencing and Use of a Comprehensive New Classification System. *PloS one*, 11(11), e0166288. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166288>.

Kistler, A. D., Serra, A. L., Siwy, J., Poster, D., Krauer, F., Torres, V. E., Mrug, M., Grantham, J. J., Bae, K. T., Bost, J. E., Mullen, W., Wüthrich, R. P., Mischak, H., & Chapman, A. B. (2013). Urinary proteomic biomarkers for diagnosis and risk stratification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a multicentric study. *PloS one*, 8(1), e53016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053016>.

Kocyigit, I., Eroglu, E., & Gungor, O. (2018). Clinical problems in hemodialysis patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Seminars in dialysis*, 31(3), 268–277. <https://doi.org/10.1111/sdi.12696>.

Koçyiğit, İ., & Eroğlu E. (2019). Erişkin polikistik böbrek hastalığı tedavisinde gelişmeler. Ersoy, F.F. (Ed.). *Nefroloji’de Yeni Tedaviler, 1. Baskı* (s.s. 51-59). Ankara Türkiye Klinikleri.

Koçyiğit, İ., Eroğlu, E., Ecdar, T. (2020). Urinary Findings in Polycystic Kidney Disease. *Turkish Journal of Nephrology*, 29(1), 66-76. <https://doi.org/10.5152/turkjnephrol.2020.3554>.

Kurashige, M., Hanaoka, K., Imamura, M., Udagawa, T., Kawaguchi, Y., Hasegawa, T., Hosoya, T., Yokoo, T., & Maeda, S. (2015). A comprehensive search for mutations in the PKD1 and PKD2 in Japanese subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical genetics*, 87(3), 266–272. <https://doi.org/10.1111/cge.12372>.

Lanktree, M. B., Haghighi, A., di Bari, I., Song, X., & Pei, Y. (2021). Insights into Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease from Genetic Studies. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 16(5), 790–799. <https://doi.org/10.2215/CJN.02320220>.

Lee, S. H., & Somlo, S. (2014). Cyst growth, polycystins, and primary cilia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney research and clinical practice*, 33(2), 73–78. <https://doi.org/10.1016/j.krcp.2014.05.002>.

Li, X. (Ed.). (2015). *Polycystic Kidney Disease*. Codon Publications.

Luciano, R. L., & Dahl, N. K. (2014). Extra-renal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): considerations for routine screening and management. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29, 247–254. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft437>.

Ma M. (2021). Cilia and polycystic kidney disease. *Seminars in cell & developmental biology*, 110, 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.05.003>.

Ma, M., Gallagher, A. R., & Somlo, S. (2017). Ciliary Mechanisms of Cyst Formation in Polycystic Kidney Disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 9(11), a028209. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028209>.

Malekshahabi, T., Khoshdel Rad, N., Serra, A. L., & Moghadasali, R. (2019). Autosomal dominant polycystic kidney disease: Disrupted pathways and potential therapeutic interventions. *Journal of cellular physiology*, 234(8), 12451–12470. <https://doi.org/10.1002/jcp.28094>.

Malik, S. A., Modarage, K., & Goggolidou, P. (2020). The Role of Wnt Signalling in Chronic Kidney Disease (CKD). *Genes*, 11(5), 496. <https://doi.org/10.3390/genes11050496>.

Mallawaarachchi, A. C., Lundie, B., Hort, Y., Schonrock, N., Senum, S. R., Gayevskiy, V., Minoche, A. E., Hollway, G., Ohnesorg, T., Hinchcliffe, M., Patel, C., Tchan, M., Mallett, A., Dinger, M. E., Rangan, G., Cowley, M. J., Harris, P. C., Burnett, L., Shine, J., & Furlong, T. J. (2021). Genomic diagnostics in polycystic kidney disease: an assessment of real-world use of whole-genome sequencing. *European journal of human genetics : EJHG*, 29(5), 760–770. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-00796-4>.

Margaria, J. P., Campa, C. C., De Santis, M. C., Hirsch, E., & Franco, I. (2020). The PI3K/Akt/mTOR pathway in polycystic kidney disease: A complex interaction with polycystins and primary cilium. *Cellular signalling*, 66, 109468. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2019.109468>.

Marinakis, N. M., Svingou, M., Veltra, D., Kekou, K., Sofocleous, C., Tilemis, F. N., Kosma, K., Tsoutsou, E., Fryssira, H., & Traeger-Synodinos, J. (2021). Phenotype-driven variant filtration strategy in exome sequencing toward a high diagnostic yield and identification of 85 novel variants in 400 patients with rare Mendelian disorders. *American journal of medical genetics. Part A*, 185(8), 2561–2571. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62338>.

McConnachie, D. J., Stow, J. L., & Mallett, A. J. (2021). Ciliopathies and the Kidney: A Review. *American journal of kidney diseases : the official journal of*

the National Kidney Foundation, 77(3), 410–419.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.08.012>.

Mehmood, H. R., Khan, Z., Jahangir, H. M. S., Hussain, A., Elahi, A., & Askari, S. M. H. (2021). Assessment of serum biochemical derangements and associated risk factors of chronic kidney disease. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 17(3), 376–383. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2021.09.009>.

Menezes, L. F., & Onuchic, L. F. (2006). Molecular and cellular pathogenesis of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 39(12), 1537–1548. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2006001200004>.

Mori, T., Hosomichi, K., Chiga, M., Mandai, S., Nakaoka, H., Sohara, E., Okado, T., Rai, T., Sasaki, S., Inoue, I., & Uchida, S. (2017). Comprehensive genetic testing approach for major inherited kidney diseases, using next-generation sequencing with a custom panel. *Clinical and experimental nephrology*, 21(1), 63–75. <https://doi.org/10.1007/s10157-016-1252-1>.

Nobakht, N., Hanna, R. M., Al-Baghdadi, M., Ameen, K. M., Arman, F., Nobakht, E., Kamgar, M., & Rastogi, A. (2020). Advances in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Clinical Review. *Kidney medicine*, 2(2), 196–208. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2019.11.009>.

Oda, Y., Sawa, N., Hasegawa, E., Mizuno, H., Kawada, M., Sekine, A., Hiramatsu, R., Yamanouchi, M., Hayami, N., Suwabe, T., Hoshino, J., Takaichi, K., Kinowaki, K., Ohashi, K., Fujii, T., & Ubara, Y. (2019). PKD1-associated autosomal dominant polycystic kidney disease with glomerular cysts presenting with nephrotic syndrome caused by focal segmental glomerulosclerosis. *BMC nephrology*, 20(1), 337. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1524-6>.

Odabaş, A.R. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığında Renal Bulgular. (2007). *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, (Ek 1), 12-17.

Ong, A. C., & Harris, P. C. (2015). A polycystin-centric view of cyst formation and disease: the polycystins revisited. *Kidney international*, 88(4), 699–710. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.207>.

Ong, A. C., Devuyst, O., Knebelmann, B., Walz, G., & ERA-EDTA Working Group for Inherited Kidney Diseases (2015). Autosomal dominant polycystic kidney disease: the changing face of clinical management. *Lancet (London, England)*, 385(9981), 1993–2002. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60907-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60907-2).

Ozler, T.E., Trabulus, S., Yalın, S.F., Seyahi, N., Altıparmak, M.R. (2023). Long-Term Experience of a Reference Center on Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Associated Demographics, Clinical Presentation, and Kidney Survival in Turkish Population. *Turkish Journal of Nephrology*, 32, 332-337. <https://doi.org/10.5152/turkjnephrol.2023.21033>.

Parnell, S. C., Magenheimer, B. S., Maser, R. L., Pavlov, T. S., Havens, M. A., Hastings, M. L., Jackson, S. F., Ward, C. J., Peterson, K. R., Staruschenko, A., & Calvet, J. P. (2018). A mutation affecting polycystin-1 mediated heterotrimeric G-protein signaling causes PKD. *Human molecular genetics*, 27(19), 3313–3324. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy223>.

Patil, A., Sweeney, W.E., Pan, C.G., & Avner, E.D. (2019). Novel Treatments for Polycystic Kidney Disease. *Translational Science of Rare Diseases*, 4, 77-86. <https://doi.org/10.3233/TRD-190040>.

Paul, B. M., & Vanden Heuvel, G. B. (2014). Kidney: polycystic kidney disease. *Wiley interdisciplinary reviews. Developmental biology*, 3(6), 465–487. <https://doi.org/10.1002/wdev.152>.

Pei, Y., & Watnick, T. (2010). Diagnosis and screening of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*, 17(2), 140–152. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2009.12.001>.

Perrone, R. D., Oberdhan, D., Ouyang, J., Bichet, D. G., Budde, K., Chapman, A. B., Gitomer, B. Y., Horie, S., Ong, A. C. M., Torres, V. E., Turner, A. N., & Krasa, H. (2023). OVERTURE: A Worldwide, Prospective, Observational Study of Disease Characteristics in Patients With ADPKD. *Kidney international reports*, 8(5), 989–1001. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.02.1073>.

Pirson Y. (2010). Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*, 17(2), 173–180. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2010.01.003>.

Reed, B., Helal, I., McFann, K., Wang, W., Yan, X. D., & Schrier, R. W. (2012). The impact of type II diabetes mellitus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 27(7), 2862–2865. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr744>.

Reed-Gitomer B. (2014). Autosomal dominant polycystic kidney disease: genetics, epidemiology, and treatment. *Advances in Genomics and Genetics*, 4, 173-183. <https://doi.org/10.2147/AGG.S53161>.

Reiterová, J., & Tesař, V. (2022). Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: From Pathophysiology of Cystogenesis to Advances in the Treatment. *International journal of molecular sciences*, 23(6), 3317. <https://doi.org/10.3390/ijms23063317>.

Renkema, K. Y., Stokman, M. F., Giles, R. H., & Knoers, N. V. (2014). Next-generation sequencing for research and diagnostics in kidney disease. *Nature reviews. Nephrology*, 10(8), 433–444. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.95>.

Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., Grody, W. W., Hegde, M., Lyon, E., Spector, E., Voelkerding, K., Rehm, H. L., & ACMG Laboratory Quality Assurance Committee (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 17(5), 405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.

Rodat-Despoix, L., & Delmas, P. (2009). Ciliar functions in the nephron. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*, 458(1), 179–187. <https://doi.org/10.1007/s00424-008-0632-0>.

Romão, E. A., Moysés Neto, M., Teixeira, S. R., Muglia, V. F., Vieira-Neto, O. M., & Dantas, M. (2006). Renal and extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 39(4), 533–538. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2006000400014>.

Rosenberg, S., Virmani, S., Klarman, S., Santovasi, S., Dai, F., & Dahl, N. K. (2020). Mayo Imaging Classification May Be Useful in Determining the Need for Nephrectomy in ADPKD. *Kidney360*, 2(2), 325–330. <https://doi.org/10.34067/KID.0003902020>.

Rossetti, S., Consugar, M. B., Chapman, A. B., Torres, V. E., Guay-Woodford, L. M., Grantham, J. J., Bennett, W. M., Meyers, C. M., Walker, D. L., Bae, K., Zhang, Q. J., Thompson, P. A., Miller, J. P., Harris, P. C., & CRISP Consortium (2007). Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 18(7), 2143–2160. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006121387>.

Rossetti, S., Torra, R., Coto, E., Consugar, M., Kubly, V., Málaga, S., Navarro, M., El-Youssef, M., Torres, V. E., & Harris, P. C. (2003). A complete mutation screen of PKHD1 in autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD) pedigrees. *Kidney international*, 64(2), 391–403. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00111.x>.

Ryan, S., Verghese, S., Cianciola, N. L., Cotton, C. U., & Carlin, C. R. (2010). Autosomal recessive polycystic kidney disease epithelial cell model reveals multiple basolateral epidermal growth factor receptor sorting pathways. *Molecular biology of the cell*, 21(15), 2732–2745. <https://doi.org/10.1091/mbc.e09-12-1059>.

Saigusa, T., & Bell, P. D. (2015). Molecular pathways and therapies in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 30(3), 195–207. <https://doi.org/10.1152/physiol.00032.2014>.

Saini, A. K., Saini, R., & Singh, S. (2020). Autosomal dominant polycystic kidney disease and pioglitazone for its therapy: a comprehensive review with an emphasis on the molecular pathogenesis and pharmacological aspects. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*, 26(1), 128. <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00246-3>.

Serra, G., Corsello, G., Antona, V., D'Alessandro, M. M., Cassata, N., Cimador, M., Giuffrè, M., Schierz, I. A. M., & Piro, E. (2020). Autosomal recessive polycystic kidney disease: case report of a newborn with rare PKHD1 mutation, rapid renal enlargement and early fatal outcome. *Italian journal of pediatrics*, 46(1), 154. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00922-4>.

Sezgin, İ., Kayataş, M., Küçük Kurtulgan, H., Yıldırım, M.E., Başer, B., Timuçin, M., Bağcı, G., Köz, S. (2020). Analysis of PKD1 and PKD2 Gene Mutations for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Cases in Turkish Population. *Turkish Journal of Nephrology*, 29(4), 304-9. <https://doi.org/10.5152/turkjnephrol.2020.4300>.

Sharp, A. M., Messiaen, L. M., Page, G., Antignac, C., Gubler, M. C., Onuchic, L. F., Somlo, S., Germino, G. G., & Guay-Woodford, L. M. (2005). Comprehensive genomic analysis of PKHD1 mutations in ARPKD cohorts. *Journal of medical genetics*, 42(4), 336–349. <https://doi.org/10.1136/jmg.2004.024489>.

Singh, S., Bhatta, S. (2018). Biochemical and hematological parameters in chronic kidney disease. *Journal of Manmohan Memorial Institute of Health Sciences*, 4(1), 4-11.

Skalická, K., Hrčková, G., Vaská, A., Baranyaiová, A., Janega, P., Žilinská, Z., Daniš, D., & Kovács, L. (2017). Pilot Study of the Occurrence of Somatic Mutations in Ciliary Signalling Pathways as a Contribution Factor to Autosomal Dominant Polycystic Kidney Development. *Folia biologica*, 63(5-6), 174–181.

Smith E. (2018). Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease – Genetics and Cyst Formation. *International Journal of Clinical Pathology and Diagnosis*. IJCP-123. <https://doi.org/10.29011/2577-2139.000023>.

Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), & Swanson, K. (2021). Autosomal recessive polycystic kidney disease. *American journal of obstetrics and gynecology*, 225(5), B7–B8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.06.038>.

Srivastava, A., & Patel, N. (2014). Autosomal dominant polycystic kidney disease. *American family physician*, 90(5), 303–307.

Streets, A., & Ong, A. (2020). Post-translational modifications of the polycystin proteins. *Cellular signalling*, 72, 109644. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109644>.

Sussman, C. R., Wang, X., Chebib, F. T., & Torres, V. E. (2020). Modulation of polycystic kidney disease by G-protein coupled receptors and cyclic AMP

<https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109649>.

Sweeney, W. E., Jr, & Avner, E. D. (2014). Pathophysiology of childhood polycystic kidney diseases: new insights into disease-specific therapy. *Pediatric research*, 75(1-2), 148–157. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.191>.

Sweeney, W.E., & Avner, E.D. (2001). Polycystic Kidney Disease, Autosomal Recessive. Adam, M.P., Feldman, J., Mirzaa, G.M., et al. (Eds). *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1326/>.

Sweeney, W.E., Gunay-Aygun, M., Patil, A., & Avner, E.D. (2015). Childhood Polycystic Kidney Disease. Avner, E., Harmon, W., Niaudet, P., Yoshikawa, N., Emma, F., & Goldstein, S. (Eds) *Pediatric Nephrology*, (p: 1-58). Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-27843-3_32-1.

Tan, A. Y., Michael, A., Liu, G., Elemento, O., Blumenfeld, J., Donahue, S., Parker, T., Levine, D., & Rennert, H. (2014). Molecular diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease using next-generation sequencing. *The Journal of molecular diagnostics : JMD*, 16(2), 216–228. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2013.10.005>.

Tavira, B., Gómez, J., Málaga, S., Santos, F., Fernández-Aracama, J., Alonso, B., Iglesias, S., Benavides, A., Hernando, I., Plasencia, A., Alvarez, V., & Coto, E. (2015). A labor and cost effective next generation sequencing of PKHD1 in autosomal recessive polycystic kidney disease patients. *Gene*, 561(1), 165–169. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.02.040>.

Temiz, M.Z. & Hatipoğlu, N.K. (2015). Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı. (s.s. 1-13) Derman Tıbbi Yayıncılık. <https://doi.org/10.4328/DERMAN.3717>.

Torra Balcells, R., & Ars Criach, E. (2011). Molecular diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*, 31(1), 35–43. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2010.Nov.10727>.

Torres, V. E., & Harris, P. C. (2009). Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney international*, 76(2), 149–168. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.128>.

Torres, V. E., & Harris, P. C. (2014). Strategies targeting cAMP signaling in the treatment of polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 25(1), 18–32. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013040398>.

Torres, V. E., Harris, P. C., & Pirson, Y. (2007). Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet (London, England)*, 369(9569), 1287–1301. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60601-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60601-1).

Trujillano, D., Bullich, G., Ossowski, S., Ballarín, J., Torra, R., Estivill, X., & Ars, E. (2014). Diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease using efficient PKD1 and PKD2 targeted next-generation sequencing. *Molecular genetics & genomic medicine*, 2(5), 412–421. <https://doi.org/10.1002/mgg3.82>.

Vasileva, V. Y., Sultanova, R. F., Sudarikova, A. V., & Ilatovskaya, D. V. (2021). Insights Into the Molecular Mechanisms of Polycystic Kidney Diseases. *Frontiers in physiology*, 12, 693130. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.693130>.

Veeramuthumari, P., & Isabel, W. (2018). Discovery of Single Nucleotide Polymorphism in Polycystic Kidney Disease among South Indian (Madurai) Population. Rath, T. (Ed.). *Chronic Kidney Disease - from Pathophysiology to Clinical Improvements* (p: 239-260). InTech. <https://doi.org/10.5772/intechopen.71201>.

Wang, J., Tripathy, N., & Chung, E. J. (2020). Targeting and therapeutic peptide-based strategies for polycystic kidney disease. *Advanced drug delivery reviews*, 161-162, 176–189. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.08.011>.

Wang, K., Zhao, X., Chan, S., Cil, O., He, N., Song, X., Paterson, A. D., & Pei, Y. (2009). Evidence for pathogenicity of atypical splice mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 4(2), 442–449. <https://doi.org/10.2215/CJN.00980208>.

Wang, S., Luo, Y., Wilson, P. D., Witman, G. B., & Zhou, J. (2004). The autosomal recessive polycystic kidney disease protein is localized to primary cilia,

with concentration in the basal body area. *Journal of the American Society of Nephrology* : *JASN*, 15(3), 592–602. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000113793.12558.1d>.

Wang, T., Li, Q., Shang, S., Geng, G., Xie, Y., Cai, G., & Chen, X. (2019). Identifying gene mutations of Chinese patients with polycystic kidney disease through targeted next-generation sequencing technology. *Molecular genetics & genomic medicine*, 7(6), e720. <https://doi.org/10.1002/mgg3.720>.

Willey, C. J., Blais, J. D., Hall, A. K., Krasa, H. B., Makin, A. J., & Czerwiec, F. S. (2017). Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 32(8), 1356–1363. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw240>.

Wilson P. D. (2004). Polycystic kidney disease. *The New England journal of medicine*, 350(2), 151–164. <https://doi.org/10.1056/NEJMra022161>.

Wuebkens, A., & Schmidt-Ott, K.M. (2011). WNT/ β -catenin signaling in polycystic kidney disease. *Kidney International*, 80, 135-138. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.87>.

Yaman, İ., Sağlam İ, Kurt, K. (2013). Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında böbrek kistinin spontan rüptürüne bağlı akut karın ve hemorajik şok. *Ulusal Cerrahi Dergisi*, 29, 45-7. <https://doi.org/10.5152/UCD.2013.12>.

Yang, T., Meng, Y., Wei, X., Shen, J., Zhang, M., Qi, C., Wang, C., Liu, J., Ma, M., & Huang, S. (2014). Identification of novel mutations of PKD1 gene in Chinese patients with autosomal dominant polycystic kidney disease by targeted next-generation sequencing. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 433, 12–19. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.02.011>.

Yıldız, A., Sağ, S., Oruç, A., Ayar, Y., Gül, B., Aktaş, N., Aydın, F., Ersoy, A., Yavuz, M., Güllülü, M., Dilek, K. (2016). Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi. *Turkish Nephrology, Dialysis and Transplantation Journal*, 25 (1), 100-103. <https://doi.org/10.5262/tndt.2016.1001.12>.

Yu, C. C., Lee, A. F., Kohl, S., Lin, M. Y., Cheng, S. M., Hung, C. C., Chang, J. M., Chiu, Y. W., Hwang, S. J., Otto, E. A., Hildebrandt, F., Taiwan PKD Consortium, & Hwang, D. Y. (2022). PKD2 founder mutation is the most common mutation of polycystic kidney disease in Taiwan. *NPJ genomic medicine*, 7(1), 40. <https://doi.org/10.1038/s41525-022-00309-w>.

Zahid, R., Akram, M., & Rafique, E. (2020). Prevalence, risk factors and disease knowledge of polycystic kidney disease in Pakistan. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 34, 2058738420966083. <https://doi.org/10.1177/2058738420966083>.

Zhang, J., Wu, M., Wang, S., Shah, J. V., Wilson, P. D., & Zhou, J. (2010). Polycystic kidney disease protein fibrocystin localizes to the mitotic spindle and regulates spindle bipolarity. *Human molecular genetics*, 19(17), 3306–3319. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq233>.

Zhang, M.-Z., Mai, W., Li, C., Cho, S., Hao, C., Moeckel, G., Zhao, R., Kim, I., Wang, J., Xiong, H., Wang, H., Sato, Y., Wu, Y., Nakanuma, Y., Lilova, M., Pei, Y., Harris, R. C., Li, S., Coffey, R. J., ... Cohen, S. (2004). PKHD1 Protein Encoded by the Gene for Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease Associates with Basal Bodies and Primary Cilia in Renal Epithelial Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(8), 2311–2316. <http://www.jstor.org/stable/3371288>.

6. EKLER

EK 1. Sağlık Bilimleri Etik Kurulu Karar Formu

T.C.
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu
Karar Formu

KARAR TARİH / NO	11/ 05 / 2022 / 20.478.486 / 1338				
ARAŞTIRMANIN ADI	Polikistik Böbrek Hastalığının Moleküler Yöntemlerle Araştırılması				
SORUMLU ARAŞTIRMACI	Doç.Dr.Nuray ALTINTAŞ - Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı				
ARAŞTIRMA EKİBİ	Uzm.Biyolog Özge SARICA YILMAZ				
ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	UZMANLIK TEZİ ☐ YÜKSEK LİSANS--DOKTORA TEZİ ☒ AKADEMİK AMAÇLI ☐				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	21 /04 / 2022 / Tarih ve 291543 Sayılı; dilekçe				
KARAR BİLGİLERİ	Düzeltilme dilekçeniz incelenmiş, incelenmiş, bilimsel ve etik açıdan UYGUN olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.				
Unvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile İlgili Olan Üye	Toplantıya Katılmayan Üye	Unvanı /Adı /Soyadı	Araştırma ile İlgili Olan Üye	Toplantıya Katılmayan Üye
Prof. Dr. Murat DEMET Psikiyatri AD	☐	☐	Doç. Dr. Kadir YILDIZ Spor Bilimleri Fakültesi	☐	☐
Prof. Dr. Özge YILMAZ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	☐	☒	Dr. Öğr. Üyesi Murat AKSU Tıp Tarihi ve Etik AD	☐	☐
Prof. Dr. Beyhan Cengiz ÖZYURT Halk Sağlığı AD	☐	☒	Doç. Dr. Nurgül Güngör TAVŞANLI Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü	☐	☐
Prof. Dr. Zeliha ÜNLÜ FTR AD.	☐	☐	Mukadder YILMAZER Avukat	☐	☒
Prof. Dr. Tuğba ÇAVUŞOĞLU Farmakoloji AD	☐	☐	Sivil Üye Hüseyin TUNÇAY	☐	☐
	☐	☐		☐	☐

Etik Kurulumuzun kararı yukarda belirtilmiştir. Araştırmanız Herhangi Bir Aşamada Etik Kurulumuzun "İzleme – Denetleme" Görevi Gereği Lüzumu Halinde Haberli / Habersiz Olarak Denetlenebilir. Araştırma Başvuru Formunun Taahhütname – Bölüm E kısmında belirtilmiş olan hususların dikkate alınarak istenilen bilgilerin Etik Kurulumuza zamanında iletilmesi konusunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof .Dr. Murat DEMET
BAŞKAN

EK 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

CALIŞMANIN ADI : (Halkın anlayabileceği şekilde ifade edilmelidir)

Böbrek kisti olan hastalarda, hastalığın genetik alt yapısının araştırılması

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Eğer isterseniz, bu çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir. Çalışma amacıyla yapılan normal muayeneniz sırasında istenilen tetkikleriniz dışındaki tüm laboratuvar testleri çalışma destekleyicisi tarafından karşılanacak; size veya bağlı bulunduğunuz özel sigorta veya resmi sosyal güvenlik kurumuna ödetilmeyecektir.

CALIŞMANIN KONUSU VE AMACI :

Polikistik böbrek hastalığı, böbrek hücrelerinde kistlerin geliştiği, total böbrek hacminde değişikliklerle karakterize, genetik ve sistemik bir hastalıktır. Kalp, karaciğer, pankreas gibi organlarda da tutulum göstermektedir. Böbrek işlevinde ilerleyici bozukluklar meydana gelir. Hem çocuklarda hem de yetişkinlerde, hastanın hayatta kalması için diyaliz veya böbrek nakli gerektirir. Polikistik böbrek hastalığının günümüzde kesin tedavisi mevcut değildir. Hastalığa bağlı hastalık ve ölüm oranının azaltılmasına katkı sağlayacağını düşündüğümüz ve planladığımız çalışmamızda , Manisa ve yöresinde hastalığa özgü ailesel geçişli bozuklukları bularak bu tür hastalığa katkı sağlayarak erken teşhis ve tedavisine yardımcı olabilmek amaçlarımızdır.

CALIŞMA İŞLEMLERİ:

(Gönüllüden kan alınacak ise kan miktar 2 ml (bir çay kaşığı) / 5 ml (bir tatlı kaşığı) şeklinde belirtilmiştir Çalışma işlemlerinin hasta açısından yan etkileri, riskleri ve rahatsızlıkları açıklanmamıştır.)

Çalışmaya katılmayı kabul ettiğinizde , diğer yapılması gereken testlerle birlikte 3 tüp kan alınacaktır.

CALIŞMAYA KATILMAMIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Bu çalışma , polikistik böbrek hastalığının erken teşhisi ve tedavisine yönelik yararlı bilgilerin ve gelecekte yeni tedavi metodlarının geliştirilmesine yardımcı olabilecektir. Yalnızca araştırma amaçlı olduğu için doğrudan yarar görmeyiz ya da tedavi seyrini değiştirmesi beklenmemeli ama erken tanıda yararlı olabileceği akılda tutulmalıdır.

GÖNÜLLÜYE UYGULANACAK İŞLEMLERİN OLASI ZARARLARI NELERDİR?

Kan alınması sırasında, iğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır. Bunun haricinde herhangi bir komplikasyon beklenmemektedir. Kan alma işlemi de zaten rutin takibiniz gereği kan vereceğiniz zaman alınacağı için fazladan bir iğne girme işlemi olmayacaktır.

Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Güncelleme Tarihi : 01.01.2020

Sayfa: 1 / 4

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Sizden alınacak kan örnekleri öncelikli olarak bizim çalışmamızda kullanılacaktır. Aynı zamanda sizden alınan bu kan örnekleri bilgileriniz saklı kalmak koşulu ve kodlama sistemi ile bu hastalıkla ilgili diğer çalışmalarımızda da kullanılabilecektir. Çalışmamıza katılmayı düşünürseniz bu çalışmaya dahil edileceksiniz. Bu formu imzalayarak araştırmaya katılım için onay vermiş olacaksınız. Bununla birlikte kimlik bilgileriniz çalışmanın herhangi bir aşamasında açıkça kullanılmayacaktır. Doldurduğunuz anketlere verdiğiniz cevaplar ve araştırma süresince görsel/işitsel cihaz kullanılarak edinilen her türlü bilgi yalnızca bilimsel amaçlar için kullanılacaktır. Bilgileriniz hiçbir kimse ile ya da ticari bir amaç için paylaşılmayacaktır.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER :

1. Doç.Dr. Nuray Altıntaş, Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fak.Tıbbi Biyoloji AD, 04
2. Uzm.Biy. Özge Sarıca Yılmaz, Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fak.Tıbbi Biyoloji AD,

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıdaki bilgileri doktorumla ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorum ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllü Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Adres ve Telefon:		

Veli / Vasinin Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Adres ve Telefon:		

Tamk ¹ Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Adres ve Telefon:		

Araştırmacı ² Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Adres ve Telefon:		

1: Gönüllünün bilgilendirilme işlemine başından sonuna dek tanıklık eden kişi

2: Gönüllüyü araştırma hakkında bilgilendiren kişi

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

ARASTIRMANIZ TÜRKİYE İLAC VE TIBBİ CİHAZ KURUMUNUN ONAYINI GEREKTİRİYOR İSE, ONAM FORMUNU AŞAĞIDAKİ SORULARI DİKKATE ALARAK DOLDURMANIZ GEREKMEKTEDİR.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun gönüllünün anlayabileceği şekilde tıbbi terimlerden uzak, anlaşılabilir ve gerekirse yaş gruplarına göre gönüllüye hitap edecek şekilde hazırlanması gerekmektedir.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (BGOF) asgari olarak aşağıda belirtilen başlıkları içermelidir:

1. Çalışmanın bir araştırma olduğu,
2. Araştırmanın amacı,
3. Araştırmada uygulanacak tedaviler,
4. Varsa, farklı tedaviler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığının bulunduğu,
5. Araştırma sırasında uygulanacak olan invazif yöntemler dâhil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümü,
6. Gönüllünün sorumlulukları,
7. Araştırmanın deneysel kısımları,
8. Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya loğusalarda yapılacak ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının) maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar,
9. Araştırmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak gönüllü açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında gönüllünün bu durum hakkında bilgilendirildiği,
10. Gönüllüye uygulanabilecek olan alternatif yöntemler veya tedavi şeması ve bunların olası yarar ve riskleri,
11. İlgili mevzuat gereğince gerekiyorsa, gönüllüye verilecek tazminat veya sağlanacak tedaviler,
12. Varsa, gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler hakkındaki bilgiler,
13. Gönüllünün araştırmaya katılmasının isteğe bağlı olduğu ve gönüllünün istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebileceği veya araştırmadan çekilebileceği,
14. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimlerinin bulunabileceği, ancak bu bilgilerin gizli tutulacağı, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya yasal temsilcisinin söz konusu erişime izin vermiş olacağı,
15. İlgili mevzuat gereğince gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanamayacağı; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliğinin gizli kalacağı,
16. Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllünün veya yasal temsilcisinin zamanında bilgilendirileceği,
17. Gönüllünün araştırma, kendi hakları veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için temasa geçebileceği kişiler ile bunlara günün 24 saatinde erişilebileceği telefon numaraları,
18. Gönüllünün araştırmaya katılmasının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler,
19. Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre,
20. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı,
21. Gönüllülerden biyolojik materyaller elde edilecek ise bunların hangi amaçla kullanılacağı ve biyolojik materyallere ait analizlerin yurtdışında yapılıp yapılmayacağı hususunun açıklanması,
22. "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekeçeli veya gereksiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum." benzeri ifadenin yer alması,
23. "Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum." benzeri ifadenin yer alması,
24. Gönüllünün adı/soyadı/İMzası/tarih yer almalı,
25. Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının adı/soyadı/İMzası/tarih yer almalı,
26. Gerekiyorsa olur işlemine tanık olan kişinin adı/soyadı/İMzası/tarih yer almalı,
27. Gerekiyorsa yasal temsilcinin adı/soyadı/İMzası/tarih yer almalı,
28. Gönüllülerden elde edilen biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılacak ise;
"[Araştırmanın Açık Adı] araştırması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.) "sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum" veya "ileride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum" veya "hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum" şeklinde uygun ifadenin işaretlendiği bilgi yer almalıdır.
29. Ayrıca, BGOF, gönüllü veya yasal temsilcisinin yasal haklarını ortadan kaldıracak bir hüküm veya ifade içeremez ayrıca araştırmacıyı, kurumu, destekleyici veya bunların temsilcilerini kendi ihmallerinden kaynaklanan herhangi bir yükümlülüğünden kurtaracak hüküm veya ifade taşıyamaz.

EK 3. Biyolojik Materyalin Eğitim ve Araştırma Amaçlı Saklanması için Onay Formu

CBÜ
TIP FAKÜLTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ETİK KURULU
BIYOLOJİK MATERYALİN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA AMAÇLI SAKLANMASI İÇİN
ONAY FORMU

(*Bu belgede hiç bir şekilde silinme, kazınma, daksilleme vb işlem yapılmamalıdır.)

“Polikistik Böbrek Hastalığının Moleküler Yöntemlerle Araştırılması” isimli araştırmada gönüllü olarak yer almak için onay vermiş bulunmaktasınız. Bu araştırma için sizden yeterli miktarda kan (biyolojik materyal) alınacaktır. Alınan kan çalışma sonunda bir kısmı artabilir. Uygun görmeniz durumunda, bu kalan biyolojik materyal saklanarak ileride eğitim ve/veya araştırma amacıyla kullanılacaktır. Bu durumda kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacak, planlanan her bir araştırma için Etik Kuruldan izin alınacak ve araştırma sonunda anormal bir sonuca ulaşıldığında ivedilikle durumdan haberdar edileceksiniz. Biyolojik Materyalinizin kullanımı ile ilgili olarak aşağıdaki seçeneklerden sizin için en uygun olanını lütfen işaretleyiniz:

BIYOLOJİK MATERYALİMİN:

1.	Onay verdiğim araştırma dışında hiç bir başka araştırmada ve eğitimde kullanılmasına izin vermiyorum.	
2.	Onay verdiğim araştırma dışındaki araştırmalarda ve eğitimde kullanılmaya karar verildiğinde, bana o tarihte tekrar sorulmasını istiyorum.	
3.	Sadece onay verdiğim araştırma konusuyla bağlantılı diğer araştırmalarda ve eğitimde kullanımını onaylıyorum.	
4.	Her türlü eğitim ve araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.	
6.	Diğer.....	

*El yazısı ile ve tükenmez kalemle doldurulmalıdır

	Adı Soyadı	Adresi	Telefon	Tarih	İmza
Gönüllü					
Vasi					
Tanık					
Araştırmacı					

EK 4. Tez Konusu Karar Yazısı

Evrak Tarih ve Sayısı: 06.07.2021-E.98158



T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü

Sayı : E-74547675-302.14.01-98158
Konu : Özge SARICA YILMAZ'ın Tez Konusu
Hk.

06.07.2021

SBE TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

Enstitümüz 30.06.2021 tarih ve 19/20 sayılı yönetim kurulu toplantısında, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Doktora Programı öğrencisi Özge SARICA YILMAZ'ın tez konusunun etik kurul onayı ile birlikte (etik kurul gerekli ise) **"Polikistik Böbrek Hastalığının Moleküler Yöntemlerle Araştırılması"** olarak belirlenmesine **OY BİRLİĞİ** ile karar verildi.
Gereğini ve bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Ömer TETİK
Enstitü Müdürü

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu :BSENKPJ8JL Pin Kodu :22682 Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=4049&cD=BSENKPJ8JL&cS=98158>
Adres: Tıp Fakültesi Dekanlığı Zemin Kat Uncubozköy Kampüsü Manisa Bilgi için: Çisem Tutan
Telefon: (0 236) 2360989 Faks: (0 236) 2382158 Unvanı: Sürekli İşçi
e-Posta: saglik.cvrak@cbu.edu.tr Elektronik Ağ: saglikbc.cbu.edu.tr
Kep Adresi: celalbayanuniversitesi@hs01.kep.tr



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK 5. Tez Orjinallik Raporu

	T.C.	Doküman Kodu	FR-009
	MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ	Yayınlanma Tarihi	27.01.2017
	LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ	Revizyon No/Tarih	3/18.09.2023
	DOKTORA TEZİ ORJİNALLİK RAPORU	Sayfa	1/1

Sayın Jüri Üyesi,

ÖĞRENCİ KİMLİK BİLGİLERİ

Adı Soyadı	Özge SARICA YILMAZ
Anabilim Dalı	Tıbbi Biyoloji
Bilim Dalı	Tıbbi Biyoloji
Danışman Öğretim Üyesi	Prof.Dr. Nuray ALTINTAŞ
TEZ BAŞLIĞI Polikistik Böbrek Hastalığının Moleküler Yöntemlerle Araştırılması	

Yukarıda bilgileri verilen MCBÜ Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Doktora öğrencisi Özge SARICA YILMAZ' a ait olan ve Prof.Dr.Nuray ALTINTAŞ Danışmanlığında tamamlanan Doktora tezine ait Turnitin Orjinallik Raporu ekte olup, tezin benzerlik oranı % 21 olarak tespit edilmiştir.

Raporu Alanın

Unvanı, Adı Soyadı	Prof.Dr. Nuray ALTINTAŞ
Tarih	24.01.2024
İmza	

Ek: Turnitin Tez Orjinallik Raporu (pdf Dosyası)

Bilgi Notu: Alınan benzerlik raporu, tezin Kapak Sayfası, Giriş Ana Bölüm ve Sonuç kısımları için olup tezin Kaynakça kısmı çıkartılmış ve beş kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç tutulmuştur.

ÖZGEÇMİŞ

Adı/Soyadı: Özge SARICA YILMAZ

A) EĞİTİM

Yıl	Derece	Üniversite	Alan
2001-2007	Lisans	Ege Üniversitesi/Fen Fakültesi	Biyoloji
2009-2014	Yüksek Lisans	Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Tıbbi Biyoloji
2018-2024	Doktora	Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Tıbbi Biyoloji

B) GÖREVLER

Yıl	Görev Ünvanı	Görev Yeri
2007-2017	Uzm.Biyolog	Dr. Zeydanlı Hayat Bilimleri Tic. Ltd. Şti
2017-2018	Uzm.Biyolog	Cornomics Hayat Bilimleri Tic. Ltd. Şti
2019-2020	Uzm.Biyolog Proje Asistanı	Türkiye Hidatidoloji Derneği

C) PROJELER

1. Otozomal Resesif Geçişli Retinitis Pigmentosa ‘nın Patolojisinden Sorumlu RPE65 Geninin Moleküler Analizi. (MCBÜ BAP tarafından desteklenen proje, Proje No: 2010-089) (Araştırmacı).
2. X’ e Bağlı Kalıtılan Retinitis Pigmentoza nın RPGR Geni ORF15 Mutasyonlarının Araştırılması. (MCBÜ BAP tarafından desteklenen proje, Proje No: 2010-088) (Araştırmacı).
3. Creating Awareness of Cyst Hydatid Disease in Izmir Province. (AB tarafından finanse edilen projeler, Proje No: EU-TR2014/DG/04/A1-04-293) (Proje Araştırmacısı ve Proje Asistanı).
4. Polikistik Böbrek Hastalığının Moleküler Yöntemlerle Araştırılması MCBÜ BAP tarafından desteklenen proje, Proje No: 2022-111 (Araştırmacı).

D) MAKALELER

1. Altintas N., **Sarica Yilmaz O.**, Soylu A., Bicer I. Analysis of Mutations of Retinitis pigmentosa by Sequencing. (2017). *Journal of Applied Biological Sciences*, E-ISSN: 2146-0108, 11 (1): 11-14.
2. Altintas N., Aktas Y., **Sarica Yilmaz O.**, BH. Gümüş. Screening of Y Chromosome Microdeletions and Cytogenetic Analysis in Infertile Men. (2018). *Journal of Applied Biological Sciences*, E-ISSN: 2146-0108, 12 (3): 37-41.
3. Altintas Na., Altintas Nu., **Sarica Yilmaz O.**, Akil M., Akdur Ozturk E., Unver A. Educational intervention for the awareness improvement and control programme design on Echinococcosis in Izmir, Turkey. (2021). *Helminthologia*, 58, 2: 152 – 161, 2021. <https://doi.org/10.2478/helm-2021-0013>.
4. Akil M., Ozkeklikci A., Akdur Ozturk E., Sadiqova A., Altintas Na., Karamil S., **Sarica Yilmaz O.**, Unver A., Altintas Nu. Evaluation of Usefulness of Three Serological Tests Using Native Crude Antigen in Diagnosis of Hepatic Cystic Echinococcosis Patients. (2021). *Open Journal of Medical Microbiology*, 11: 69-79. <https://doi.org/10.4236/ojmm.2021.112006>.
5. Altintas N, Oflaz O., **Sarica Yilmaz O.**, Tonk O. The Importance of ACTN3 R577X Polymorphism in Athletic Performance and Modeling of R577X Mutant Type and Wild Type ACTN3 Protein by Bioinformatics Analysis. (2021). *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi (CUSBED)*, (6)1: 17-22. <https://doi.org/10.51754/cusbed.880707>.
6. Altintas Nu, **Sarica Yilmaz O.**, Akil M., Akdur Ozturk E., Unver A., Altintas Na. Evaluation of School-Based Creating Awareness of Cystic Echinococcosis: A Pilot Study. (2021). *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi (CUSBED)*, (6)1: 23-31. <https://doi.org/10.51754/cusbed.880941>.
7. Altintas N., Asci M., **Sarica Yilmaz O.**, Miskeoğlu M. Kronik Miyeloid Lösemili Hastaların Sitogenetik Analizi ve RT-PCR Tekniği ile BCR-ABL Kimerizminin Teşhisi. (2021). *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*, 4(2):1-6. <https://doi.org/10.26650/JARHS2021-869345>.
8. **Sarica Yilmaz O.**, Altintas N, Akil M, Akdur Ozturk E., Unver A. Investigation of Echinococcus Granulosus in Stray Dogs by Real Time PCR in Izmir Province, Turkey. (2022). *International Journal of Echinococcoses*, 1(3):93-7. <https://doi.org/10.5455/IJE.2022.09.012>.
9. Altintas N., Tonk O., **Sarica Yilmaz O.** Effects of miRNAs in Hypertansion Disease. (2022). *The European Research Journal*, 8(1):131-138. <https://doi.org/10.18621/eurj.855796>.
10. Akil M., **Sarica Yilmaz O.**, Akdur Ozturk E., Altintas N., Unver A. Distribution Map of Echinococcus granulosus Senu Lato Genotypes in

Human Cases in Turkey: A Systematic Meta-Analysis. (2023). *International Journal of Echinococcoses*, 2(1):1-8. <https://doi.org/10.5455/IJE.2023.01.01>.

E) BİLDİRİLER

1. **Sarica Yilmaz O.**, Altintas N., Soylu A., Bicer I., Oztatlici M. Manisa ve yöresindeki Retinitis pigmentosa'lı bireylerde RPE65 geninden seçilmiş ekzonların sekans yöntemiyle taranması. *XIII.Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi(Uluslararası Katılımlı)*, 27-30 Ekim 2013, Kuşadası-Aydın. (Poster bildirisi).
2. Soylu A., Altintas N., **Sarica Yilmaz O.**, Bicer I., Oztatlici M. Manisa ve çevresindeki Retinitis pigmentosa'lı bireylerde RPGR geni seçilmiş ORF15 ekzonu dizilenmesi. *XIII.Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi (Uluslararası Katılımlı)*, 27-30 Ekim 2013, Kuşadası-Aydın. (Poster bildirisi).
3. Altintas N., **Sarica Yilmaz O.**, Soylu A., Bicer I., Kayikcioglu O. Investigation of RPE65 Gene Mutations in Syndromic Retinitis pigmentosa. *Celal Bayar Üniversitesi 1. Uluslararası Lisansüstü Eğitim Kongresi*, 12-14 Mayıs 2016, Manisa. (Poster bildirisi).
4. Altintas N., **Sarica Yilmaz O.**, Soylu A., Bicer I. Retinitis Pigmentosa'da RPGR ve RPE65 Geninin Mutasyonlarının Sekanslama ile Analizi. *2.Ulusal Uygulamalı Biyolojik Bilimler Kongresi*, 09-12 Temmuz, 2017, Afyon. (Sözlü bildirisi).
5. Altintas N., Aktas Y., Gumus B.H., **Sarica Yilmaz O.** Screening Y microdeletion of the sY254 gene region in infertile men. *7th International Congress on Molecular Biology and Biotechnology*, April 25-27, 2018, Konya. (Poster bildirisi).
6. Altintas N., Asci M., Kizildag S., Miskioglu M., **Sarica Yilmaz O.** Diagnosis of BCR-ABL gene sequence with RT-PCR technique in Chronic Myeloid Leukemia patients. *7th International Congress on Molecular Biology and Biotechnology*, April 25-27, 2018, Konya. (Poster bildirisi).
7. **Sarica Yilmaz O.**, Altintas N., Soylu A., Bicer I. Investigation of selected exons from RPE65 gene in syndromic Retinitis pigmentosa. *7th International Congress on Molecular Biology and Biotechnology*, April 25-27, 2018, Konya. (Sözlü bildirisi).
8. Altintas Nu., **Sarica Yilmaz O.**, Demir Dora D., Altintas Na. Future Importance of The Parasital Stem Cell And 3-D Model Research. *9th National and 2nd International Congress of Hydatidology*, 15-17 November 2018, Nicosia, North Cyprus. (Poster bildirisi).
9. **Sarica Yilmaz O.**, Altintas Nu, Demir Dora D., Altintas Na. Understanding the genome and metabolic pathways of *Echinococcus granulosus* for diagnosis and treatment of hydatid disease. *9th National and 2nd International Congress of Hydatidology*, 15-17 November 2018, Nicosia, North Cyprus. (Poster bildirisi).

10. Karamil S., **Sarica Yilmaz O.**, Altintas Nu., Altintas Na. Could the hydatid cyst contain a preventive or therapeutic mechanism for cancer? *9th National and 2nd International Congress of Hydatidology*, 15-17 November 2018, Nicosia, North Cyprus. (Poster bildirisi).
11. Altintas N., Oflaz O., **Sarica Yilmaz O.** Yabani Tip ve R577X Mutant Tip ACTN3 Proteininin Biyoinformatik Analizi. *Nörobilim Kongresi*, 15-16 Aralık 2018, İstanbul. (Poster bildirisi).
12. Akdur Ozturk E., Angin M., Akil M., **Sarica Yilmaz O.**, Altintas Nu., Bozkaya H., Unalp O.V., Gunduz C., Altintas Na., Unver A. Genotyping of *Echinococcus granulosus* Isolates from Clinical Samples of Patients Admitted to Ege University Hospital between 2016-2019. *28th World Congress of Echinococcosis "Toward the Control and Elimination of Echinococcosis"*, 29-31 October 2019, Lima, Peru. (Poster bildirisi).
13. Akil M., **Sarica Yilmaz O.**, Akdur Ozturk E., Altintas Nu., Altintas Na., Unver A. Distribution Map of *Echinococcus granulosus* Genotypes in Turkey. *28th World Congress of Echinococcosis "Toward the Control and Elimination of Echinococcosis"*, 29-31 October 2019, Lima, Peru. (Sözlü bildirisi).
14. Altintas N., **Sarica Yilmaz O.**, Demirel S., Tonk O., Gul C., Danaci A. Investigation of COMT Gene Expression Levels in Patients with Schizophrenia by Real Time PCR. *International Medical Congress of Izmir Demokrasi University*, 6-8 December 2019, Izmir. (Sözlü bildirisi).
15. Altintas N., **Sarica Yilmaz O.**, O. Tonk. Genetic and molecular approaches in obesity studies. *The 3rd International Medical Congress of Izmir Democracy University*, 10-12 December 2021, Izmir, Turkey. (Sözlü bildirisi).
16. **Sarica Yilmaz O.**, Altintas Nu., Akil M., Akdur Ozturk E., Unver A., Altintas Na. Creating Awareness of Cystic Echinococcosis: Example of Izmir Province. *10. National and 3. International Congress of Hydatidology*, 4-6 February 2022, Online. (Sözlü bildirisi).
17. **Sarica Yilmaz O.**, Altintas Nu., Akil M., Akdur Ozturk E., Unver A., Altintas Na. Molecular Studies in Project of Creating Awareness of Cystic Echinococcosis in Izmir Province. *10. National and 3. International Congress of Hydatidology*, 4-6 February 2022, Online. (Sözlü bildirisi).
18. **Sarica Yilmaz O.**, Tonk O., Altintas N. An Overview of Proteomic Research in Echinococcosis. *10. National and 3. International Congress of Hydatidology*, 4-6 February 2022, Online. (Poster bildirisi).
19. Tonk O., **Sarica Yilmaz O.**, Altintas N. Overview of Proteomic Studies on the Biology of the Most Important Food-Borne Parasites in the World. *10. National and 3. International Congress of Hydatidology*, 4-6 February 2022, Online. (Poster bildirisi).
20. Altintas N., **Sarica Yilmaz O.**, Bulut D., Okten M.S., Gurgun C. Investigation of the Genetic Transition in Patients Diagnosed with Dilated Cardiomyopathy. *7th International Congress on Applied Biological Sciences*, 1-2 November 2022, Online. (Sözlü bildirisi).

- 21. Sarica Yilmaz O.,** Altintas N. Genetics of Gout from Inflammatory Arthritis. *The 4th International Medical Congress of Izmir Democracy University*, 9-11 December 2022, Izmir, Turkey. (Poster bildirisi).

F) KİTAP BÖLÜMÜ

Altintas N., **Sarica Yilmaz O.** “Otozomal Resesif Geçişli Retinitis Pigmentosa’nın Patolojisinden Sorumlu RPE65 Geninin Moleküler Analizi”. *Akademik Kitapevi*, 2021.

G) ÖDÜLLER

1. Altintas Nu., **Sarica Yilmaz O.**, Demir Dora D., Altintas Na. Future Importance Of The Parasital Stem Cell And 3-D Model Research. *9th National and 2nd International Congress of Hydatidology*, 15-17 November 2018, Nicosia, North Cyprus (**Poster Bildiri Üçüncülük Ödülü**).
2. **Sarica Yilmaz O.**, Nu. Altintas, M. Akil, E. Akdur Ozturk, A. Unver, Na. Altintas. Molecular Studies in Project of Creating Awareness of Cystic Echinococcosis in Izmir Province. *10. National and 3. International Congress of Hydatidology*, 4-6 February 2022, Online (**Sözlü Bildiri Üçüncülük Ödülü**).