



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞINDA;
TOTAL OKSİDAN/ ANTİOKSİDAN SEVİYELERİN ARAŞTIRILMASI, BU
SEVİYELERİN BÖBREK FONKSİYONLARIYLA İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem Aris

Tez Danışmanı:

Dr. Öğretim Üyesi Banu Büyükkaydın

KASIM 2020



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞINDA;
TOTAL OKSİDAN/ ANTIOKSİDAN SEVİYELERİN ARAŞTIRILMASI, BU
SEVİYELERİN BÖBREK FONKSİYONLARIYLA İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Özlem Aris

Tez Danışmanı:

Dr. Öğretim Üyesi Banu Büyükkaydın

KASIM 2020

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Özlem ARİS, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı’nda; Total Oksidan/ Antioksidan Seviyelerin araştırılması, bu seviyelerin böbrek fonksiyonlarıyla ilişkisi” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : Dr. Öğretim üyesi Banu Büyükaydın.....

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Hacı Mehmet TÜRK

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Mahmut GÜMÜŞ.....

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Teslim Tarihi :/...../2020

Savunma Tarihi :/...../2020

BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı’nda; Total Oksidan/ Antioksidan Seviyelerin araştırılması, bu seviyelerin böbrek fonksiyonlarıyla ilişkisi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım ğretim yesi Dr. Banu Bykaydın’ın sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığımı, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim

Dr. Özlem ARİS

TEŞEKKÜR

“Önce, zarar verme!” “Hastalık yoktur; hasta vardır, çocuklar!” “Hekimlik, bir sanat şekli, hekim de bir sanatçıdır.” Bu cümleleri duyarak ilk adımlarımızı attık uzun ve inceliklerle dolu yolumuzun başında. Bu yolun bir ömür boyu süreceğini, işimizin ilgi, bilgi ve tecrübeyle şekillendiğini, güçlendiğini; iyileştirmenin, yaşamanın, yaşatmanın, hayata temas etmenin ne kadar değerli olduğunu anlattı hocalarımız. Söylediklerini eylemleriyle destekleyip bilim ve şifa sanatı hekimliği sevdiren, bizlere rehber oldular.

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince, klinik ve akademik alanlarda bilgi ve tecrübelerini bizlere bu misyonlarla aktaran, başta rektörümüz Prof. Dr. Rümeyza Kazancıoğlu ve ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Hacı Mehmet Türk olmak üzere, Prof. Dr. Meltem Gürsu, Prof. Dr. Özcan Karaman, Doç. Dr. Pınar Soysal, Dr. Öğretim Üyesi Ali Eser, Uzm. Dr. Koray Koçhan, Uzm. Dr. Ayşe Serra Artan, Uzm. Dr. Nang Hseng Kyio ve isimlerini sayamadığım hepsi birbirinden değerli hocalarıma, uzmanlarımıza öğrettikleri her bir harf, her bir yaklaşım tarzı, kazandırdıkları her bir bakış açısı için yüreğimden teşekkür ederim.

Örnek bir hekim, akademisyen ve her şeyden öte çok iyi bir insan olduğuna inandığım, ailemden biri gibi gördüğüm Prof. Dr. Mesut Şeker’e eğitimimize ve motivasyonumuza sağladığı kalıcı katkılar için, şahsıma gösterdiği sabır ve anlayış için ayrıca çok teşekkür ederim.

Hastalarıyla iletişimine, profesyonellikle hümanizmi birleştirdiği özgün tarzına hayran olduğum, bizleri bir abi şevkatiyle kollayan Hematoloji bilim dalından değerli hocam Doç. Dr. Güven Çetin’e çok teşekkür ederim.

Nefroloji bilim dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Ömer Celal Elçioğlu’ya, konu seçimi, hastaların toplanması, verilerin yorumlanması dâhil tüm tez sürecimde yol gösterici olduğu için çok teşekkür ederim. Yalnızca tez sürecimde değil, tüm asistanlık sürem boyunca hoşgörülü, sabırlı, yüreklendirici bir yaklaşımla beni ve arkadaşlarımı desteklediği için, usta çırak ilişkisine dayanan uzmanlık eğitiminde bizleri özenle yetiştirdiği için teşekkür ederim.

Genel dâhiliye servis ve polikliniğinde, sanatını büyük bir aşkla, heyecanla gerçekleştiren, bu duyguları da asistanlarına en güzel şekilde yansıtan, hem tıbbi yaklaşımını hem de insanlığını örnek aldığım, çok sevdiğim hocam Doç. Dr. Cumali Karatoprak’a teşekkür ederim. Dâhiliyenin en zor ve en zahmetli kısmı olan tanı koyma sürecini bizlerle beraber, ekip ruhuyla yönettiği için...

Uzmanlık eğitimi boyunca detaylı muayene ve hastaya sistematik yaklaşımı konusunda örnek aldığım, bilgi ve deneyimlerini aktararak bizlere yol gösteren tez danışman hocam Öğr. Üyesi Dr. Banu Büyükkayın’a çok teşekkür ederim.

Tez çalışmasını gerçekleştirme sürecimde, numunelerin toplanması ve çalışılmasında pek çok aşamada fikirlerine başvurduğum, değerli Biyokimya ABD hocası Prof. Dr. Şahabettin Selek ve ekibine teşekkür ederim. Her tomurcuk bir dalla yeşerir; tez yazmaya başlarken, konu seçiminde bana yol gösteren, motivasyonumu artıran, kendisinin de gelecekte çok başarılı bir akademisyen olacağına inandığım, Uzm. Dr. Seda Turgut’a gönülden teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi sürecimi güzelleştiren, birlikte gülüp birlikte ağladığımız, birlikte hem mesleğimizi hem de hayatı öğrenmeye çalıştığımız asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde başrolün gerçek sahibi olan, büyük fedakârlıklarla her zaman yanımda olan annem Vildan Aris, babam Fazil Aris, altı kardeşim ve yeğenlerime derinden hissettirdikleri içten sevgi için teşekkür ederim.

Dr. Özlem ARİS

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

| | |
|---|----------|
| BEYAN FORMU:..... | I-II |
| TEŞEKKÜR..... | III |
| İÇİNDEKİLER | IV-VI |
| KISALTMALAR VE SİMGELER..... | VII-VIII |
| ÖZET..... | IX-XI |
| İNGİLİZCE ÖZET..... | XII-XIV |
| TABLolar LİSTESİ..... | XV-XVI |
| ŞEKİLLER LİSTESİ..... | XVII |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 2 |
| 2.1 Kistik Böbrek Hastalıkları | 2 |
| 2.1.1 Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı..... | 2 |
| 2.1.1.1. Etiyoloji ve genetik mekanizmalar..... | 2 |
| 2.1.1.2 Epidemiyoloji..... | 3 |
| 2.1.1.3 Patogenez..... | 4 |
| 2.1.1.3.1. Kist Oluşum Mekanizmaları..... | 4 |
| 2.1.1.4 Klinik belirti ve bulgular..... | 5 |
| 2.1.1.4.1.Yan ağrısı / Sırt ağrısı..... | 6 |
| 2.1.1.4.2.Hematüri ve kist kanaması..... | 6 |
| 2.1.1.4.3.İdrar yolu enfeksiyonu ve kist enfeksiyonu..... | 7 |
| 2.1.1.4.4 Nefrolitiazis..... | 7 |

| | |
|---|-----------|
| 2.1.1.4.5 Hipertansiyon..... | 8 |
| 2.1.1.4.6 Son dönem böbrek hastalığı..... | 8 |
| 2.1.1.4.7. Karaciğer kistleri..... | 10 |
| 2.1.1.4.8. Diğer organ kistleri..... | 11 |
| 2.1.1.4.9. İntrakraniyal anevrizmalar..... | 11 |
| 2.1.1.4.10. Diğer vasküler anormallikler..... | 12 |
| 2.1.1.4.11. Kardiyak belirtiler..... | 12 |
| 2.1.1.5. Tanı..... | 12 |
| 2.1.1.6. Tedavi..... | 14 |
| 2.1.1.6. 1. Tüm hastalar için ilk yönetim..... | 15 |
| 2.1.1.6.2. Hastalık modifiye edici tedaviler..... | 18 |
| 2.1.1.6.3. Son dönem böbrek yetmezliği, tedavi önerileri...20 | |
| 3. OKSİDATİF STRES..... | 22 |
| 3.1. Reaktif Oksijen Türleri..... | 23 |
| 3.2. Serbest Radikallerin Etkileri..... | 24 |
| 3.3. Antioksidan Defans Sistemi..... | 26 |
| 4. OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI VE OKSİDATİF STRES..... | 28 |
| 4.1. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı ve Endotelial Disfonksiyon..... | 29 |
| 4.2. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı, Endotelial Disfonksiyon ve Hipertansiyon İlişkisi..... | 32 |
| 5. TOTAL ANTIOKSİDAN ve OKSİDAN SEVİYE..... | 35 |

| | |
|---|----|
| 5.1. Total Antioksidan Seviye (TAS)..... | 35 |
| 5.2. Total Oksidan Seviye (TOS)..... | 37 |
| 6. AMAÇ, GEREÇ VE YÖNTEMLER..... | 39 |
| 6.1. Amaç..... | 39 |
| 6.2. Gereç..... | 39 |
| 6.2.1 Çalışma Popülasyonu..... | 39 |
| 6.2.1.1 Araştırma kolu : ODPBH tanılı hasta grubu..... | 39 |
| 6.2.1.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri..... | 40 |
| 6.2.1.1.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri..... | 40 |
| 6.2.1.2. Araştırma Kolu 2: Kontrol Grubu (sağlıklı gönüllüler)..... | 40 |
| 6.3. Yöntem..... | 41 |
| 7. BULGULAR..... | 46 |
| 8. TARTIŞMA..... | 57 |
| 9. SONUÇLAR VE ÖNERİLER..... | 63 |
| 10. KAYNAKLAR..... | 65 |
| 11. EK: ETİK KURUL ONAY FORMU..... | 73 |

KISALTMALAR VE SİMGELER

| | |
|-----------------------------------|---|
| ACEİ | Anjiyotensin konvertaz (dönüştürücü enzim) inhibitörü |
| ADMA | Asimetrik dimetilarginin |
| ARB | Anjiotensin reseptör blokeri |
| AVP | Arginin Vazopressin |
| C-AMP | Siklik adenzin monofosfat |
| CGCS | Gama Glutamil Sisteinil Sentetaz |
| CGS | Gama Glutamil Transpeptidaz |
| CP | Seruloplazmin |
| DM | Diyabetes Mellitus |
| DNP | Diyabetik nefropati |
| eGFR | Tahmini glomerüler filtrasyon hızı |
| ENOS | Endotelyal nitrik oksit sentaz |
| ESR | Eritrosit Sedimentasyon hızı |
| FAD | Flavin adenin dinükleotid |
| H₂O₂ | Hidrojenperoksit |
| HD | Hemodiyaliz |
| HO· | Hidroksil |
| HT | Hipertansiyon |
| KBH | Kronik böbrek hasarı |
| KKB: | Kalsiyum kanal blokeri |
| KVH | Kardiyovasküler hastalıklar |
| LDL | Düşük dansiteli lipoprotein |
| LOOH | Lipid hidroperoksit |
| MDA | Malondialdehit |
| NO | Nitrik Oksit |
| NO₂· | Azot dioksit |
| NOS | Nitrik oksit sentaz |
| O₂ | Singlet Oksijen |
| O₂· | Superoksit |

| | |
|------------------------|---|
| ODPBH | Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı |
| ONOO• | Peroksinitrit |
| OS | Oksidatif Stres |
| OSİ | Oksidatif Stres İndeksi |
| PC-1 | Polikistin-1 |
| PC-2 | Polikistin-2 |
| PKD1 | Polycystic kidney disease 1 geni |
| PKD2 | Polycystic kidney disease 2 geni |
| PTH | Parathormon |
| RAAS | Renin anjiotensin aldosteron sistemi |
| RAASİ | Renin anjiotensin aldosteron sistemi inhibitörü |
| RO• | Alkoksil |
| ROO• | Peroksil |
| ROT | Reaktif Oksijen Türleri |
| SDBY | Son dönem böbrek yetmezliği |
| SAH | S-adenozil histidin |
| SDMA | Simetrik dimetil arginin |
| SOD | Süperoksit dismutaz |
| TAS | Total antioksidan seviye |
| TBV | Total böbrek volümü |
| TOS | Total oksidan seviye |
| USG | Ultrasonografi |
| VKİ | Vücut Kitle İndeksi |
| V₂RA | Vazopressin reseptör antagonisti |

**OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞINDA;
TOTAL OKSİDAN/ ANTIOKSİDAN SEVİYELERİN ARAŞTIRILMASI,
BU SEVİYELERİN BÖBREK FONKSİYONLARIYLA İLİŞKİSİ**

ÖZET

Amaç: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH), böbrek ve böbrek dışı organlarda kistlerle karakterize sistemik, ilerleyici bir hastalık olup, son dönem böbrek yetersizliğinin (SDBY) en yaygın kalıtsal nedenidir. Kalıcı bir tedavisinin olmaması ve sık görülen kardiyovasküler komplikasyonlar sebebiyle mortalitesi yüksek, önemli bir sağlık problemidir. Hastalığın şiddetini ve ilerlemesini hücresel düzeyde etkilediği öngörülen mekanizmalardan biri olan “oksidatif stres” vücuttaki oksidan-antioksidan dengesinin bozulması olarak tanımlanmaktadır.

Çalışmamızın amacı, böbrek fonksiyonları korunmuş ODPBH olan hastalarda oksidatif stres belirteçleri olarak kabul edilen total antioksidan seviye (TAS) ve total oksidan seviyesinin (TOS) ölçülüp oksidatif stres indeksinin (OSI) hesaplanması; bunların benzer böbrek fonksiyonları olan sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılmasıdır. Böylece önemli bir hipertansiyon (HT) ve SDBY nedeni olan ODPBH'nin daha erken dönemlerinde oksidatif stresin artıp artmadığı konusunda bir fikir edinilip buna yönelik önlemler alınabilecek ve tedavi için yeni hedeflerin belirlenmesine zemin oluşturulabilecektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya ortalama tahmini glomeruler filtrasyonları (eGFR) normal olan 45 ODPBH (ortalama yaş 38 (39,9±11,0))ve 45 sağlıklı kontrol (ortalama yaş 41 (40,2±11,3)) grubu dâhil edildi. Yaş ve eGFR açısından anlamlı fark olmayan katılımcılarda, serumda TAS ve TOS düzeyleri kolorimetrik Erel yöntemi kullanılarak ölçüldü. OSI hesaplandı (TOS/TAS*100). İki grup bu parametreler açısından nonparametrik testler ile (Mann Whitney U) karşılaştırıldı. Ayrıca ODPBH grubu kendi içindeki farklılıklar açısından da değerlendirildi. Oksidatif stresin, HT, nefrolityazis varlığı, inflamasyon, böbrek hacmi ve kullanılan ilaçlar ile ilişkisi korelasyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel analiz için p <0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: TOS, TAS düzeyleri ve hesaplanan OSİ için, iki grup arasında anlamlı farklı saptanmadı. TOS ve OSI düzeyleri, ODPBH tanılı olgularda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmakla beraber, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0,05$). ODPBH grubunda oksidatif stres ile böbrek hacmi, HT varlığı, nefrolitiazis, renin-anjiyotensin aldosteron sistem inhibitörü (RAASi) kullanımı açısından da anlamlı bir fark saptanmadı. ODPBH grubunda yapılan korelasyon analizine göre; Hb ($r= 0,52 / p=0,001$), kreatinin ($r= 0,49 / p=0,001$), ürik asit ($r= 0,76 / p=0,0001$), ferritin ($r= 0,48 / p=0,001$) düzeyleri ile TAS arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. TAS ölçümü sonuçları eGFR ile negatif korelasyon gösterdi ($r= -0,30 / p=0,042$). OSİ düzeyleri ile üre ($r=-0,32 / p=0,034$) ve ürik asit ($r=-0,30 / p=0,046$) arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Sağlıklı kontrol grubunda yapılan korelasyon analizine göre; TAS ile anlamlı pozitif korelasyon gösteren parametreler, yaş ($r=0,363 / p=0,014$), VKİ ($r=0,420 / p=0,004$), sistolik kan basıncı ($r=0,523 / p=0,000$) ve diastolik kan basıncı ($r=0,304 / p=0,042$), Hb ($r=0,514 / p=0,000$), kreatinin ($r=0,443 / p=0,002$), parametreleridir. TAS ile anlamlı negatif korelasyon gösteren parametreler ise, eGFR ($r=-0,372 / p=0,012$), ESR ($r=-0,185 / p=0,223$), CRP ($r=-0,295 / p=0,049$) parametreleridir. Sağlıklı kontrol grubunda VKİ ile TOS arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu gösterildi ($r=0,323 / p=0,031$).

Sonuç: Çalışmamız, erken evre ODPBH'da TAS, TOS, OSİ düzeyleriyle oksidatif stresin araştırılıp sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığı, sonuçların diğer bulgularla ve hasta özellikleriyle korelasyonunun incelendiği ilk çalışmadır. Böbrek fonksiyonları korunmuş ODPBH tanılı olgularla sağlıklı kontrol grubu arasında TAS, TOS, OSİ düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. ODPBH'nin patogenez ve progresyonunda oksidatif stresin rolünün olup olmadığının neden sonuç ilişkisi gösterilerek ortaya konabilmesi için, daha büyük örneklem gruplarında daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır. Elde edilecek bulguların anlamlı olması durumunda, tüm oksidatif dengeyi yansıtan TAS ve TOS ölçümlerinin bir takip belirteci olarak kullanılması hedeflenebilir. Ayrıca, ODPBH'de hastalığın erken aşamalarında uygulanabilecek koruyucu tedavi seçeneklerinin ortaya konması, potansiyel olarak ODPBH'li hastalarda genel kardiyovasküler olay ve mortalite riskini azaltabilecektir. Oksidatif stres belirteçleri ve biyokimyasal parametreler

arasında bu çalışmada elde edilen anlamlı korelasyon sonuçları, biyoorganizmadaki oksidan ve antioksidan durumu etkileyen mekanizmaların aydınlatılmasında ileri çalışmalara bir zemin oluşturabilir.

Anahtar sözcükler: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, oksidatif stres belirteçleri, total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviyesi (TOS) Oksidatif stres indeksi (OSI), endotelial disfonksiyon



RESEARCH of TOTAL OXIDANT and ANTIOXIDANT LEVELS in AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY'S and its RELATIONSHIP WITH KIDNEY FUNCTIONS

SUMMARY

Aims: Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is a systemic, progressive disease characterized by renal and non-renal organs cysts, and is the most common inherited cause of end stage renal disease (ESRD). It is an important health problem with high mortality due to the lack of a permanent treatment and common cardiovascular complications. There are hypotheses that affect the severity and progression of the disease at the cellular level. "Oxidative stress", which is one of the predicted mechanisms, is defined as the disruption of oxidant-antioxidant balance in the body.

The aim of our study is to measure total antioxidant level (TAS) and total oxidant level (TOS), to calculate the oxidative stress index (OSI) and to compare of these results with healthy volunteers. Thus, an idea about whether oxidative stress increases in the earlier stages of ADPKD, which is an important cause of hypertension (HT) and ESRD, can be obtained and precautions can be taken and a basis for determining new targets for treatment will be established.

Materials and Methods: 45 ADPKD (mean age 38 (39.9 ± 11.0)) and 45 healthy controls (mean age 41 (40.2 ± 11.3)) were included in the study. The mean estimated glomerular filtration (eGFR) of the study participants was preserved. TAS and TOS levels in serum were measured using the colorimetric Erel method in the participants who did not differ significantly in terms of age and eGFR. OSI was calculated ($TOS / TAS * 100$). The two groups were compared in terms of these parameters by nonparametric tests (Mann Whitney U). In addition, ADPKD group was evaluated in terms of differences within itself. The relationship between oxidative stress, presence of HT, nephrolithiasis, inflammation, kidney volume and drugs used were evaluated by correlation analysis. $p < 0.05$ value was considered significant for statistical analysis.

Results: There was no statistically significant difference between the two groups in terms of TAS, TOS and OSI levels. TOS and OSI levels were numerically higher in patients with ADPKD than healthy control group, they were not statistically significant ($P > 0.05$). No significant difference was found in ADPKD group in terms of oxidative stress and kidney volume, presence of HT, nephrolithiasis, use of renin-angiotensin aldosterone system inhibitor (RAASi). According to the correlation analysis in ADPKD group; TAS levels with Hb ($r = 0.52 / p = 0.001$), creatinine ($r = 0.49 / p = 0.001$), uric acid ($r = 0.76 / p = 0.0001$), ferritin ($r = 0, 48 / p = 0.001$) levels were significantly positively correlated. There was a significant negative correlation between serum urea ($r = -0.32 / p = 0.034$) and uric acid ($r = -0.30 / p = 0.046$) levels and OSI levels. According to the correlation analysis made in the healthy control group; the parameters showing significant positive correlation with TAS were age ($r = 0.363 / p = 0.014$), BMI ($r = 0.420 / p = 0.004$), systolic blood pressure ($r = 0.523 / p = 0.000$) and diastolic blood pressure ($r = 0.304 / p = 0.042$), Hb ($r = 0.514 / p = 0.000$), creatinine ($r = 0.443 / p = 0.002$). The parameters showing significant negative correlation with TAS are eGFR ($r = -0.372 / p = 0.012$), ESR ($r = -0.185 / p = 0.223$), CRP ($r = -0.295 / p = 0.049$). It was shown that there was a significant positive correlation between BMI and TOS in the healthy control group ($r = 0.323 / p = 0.031$).

Conclusion: Our study is the first study in which TAS, TOS, OSI levels and oxidative stress were investigated and compared with the healthy control group in early stage ADPKD, and the correlation of the results with other findings and patient characteristics was examined. There was no statistically significant difference in TAS, TOS, and OSI levels between patients with ADPKD with preserved renal functions and healthy control group.

More clinical studies are needed in larger sample groups in order to reveal whether oxidative stress plays a role in the pathogenesis and progression of ADPKD by showing a cause and effect relationship. If the results are significant, it can be aimed to use TAS and TOS measurements, which reflect the entire oxidative balance, as a follow-up biomarker. In addition, having preventive treatment options that can be applied in the early stages of ADPKD may reduce overall cardiovascular events and mortality in individuals with potential ADPKD. The significant correlation results

obtained in this study between oxidative stress markers and biochemical parameters may provide a basis for further studies to elucidate the mechanisms affecting the oxidant and antioxidant status in bioorganism

Keywords: Autosomal dominant polycystic kidney disease, oxidative stress markers, total antioxidant level (TAS), total oxidant level (TOS), oxidative stress index (OSI), endothelial dysfunction



TABLÖLAR

| | | SAYFA NO |
|------------------|--|-------------|
| Tablo 2.1 | Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında, böbrek tutulumuyla ilgili fonksiyonel bozukluklar, klinik belirti ve bulgular | 6 |
| Tablo 2.2 | ODPBH’de son dönem böbrek hastalığına ilerleyiş risk faktörleri | 9 |
| Tablo 2.3 | ODPBH’de böbrek dışı dışı bulgular | 10 |
| Tablo 2.4 | Pei Ultrason kriterleri | 13 |
| Tablo 2.5 | KDIGO KBH evrelemesi | 21 |
| Tablo 3.1 | Enzim özellikteki endojen antioksidanlar ve etki mekanizmaları | 26 |
| Tablo 3.2 | Non-enzim özellikteki endojen antioksidanlar ve etki mekanizmaları | 27 |
| Tablo 3.3 | Eksojen antioksidanlar ve etki mekanizmaları | 27 |
| Tablo 4.1 | ODPBH’de endotelial disfonksiyon ve oksidatif stresle ilişkili insan ve hayvan çalışmaları | 34 |
| Tablo 5.1 | Bireysel antioksidanların nispi antioksidan aktiviteleri ve ağılık serumunun toplam antioksidan kapasitesine (TAC) tahmini katkıları | 36 |
| Tablo 5.2 | Son 10 yılda TAS/TOS ile yapılan bazı çalışmalar ve bulguları | 38 |
| Tablo 6.1 | Hemogram, biyokimyasal testler, hormon testleri, TAS, TOS belirteçlerinin analiz yöntemleri ve kullanılan cihazlar | 43 |
| Tablo 7.1 | ODPBH ve Sağlıklı Kontrol grubunun genel özellikleri | 46 |
| Tablo 7.2 | ODPBH ve Sağlıklı kontrol grubunda oksidatif stres ile ilgili veriler | 47 |
| Tablo 7.3 | Her iki grubun biyokimyasal parametreleri | 50 |
| Tablo 7.4 | ODPBH grubuna ait hastalıkla ilişkili veriler, eşlik eden hastalıklar ve bunların Oksidatif stres belirteçleri ile ilişkisi | 52 |

| | | |
|------------------|---|-----------|
| Tablo 7.5 | ODPBH olgularının kullandıkları ilaçlar ve bunların oksidatif stres belirteçleri ile ilişkisi | 53 |
| Tablo 7.6 | ODPBH grubunda oksidatif stres belirteçleriyle diğer parametrelerin korelasyon analizi | 54 |
| Tablo 7.7 | Sağlıklı grupta oksidatif stres belirteçleriyle diğer parametlerin korelasyon analizi | 55 |



ŞEKİLLER LİSTE

| | | SAYFA NO: |
|------------|---|--------------|
| Şekil 2.1a | ODPBH tanılı 38 yaşında kadın hasta, her iki böbrekte yaygın çok sayıda kistler görülmekte | 14 |
| Şekil 2.1b | ODPBH tanılı 50 yaşında erkek hasta, hem karaciğer hem de böbrekte çok sayıda kist görülmekte | 14 |
| Şekil 2.2 | Mayo klinik sınıflandırma diagramı. | 15 |
| Şekil 2.3 | ODPBH'de temel evrensel ilk yönetim | 18 |
| Şekil 3.1 | Oksidatif dengenin serbest radikaller yönünde bozulmasıyla ortaya çıkan oksidatif hasar | 22 |
| Şekil 4.1 | eNOS aracılı NO sentezi, endotel disfonksiyonu ve oksidatif hasara yol açtığı mekanizma | 31 |
| Şekil 7.1 | ODPBH olan ve olmayan (sağlıklı kontrol) grupların TAS değişkeni açısından karşılaştırılması. | 47 |
| Şekil 7.2 | ODPBH olan ve olmayan (sağlıklı kontrol) grupların TOS değişkeni açısından karşılaştırılması. | 48 |
| Şekil 7.3 | ODPBH olan ve olmayan (sağlıklı kontrol) grupların OSI değişkeni açısından karşılaştırılması. | 48 |
| Şekil 7.4 | ODPBH olan ve olmayan (sağlıklı kontrol) grupların SKB değişkeni açısından karşılaştırılması. | 49 |
| Şekil 7.5 | ODPBH olan ve olmayan (sağlıklı kontrol) grupların DKB değişkeni açısından karşılaştırılması. | 49 |
| Şekil 7.6 | ODPBH olan ve olmayan (sağlıklı kontrol) grupların Mg değişkeni açısından karşılaştırılması | 51 |
| Şekil 7.7 | ODPBH olan ve olmayan (sağlıklı kontrol) grupların PTH değişkeni açısından karşılaştırılması. | 51 |
| Şekil 7.8 | ODPBH olan ve olmayan (sağlıklı kontrol) grupların ESR değişkeni açısından karşılaştırılması. | 51 |



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Oksidatif stres, hücrelerin serbest radikal üretimi ile vücudun antioksidan savunması arasındaki dengesizlik olarak tanımlanır. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) en sık görülen kalıtsal böbrek hastalığı (1/400-1000 sıklıkta) olup son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) %5-10 kadarından sorumludur. Beyin, kalp, kolon gibi başka organlarda da patolojilere neden olduğu için sistemik bir hastalık olarak kabul edilir. Kardiyovasküler patolojiler mortalitenin başlıca sorumlusu olarak değerlendirilmektedir. Türkiye’de ve dünyada yapılan birçok çalışmada akut veya kronik hastalıkların etiopatogeneizde oksidatif stresin rolü; oksidan ve antioksidan dengenin progresyona etkisi araştırılmıştır. Biyoorganizmadaki oksidan durumun toplamını ifade eden belirteç olan Total Oksidan Seviye (TOS) ve antioksidan moleküllerin toplam düzeyini gösteren Total Antioksidan Seviye (TAS); ülkemizde pek çok hastalıkta bakılarak sağlıklı kontrollere göre anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak ODPBH’de benzer çalışmaların sayısı oldukça sınırlıdır. ODPBH’de kronik böbrek hasarı (KBH) varlığında böbrek fonksiyonları azaldıkça oksidatif stresin ve kardiyovasküler mortalitenin artması beklenen bir bulgudur. Ancak sistemik bir hastalık olan ODPBH’de henüz glomerul fonksiyonları normal iken oksidatif stresin artmış olduğuna dair yeterli veri bulunmamaktadır.

Biz de hastanemizin Nefroloji polikliniğinde takip edilen polikistik böbrek hastalarında serumda bu biyobelirteçleri çalışmak, benzer yaş ve tahmini glomeruler filtrasyon hızına (eGFR) sahip sağlıklı bireylerle karşılaştırmak istedik. Böylece böbrek fonksiyonlarından bağımsız olarak ODPBH’de oksidatif stresin artıp artmadığını belirlemek amacıyla TAS ve TOS düzeylerini sağlıklı popülasyona göre artıp artmadığını araştırmayı amaçladık. Anlamlı sonuçlar elde edilmesi durumunda ODPBH’nin medikal tedavisinde antioksidan özellikteki tedavilerinin etkisinin araştırılması planlanabilir. Ayrıca ölüm oranlarının en belirgin sebebi olan kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılması için TAS/TOS düzeylerinin bakılması ile risk öngörme ve tedavi seçenekleri sunma açısından yararlı bilgiler sunacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KİSTİK BÖBREK HASTALIKLARI

Böbreğin kistik hastalıkları herediter veya edinsel olarak tubuler sistemde yer alan tüm bölümlerden gelişebilir. Basit renal kistler edinsel olup genellikle tek veya az sayıdadırlar. Görülme sıklıkları yaşla birlikte artar ve doğrudan bir hastalık bulgusu değildir.

Yaşlanma ile böbreklerde basit edinsel kistlerin görülme sıklığı artsa da birden fazla bilateral renal kisti olan hastalarda altta yatan kalıtsal bir hastalıktan şüphelenilmelidir. ODPBH, en yaygın görülen genetik geçişli kistik böbrek hastalığıdır.

2.1.1. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı

ODPBH, SDBY'nin en sık görülen monogenik nedeni olup, multisistemik bir hastalıktır [1]. Bu hastalık, daha önceden "Erişkin Tipte Polikistik Böbrek Hastalığı" şeklinde adlandırılmaktaydı. Ancak, kist gelişiminin intrauterin dönemde başladığının anlaşılması ve ileri tanı yöntemleriyle çocuklarda dahi gösterilebilmesiyle hastalığın kalıtım şekline göre ifade edilen adlandırma benimsenmiştir [2].

2.1.1.1. Etiyoloji ve Genetik Mekanizmalar

ODPBH etiopatogenezinde yaygın olarak PKD1 (Polycystic kidney disease 1) ve PKD2 (Polycystic kidney disease 2) genlerindeki mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır. PKD1 geni 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3), PKD2 geni ise 4. kromozomun uzun kolunda (4q21) lokalizedir.

ODPBH olan ailelerin yaklaşık %78'inde kromozom 16 (PKD1 lokusu) üzerinde bir anormallik vardır. Kalan ailelerin çoğunda (%14) kromozom 4 (PKD2 lokusu) üzerinde bir geni içeren anormallik bulunur. Ailelerin azınlığında GANAB geninde glukozidaz II alfa alt birimini veya DNAJB11 genini kodlayan bir kusur

vardır [3]. Son zamanlarda GANAB geninde tanımlanan mutasyonlar ılımlı seyreden polikistik böbrek tutulumu ve değişken polikistik karaciğer hastalığı olan ailelerde tespit edilmiştir [4].

PKD2 geninde mutasyon olan hastalar, PKD1 geni mutasyonu olan hastalara göre daha iyi klinik seyir göstermektedir. PKD2 hastaları daha az kist geliştirir ve PKD1 hastalarından daha yavaş ilerler, ancak her iki hastalık grubu için de selim seyirli oldukları söylenemez [5].

PKD1 ve PKD2, sırasıyla polisistin-1 (PC-1) ve polisistin-2 (PC-2) olarak adlandırılan proteinleri kodlar [6]. Polisistin-1, böbrek tubul epiteli, hepatobilier kanallar ve pankreatik kanallar dahil olmak üzere kist oluşum bölgelerinde yerleşimli bir membran proteindir. Polisistin-1'in hücre içi sinyal yollarının düzenlenmesinde görev aldığı tahmin edilir. Polisistin-2, böbrek distal tübülü, toplayıcı kanallar ve henlenin çıkan kolunda eksprese edilir ve hücrel sinyal iletiminde rol alır [7].

Kistlerin oluşumu anormal sıvı sekresyonu, hücre proliferasyonu ve apoptozu içeren çok sayıda mekanizma ile açıklanmaya çalışılır. Genetik defekt tüm hücrelerde mevcut olsa da, kistler tübüllerin % 10'undan daha azında oluşmaktadır [6]; bu da patogeneizde 'ikinci vuruş' hipotezini gündeme getirmiştir.

2.1.1.2 Epidemiyoloji

Tüm ırklarda görülebilen, kadın ve erkekte görülme sıklığı açısından belirgin farklılık saptanmayan ODPBH, oldukça yaygın bir hastalıktır [8]. Toplumda görülme sıklığı 1:400-1:1000 arasında değişmektedir [9]. Klinik belirtiler açısından sessiz seyredebilen hastaların tanı almaları gecikebileceğinden gerçek sıklığın daha fazla olduğu düşünülmektedir.

Hastalık yıllar içinde kronik böbrek hasarına yol açarak renal replasman tedavisini gerekli kılan SDBY'ye ilerleyebilir. ODPBH, SDBY olgularının %8-10'undan sorumludur [10]. Pek çok hastada böbrek fonksiyonları uzun yıllar değişkenlik göstermeyebilir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düşmeye başladığında, yılda 4.4 ila 5.9 mL /dk'lık GFR düşüşü beklenen ortalama düzeylerdir [11]. Diyalize giren SDBY hastalarının %5'inin ODPBH tanılı olduğu bilinmektedir [12].

2.1.1.3 Patogenez

Hastalığın patogenezini aydınlatmaya yönelik araştırmalar çeşitli temeller üzerinden devam etmektedir. Sorumlu genlerin kodladığı proteinler olan PC-1 ve PC-2 proteinlerinin yapısal özellikleri ve işlevlerinin araştırılması literatüre önemli katkılar sağlamıştır. Bu proteinlerin her ikisi de, tübüler morfogenez ve hücre-hücre etkileşimlerinde rol oynayan sinyal yolaklarını düzenlerler, hücre içi kalsiyum dengesine katkıda bulunurlar [7].

PC1, 440 kDa ağırlığında büyük bir membran proteindir. Amino grubunu taşıyan ucunun hücre dışında olması sebebiyle bu proteinin reseptör özellikte olduğu düşünülebilir. Bu proteinin primer silyalarda, membran bağlantılarında, endoplazmik retikulum ve nükleusta bulunduğu ve hücrelerin adhezyon kuvvetini kontrol ettiği düşünülmektedir. ODPBH'de PC-1 in aşırı üretimi söz konusudur. PC-1, hücre yapışmasına katılan iki protein olan E-cadherin ve kateninlerle kompleks içinde bulunabilir. Bu nedenle, PC-1 'deki bir anormallik, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimlerini bozabilir, bu da anormal epitelyal hücre farklılaşmasına ve ODPBH'nin çeşitli fenotipik sonuçlarına yol açabilir [13].

PC-2, 110 kDa ağırlığında, PC-1'e oranla daha kısa ve daha hafif bir membran proteindir ve kalsiyum geçirgen bir katyon kanalı olarak görev yapmaktadır. PC-2 ağırlıklı olarak endoplazmik retikulumda, bunun yanı sıra plazma membranı, primer silium, sentrozom ve mitotik iğlerde lokalizedir [14].

2.1.1.3.1 Kist Oluşum Mekanizmaları

Kistlerin oluşum mekanizmaları ile ilgili pek çok öngörü bildirilmiştir. PKD1 mutasyonu ve silya kaybının kistlerin oluşum mekanizmasında önemli role sahip olduğu düşünülmektedir.

Daha önce bahsedildiği gibi polisistinler; hücre-hücre, hücre-matriks temasları ve tübüler epitelin farklılaşmış fenotipini korumak için gereklidir. Bu proteinlerin kritik eşik değerin altına düşmesi halinde düzlemsel polarite bozulur. Polaritenin bozulmasıyla proliferasyon ve apoptoz oranlarının artması, tubulus

hücrelerinden aşırı sekresyon, hücre dışı matriksin yeniden modellenmesi ile sonuçlanabilir [14].

Artmış proliferasyonu açıklamak için yapılan çalışmalarda hormonlar, protoonkogenler (c-myc, c-fos, c-jun) büyüme faktörlerinin rolleri, araştırma konuları arasındadır.

Erken kistler nefronla temas eden sağlam tübüllerde dilatasyonlar şeklinde başlar. Kistlerin erken aşamada ultrafiltrat ile dolu olduğu bilinirken zamanla tubulus bağlantıları kaybolduğunda kistik büyüme devam eder; bu da epitelden lümeneye sekresyon olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalar kistik sıvıda sekresyonu uyaran bir maddenin varlığını ortaya koymaktadır [15].

Son zamanlarda kistik fibrozis transmembran reseptörünün (CTFR) hastalığın patogenezinde rol oynayabileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur. Bu reseptör cAMP'ye bağlı bir klor kanalıdır ve kist epitelinin apikal yüzünde varlığı gösterilmiştir. Bu kanaldan aktif klor sekresyonunu ve hiperproliferasyonu uyarır [16].

Yapılan çalışmalarda normalde tübül bazal membranında bulunan laminin ve tip IV kollajen gibi bağ dokusu maddelerinin polikistik böbreklerde aşırı arttığı gösterilmiştir. Ayrıca fibroblast artışı, ekstraselüler matriks sentezinde artışa sebep olmuştur.

2.1.1.4 Klinik belirti ve bulgular:

ODPBH, erken yaşlarda asemptomatik seyredebilir. Hastalığın hem böbrekleri hem de böbrek dışı organları etkileyen multisistemik bir hastalık olması sebebiyle, yıllar içinde tutulum yerlerine göre çeşitli belirtiler ortaya çıkabilir. En sık rastlanan başlangıç yakınmaları, yan ağrısı ve idrar yolu enfeksiyonuna bağlı ortaya çıkan yakınmalardır. Makroskopik hematüri atakları ve rastlantısal olarak saptanan kan basıncı yükseklikleri de sık görülmektedir. Yaşamın dördüncü dekadında hastaların çoğunda, SDBY geliştikten sonra ise neredeyse tamamında hipertansiyon (HT) görülür [17].

ODPBH'de, kistlerin sayısı ve böbrek boyutları zamanla belirgin olarak artar. Böbrek boyutlarındaki bu büyüme; böbrek fonksiyonlarında bozulma, basıya bağlı

yan ağrısı, gastrointestinal yakınmalar, hematüri, hipertansiyon gibi klinik belirtilere sebep olabilir [18]. Hastalığın böbrek tutulumu ile ilgili belirti ve bulguları Tablo 2.1’ de gösterilmiştir[19].

Tablo 2.1. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında, böbrek tutulumuyla ilgili fonksiyonel bozukluklar, klinik belirti ve bulgular

| |
|---|
| Fonksiyonel: <ul style="list-style-type: none">▪ Konsantrasyon defekti▪ Azalmış renal kan akımı |
| Hipertansiyon→ Hedef organ hasarı <ul style="list-style-type: none">▪ Kardiyak▪ Serebrovasküler▪ Ateroskleroz ve glomerüloskleroz▪ Periferik damar hastalığı |
| Ağrı: <u>Nedenleri:</u> <ul style="list-style-type: none">▪ Kist içine kanama▪ Aşırı miktarda hematüri▪ Böbrek taşı▪ İnfeksiyonlar▪ Böbrek boyutlarında büyüme |
| Azalmış glomerüler filtrasyon hızı <u>Nedenleri:</u> <ul style="list-style-type: none">▪ Interstisyel inflamasyon▪ Tubul epitel hücrelerinde apoptoz▪ Hipertansif glomerüloskleroz▪ Kompresyona bağlı atrofi |

2.1.1.4.1 Yan ağrısı / Sırt ağrısı

Büyüyen böbreklerin böbrek kapsülünü germesine bağlı olarak görülen yan ağrısı, hastalığın en sık başvuru şeklidir. Bu ağrı genellikle uzun süredir olan, yavaş başlangıçlı, keskin olmayan bir ağrı karakterindedir. Ani başlangıçlı, kolik tarzda ağrılarda kist içine kanama, rüptür, kist enfeksiyonu gibi komplikasyonlar düşünülebilir [20].

2.1.1.4.2 Hematüri ve Kist Kanaması

Sıklıkla görülebilen hematüri genellikle böbrek fonksiyon kaybından önce ortaya çıkar. Hastaların %35-50’sinde hastalıkları sürecinde ortaya çıkan hematüri

mikroskopik veya makroskopik olabilir [10]. Büyüyen kistlerin idrar yollarına açılması ve kanala kist rüptürüne bağlı olarak görülür. Masif hematüri ODPBH'de alarm semptomudur ve hastaların %37'sinde görülebilir. Tekrarlayan hematüri atakları hastalığın progresyonu açısından da uyarıcı olup SDBY'ye gidişi hızlandırmaktadır [21]. ODPBH'de kist enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, böbrek taşları ve altta yatan malignite gibi nedenlere bağlı da hematüri görülebildiğinden ayırıcı tanı ve klinik yaklaşım açısından dikkatli olunmalıdır.

2.1.1.4.3 İdrar Yolu Enfeksiyonu ve Kist Enfeksiyonu

ODPBH'de idrar yolu enfeksiyonu sıklığı genel popülasyona göre daha fazladır. Ancak enfeksiyona sebep olan etkenler (gram negatif bakteriler) ve kadınlarda daha sık görülmesi gibi özellikler yönünden genel popülasyon ile benzerlik taşımaktadır [22]. Bu enfeksiyonların çoğu alt üriner sistem enfeksiyonu şeklindedir. Klinik tablo, sistit, akut piyelonefrit, kist enfeksiyonu ve perinefrik apseler olarak ortaya çıkabilir. Enfekte renal kistler genellikle *Escherichia coli* için pozitif idrar kültürleri verir (vakaların %74'ü), *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* ve anaerobik bakteriler kalan vakaların çoğunu oluşturur [23]. Piyelonefrit ile kist enfeksiyonlarını ayırmak kolay olmayabilir. Her ikisinde de karakteristik olarak ateş ve yan ağrısı vardır. Kist enfeksiyonuna ait semptomların başlangıcı sinsidir ve idrar kültüründe üreme genellikle olmaz. Ancak piyelonefritte belirtiler daha gürültülüdür, ateş ön plandadır ve idrar kültürü sıklıkla pozitif sonuçlanmaktadır.

2.1.1.4.4 Nefrolitiazis

Üriner sistem taşları ODPBH'de genel popülasyona göre iki kat daha fazla görülmektedir. Hastaların yaklaşık %20'sinde görülür [24]. Hastalığın en sık semptomları olan yan ağrısı ve idrarda kan görme yakınmaları ile başvurduklarından bu hastalarda özellikle böbrek taşlarından da şüphelenilmelidir. Taşlar sessiz bir kliniğe sahip olup tesadüfen de saptanabilirler. Bu taşlar genelde kalsiyum oksalat ve ürik asit taşlarıdır. Yapılan çalışmalarda böbrekteki kist sayısı daha fazla olan ve daha büyük çaplı kistlere sahip olan hastalarda daha fazla nefrolitiazis saptanmıştır. Böbrekte ilerleyici kistik değişimler anatomik bozulmalara yol açtığından artmış

üriner obstrüksiyonun nefrolitiazis patogenezinde kolaylaştırıcı olduğu düşünülmektedir [25].

2.1.1.4.5 Hipertansiyon

HT ODPBH olan erişkinlerin %60'ında böbrek yetersizliği gelişmeden ortaya çıkar [26]. Böbrek yetersizliği gelişenlerin ise %80'inden fazlasında HT görülür [17]. ODPBH'de HT, sık görülen, hastalık progresyonu açısından önemli ve tedavi edilebilir bir bulgudur. HT olan ODPBH hastalarında böbrek fonksiyonlarında daha hızlı bir kayıp görülür. Bu olguların çoğu, kardiyak nedenlerle kaybedilir. HT kardiyovasküler hastalığa yol açtığı için mortalite üzerinde önemli bir etkisi vardır [27].

ODPBH'de HT'nin ortaya çıkması ile ilgili çeşitli mekanizmalar ortaya atılmıştır. En çok kabul gören mekanizma büyüyen kistlerin böbrek içi damarsal yapılara bası yaparak lokal iskemiye yol açması ve bu iskeminin de renin-anjiyotensin aldosteron sistemini (RAAS) tetiklediği mekanizmadır. Aktive olan sistem kan basıncını artırır [28].

Genetik bozukluğa bağlı polikistin proteinlerinin işlevini yerine getirememesi sonucu damar düz kas hücrelerinde kontraktilite artışı ve endotel hücrelerinde vazorelaksasyonun bozulması HT'ye doğrudan katkı sağlamaktadır. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu, nitrik oksit (NO) sentezinde azalma, artmış plazma endotelin-1 düzeylerinin vazokonstrüksiyon etkisi ise diğer hipotezler arasındadır [18].

2.1.1.4.6 Son Dönem Böbrek Yetersizliği

SDBY'nin en yaygın monogenik sebebi ODPBH'dir. Böbreğin idrarı konsantre etme kapasitesi hastalığın erken aşamalarında bozulmaya başlar ve plazma vazopressin konsantrasyonları artar [29].

Böbrek fonksiyonlarının bozulma sürecini etkileyen birçok faktör olmakla beraber; böbrek fonksiyonları, dördüncü hatta altıncı dekada kadar bozulmadan kalabilir. Böbrek fonksiyonu azalmaya başladığında sayıları artan ve boyutları büyüyen kistler böbrek anatomisini oldukça değiştirmiş ve parankim oranını azaltmıştır. Bu aşamada, yıllık ortalama GFR düşüş hızı 4,4-5,9 mL/dak'dır [30].

Tablo 2.2. 'de ODPBH'de SDBY'ye ilerleyişi hızlandırdığı gösterilen risk faktörleri özetlenmiştir [10, 31-34]

| Tablo 2.2. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında, son dönem böbrek hastalığına ilerleyişi arttıran risk faktörleri |
|---|
| ▪ Genetik bilgi (PKD1) |
| ▪ Böbrek başlangıç boyutu (büyük böbrekler) |
| ▪ Erkek cinsiyet |
| ▪ Siyah ırk |
| ▪ 30 yaşından önce ilk hematüri atağını geçirmek |
| ▪ 35 yaşından önce hipertansiyon başlangıcı |
| ▪ Hiperlipidemi |
| ▪ Düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol konsantrasyonları |
| ▪ Orak hücre özelliği |
| ▪ Sık makroskobik hematüri atakları ve üriner sistem enfeksiyonu geçirmek |
| ▪ >1 gram/gün proteinüri olması, |
| ▪ Kadın hastalarda gebelik sayısının 3-4'ten fazla olması |

Polikistik Böbrek Hastalığı Radyolojik Görüntüleme Çalışmaları Konsorsiyumu (CRISP) çalışması, yıllık manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile izlenen, kreatinin klirensi >70 ml/dk olan 15-45 yaş arası 241 hastayla yapılan prospektif bir çalışmadır. Bu olgularda GFR düşüşü ile TBV arasındaki ilişki araştırılmış, TBV ve kist hacimlerinin katlanarak arttığı gösterilmiştir. Sonuçlar TBV'nin GFR düşüşü tahmininde önemli bir parametre olduğunu doğrulamıştır [35].

CRISP, böbrek kan akışının (veya vasküler direncin) bağımsız bir prediktör olduğunu göstermiştir [36]. Bu bulgu, hastalık progresyonunda vasküler remodellingin önemine işaret etmektedir. Anatomik ve fonksiyonel uyumsuz sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda; hastalığın ilerleyişini etkileyen bazı maddeler üzerinde çalışılması gündeme gelmiştir. Anjiyotensin II, transforme edici büyüme faktörü β ve reaktif oksijen türleri, kemokinler, hücre dışı matriks ve

metalo proteinaz inhibitörlerinin sentezini uyararak vasküler lezyonlara ve interstisyel fibroza katkıda bulunabilir [37].

Hastalığın böbrek dışı sistemlerin tutulumu ile ilgili belirti ve bulguları Tablo 2. 3’ de gösterilmiştir[19].

Tablo 2.3. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında böbrek dışı bulgular

- | |
|--|
| ▪ Diğer organ kistleri (Karaciğer, dalak, testis, seminal vesikül, pankreas, over, prostat ve araknoid membran kistleri) |
| ▪ Sol ventrikül hipertrofisi |
| ▪ Mitral valv prolapsusu (MVP) |
| ▪ Karın duvarı fitikleri (Umblikal, inguinal) |
| ▪ İntrakranial anevrizmalar |
| ▪ Kolon divertikülleri |
| ▪ Konjenital hepatik fibroz |
| ▪ İntrakranial arteriyal dolikoektazi |
| ▪ Spontan vertebral veya koroner arter diseksiyonları |

2.1.1.4.7 Karaciğer kistleri

Hastalığın en sık görülen ekstrarenal bulgusu karaciğer kistleridir. ODPBH’nin bir bileşeni olabildiği gibi izole genetik bir hastalık olarak da karşımıza çıkabilir. Bu kistler safra kanallarıyla çevresindeki bezlerin aşırı çoğalması ve genişlemesiyle oluşur. Kist epitelinde östrojen reseptörü eksprese edildiğinden kistlerin büyümesi ve çoğalması kadınlarda daha fazladır [38]. Östrojen tedavisi alan kadınlarda, oral kontraseptif kullananlarda, gebelik sayısı fazla olan kadınlarda karaciğer kistik hastalığının seyri daha kötüdür [39].

CRISP çalışmasında MRG ile yaşa göre kistik karaciğer hastalığının sıklığı izlendiğinde yaş ilerledikçe kistlerin arttığı ve büyüdüğü sonucu elde edilmiştir [40].

PKD1 ve PKD2 gen mutasyonlarının her ikisi de kistik karaciğer hastalığına sebep olabilir. Ancak böbreklerden farklı olarak PKD1 ve PKD2 mutasyonlarının progresyon açısından farklılıkları görülmemiştir [41].

Karaciğerdeki kistler çoğunlukla klinik belirtiyeye veya karaciğer fonksiyonlarında bozulmaya sebep olmaz. Çok ilerlemiş hastalıkta dahi karaciğer işlevselliğini korur. Büyüyen kistlerin basısına bağlı dipepsi, reflü gibi gastrointestinal yakınmalar görülebilir. Ayrıca kistler klinikte komplikasyonlarla da karşımıza çıkabilir. Kist enfeksiyonu, kist rüptürü, kist torsiyonu, kist basısına bağlı tıkaçıcı sarılık, portal hipertansiyon bu komplikasyonlar arasındadır [17].

2.1.1.4.7 Diğer organ kistleri

ODPBH'de kistler; böbrek ve karaciğerde görülmesinin yanı sıra; seminal vezikül, pankreas ve araknoid membran gibi organlarda da görülebilmektedir. Hastaların % 40' ında bilateral ve birden fazla sayıda seminal vezikül kistleri bulunabilir. Bu nedenle seminal vezikül kistleri olan hastalarda ODPBH araştırılması gerektiği düşünülmüştür. Bu kistler sıklıkla selim seyirli olsa da nadiren infertiliteye neden olabilirler [19, 42]. ODPBH'de pankreas kisti görülme sıklığı %5 olup, pankreatik kistler genellikle asemptomatiktir, nadiren tekrarlayan pankreatit nedeni olabilir. Pankreas kistleri intraduktal papiller müsinöz tümör ve karsinomla ilişkili olarak değerlendirilir. Araknoid membran kistleri hastaların % 8'inde bulunur; çoğu zaman asemptomatiktir; ancak subdural hematoma riskini artırdığı kabul edilir [43].

2.1.1.4.8 İntrakraniyal anevrizmalar

İntrakraniyal anevrizma sıklığı ODPBH hastalarında genel popülasyona göre belirgin olarak artmıştır (%2 -3 ve %8 -12). Genellikle asemptomatik olup nadiren lokal basıya bağlı nörolojik semptomlara neden olabilir.

Anevrizma rüptürleri de bu olgularda daha erken yaşlarda ve daha sık görülür [44]. Anevrizma rüptürü hastalığın en ciddi komplikasyonudur ve yaşamı tehdit edici özellikte olabilir [45]. İntrakraniyal anevrizma ODPBH'de aile öyküsü olanlarda %16, aile öyküsü olmayanlarda ise %6 oranında görülür [46]. Majör subaraknoid kanama ile ilişkili kötü prognoz göz önüne alındığında, intrakraniyal anevrizmanın büyümesi veya değişmesi ile ilgili belirtilerin erken teşhisi önemlidir. Rüptür riskini artıran pek çok risk faktörü tanımlanmış olmakla beraber, hastada veya ailesinde intrakraniyal anevrizma öyküsü varlığı, özellikle subaraknoid kanama ile komplike ise, en büyük riskle ilişkilidir. ODPBH olan olgularda ortalama rüptür görülme yaşı genel popülasyondan daha düşüktür.

Hastaların intrakranial anevrizmalar açısından rutin olarak taranması konusu halen tartışmalıdır. Rutin tarama ile saptanan anevrizmaların çoğu küçük çaplı olduklarından taramanın katkısı belirgin olmayacaktır [47]. Bu nedenle tarama için öncelikli gruplar belirlenmeye çalışılmakta ve her hasta, olası riskler hakkında detaylı olarak bilgilendirilmektedir. Ancak pozitif kişisel veya ailesel öyküsü olanlar, major operasyon geçirecek olan hastalar, yüksek riskli mesleklerde çalışanlar (örn. pilot), kronik antikoagülasyon gerektiren hastalar, bu konuda ciddi endişe duyan hastalar ve böbrek nakilli tüm ODPBH hastalarının bu konuda taranması önerilmektedir [48]. Tarama için tercih edilen görüntüleme yöntemi, manyetik rezonans anjiyografidir.

2.1.1.4.9 Diğer Vasküler Anormallikler

Intrakraniyal anevrizmalara ek olarak, aortada (özellikle torasik), baş boyun arterlerinde, koroner damarlarda anevrizma, disseksiyon, dolikoektazi, trombüs gibi vasküler patolojiler görülebilmektedir. Abdominal aort anevrizmalarının görüldüğü olgular nadir olmakla beraber bildirilmiştir [19].

2.1.1.4.10 Kardiyak belirtiler

ODPBH tanılı olguların dörtte birinde MVP olduğu gösterilmiştir ve en sık görülen kapak patolojisidir. Hastalık, kalp tutulumu açısından genelde asemptomatik seyrederek. Bozukluklar zamanla ilerlese de nadiren mitral kapak cerrahisi gerektirecek düzeye gelebilir. Ekokardiyografi ile rutin tarama önerilmemektedir. Mitral yetmezlik, triküspid prolapsusu ve triküspit yetmezliği, aort yetmezliği gibi patolojiler de normal popülasyona göre daha sık görülür [49]. Hipertansif hastalarda daha fazla görülen sol ventrikül hipertrofisi de sık karşılaşılan bir bulgudur [50].

2.1.1.5 Tanı

ODPBH tanısı klinik olarak şüphe edilen vakalarda ve/veya aile öyküsü olanlarda görüntüleme yöntemleri ile kistlerin gösterilmesine dayanarak konulabilir. Bunun yanısıra farklı endikasyonlarla yapılan görüntülemelerde karşımıza çıkan böbrek ve diğer organ kistleri bizi hastalığın tanısı için yönlendirebilir [19].

ODPBH tanılı bireylerin yakınlarının USG ile araştırılması özellikle hastalığın erken dönemlerinde küçük kistlerin fark edilmemesi nedeniyle tanıyı

dışlamak için yetersiz görülse de tarama için halen en sık tercih edilen yöntemdir. Noninvaziv olması, radyasyon veya kontrast madde gerektirmemesi, düşük maliyetli olması tercih edilme nedenleri arasındadır. USG ile karar verilemeyen olgularda sensitivitesi çok daha yüksek olan MRG tercih edilmektedir [51]. MRG'nin, özellikle 1 cm'den küçük çaplı kistleri algılama hassasiyeti açısından USG'ye göre belirgin olarak üstün olduğu gösterilmiştir [52].

ODPBH'de böbrek kistleri yaşla birlikte sayıca artmakla beraber, büyüklükleri de artmaktadır. O nedenle maliyet, kontrast madde kullanımı, uygulanabilirliğinin daha zor oluşu gibi nedenler göz önünde bulundurulduğunda tarama amaçlı kullanımının özellikle daha genç hastalarda tercih edilmesi yararlı bulunmuştur [53].

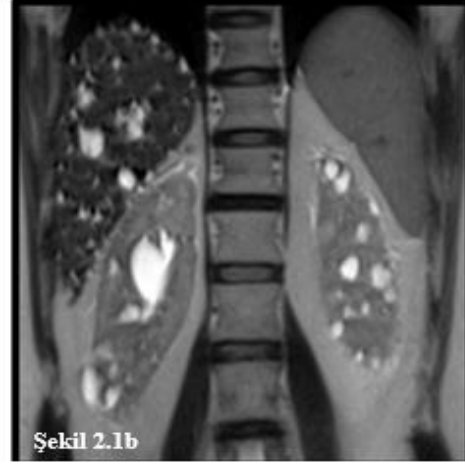
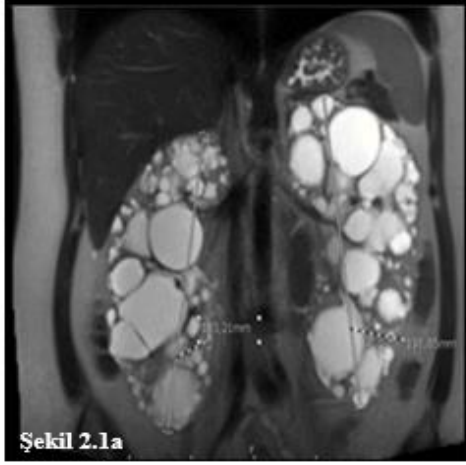
Pei ve arkadaşları tarafından MRG'nin de dahil edildiği kriterler tanımlanmıştır. Bu kriterler, ailesinde ODPBH tanılı bireyler olduğu bilinen kişilerde USG ve MRG ile tespit edilen kistlerin sayısına göre oluşturulmuştur. Tablo 2.4.'te PEI ve arkadaşları tarafından tanımlanan radyolojik tanı kriterleri yer almaktadır [54].

Tablo 2. 4. Pei Ultrason kriterleri

| Yaş (yıl) | Kist sayısı | Yöntem |
|-----------|-------------------------------------|--------|
| 15-39 | 3 veya daha fazla (toplamda) | USG |
| 40-59 | Her böbrek için 2 | USG |
| >60 | Her böbrek için 4 | USG |
| 16-40 | Her iki böbrekte 10 veya daha fazla | MRG |

USG: Ultrason görüntüleme, **MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme

30 yaşından büyük ve PKD1 gen mutasyonu olan olgularda, 30 yaşından küçük ve PKD2 gen mutasyonu olan olgulara göre bu ultrasonografik tanı kriterlerinin daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (%100- %67) [55]. Aşağıdaki şekillerde çalışmamıza katılan iki hastamıza ait batın MRG'lerde bilateral çok sayıda kistler gösterilmiştir.



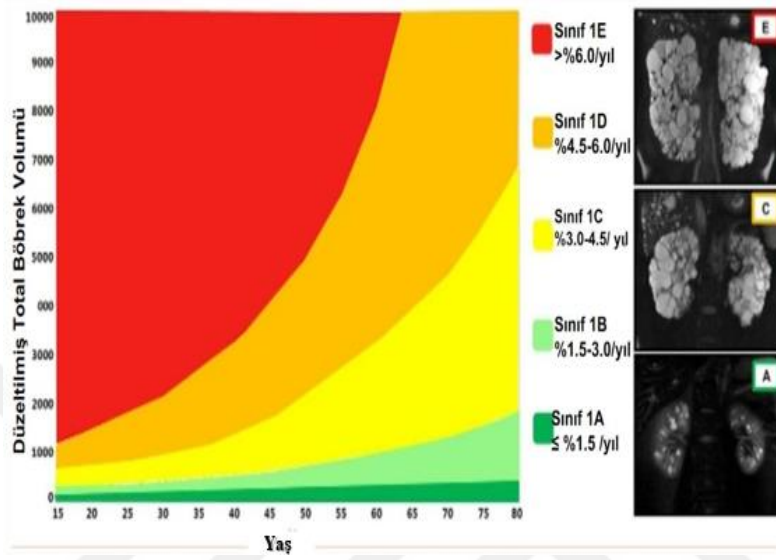
Şekil 2.1a:ODPBH tanılı 38 yaşında kadın hasta, her iki böbrekte yaygın çok sayıda kistler görülmekte (eGFR:99). **Şekil 2.1b:** ODPBH tanılı 50 yaşında erkek hasta, hem karaciğer hem de böbrekte çok sayıda kist görülmekte (eGFR:99).

Bu olgularda tarama yapılmadan önce tüm hastalar hastalık ve prognoz hakkında detaylı olarak bilgilendirilmelidir. Genetik testlerin tanıda rutin olarak kullanılması önerilmemekte ancak bazı özellikli hasta grupları bunun dışında tutulmaktadır. USG ve MRG gibi görüntülemelerle kesin tanı konulamamış ancak tanı konma gerekliliği olan hastalar (böbrek transplantasyonu verici adayları), böbrek fonksiyonları böbrek boyutlarıyla orantısız şekilde erken bozulan hastalar, aile bireyleri arasında uyumsuz hastalık progresyonu olanlar, sağ ve sol böbreğin kistik tutulumunun asimetrik bir şekilde ilerleme göstermesi ve bilimsel araştırmalar genetik testlerin yapılması için gerekli endikasyonlar arasında sayılabilir [56].

2.1.1.6. Tedavi

Günümüzde, ODPBH tanısı doğrulanan bir hastanın yönetiminde kalıcı iyileşme sağlayan bir tedavi ajanı olmamakla birlikte konuyla alakalı bilimsel araştırmalar devam etmektedir. Olguların renal ve ekstrarenal komplikasyonlarının takibi, tedavisi ve kronik böbrek hastalığına ilerlemesinin önlenmesi için deneyimli merkezlerde nefroloji ekibi tarafından takibi önemlidir. CRISP (Consortium for Radiologic Imaging for the Study of Polycystic Kidney Disease) çalışmasında TBV arttıkça eGFR düzeyinin azaldığından bahsedilmiştir [35]. KBH'nin ilerleme gösterdiği yüksek risk altında olan bireylerin tanımlanması, hastalık modifiye edici ajanlardan yarar görebilecek olan hastaları belirlemek için önemlidir. Bunun için

Mayo Klinik Görüntüleme Sınıflandırması kullanılmaktadır. Şekil 2.2’de gösterilen sınıflandırma sisteminde, hastalar hastalığın ilerleme hızı açısından sınıf 1A, 1B, 1C, 1D, 1E olarak beş sınıfa ayrılmaktadır [57]. A’dan E’ye doğru prognoz kötüleşmektedir. Tek taraflı, asimetrik veya segmental kist yükü olan hastalar atipik vakalardır ve bu gruptaki hastalar Mayo skorlamasına dâhil edilmezler [58].



Şekil 2.2. Mayo klinik sınıflandırma diagramı (Böbrek volümü: birim ml / m)

2.1.1.6. 1 Tüm hastalar için ilk yönetim

ODPBH tanısı doğrulandıktan sonra tüm hastalara temel evrensel optimum yönetim önerilmelidir. Ayrıca BT veya MR görüntüleme yapılarak ODPBH’nin tipik atipik ayrımı yapıldıktan sonra toplam böbrek hacmine ve görüntüleme özelliklerine göre sınıflandırılma yapılmalı, hastalık modifiye edici tedavi adayları belirlenmelidir. Şekil 2.3.’de tüm ODPBH tanısı konan hastalara temel yaklaşım özetlenmiştir [57].

ODPBH’de kan basıncı kontrolünün sağlanması, hastalığın prognozu açısından büyük önem taşımaktadır. HT’nin kardiyovasküler hastalıklar, SDBY’ye ilerleyiş ve mortalite ile güçlü bir ilişkisi vardır [59]. Çünkü kontrolsüz HT, eGFR düşüşünü hızlandırır ve ekstrarenal komplikasyonları şiddetlendirir.

Yakın zamanda yapılan çift kör, plasebo kontrollü randomize klinik çalışma olan HALT PKD çalışması, hem erken hem de ileri evrede RAAS blokajının kan

basıncı kontrolündeki rolünü incelemiştir. Erken ODPBH (15-49 yaş arası, GFR > 60 ml / dak / 1.73 m²) olan hasta grubunda sıkı kan basıncı kontrolü (hedef kan basıncı 95- 110/60 -75 mm Hg) TBV’de yavaş artış ile ilişkilendirilmiştir [60].

HT’nin birinci basamak yönetiminde anjiyotensin converting enzim inhibitörleri ve anjiyotensin-II reseptör blokerlerinden biri tercih edilir. RAAS’nin inhibisyonu kan basıncı kontrolü sağlamanın yanı sıra renoprotektif etkinliğe de sahiptir. Diüretikler, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri de (özellikle dihidropiridin sınıfı ajanlar) kan basıncı kontrolünün sağlanamadığı durumlarda esansiyel HT tedavisinde olduğu gibi kombine tedavilere dâhil edilebilir veya tek başlarına kullanılabilirler [61]. HT tedavisi yaşa, hastalığın evresine ve komorbiditelere göre bireyselleştirilmelidir. Yapılan çalışmalar, normal böbrek fonksiyonuna sahip ODPBH tanılı genç (18-49 yaş), Mayo Sınıf 1 C-E arasında olan hastalar ile intrakranial anevrizma, kalp kapak hastalığı olan olgularda titiz bir kan basıncı hedefini (95-110/60-75 mm Hg) destekler. Standart kan basıncı hedefi ise 130/85 mmHg ve altındaki değerlerdir [47].

Genel populasyon içerisinde kardiyovasküler ve böbrek hastalığı olanlarda olduğu gibi ODPBH’de de fazla sodyum alımı hastalığın ilerlemesinde olumsuz bir faktör olarak bildirilmektedir. Günlük olarak önerilen sodyum alım miktarı 2,3-3 gramdır [62]. Diyetle artmış sodyum alımının kardiyovasküler mortalite, artmış proteinüri, artmış böbrek volümü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [63].

Bu olgular için önerilen yaşam tarzı değişiklikleri arasında günlük sıvı alımının artırılması önemlidir. Sıvı alımının artırılmasının kistik hastalığın prognozuna olumlu katkısı vazopressin üzerinden c-AMP aracılığıyla gerçekleşmektedir. Vazopressinin hem ODPBH’de yeni kistlerin oluşumundan ve mevcut kistlerin büyümesinden, hem de genel popülasyondaki KBH’nin ilerlemesinden sorumlu olduğu ile ilişkili güçlü kanıtlar vardır [64]. Yapılan çalışmalar c-AMP’nin hücre proliferasyonu ve transepitelyal sıvı salgılanmasını artırarak kist oluşumu ve kist büyümesine yol açtığını göstermiştir. Artmış sıvı alımına cevap olarak azalan vazopressin hormonu, c-AMP’nin azalması, dolayısıyla kist büyümesinin yavaşlaması en çok desteklenen mekanizmadır [65]. Sıvı kısıtlaması gerektiren ek bir patoloji olmadığı takdirde (hipervolemi, evre 4-5 KBH gibi) idrar osmolaritesinin 280 mOsm /L ‘den fazla olmayacak şekilde korunduğu

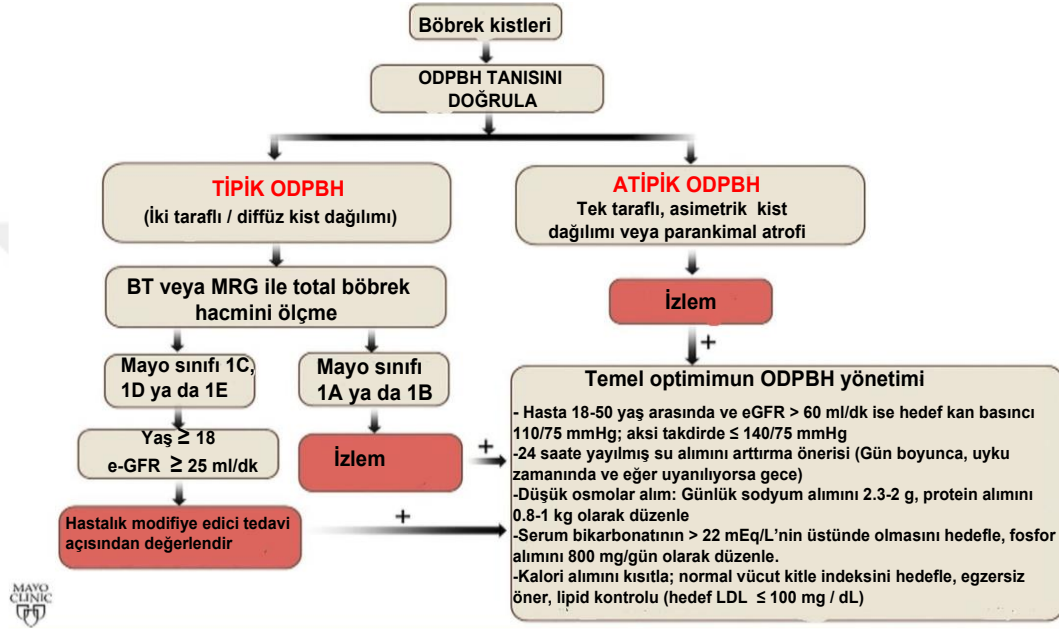
periyodik ve 24 saate yayılmış saatlerde en az 3 litre sıvı alımı önerilir. Böbrek taşı olan hastalarda veya gastrointestinal kayıplarda bu miktar daha da artırılabilir. Hastaların kendi tuttıkları alınan sıvı miktarı ve çıkarılan idrar miktarı kayıtları ve 24 saatlik idrarda osmolaritenin değerlendirilmesi ile yeterli sıvı alınıp alınmadığı takip edilebilir [64].

ODPBH'nin destekleyici önlemlerinden biri de beslenmenin düzenlenmesidir. Bu düzenlemede günlük kalori alımının ılımlı olarak kısıtlanmasının kistogenezi azalttığı, hastalığın hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [66]. Obezite kardiyovasküler hastalıklarda, kronik böbrek hastalığında ve diğer pek çok kronik hastalığın ilerleyişinde bağımsız risk faktörü olup, ODPBH'de de böbrek hacmi artışına, böbrek fonksiyonlarının daha erken bozulmasına sebep olmaktadır.

Nowak ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ODPBH progresyonun vücut kitle indeksi ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen non-diyabetik ODPBH tanılı 441 olgu, vücut kitle indeksine göre normal ağırlıkta (18.5-24.9 kg / m²), aşırı kilolu (25.0-29.9 kg/m²) ve obez (≥ 30 kg/m²) olarak üç gruba ayrılarak 5 yıl boyunca MRG ile TBV değerlendirilerek ve böbrek fonksiyon testleri kontrol edilerek takip edilmişlerdir. TBV'nin VKİ yüksek olan hastalarda daha hızlı arttığı, eGFR düşüşünün daha belirgin olduğu saptanmış ve VKİ'nin erken evre ODPBH'de ilerleme hızı ile güçlü ve bağımsız bir şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır [67].

ODPBH'de, diğer KBH nedenlerinde olduğu gibi diyetle protein alımı kısıtlanmasının böbrek fonksiyonlarındaki bozulma hızını yavaşlattığı deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Düşük proteinli diyet ve standart proteinli diyet ile beslenen iki grubun karşılaştırıldığı MDRD çalışmasında düşük proteinle beslenen gruptaki GFR düşüşü daha yavaş saptanmıştır [30]. Hayvan deneylerinde de benzer sonuçlar elde edildiğinden hastaların birincil yönetiminde günlük önerilen protein alımının 0,8-1,0 g / kg şeklinde sınırlandırılması önerilmektedir. KBH'de beslenme önerilerinden biri olan ılımlı fosfor alımı da yapılan çalışmalarda hastalığın ilerleyişini yavaşlatması, ACE inhibitörlerinin etkinliğinin artması açısından önemlidir. ODPBH'de günlük fosfat alımının 800 mg olarak kısıtlanması önerilir. Hastalarda plazma bikarbonat düzeyi 22 mmol/L'nin altına düşmeyecek şekilde, hastalara bikarbonat tedavi verilmesi de önerilen yaklaşımlar arasındadır [57].

Dislipideminin kardiyovasküler hastalıklarda mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir. Yakın tarihli bir retrospektif analizde statin kullanan ve KBH'olan 858 hasta statin kullanmayan 858 KBH olan hasta ile karşılaştırılmış ve statin kullananlarda kreatinin artışının daha yavaş olduğu gözlenmiştir. Bu verilere dayanarak serum LDL kolesterol seviyesinin bu olgularda ≤ 100 mg/dl tutulması önerilmektedir [68].



Şekil 2.3. ODPBH’de temel evrensel ilk yönetim

2.1.1.6.2 Hastalık modifiye edici tedaviler

ODPBH'nin SDBY'ye ilerlemesini yavaşlatmak için destekleyici nitelikteki önlemlerin yanı sıra hastalık modifiye edici tedavilere yönelik araştırmalar hızla devam etmektedir. Vazopressin reseptör antagonistleri (V2RA), somatostatin analogları, rapamisin gibi m-TOR inhibitörleri, HMG-CoA redüktaz inhibitörü olan pravastatin, bu ajanlardan olup klinik olarak uygulamaya giren V2RA olan tolvaptan tedavisi ODPBH için umut verici gözükmemektedir [69, 70]

Arginin vazopressin (AVP) veya antidiüretik hormon olarak da bilinen vazopressin hormonu, böbreklerin temel fonksiyonel birimi olan nefronlardaki distal kıvrımlı tübülün ve toplayıcı tübüllerin suya geçirgenliğini artırarak, suyun geri

emilimini artırır. Hastalara fazla su alımı önerilerek vazopressinin baskılanması ve bunun yapılan hayvan deneylerinde, hastalığın progresyonunu yavaşlattığının gösterilmesi vazopressin reseptör antagonistlerinin ODPBH'de tedavi edici ajan olarak kullanılması fikrini desteklemiştir. Vazopressin, (V2) reseptörleri aracılığıyla toplayıcı tubullerdeki düzeyi artan c-AMP'nin etkisiyle kistogenezi uyarır [14].

Wang ve arkadaşları tarafından deneysel olarak geliştirilen polikistik böbrekli sıçanlarla yapılan çalışmada genetik olarak ADH ortadan kaldırılan hayvan grubunda c-AMP düzeyinin daha düşük kist oluşumunun neredeyse tam olarak inhibe olduğu görülmüştür [71].

Plasebo ve tolvaptan alan 1445 hastanın randomize edildiği TEMPO (Tolvaptan Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı ve Sonuçlarının Tedavisinde Güvenlik ve Etkinlik) çalışmasında tolvaptan alan grupta TBV'deki artış oranının %5.5 ten %2.8'e düştüğü 3 yılın sonundaki GFR düşüşünün ise 10.1'den 6.8'e şeklinde olduğu görüldü. TEMPO çalışmasında tolvaptanın kistik böbreklerin büyümesini ve böbrek fonksiyonlarının bozulmasını yavaşlattığı gösterilmiştir [69].

2018 yılında hızla ilerleyen ODPBH'nin tanımlandığı seçilmiş hastalarda tolvaptanın reçete edilmesi, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır [72]. Endikasyonun tanımlanmasında, görüntüleme çalışmalarına göre oluşturulan Mayo klinik sınıflaması skorları kullanıldı. Buna göre, 18-55 arasındaki yaş aralığında eGFR<65 ml/dk/1,73m² olan Mayo sınıfları 1C, 1D veya 1E olan hastalara tolvaptan tedavisi başlanabilir [73].

Tolvaptan için iki randomize kontrollü çalışma gerçekleştirilmiş olup, bu çalışmaların yapılmasında ve sonuçlarının değerlendirilmesinde yapılan hayvan deneylerinden elde edilen kanıtlar yol gösterici olmuştur [74]. TEMPO ve REPRİSE (Korunmuş Böbrek Fonksiyonu Kanıtlarını Çoğaltma: ODPBH'de Tolvaptan Güvenliği ve Etkinliğinin Araştırılması) çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre, tolvaptan böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı ve böbrek büyümesini plaseboyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak azaltmıştır [75]. Bu iki büyük çalışmadan elde edilen sonuçlar doğrultusunda tolvaptanın sık görülen yan etkileri, susama hissinde artış ve çok su içme, çok idrara çıkma, gece idrara çıkma gibi yakınmalar ile serum sodyum ve karaciğer enzim düzeylerinde artış olması sayılabilir [72].

Akut hepatit gibi akut karaciğer hasarı olan durumlarda ve kronik karaciğer enzim yüksekliği olan olgularda -normal referans aralığının üst sınırının üç katını aşan düzeyler- tolvaptan tedavisi önerilmez. Hipernatremisi olan, oral su alımı kısıtlı, diürezi azalmış eGFR <25 ml/dk olan hastalarda ise tolvaptan tedavisi kontrendikedir [72].

2.1.1.6.3 Son dönem böbrek yetersizliği ve tedavi önerileri

Altta yatan sebep ne olursa olsun 3 ay veya daha uzun süredir olan böbrek fonksiyon bozukluğunun, laboratuvar tetkikleri veya görüntüleme yöntemleriyle elde edilen objektif biyobelirteçlerle gösterilmesiyle KBH tanısı konur. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) ise KBH'nin son evresi olup renal replasman tedavisinin gerekli olduğu dönemdir [76]. KBH'nin tanımlanmasında kullanılan en önemli parametre GFR düzeyidir (eGFR <60 ml/dk/1,73 m²).

Albuminürinin kritik düzeyi aşması (albumin kreatinin oranı ≥ 30 mg/g) altta yatan tubulointerstisyel, glomerüler, vasküler veya kistik hastalıkların olması, hastanın daha önceden transplant öyküsünün olması, idrar sedimentinde böbrek hasarını gösteren anormalliklerin bulunması da hastalık tanımının birer parçası olarak gösterilebilir [77].

KBH'nin yönetiminde verilecek olan tedavinin belirlenmesinde etyolojinin aydınlatılması ve hastalığın evrelendirilmesi çok önemlidir. KDIGO'ya (Böbrek hastalığı küresel sonuçların iyileştirilmesi) göre GFR düzeylerine göre beş albuminüri düzeylerine göre üç evreye ayrılan hastalığın son evresinde GFR<15 ml/dk/1,73 m² nin altında olup böbrek nakli veya diyaliz tedavileri açısından hazırlıkların başlanması gereklidir [78]. Tablo 2.5.te KDIGO'nun GFR düzeyine göre belirlemiş olduğu KBH evrelemesi gösterilmiştir [79].

Tablo 2.5.: KDIGO'nun GFR düzeyine göre belirlemiş olduğu KBH evrelemesi

| EVRE | mL / dk/1,73 m ² başına | Böbrek fonksiyonları |
|------|------------------------------------|--------------------------------|
| G1 | GFR> 90 | Normal ya da yüksek |
| G2 | GFR : 60 ila 89 | Hafifçe azalmış |
| G3a | GFR : 45-59 | Hafif-orta derecede azalmış |
| G3b | GFR : 30 ila 44 | Orta-ağır derecede azalmış |
| G4 | GFR: 15 ila 29 mL / dk | Ağır derecede derecede azalmış |
| G5 | GFR <15 veya diyalizle tedavi | Böbrek yetmezliği |

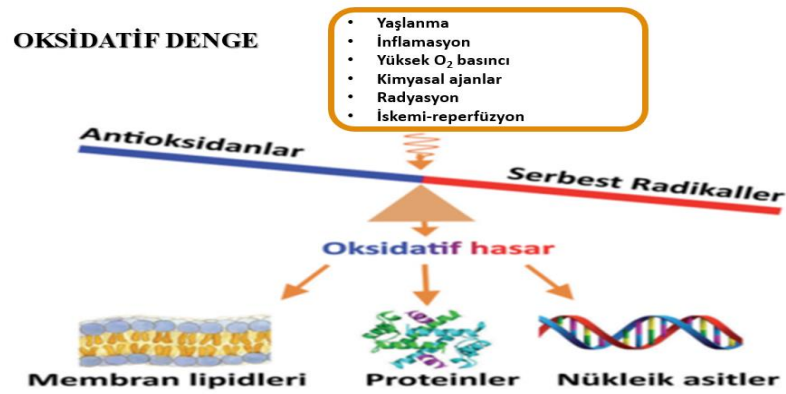
KDIGO: Böbrek hastalığı küresel sonuçların iyileştirilmesi **GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı,

SDBY'ye ilerleyen polikistik böbrek hastalarında hemodiyaliz, periton diyalizi ya da böbrek nakli tedavileri düşünülebilir. Böbrek ve karaciğer hacmi çok artmış olan hastalarda periton diyalizi önerilmemektedir [80]. Bu renal replasman tedavilerine cevap açısından diğer sebeplere bağlı SDBY olan hastalarla karşılaştırıldığında benzer veya daha iyi yanıtlar alınmıştır. Böbrek transplantasyonu ODPBH ve SDBY olan hastalarda tercih edilen, hasta ve graft sağ kalımları yüksek olan bir renal replasman türüdür [81].

Geçmişte rutin olarak uygulansa da transplantasyon öncesi nefrektomi yapıp yapılmaması tartışmalı bir konu olup artık sadece belirli durumlarda endikedir. Ancak yapılan çalışmalarda kistlere bağlı tekrarlayan komplikasyonlar olmadıkça nefrektomi yapılması önerilmez [82].

3. OKSİDATİF STRES

Oksijenin, normal aerobik metabolizma sırasında bir dizi reaksiyonla suya indirgenmesiyle yaşamsal enerji üretimi gerçekleşir. İn vivo şartlarda oksijenin çok az bir kısmı ise tek değerli redüksiyona uğrayarak toksik reaktif ürünlere dönüşür. Bu reaktif oksijen ürünleri dış yörüngelerinde en az bir eşleşmemiş elektrona sahip olduklarından son derece kararsız, kısa yarı ömürlü moleküllerdir. Reaktif oksijen ürünleri ya da türleri olarak isimlendirilen bu moleküller, kararlı konuma geçmek için karbonhidrat, lipid, nükleik asit gibi hücresel birimlerle reaksiyona girerek onların yapısını, işlevini değiştirebilirler, hatta hücrenin ölümüne sebep olabilirler. Metabolizma, endojen bir antioksidan sistem sayesinde bu reaktif molekülleri dönüştürerek elimine eder. Reaktif oksijen ve nitrojen ürünlerinin oluşturduğu oksidan grup ve antioksidan defans sistemi arasında korunmaya çalışılan denge, oksidan yönde bozulursa “oksidatif stres” olarak adlandırılan durum ortaya çıkar [83]. Şekil 3.1’ de yaşlanma, inflamasyon, hiperoksi, kimyasal maddeler, radyasyon ve iskemi gibi çeşitli çevresel etkenlerin ve endojen sebeplerin etkisiyle, oksidatif dengenin serbest radikaller yönünde bozulmasıyla ortaya çıkan oksidatif hasarın membran lipidleri, proteinler ve nükleik asitler gibi makromoleküllere etki ettiği gösterilmiştir [84].



Şekil

3.1. Oksidatif dengenin serbest radikaller yönünde bozulmasıyla ortaya çıkan oksidatif hasar

3.1. Reaktif oksijen türleri

Diğer moleküllerle elektron alışverişine kolaylıkla girip onların kararlı yapısını bozan moleküllere “serbest oksijen radikalleri” veya “reaktif oksijen türleri” denir. Serbest radikallerin başlıca kaynağı daha önce de belirtildiği gibi moleküler oksijendir. Bu adlandırmalar, birbirinin yerine kullanılsa da reaktif oksijen ürünleri radikal veya non-radikal özellikte olabilir. Hidroksil (OH^-), alkoksil, hidroperoksil (HRO_2^-), peroksil (RO_2), nitrik oksit (NO), süperoksit (O_2^-), radikal; peroksinitrit (ONOO^-), hidroperoksit, Hidrojen peroksit (H_2O_2), ozon (O_3) non radikal reaktif oksijen türlerine örnek olarak gösterilebilir [85].

Hücrel metabolizma sırasında oksidaz enzimlerin katalize ettiği reaksiyonlar sonucunda moleküler oksijenin bir elektron almasıyla O_2^- oluşur. O_2^- , süperoksit dismutaz (SOD) enziminin katalizlediği bir reaksiyonla veya kendiliğinden H_2O_2 'ye dönüşür. H_2O_2 , serbest radikal olmamakla birlikte oksidatif hasara direkt veya indirekt olarak yol açtığı bilinen reaktif oksijen ürünlerinden biridir. Hücrel metabolizma, daha sonra bahsedilecek olan bir takım enzimler sayesinde H_2O_2 'yi H_2O 'ya indirger [84].

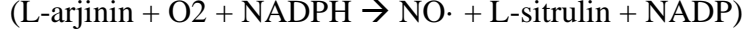
- $\text{O}_2 + e + \text{H}^+ \rightarrow \text{HO}_2^- \rightarrow \text{H}^+ + \text{O}_2^-$
- $\text{O}_2^- + 2\text{H}^+ + e \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$

H_2O_2 geçiş metalleriyle veya doğrudan süperoksit radikali ile reaksiyona girerek son derece tehlikeli olduğu bilinen OH^- radikalini ortaya çıkarır. H_2O_2 nin demir ile olan reaksiyonu; Fenton reaksiyonu, süperoksitle olan reaksiyonu Haber-Weiss reaksiyonu olarak anılmaktadır.

- $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \text{OH}$ Fenton reaksiyonu
- $\text{O}_2^- + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{OH}$ Haber-Weiss reaksiyonu
- $\text{H}_2\text{O}_2 + e \rightarrow \text{OH}^- + \text{OH}$

OH^- radikali çok kısa yarı ömre sahip, oldukça reaktif ve güçlü olduğu için biyolojik substratların çoğunu kolaylıkla etkiler. Ayrıca yeni radikal oluşturma potansiyeline sahiptir [86].

Nitrik oksit (NO); L-arjinin aminoasidinin son ucundaki nitrojen atomunun oksidasyonu sonucu sentez edilir ve eşlenmemiş elektron taşır. Bu sebeple serbest radikal özellik gösterir [87].



Bu reaksiyon nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla gerçekleşir. NO[•] molekülü organik bileşiklerdeki metal iyonlarıyla etkileşerek sitotoksik etki gösterebilir. Yüksek oksijen düzeyleri NO ve reaktif özellikteki diğer türlerin artmış üretimi ile sonuçlanır [88]. Fizyolojik dozlarda antiaterosklerotik olan, damar düz kaslarında vazorelaksasyonun sürdürülmesinde ve kan basıncının düzenlenmesinde görev alan NO, yüksek dozlarda sitotoksik etki gösterir [89].

Reaktif oksijen türlerinin fizyolojik öneme sahip majör endojen örnekleri, moleküler oksijenin zincirleme reaksiyonlarıyla oluşan O₂⁻ anyonu, H₂O₂ ve OH⁻ anyonudur. Bunun yanı sıra oksidan stresi artıran eksojen nedenler de söz konusu olup sigara içmek, ozona maruz kalma, hiperoksi durumu, iyonize radyasyon, ağır metaller bunlardan en önemlileridir [90].

3.2. Serbest radikallerin etkileri

Serbest radikallerin, miktarca fizyolojik sınırlarda olmaları halinde, sinyal iletimi, fagositoz gibi inflamasyon ve hücrel savunmayla ilişkili yararlı etkileri olabilir. Ancak çeşitli endojen veya eksojen sebeplerle aşırı artan oksidanlar hücrenin yapı taşları olan karbonhidrat, lipid, protein ve nükleik asitlerle birtakım tepkimeler başlatır ve hücrel hasara sebep olurlar [91].

Hücre membranındaki çoklu doymamış yağ asitleri, serbest radikallerin oksidasyon reaksiyonları için en çok tercih ettikleri biyolojik moleküllerdir. Bunlar zincir reaksiyon özelliğinde olup lipid peroksidasyonu olarak adlandırılırlar ve bu oksidanların hücre mebranına yaptığı en önemli saldırıdır [92]. Çoklu doymamış yağ asitleri reaktif oksijen türlerinin başlattıkları reaksiyon dizisinde ilk olarak yapısından bir hidrojen atomu uzaklaştırıp kendisi kararsız duruma geçer ve lipid radikaline (L[•]) dönüşür. Ortaya çıkan bu lipid radikalleri çift bağlarının konumunu düzenleyerek “konjuge dienleri” oluşturur. Konjuge dienler moleküler oksijenle tepkimeye girerek lipid peroksil radikalini (LOO[•]) meydana getirirler. Bu radikal de

membrandaki diğ er yağ asitleri ile reaksiyona girer ve ortaya çıkan hidrojeni alarak son derece kararlı yapıdaki lipit hidroperoksitlerine (LOOH[•]) dönüşür. Bir kez tetiğ i çekilen peroksidasyon olayları, kendi kendini başlatarak ilerlemeye, yayılmaya devam eder[93, 94]. Ortamda E vitamini gibi lipit peroksidasyon reaksiyonlarını durduracak bir antioksidan sistem olmadığ ı takdirde veya yetersiz kaldığ ında, lipit peroksitler son ürün olan malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonenal gibi aldehit bileşiklere dönüşür [84]. Lipid peroksidasyonu sırasında oldukça yüksek düzeylerde üretilen, MDA bileşiklerinin vücut sıvılarında ve dokularda ölçülebilmesi sebebiyle oksidatif stresin bir göstergesi olarak kullanımı yaygındır. Bu aldehit türevleri, oksidatif stresin ikinci mesajcıları kabul edilirler. Hücre membranında etkileşime girdikleri moleküllerin iyon transportu, akışkanlık, enzim aktivitesi, agregasyon gibi membran özelliklerini değ iş tirirler [95].

MDA'nın mutajenik, HNE'nin ise son derece toksik olduğ u ve lipid peroksidasyon ürünlerinin toksik doku tahribatı, yaş lanma, inflamasyon, nörodejeneratif süreçle ilişkili olduğ u, yaş la beraber düzeylerinin arttığ ı pek çok çalış mada gösterilmiştir. Alzheimer, Parkinson, kanser, diabet, kardiyovasküler sistem ve karaciğ er hastalıkları bunlardan bazılarıdır [96].

Gerek serbest özellikte gerek proteinlerin yapısında bulunan aminoasitler, reaktif oksijen türlerinin hedef moleküllerindedir. Peptid zincirlerinin fragmantasyonu, çapraz bağlanması, agregasyonu, proteoliz yapan enzimlere duyarlılığ ın artması, bazı spesifik aminoasit yan zincirlerinin doğ rudan oksidasyonu gibi çeş itli yollarla protein hasarı oluş ur [90].

Hücre iç i protein yapılar okside olduklarında yan zincirlerinde oluş an karbonil grupları proteinde birtakım modifikasyonlara yol açarak pek çok hastalığ ın patogenezinde rol oynar. Ayrıca protein karbonil deriveleri, oksidatif stresi değ erlendirmede kullanılan bir ölçüt özelliğ ine sahiptir [84].

Reaktif oksijen türlerinin önemli hedef moleküllerinden biri olan DNA molekülü de, hastalıkların patogenezinde sorumlu tutulur. Özellikle OH[•] radikali, H₂O₂ gibi reaktif oksijen türleri, tekli oksijen veya ONOO[•] gibi reaktif azot türleri DNA'nın yapısındaki baz ve deoksiribozla etkileşerek oksidasyon ürünlerini oluşturur [97]. Bu ürünler DNA'da baz yapısında bozulma, tek ve çift zincir

kırılmaları, delesyon, translokasyon, DNA-protein çapraz bağlanması gibi çeşitli modifikasyon ve mutasyonlara yol açarak özellikle karsinogenezin patofizyolojisinde önemli rol oynar. Ayrıca DNA sentez ve onarım mekanizmalarındaki bozulmalara yol açan oksidatif DNA hasarının nörodejeneratif hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve yaşlanma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [90].

OH⁻ radikalının guanin molekülüyle etkileşerek 8 hidroksi-2' deoksiguanozin molekülünü oluşturduğu reaksiyon baz mutasyonlarından en çok bilinenidir. Bu molekül çeşitli biyokimyasal yöntemlerle ölçülerek oksidatif DNA hasarının miktarının tayininde kullanılır [98].

3.3. Antioksidan defans sistemi

Oksidatif strese sebep olan reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin zararlı etkilerinin önlenmesi için organizmada bir defans sistemi aktive olur. Bu sistem, endojen (enzim ve non enzim gruplar) ve eksojen antioksidanlardan (besin, takviye maddeler) oluşur. Antioksidasyonda özellikle O₂, H₂O₂, O₂⁻, OH⁻ gibi kilit rol oynayan başlatıcı türlerin ortamdaki uzaklaştırılması, katalitik metal iyonlarının bağlanması, zincir reaksiyonunun kırılması gibi çeşitli mekanizmalar rol oynayabilir [92]. Tablo 3.1.'de enzim özellikteki endojen antioksidanlar ve etki mekanizmaları gösterilmiştir. Tablo 3.2.'de non-enzim özellikteki endojen antioksidanlar ve etki mekanizmaları, Tablo 3.3 'te ise eksojen antioksidanlar ve etki mekanizmaları gösterilmiştir [84].

Tablo 3.1. Enzim özellikteki endojen antioksidanlar ve etki mekanizmaları

| | |
|--|--|
| Süperoksit dismutaz (SOD) | Süperoksit radikalini temizleyen hücre içi antioksidan savunmanın ilk üyesidir. $O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$ (Cu, Zn, Mn koenzim) |
| Katalaz (CAT) | H ₂ O ₂ 'yi (yüksek konsantrasyonda ise) ortamdaki uzaklaştırır. $2 H_2O_2 + O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$ |
| Glutatyon peroksidaz (GPx) | Hidrojen peroksiti (düşük konsantrasyonda ise) ortamdaki uzaklaştırır $H_2O_2 + 2GSH \rightarrow GSSG + 2H_2O$ (FAD koenzim) |
| Sitokrom oksidaz | Oksijenin suya indirgenmesi sırasında aktif oksijenin ortama salınımını engelleyerek ROT (H ₂ O ₂ , OH ⁻ , O ₂ ⁻) oluşumunu engeller. (Cu, Fe kofaktör) |
| Cu: Bakır, Zn: Çinko, Mn: Mangan O₂: Oksijen anyonu, H⁺: Hidrojen iyonu, H₂O₂: Hidrojen peroksit, H₂O: Su, GSH: Glutatyon, GSSG: Glutatyon disülfid, FAD: Flavin adenin dinükleotid, Fe: Demir, OH⁻: Hidroksil | |

Tablo 3.2. Non-enzim özellikteki endojen antioksidanlar ve etki mekanizmaları

| | |
|---|--|
| Albümin | Bakır ve Hem grubu bağlar, HOCl'u ortamdaki temizler |
| Seruloplazmin | Bakır iyonlarını bağlar, H ₂ O ₂ 'yi kullanarak bakırın reoksidasyonunu sağlar |
| Transferrin | Ferrik haldeki demir iyonlarını (Fe ³⁺) bağlar. |
| Laktoferrin | Ferrik haldeki demir- iyonlarını (Fe ³⁺) düşük pH değerlerinde bağlar |
| Haptogloblin | Hemoglobini bağlar |
| Hemopeksin | Hem grubunu bağlar |
| Bilirübin | Peroksil radikallerini temizler |
| Glukoz | Hidroksil radikallerini temizler |
| Ürik asit | Radikalleri temizler ve metalleri bağlar |
| Melatonin | Hidroksil radikallerini -(OH•) temizler |
| Mukus | Hidroksil radikallerini -(OH•) temizler |
| HOCl: Hipokloröz asit, H₂O₂: Hidrojen peroksit. | |

Tablo 3.3 Eksojen antioksidanlar ve etki mekanizmaları

| ANTIOKSİDAN | ETKİ MEKANİZMASI |
|--|--|
| Vitamin E | <ul style="list-style-type: none">• Yağda çözünen bir vitamindir ve membranlar üzerinde bilinen en güçlü hatta en önemli antioksidandır.• Membranlardaki en önemli zincir kırıcı antioksidandır ve lipid peroksidasyona karşı korunma mekanizmalarından ilkidir.• Hücre membranı içindeki poliansatüre yağ asitlerini dolayısıyla fosfolipidleri en iyi koruyan antioksidan özelliğindedir.• Köpük hücre oluşumuna neden olan LDL oksidasyonunu en iyi engelleyen antioksidandır. |
| Beta karoten | Yağda eriyebilir çöpcü antioksidan |
| Askorbik asit | OH ⁻ radikallerini temizler |
| OH⁻ : Hidroksil, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein | |

4. OTOZOMAL DOMMINANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI ve OKSİDATİF STRES

ODPBH'nin en sık böbrek dışı tutulumlarından olan HT ve diğer kardiyovasküler komplikasyonlar, aynı zamanda mortalitenin de en sık sebepleridir [99]. Hastalığın seyrinde kistlerin çapça büyümelerinin ve sayıca artmalarının önlenmesi, hastaların yaşam kalitelerinin artırılması, SDBY'ye ilerleyişin yavaşlatılması veya önlenmesi, mortalitenin azaltılması gibi hedefler temel alınmaktadır. Bu hedeflerin gerçekleştirilmesine yönelik araştırmaların en önemlisi kuşkusuz ki hastalığın patofizyolojisine yönelik olanlardır.

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada, böbrek tübül hücrelerinin yüzeyinde bulunan primer kirpik ve polikistin proteinlerinin, vasküler endotelial hücrelerde de görülmesi ODPBH'nin patogenezini anlamak açısından çok önemli katkılar sağlamıştır. Hastalık patogenezi ve progresyonu açısından üzerinde durulan mekanizmalardan olan oksidatif stres ve yol açtığı endotelial disfonksiyon olaylarından birçok çalışmada bahsedilmiş, ODPBH ile aralarında anlamlı ilişkiler olduğu gösterilmiştir [100]. Kanıtlanmış bir hastalık geni olmamakla beraber, kardiyovasküler risk faktörlerinin oksidatif strese ve dolayısıyla endotel disfonksiyona yol açtığı bilinmektedir [101].

Endotel disfonksiyonu, birçok vasküler ve metabolik patolojinin temel mekanizması olup, HT, dislipidemi ve ateroskleroz bunlara örnek olarak gösterilebilir [102]. Bu hastalıklar henüz prelinik dönemdeyken dahi endotel disfonksiyonun varlığı tespit edilmiştir. ODPBH tanılı normal, sınırda ve yüksek kan basıncı ölçülen hastalarla yapılan bir çalışmada, endotel disfonksiyonu böbrek fonksiyonları korunmuş normotansif hasta grubunda dahi gösterilmiştir [103].

KBH'de ve ODPBH'de, erken evrelerde dahi bazı biyolojik belirteçlerin sağlıklı kontrollere kıyasla artmış oldukları gösterilmiştir. Bunlar, ADMA (asimetrik dimetil arginin), 8epi-prostaglandin F₂ α , MDA, okside LDL düzeyleridir. Plazma SOD düzeyi ODPBH hastalarında azalmış gibi görünmektedir [37].

Çocuk ve genç erişkinlerde endotel bağımlı dilatasyon ve artmış arteryel sertlik olduğu Nowak ve ark. tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir [104]. Oksidatif stresin NO biyoyararlanımını azaltarak endotel disfonksiyona sebep olması kardiyovasküler bozuklukların patogenezinde oksidatif stresin önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir [105].

Oksidatif stresin ODPBH patogenezi ve progresyonuna katkısını araştıran çalışmalardan bir diğeri de, Robin ve arkadaşları tarafından hem oksijenaz-1 mRNA'nın ekspresyonunun (oksidatif stres için indüklenebilir bir belirteç) polikistik böbrek hastalığı olan deney hayvanlarında hastalık şiddeti açısından anlamlı olarak arttığının gösterildiği çalışmadır. Söz konusu çalışmada hastalık ilerlemesi sırasında hücre dışı glutasyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz ve glutasyon S-transferaz gibi antioksidan savunmayı oluşturan enzimlerinin mRNA ekspresyonunda azalma gösterilmiştir. Homozigot, hızlı progresyon gösteren polikistik deney hayvanlarında bu antioksidan enzimlerin üretiminde görev alan renal mRNA düzeylerinin belirgin şekilde azaldığı tespit edilmiştir. Bu ve benzer pek çok çalışmada üzerinde durulan hipotez, antioksidan enzim korumasındaki azalmanın ve dolayısıyla artan oksidatif hasarın, polikistik böbrek hastalığının patogenezinde ve progresyonuna katkısını araştırmayı amaçlamaktadır [106].

4.1. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı ve endotelyal disfonksiyon

ODPBH'de patogeneze sorumlu genlerin kodladığı proteinler olan PK-1 ve PK-2, endotel hücrelerin primer silyalarında bulunur. Daha önce bahsedildiği gibi polikistikler, intraselüler kalsiyum dengesinde düzenleyici görev yapmaktadır. NO ve pek çok diğer molekülün salınımıyla sürdürülen vasküler denge bu proteinlerin eksikliğinde NOS aktivitesindeki azalma sonucu bozulur [107]. Kalsiyum bağımlı bir enzim olan NOS enzimindeki defekt, NO sentezinin azalmasıyla sonuçlanır [108]. Endotel disfonksiyonu, endotel hücrelerinin NO gibi birtakım moleküller aracılığıyla gerçekleştirdiği görevini gerçekleştirememesi sonucu özellikle endotel bağımlı gevşemenin bozulmasıdır [109].

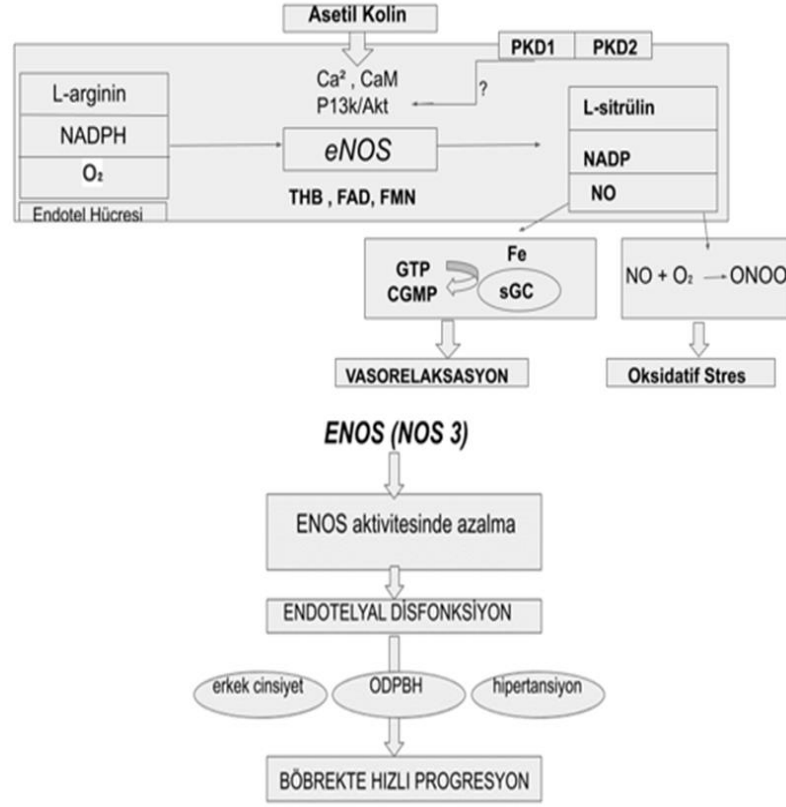
NO, daha önceki bölümlerde bahsedildiği gibi, reaktif azot türlerinden biri olup fizyolojik dozlarda nörotransmisyon ve vasküler tonus gibi birtakım yaşamsal

işlevleri düzenleyen biyolojik moleküldür. Ayrıca, trombosit aktivasyonunu inhibe eder, mikrovasküler geçirgenliği kontrol eder, anijjogenezi düzenler. Fizyolojik şartlarda endotelin işlevlerinin sürdürülmesinde koruyucu görev üstlenir. L-arginin aminoasidinin NOS enzim katalizörlüğünde L-sitrulin ve NO'ya dönüştüğü reaksiyonla üretilmektedir. Bu reaksiyonda tetrahidrobiopterin (BH4) kofaktördür. NOS enziminin üç farklı izoformu mevcuttur: nNOS (nöronal NOS), iNOS (indüklenebilir NOS), eNOS (endotelial NOS). Endotelde sentezlenen ve damarlarda en fazla bulunan eNOS, kan damarlarını dilate tutar, kan basıncını kontrol eder. Ayrıca çok sayıda vazoprotektif ve anti-aterosklerotik etkileri vardır [87]

eNOS' un enzimatik aktivitesi, hücre içi kalsiyum iyon seviyeleri ve fosfatidilinositol-3-OH kinaz (PI3k) / Akt yolu gibi mekanizmalarla düzenlenir. Bir Ca^{2+} /Kalmmodulin kompleksinin oluşumu, asetilkolin (Ach) ile ortaya çıkan endotelial NO sentezinde artışı açıklar. Salınan NO, hücre zarlarından hızla yayılır ve çözünebilir guanilat siklaz (sGC) içindeki hem (Fe) ile reaksiyona girer. Guanozin tri fosfattan (GTP) guanosin 3', 5'-siklik monofosfat (cGMP) üretimini sağlayarak damar düz kas hücrelerini gevşetir [110].

Patolojik koşullarda; eNOS, kendisi ROT üretebilir. L-arginin oksidasyonundan ayrıştırılmış oksijen, indirgenerek O_2^- oluşturur ve O_2^- anyonu NO ile birleşerek $ONOO^-$ üretir. NO'nun $ONOO^-$ iyonuna dönüşmesi sonucu ortamdaki NO düzeyi azalır ve oksidatif stres artar. Yani NO'nun reaksiyonları dokunun redoks durumuyla ilgilidir. O_2^- üretimi esas olarak NOS kofaktörü veya substratı ile birleştirilmediğinde ortaya çıktığından, NOS ayrılması "NOS uncoupling" olarak adlandırılır. eNOS enzim aktivitesiyle ilgili modifikasyonların özellikle düşük bazal NO düzeyleriyle karakterize veya erkek cinsiyette artan endotel disfonksiyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir (şekil 4.1) [110]. Özetle, patolojik koşullar altında, çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkabilen NOS ayrılması 'ENOS uncoupling' olarak adlandırılan kendi kendine ROT üretiminden sorumludur [111].

Reaksiyonun substratlarında veya kofaktörlerinde eksiklik, doğal olarak oluşan bir L-arginin analogu veya endojen NOS inhibitörü olan asimetrik dimetilarginin (ADMA) birikimi örnek olarak gösterilebilir [111].



Şekil 4.1. eNOS aracılı NO sentezi, endotel disfonksiyonu ve oksidatif hasara yol açtığı mekanizma

ODPBH hastalarında ADMA plazma düzeylerinde artış olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu artışın sensöryel sinyallerin NO yanıtını azalttığı ve biyopsi örneklerinden disseke edilen vasküler yapılarda NOS aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir [112].

ADMA; proteinlerdeki arginine iki metil radikalının protein arjinin metil transferaz-1 (PRMT1) enzimi aracılığıyla eklenmesi ile oluşan, L-arginin ile rekabet eden ve damar duvarında NO oluşumunu azaltan bir moleküldür. NOS'un endojen inhibitörü olarak bilinir. Kendisi ateroskleroz için çeşitli risk faktörlerinin vasküler etkilerinin bir aracısı olarak kabul edilen ADMA, dimetilarginin dimetilaminohidrolazların (DDAH?) etkisi ile metabolize edilir veya böbreklerden direkt atılabilir. Yapılan bazı çalışmalar; ADMA düzeyinin KBH, dislipidemi, HT, DM ve hiperhomosisteinemi gibi patolojik koşullarda arttığını göstermiştir [113].

Erken ODPBH'de yüksek plazma ve idrar ADMA düzeyleri, eNOS'u inhibe ederek kusurlu vasküler gevşemeye katkıda bulunabilir [114].

ODPBH tanılı hayvanla yapılan deneylerde; NO sentaz aktivitesinde bozukluk olduğu hayvanların makula densa ve kistik epitel hücrelerinde gösterilmiştir [115].

Yapılan çalışmalarda ODPBH'de ADMA düzeylerinin yanı sıra serum ürik asit düzeyleri de yüksek bulunmuştur. Hastalığın erken döneminde endotel disfonksiyonunun hem serum ürik asit düzeylerinde hem de plazma ADMA düzeylerinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Serum ürik asit yüksekliğinin böbrek yetmezliğine ilerleme hızı, HT ve KVS hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [116].

ODPBH'de araştırılan mekanizmalardan biri de mitokondrial disfonksiyondur. ODPBH olan, hızlı progresyon gösteren bir hayvan modelinde, böbrek tubullerinde kist gelişen hücrelerde mitokondrial morfolojik anormallikler gösterilmiştir. Mitokondriyal biyogenezin bir düzenleyicisi olan peroksizom proliferatör-aktive edilmiş reseptör-p koaktivatör-la (PGC-la) ekspresyonu azalmıştır. Bu regülatör seviyelerinin azalması, OS başlangıcı ile ilişkilidir [117].

4.2. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, endotelial disfonksiyon ve hipertansiyon ilişkisi

Endotelial disfonksiyon ve HT; her ikisi de artan reaktif oksijen ve nitrojen ürünlerinin oluşturduğu oksidatif strese bağlı azalmış NO seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Bozulmuş endotelial relaksasyon, ODPBH'nın erken evrelerinde dahi ortaya çıkan hipertansiyonun sorumlusudur [118].

Endotel disfonksiyonun vasküler etkileri sadece HT gelişimi ile sınırlı kalmaz, ayrıca organ hasarların başlamasında da tetikleyici bir rol oynar [119].

HT'nin kendisi endotel fonksiyon bozukluğuyla birliktelik gösterir. Hipertansif hastalarda endotel fonksiyon bozukluğunun çok daha fazla olduğunun gösterilmiştir. Bu, ODPBH'nda primer bir defekt olmasına ve/veya HT ile artan bir bozukluk olmasına bağlı olabilir. ODPBH tanılı, böbrek fonksiyonları korunmuş normotansif erken evredeki hasta grubuyla, ileri evredeki hipertansif hasta grubunun sol ventrikül kitle indeksleri ve karotis arter intima kalınlıklarının karşılaştırıldığı bir çalışmada hipertansif hasta grubunda sol ventrikül kitle indeksinin ve karotis intima

kalınlığının daha fazla olduğu gösterilmiştir [120]. Ayrıca, antihipertansif tedavi ile kan basıncı regüle edilen hastalarda endotel disfonksiyon ve OS’de bir azalma olduğu gösterilmiştir [121].

NO biyoyararlanımının azalması ve endotelyal işlev bozukluğu ateroskleroz patofizyolojisinde önemlidir. NO retim ve tkretimdeki dengesizlik, trombosit, lökosit ve sitokinlerin aktive olmasına yol açarak antioksidan, anti-enflamatuar ve antitrombotik özelliklerin azalmasına sebep olur. Bu durum, arteriyel duvarda düz kas hücresi proliferasyonu ve aterosklerotik plak formasyonuna sebep olur [122]. Son yıllarda yapılan, ODPBH’de endotelyal disfonksiyon ve oksidatif stres ile ilişkili çalışmalara yönelik literatür zeti Tablo 4.1’de görülmektedir.



Tablo 4.1. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında endotelial disfonksiyon ve oksidatif stresle ilişkili insan ve hayvan çalışmaları

| Referans | Katılımcı sayısı | ODPBH ; eGFR (ml / dak /1.73m ²) | Yöntem/ biyobelirteç |
|------------------------------|---|---|--|
| Menon ve ark, 2011 [37] | 144 ODPBH 50 SK | 50 eGFR >60 (HT) 52 eGFR: 25-60 (HT) 42 eGFR >60 (NT) | * 8-epi-PGF2α ↑ (SK'ye göre) (P<0.05) * SOD ↓ (SK'ye göre) (P<0.05) ODPBH grupları arasında anlamlı fark görülmedi. (P>0,05) |
| Koçyiğit ve ark, 2013 [123] | 69 ODPBH (ÜA↑) 22 ODPBH (ÜA↓) | Korunmuş | * ADMA ↑, * AAD ↓ (P < 0.001) Hiperürisemik olan grupta oksidatif stres artışı ile uyumlu sonuçlar |
| Raptis ve ark, 2013 [124] | 52 ODPBH 26 SK | 26 eGFR >70 26 eGFR <70 | * ADMA ↑: * 15-F2t-IsoP ↑ * Okside-LDL ↑ SK'ye göre ODPBH gruplarında artmış oksidatif stresle uyumlu sonuçlar. BF bozulmuş ODPBH grubunda daha belirgin artış. (P<0,001) |
| Klawitter ve ark, 2014 [107] | 110 ODPBH 18 SK | Grup A: 61 eGFR>60 Grup B: 49 eGFR: 25-60 | Grup A (SK'ya göre) ADMA ↑ SDMA ↑ Homosistein ↑ SAH ↑ SAM ↓ 8-izoprostan ↑ (artmış TBV ile anlamlı ilişkili) (P < 0.05) |
| Nowak ve ark, 2018 [109] | 61 ODPBH 19 SK | Korunmuş | Karotis-femoral nabız dalga hızı ↑ (P = 0.007) AAD_{BA} ↓ (P=0.08). NF-Kb ↑ (P=0.03) Askorbik asit infüzyonu ile AAD_{BA} ↑ (ancak SK grubunda AAD _{BA} ↓) (P:0,02) |
| Lu ve ark, 2020 [125] | ODPBH'li fare modeli, vahşi tip fare modeli ODPBH'li insan böbrek dokuları | Belirtilmemiş | Biyokimyasal analizlerle birlikte kantitatif bir proteomik yaklaşım kullanarak, artan NRF2 proteininin ODPBH fare böbreklerinde NRF2 antioksidan yolunu baskıladığını göstermiştir. TBV, serum kreatininin. İle ters orantılı eGFR ile doğru orantılı NRF2 ekspresyonu ilişkisi (P <0.05/ P <0.01/P <0.001) |

ODPBH: Otozomal dominant Polikistik Böbrek Hastalığı, **SK:** Sağlıklı kontrol, **eGFR:** Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, **HT:** Hipertansiyon, **8-epi-PGF2 α :** 8-Epi-Prostaglandin F2 Alfa, **SOD:** Süperoksit dismutaz, **ÜA:** Ürik asit, **AAD:** Akım aracılı dilatasyon, **ADMA:** Asimetrik Dimetil Arjinin, **15-F2t-IsoP:** 15-F2t-Isoprostane, **Okside-LDL:** Okside düşük dansiteli lipoprotein, **BF:** Böbrek fonksiyonları, **SDMA:** Simetrik dimetil arginin, **SAH:**S-adenozil histidin, **SAM:** S-adenozil metyoinin, **TBV:** Total böbrek volümü , **AADBA:** Brakial arter akım aracılı dilatasyon, **NF-Kb:**Nükleer faktör kappa B, **NRF2:**Nükleer faktör E2 ilişkili faktör 2

5. TOTAL ANTIÖKSİDAN SEVİYE ve TOTAL OKSİDAN SEVİYE

5.1. Total antioksidan seviye (TAS)

Antioksidan moleküller, reaktif oksijen ve azot türlerini antagonize etmek üzere fizyolojik olarak üretilen moleküllerdir. Büyük oranda dolaşım sisteminde bulunan bu ürünler, kan yoluyla tüm dokulara ulaştırılmaktadır[126].

Dolaşımdaki antioksidan moleküllerin %85 gibi yüksek bir oranını ürik asit, albümin ve askorbik asit türünden antioksidanlar oluşturur. Bilirubin, flavinoidler, β -karoten, α -tokoferol gibi antioksidan özellikte olduğu gösterilen moleküllerle kıyaslandığında bu yüksek oran bu moleküllerin serumdaki düzeylerinin daha fazla olmasıyla ilgilidir [127]. Transferrin ve seruloplazmin benzeri antioksidanlarla birlikte zincir kırıcı özelliği olan antioksidan mekanizmalar da dolaşımda bulunur. Tüm bu antioksidan moleküllerin birbirinin etkilerini artırdığı (sinerjistik etki) gösterilmiştir. Askorbatın glutatyon, alfa tokoferolün de askorbat tarafından tekrar aktifleştirilmesi bu sinerjistik özelliğe örnek olarak verilebilir [128]. Bu sebeple vücut sıvılarında ve diğer biyolojik örneklerde bulunan çok sayıda antioksidan molekülün serumda tek tek ölçülmesinin yerine toplam aktiviteyi bulmanın daha anlamlı sonuçlar sunması ve daha pratik olması nedeniyle araştırmalar bu yönde ilerlemiştir [127, 129]

Toplam antioksidan kapasite (TAC), toplam antioksidan aktivite (TAA), toplam antioksidan güç (TAOP) gibi aynı anlamı karşılayan çeşitli adlandırmalarla toplam antioksidan duru seviye (TAS) ifade edilebilmektedir [129-132] Antioksidan moleküllerin oransal antioksidan aktiviteleri ve açlık serumundaki total antioksidan kapasitesine (TAC) tahmini katkı düzeyleri tablo 5.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 5.1.: Bireysel antioksidanların nispi antioksidan aktiviteleri ve açlık serumu toplam antioksidan kapasitesine (TAC) tahmini katkıları

| ANTIÖKSİDAN KOMPONENT | Göreceli aktivite | Serum konsantrasyonu ($\mu\text{mol/l}$) | Serum toplam antioksidan kapasiteye tahmini katkısı (mmol Trolox equivalent/l) | Serum toplam antioksidan kapasiteye tahmini katkısının yüzdesi (%) |
|-----------------------|-------------------|--|--|--|
| -SH (sülfidril) | 2.20 | 303–525 | 0.91 | 52.9 |
| Ürik asit | 1.85 | 150–470 | 0.57 | 33.1 |
| Vitamin C | 1.35 | 28–85 | 0.08 | 4.7 |
| Total bilirubin | 3.80 | 3–17 | 0.04 | 2.4 |
| Vitamin E | 1.000 | 12–45 | 0.03 | 1.7 |
| Diğerleri | | | 0.09 | 5.2 |
| Total | | | 1.72 | 100 |

Toplam antioksidan seviyeyi ölçmek için radikal oluşturulan ve oluşturulmayan çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Radikal oluşturulmayan yöntemler, ferrik iyonun veya bakır iyonunun antioksidanlar tarafından indirgenmesi temeline dayanmaktadır. Radikal oluşturulan yöntemler ise kalorimetrik olanlar ve kalorimetrik olmayanlar şeklinde iki gruba ayrılır.

Yapılan çalışmalarda; 2,2'-azinobis 3-ethylbenzo-thiazoline-6 sulfonat (ABTS) molekülünün potasyum persülfat, MnO_2 (mangan dioksit), 2,2'azo-bis (ABAP) gibi radikallerle ya da birtakım peroksidazlarla oksitlenmesi ile teste hazır hale getirildiği yöntemler araştırılmıştır. İlk kez Erel tarafından denenen sadece H_2O_2 kullanılarak elde edilen ABTS^+ kationunun, daha uzun ömürlü ve kararlı bir yapıya sahip olduğu gösterilmiştir [129].

5.2. Total Oksidan Seviye (TOS)

Organizmada metabolik süreçlerin fizyolojik bir sonucu olarak reaktif oksijen ve azot türlerinin açığa çıktığından daha önce bahsedilmişti. Oksidatif hasarın temelini oluşturan bu türler enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidatif mekanizmalar yoluyla uzaklaştırılarak zararlı etkileri önlenir veya azaltılır. Oksidatif ortam, aşırı miktarda serbest reaktif oksijen radikalının ya da nitrojen radikallerinin bulunması veya antioksidan kapasitesinde azalma ile meydana gelir. Reaktif oksijen türlerindeki artma ile hücre yapısındaki lipit, protein ve DNA gibi makromoleküllerde hasar oluşmakta ve hastalık bu hasar sonucu ortaya çıkmaktadır. Antioksidanlarda olduğu gibi oksidan türlerin de toplam düzeylerini bilmek birçok hastalığın etiyopatogenezi, progresyonu ve yeni tedavi hedeflerinin ortaya konulması, birbirleriyle ilişkilerinin açıklanması açısından önemli bilgiler sağlayabilir [133].

Dolaşımdaki reaktif oksijen türlerinin düzeyleri ayrı ayrı ölçülüp hesaplanabilmektedir. Reaktif oksidan radikallerinin birbiri üzerindeki sinerjistik etkileri sebebiyle, her bir oksidan türün miktarı ayrı ayrı ölçülüp, ölçüm sonuçlarının toplanmasıyla bulunan düzeyler gerçekteki oksidan durumu yansıtmayabilir. Tek tek oksidan türlerin düzeylerini ölçmek daha zahmetli, maliyetli ve zaman alıcı olduğundan, total ölçümün yapıldığı tek bir testin, pratik olarak daha yararlı olacağı düşünülmüştür [134]. Toplam oksidan seviye (TOS), serum oksidasyon aktivitesi (SOA), total oksidan kapasite (TOC), toplam peroksit (TP), reaktif oksijen metabolitleri (ROM) gibi eş anlamlı isimlerle ifade edilebilir [135-137]. Total oksidan seviyenin total antioksidan seviyeye oranının yüzdesi oksidatif stres indeksini (OSİ) verir [138].

Tablo 5.2. 'de son yıllarda TAS, TOS, OSİ biyobelirteçleri ile yapılan çalışmalardan bazıları gösterilmiştir

Tablo 5.2. Son 10 yılda total oksidan/antioksidan seviye ölçümü yapılan bazı çalışmalar ve bulguları

| Referans | Katılımcılar | Yöntem/ biyobelirteç | Sonuç, yorum: |
|----------------------------------|--|--|--|
| Moroni ve ark, 2010 [139] | 68 LN 52 SK | TAS Homosistein ROS | <ul style="list-style-type: none"> SK'ye göre: TAS↑ (p = 0.05) ROS↑ (p = 0.01), Homosistein↑ (p = 0.01) Aktif LN, İnaktif LN'ye göre: o TAS ↑) (p = 0.01) o Homosisteine, (p = 0.016) ROS ↑(Hem aktif hem de inaktif LN'de) (p = 0.02) |
| Vostálová ve ark, 2012 [140] | 23 RT _x | AOPP TAS TBARS GSH KAT GPX SOD | <ul style="list-style-type: none"> RT_x'den önce→0. RT_x'den sonra→Gün: 1, 7, 30, 90, ve 180. o (TAS, AOPP, TBARS] ↓ (p < 0.05) o GSH ↑ (p < 0.05) o KAT, GPX, SOD ↔ (p > 0.05) Sonuçlar, RT_x sonrası oksidatif streste anlamlı azalma olduğunu gösterdi. |
| Mehmetoğlu ve ark, 2012 [141] | 79 DBY (41 SAPD, 38 HD) 43 SK | TAS TOS İMA KoQ10 | <ul style="list-style-type: none"> SAPD ve HD alanlarda SK'ye göre; o TAS↓; KoQ10/total kolesterol↓ İMA↑ ve TOS ↑ Sonuçlar artmış OS ile uyumlu |
| Tabur ve ark, 2015 [142] | 23 DM (MA) 23 DM (NA) 25 SK | TAS TOS PON-1, Ariesteraz U-II | <ul style="list-style-type: none"> DM_{MA} → U-II↑ DM_{NA} ve SK'ye göre daha yüksek (p = 0,009/ p = 0,0001). DM_{NA} → U-II↑ SK'ye göre yüksek (p = 0.0001). U-II'nin, TAS, ariesteraz ve PON-1 seviyeleri ile negatif korelasyon (r = -0.395, p = 0.001; r = -0.291, p = 0.014; ve r = -0.279, p = 0.018 sırasıyla) ve OSI düzeyleri ile pozitif korelasyon görüldü. (r = 0.312, p = 0.008). |
| Oztas ve ark, 2016 [143] | 60 Gebe preeklampsi 30 şiddetli 30 hafif 30 SK | TAS TOS PON Ariesteraz | <ul style="list-style-type: none"> Şiddetli preeklampsi olan gebe: o TAS ↑ (p = 0.003), TOS↑ (p = 0.007) ve ariesteraz↑ (p = 0.01) TAS ↑, PON ↑ ve ariesteraz ↑; kötü perinatal sonuçlarla körele. |
| Inci ve ark, 2017 [144] | 109 DM; UACR'ye göre 3 grup: NA:28, MA:;29 MakA:50 32 SK | s-Klotho TAS TOS İMA IMAR | <ul style="list-style-type: none"> DNP→ [TOS, TAS , OSI, s-Klotho] ↑; SK'ye göre yüksek. (p <0.001). İMA ve İMAR↔ (p > 0.05) DM'li gruplar arasında; o TOS, OSI, İMA ↔ fark yok. (p > 0.05) o TAS (p <0.001) ve İMAR (p =0.002) |
| Chaudhary ve ark, 2020 [145] | 222 74 HT 128 NT | TAS TOS AAD | <ul style="list-style-type: none"> HT grupta →TOS↑ ve OSI↑ (p > 0.05); TAS↓ ve AAD↓ p < 0.05 |

LN:Lupus nefriti, **SK:** Sağlıklı kontrol, **TAS:** Total antioksidan seviye, **ROS:** Reaktif oksijen ürünleri, **RT_x:** Renal transplantasyonlu, **AOPP:** Gelişmiş oksidasyon protein ürünleri, **TBARS:** Tribarbiturik asit reaktif ürünler, **GSH:** Glutatyon, **SOD:** Superoksid dismutaz, **SDBY:** Son dönem böbrek yetmezliği, **SAPD:** Sürekli ayaktan periton diyalizi, **HD:** Hemodiyaliz, **TOS:** Total oksidan seviye, **İMA:** İskemi modifiye albümin, **KoQ10:** Koenzim Q10, **DM:** Diabetes mellitus, **PON-1:** Paroksonaz, **U-II:** Urotensin-II, **DM_{MA}:** Mikroalbuminürik diabetliler, **DM_{NA}:** Normoalbuminürik diabetliler, **OSI:**Oksidatif stres indeksi, **UACR:**Üriner albümin/kreatinin oranı, **NA:**Normoalbuminüri, **kMA:**Mikroalbuminüri, **MakA:** Makroalbuminüri, **DNP:** Diyabetik nefropati, **IMAR:**İskemi modifiye albümin oranı, **HT:** Hipertansif, **NT:** Normotansif, **AAD:** Akım aracılı dilatasyon

6. AMAÇ, GEREÇ VE YÖNTEMLER

6.1. Amaç

Son yıllarda, ülkemizde ve diğer birçok ülkede yapılan çalışmalarda, akut ve kronik hastalıkların etiyopatogenezinde, vücuttaki oksidan ve antioksidan dengesizliğinin rolü araştırılmıştır. TAS ve TOS'un oksidan/antioksidan dengeyi öngörmeye yapılabilecek antioksidan tedavi seçeneklerinin araştırılmasında, hastalığın progresyonunun takibinde kullanılabilirliği açısından standardize edilmiş biyobelirteçlere ihtiyaç artmaktadır. Çalışmamızda, eGFR düzeyi sağlıklı bireylerle aynı olan ODPBH tanılı hasta grubu ile sağlıklı bireylerde TAS/TOS biyobelirteçleri ölçüldü. Çalışmanın amacı; bu biyobelirteçler aracılığıyla, ODPBH'de oksidatif stres düzeyini ölçmek ve bunun hastalığın henüz kliniğe yansımayan erken dönemlerinde var olup olmadığını değerlendirmektir. Bu, hastalığın progresyonuyla ilgili tahminde bulunmak ve antioksidan tedavi seçeneklerinin hastalık yönetimindeki olası katkılarını öngörmek açısından önemli olabilir. Ayrıca bu biyobelirteçlerin uygulanabilecek antioksidan tedavilere yanıtın izlenmesinde kullanılabilirliğinin araştırılması da amaçlanmaktadır.

6.2. Gereç

Çalışmamız kesitsel bir kohort çalışmasıdır. Ekim 2019 ve Ağustos 2020 tarihleri arasında, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı polikliniğinde gerçekleştirilmiştir. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Etik Kurulu'na yapmış olduğumuz başvuru (71306642-050.01.04 nolu) 18/10/2019 tarihinde onaylanmıştır. Tüm katılımcılar, çalışmanın içeriği hakkında yazılı ve sözlü olarak bilgilendirilip, aydınlatılmış onam formu ile çalışmaya dahil edilmişlerdir.

6.2.1 Çalışma popülasyonu

6.2.1.1 Araştırma kolu : ODPBH tanılı hasta grubu

Çalışmamızdaki araştırma kolu Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde takip edilen ODPBH tanısı Pei ve arkadaşları tarafından tanımlanan kriterlere uygun olarak [146] konan, 29 kadın, 16 erkek olmak üzere toplam 45 hastayla oluşturuldu. Benzer yaş ve eGFR değerlerine sahip 20

kadın ve 25 erkekten oluşan toplam 45 kişilik bir sağlıklı grup kontrol grubu olarak alındı. Ekim 2019 ve Ağustos 2020 tarihleri arasında başvuran, ODPBH tanılı hastalardan oluşan hasta grubu ve sağlıklı grubun eGFR değerleri CDK-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülü ($eGFR = 141 \times \min(\text{Scr} / \kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr} / \kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Y_{aş}} \times 1.018$ [kadınsa] $\times 1.159$ [siyah ırk ise]) ile hesaplandı. Bu formülde; GFR: ml/dakika/1.73 m² [Scr]: serum kreatinin düzeyi, mg/dl, κ : Kadınlarda 0.7, erkeklerde 0.9, α : Kadınlarda -0.329, erkeklerde -0.411, Min: Scr / κ minimum değeri veya 1, Max: Scr / κ maximum değeri veya 1 olarak alınır[147].

6.2.1.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
- 18 yaşından büyük olmak
- Klinik, radyolojik ve/veya genetik kriterlere göre tanı konmuş ODPBH ile takipli; eGFR>60 ml/dk/1,73 m² olan hastalar Hipertansiyon dışında ek hastalığı olmamak (dışlama kriterlerinde belirtilen tüm akut ve kronik patolojilerin olmaması)

6.2.1.1.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmamak
- Gebelik
- Tip I veya II Diabetes Mellitus
- Akut veya kronik karaciğer yetmezliği
- Akut koroner sendromlar
- İleri evre kalp yetmezliği
- Akut veya kronik serebrovasküler patolojiler, periferik damar hastalığı varlığı
- Akut böbrek yetmezliği, dehidratasyon bulgularının olması (hipotansiyon, taşikardi)
- Bilinen tubulointerstisyel veya glomerüler hastalıklar
- Nefrotik sendrom varlığı
- Tek böbrekli olmak
- Kronik veya akut iskemik, inflamatuvar hastalık tanısı olması

- Bağ dokusu hastalıkları, diğer otoimmün nedenli hastalıkların varlığı
- Akut/ kronik enfeksiyon (Son 3 ay içinde lokal veya sistemik enfeksiyon geçirme öyküsü)
- Bilinen aktif malignite
- Yakın zamanlı majör cerrahi geçiren hastalar (Son 3 ay içinde)
- İmmüsupresif ilaç kullananlar
- Antioksidan ilaç veya vitamin kullananlar
- Tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk olması
- Son dönem böbrek yetmezliği olup renal replasman tedavisi altında olan hastalar
- Renal transplantasyonlu olgular
- Alkol ve madde bağımlılığı
- Psikiyatrik hastalıklar nedeniyle takipli olgular

6.2.1.2. Araştırma kolu 2: Kontrol grubu (sağlıklı gönüllüler)

Çalışmanın kontrol grubunu ise aynı tarih aralığında Bezmialem Vakıf üniversitesi iç hastalıkları polikliniğine veya nefroloji polikliniğine başvuran, başka endikasyonlarla çekilen USG görüntülemeye polikistik hastalığın dışlandığı ve laboratuvar testleri ile böbrek hastalığı olmadığı kanıtlanmış, ek hastalığı olmayan 20 kadın ve 25 erkek olmak üzere toplam 45 sağlıklı gönüllü bireyden oluşturuldu.

Sağlıklı Kontrol Grubunun araştırmaya dahil edilme kriterleri

- Kronik hastalığı olmayan sağlıklı 18-65 yaş aralığındaki erişkin gönüllü bireyler

6.3. Yöntem:

Hastalardan detaylı anamnez alınarak kimlik bilgileri, iletişim bilgileri, yaşları ve komorbid hastalıkları kaydedildi. Hipertansiyon varlığı ODPBH'nın kendisiyle ilişkili olabileceği için dışlama kriterleri içine alınmadı Sigara- alkol alışkanlığı, madde kullanımı, kullandığı ilaçlar, bitkisel ilaç kullanımı, operasyon

öyküsü, soygeçmiş özellikleri sorgulandı. Sigara içme alışkanlığı olanlara örnek verdikleri sabah sigara içmemeleri söylendi. Halen sigara alışkanlığı olan veya daha önceden olup bir süredir kullanmayan olgular tüm gruplar için çalışmaya dahil edildi. Hastaların ODPBH tanısı aldıkları yaş ve aile öyküleri kaydedildi.

Tüm hastaların fizik muayeneleri yapıldı. Antropometrik ölçümler ayakkabısız ve hafif giysilerle tamamlandı Kilo için taşınabilir baskül, boy için mezura tercih edildi. Vücut kitle indeksi hastanın kilosu (kilogram, kg) boyunun (metre, m) karesine bölünerek (kg/m^2) hesaplandı.

Tüm katılımcıların arteriyel kan basıncı ölçümleri, poliklinik başvurusu sırasında yarım saat dinlendirildikten sonra, oturur konumda ve ayakları yere basar durumdayken her iki koldan ölçülerek yüksek olan taraftaki ölçüm kaydedildi.

Biyokimyasal analizler

Katılımcılardan 8-10 saatlik açlık sonrası sabah venöz kan örneği alındı ve örnekler aynı gün, bekletilmeden laboratuara gönderilerek hemogram, hs-CRP, ve aşağıda belirtilen biyokimyasal analizler yapıldı. Alınan venöz kan örneğinden, 5 cc örnek jelsiz tüpe konarak ayrıldı. Ayrılan bu örnekler plazma ve serumu birbirinden ayırmak için 10 dakika boyunca 4000 rpm'de santrifüj edildi. Serum örnekleri analiz zamanına kadar TAS ve TOS değerlerinin özgün, tam otomatik ve kalorimetrik bir ölçüm yöntemi olan Erel yöntemi ile ölçülmek üzere -80°C 'de depolanarak muhafaza edildi. Katılımcıların sabah ilk orta akım idrarından protein ve kreatinin düzeyi ve, tam idrar tetkiki planlanarak spot idrar örneği alındı. Biyokimyasal analizler Abbott Diagnostik Architect c16000 Klinik Biyokimya Analizörü ile gerçekleştirildi.

- ❖ Spot İdrar Protein \div Spot İdrar Kreatinin (mg/mg) formülüyle hesaplandı.
- ❖ eGFR (tahmini glomerüler filtrasyon hızı) CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülü ($\text{eGFR} = 141 \times \min(\text{Scr} / \kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{Scr} / \kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Yaş}} \times 1.018$ [kadınsa] $\times 1.159$ [siyah ırk ise]) hesaplanarak tespit edildi.

Tüm katılımcıların muayeneleri tamamlandıktan ve venöz kan örnekleri alınıp laboratuarda analiz edildikten sonra; çalışmanın başından itibaren -80 derecede muhafaza edilen serum örnekleri aynı anda çözüldü. Abbott Diagnostik Architect

c8000 Klinik Biyokimya Analizörü ile ABTS- Kolorimetrik – Fotometrik Erel yöntemi ile serumda TAS ve TOS ölçüldü.

Tablo 6: Hemogram, biyokimyasal testler, hormon testleri, TAS, TOS belirteçlerinin analiz yöntemleri ve kullanılan cihazlar

| | |
|------------------------------------|---|
| Hemogram | Abbott Diagnostik CELL-DYN Ruby Hematoloji Analizörü ile MAPSS (Multi Angle Polarized Scatter Separation) - Lazer Optik yöntemi |
| Glukoz | Heksokinaz/G-6-PDH - Kolorimetrik – Fotometrik yöntem |
| Üre | Üreaz - Kinetik – Fotometrik yöntem |
| Kreatinin | Alkaline pikrat - Kinetik – Fotometrik yöntem |
| Albumin | BCG (Brom Cresol Green) - Kolorimetrik – Fotometrik yöntem |
| Kalsiyum | Arsenazo III - Kolorimetrik – Fotometrik yöntem |
| Fosfor | Fosfomolibdat – Fotometrik Yöntem |
| Magnezyum | Enzimatik – Fotometrik Yöntem |
| Sodyum, Potasyum | İyon Seçici Elektrot ISE / İndirekt_(Seyreltilmiş) – Potentiometrik Yöntem |
| Ürik asit | Ürikaz - Kolorimetrik – Fotometrik Yöntem |
| Spot idrarda protein | Benzetonyum Klorür / Turbidimetrik yöntem |
| Spot idrarda kreatinin | Alkaline pikrat - Kinetik – Fotometrik Yöntem |
| Parathormon (PTH) ve Ferritin | Abbott Diagnostik i2000SR İmmunoassay Analizörü ile, CMIA (Kemilüminesan Mikropartikül İmmuno Assay) yöntemi |
| C reaktif protein (CRP) | Abbott Diagnostik Architect c4000 Klinik Biyokimya Analizörü ile İmmunoturbidimetrik yöntem kullanılarak |
| Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) | YHLO Biotech Vision-C ESR Analizörü ile Westergren metodu |
| TAS | Abbott Diagnostik Architect c8000 Klinik Biyokimya Analizörü ile ABTS- Kolorimetrik – Fotometrik Erel yöntemi ile serumda |
| TOS | Abbott Diagnostik Architect c8000 Klinik Biyokimya Analizörü ile |

TAS: Total Antioksidan Seviye, **TOS:** Total oksidan Seviye, **ABTS:** 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit), **G-6-PDH:** Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz

Serum Total Antioksidan Seviye (TAS) ölçümü

2,2'-azino-bis (3 etilbenz-thiazoline-6-sulfonik asid) (ABTS) radikal kationunun oluşturduğu karakteristik renginin ortama ilave edilen numunedeki antioksidan ile açılması esasına dayanan otomatik ölçüm metodu ile belirlendi. Bu analiz, serumdaki antioksidanların, ABTS'nin metmyoglobin (bir peroksidaz) tarafından oksidasyonundan ABTS⁺ oluşumunu inhibe etme kabiliyetine bağlıdır. Meydana gelen oksidasyon reaksiyonlarının miktarına göre renk oluşumu artmaktadır. Numunedeki antioksidanlar oksidasyonu ve dolayısıyla renk oluşumunu azaltmaktadır. Antioksidan kapasite E vitamini analogu olan Trolox (6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametilkroman-2-karboksilik asit) ile kalibrasyon yapılan spektrofotometre cihazında 444 nm'de okuma yapılarak tespit edilir. 5 mmol/L trolox çözeltisi örneklerde antioksidan seviyelerinin hesaplanması için standart olarak kullanılmıştır. Sonuçlar mmol Trolox eşdeğeri/L olarak verilmiştir. Algılama sınırı 0.04 mmol trolox eşdeğeri/L'dir. Referans aralığı 1.49 - 1.97 mmol trolox eşdeğeri/L'dir.

Serum Total Oksidan Seviye (TOS) ölçümü

Abbott Diagnostik Architect c8000 Klinik Biyokimya Analizörü ile ölçülmüştür. Spektrofotometrik olarak değerlendirilen renk yoğunluğu, örnekteki toplam oksidan molekül sayısı ile ilişkilidir.

Örnekteki oksidatif türler ferrous ion-odanisidine kompleksini ferrik iyonu okside eder. Ferrik iyonu asidik ortamda ksilenol oranj ile renkli kompleks oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülen rengin yoğunluğu örnekte bulunan oksidan moleküllerin total miktarı ile ilişkilidir. Total oksidan kapasiteyi gösteren bu renklenme H₂O₂ ile kalibrasyon yapılan spektrofotometre cihazında 560 nm ve 800 nm'de okuma yaparak tespit edilir. Sonuçlar litrede mikromolar H₂O₂ eşdeğeri (µmol H₂O₂ equiv. /L) olarak verilmiştir. Tespit sınırı 1.13 µmol H₂O₂ eşdeğeri/L'dir.

Oksidatif Stres İndeksi (OSI); $OSI = [(TOS, \mu\text{molH}_2\text{O}_2\text{equiv./L}) / (TAS, \mu\text{mol trolox equiv./L}) \times 100]$ formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

Hem hasta grupları hem de kontrol grupları için anamnez, fizik muayene, rutin labaratuvar tetkikleri ve TAS-TOS biyobelirteçlerinin değerlendirilmesi aynı usul, sistem ve tekniklerle gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel analiz

Daha önceki çalışmalar referans alınarak ortalamalar sırasıyla 244.9 ve 191.1 standart sapmalar 83.6 ve 56.5 olarak alındığında %95 güven düzeyinde ve 0.05 anlamlılık seviyesinde %80 güç elde etmek için örneklem büyüklüğü $n_1=n_2=30$ $n=60$ olarak hesaplanmıştır.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 20.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare bağımsızlık testi kullanıldı. Niceliksel verilerin kategorik verilerle karşılaştırılmasında, veriler normal dağılmadığından (Normal dağılım; Histogram eğrisi, varyasyon katsayısı, çarpıklık (skewness) ve basıklık (kurtosis), Kolmogorow-Smirnov ve Shapiro -Wilk testleri) kullanılarak değerlendirme yapıldı. Parametrelerin iki gruplu durumlarda gruplar arası karşılaştırmalarında non-parametrik testler (Mann Whitney U testi) kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Sonuçlar tablolastırılarak bulgular bölümünde yorumlandı.

7. BULGULAR

Çalışmaya ODPBH tanısı ile izlenip böbrek fonksiyonları korunmuş 45 hasta ile 45 sağlıklı kontrol dâhil edildi. İki grup arasında yaş, cinsiyet, eGFR değeri, VKİ ve sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Grupların demografik verileri tablo 7.1’de ve oksidatif stres ile ilgili verileri tablo 7.2’de özetlenmiştir.

| Tablo 7. 1. ODPBH ve Sağlıklı Kontrol grubunun genel özellikleri | | | | | |
|--|--|-----------------------------------|---------------------------------------|---|------------------------|
| | ODPBH, N:45 | | SAĞLIKLI KONTROL, N:45 | | |
| | Ort ± SS veya ort.(%) | Median (min/max) | Ort ± SS Veya ort./% | Median (min/max) veya ort /% değer | <u>P değeri</u> |
| Yaş (yıl) | 39,9 ± 11,0 | 38 (19 /65) | 40,2 ± 11,3 | 41 (20/59) | <u>0.984*</u> |
| Cinsiyet | E:16 /%35,6 K=29 (%64,4) | | E:25 /%55,6 K=20/ %44,4 | | <u>0.057**</u> |
| Sigara | Var:19(%42,2) Yok: 26(%57,8) | | 15 (%33,3) 30 (%66,7) | | <u>0,384**</u> |
| VKİ (kg/m²) | 27 ± 3,85 | 26,5 (20/39) | 25,8± 3,87 | 25,5 (19/35) | <u>0,154*</u> |
| SKB (mmHg) | 130,8 ± 17,3 | 130 110/180) | 111,7 ± 10,1 | 110 (90/130) | <u>0.001*</u> |
| DKB (mmHg) | 80,6 ± 12,8 | 80 (60/110) | 72,1 ± 8,4 | 70 (60/95) | <u>0.001*</u> |
| <u>ODPBH:</u> Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, <u>SS:</u> Standart sapma, <u>E:</u> Erkek, <u>K:</u> Kadın, <u>VKİ:</u> Vücut kitle indeksi, <u>SKB:</u> Sistolik kan basıncı, <u>DKB:</u> Diastolik kan basıncı P<0.05:anlamlı * <i>Mann-Whitney U Test ile</i> ** <i>Pearson Ki-kare testi ile</i> | | | | | |

Tablo 7.1’de kategorik veriler için yüzde (%) değer verilmiştir. Niceliksel veriler için hem ortalama + SS (standart sapma) hem de median minimum ile maksimum değerler verilmiştir.

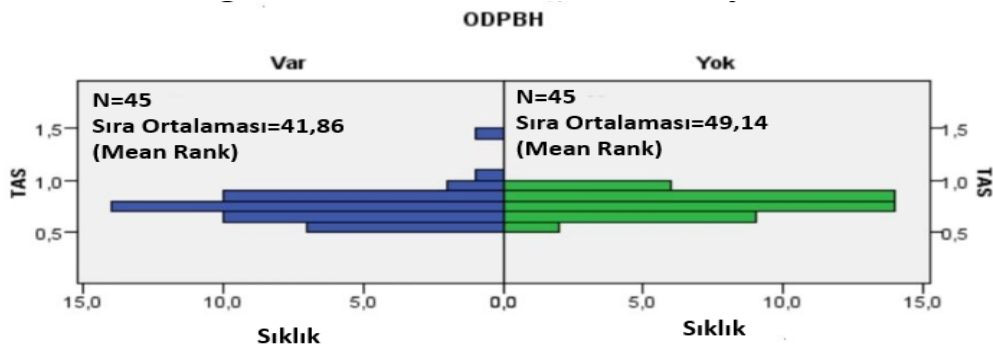
Tablo 7.2. ODPBH ve Sağlıklı kontrol grubunda oksidatif stres ile ilgili veriler

| | ODPBH, N:45 | | SAĞLIKLI KONTROL, N:45 | | P değeri |
|--------------------------------------|--|---------------------|---------------------------------------|--|---------------------------|
| | Ort ± SS veya ort.(%) | Median (min/max) | Ort ± SS Veya ort./% | Median (min/ max) / ort /% değer | |
| TAS (µmol trolox equiv./L) | 0,751 ± 0,155 | 0,75 (0,5/1,5) | 0,768 ± 0,103 | 0,79 (0,6/1,0) | <u>0,185*</u> |
| TOS (µmolH2O2equiv./L) | 31,4 ± 34,5 | 18 (0,7/177,6) | 21,7 ± 19,5 | 18,6 (0,1/75,5) | <u>0,197*</u> |
| OSI ([TOS/TAS]*100) | 4,2 ± 4,28 | 2,38 (0,1 /20,7) | 2,78 ± 2,45 | 2,2 (0,1/9,6) | <u>0,109*</u> |

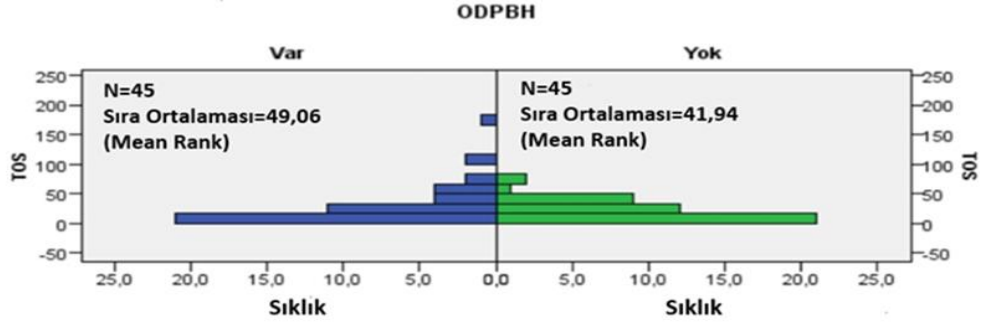
ODPBH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, **Ort.:** Ortalama **SS:** Standart sapma,
TAS: Total antioksidan seviye, **TOS:** Total oksidan seviye, **OSİ:** Oksidatif stres indeksi
p<0.05: anlamlı

Tablo 7.2.'de gösterildiği gibi; TOS, OSİ düzeyleri ODPBH grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmadı. TAS düzeyi ise ODPBH'li olgularda daha düşük bulunmakla beraber istatistiksel anlamlılık saptanmadı. (sırasıyla p=0,185, p=0,197, p=0,109).

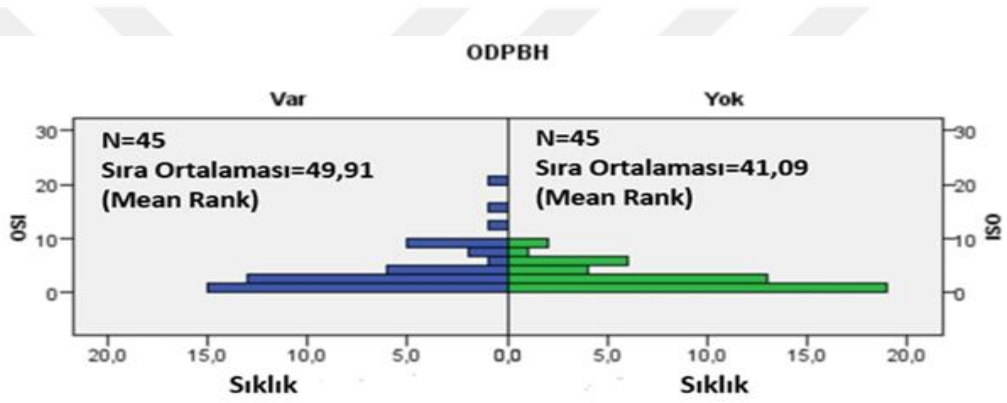
ODPBH grubu ve sağlıklı kontrol grubunun oksidatif stres belirteçleri ve istatistiksel olarak anlamlı çıkan parametreler ile ilgili karşılaştırılması şekiller ile (Şekil 7.1.'de TAS, şekil 7.2.'de TOS, şekil 7.3.'te OSİ düzeyleri) gösterilmiştir.



Şekil 7.1. Bağımsız- Örneklem, Mann Whitney U Testi ile ODPBH olan ve olmayan (sağlıklı kontrol) grupların TAS değişkeni açısından karşılaştırılması. (Toplam katılımcı N=90) **TAS:** Total antioksidan seviye, **ODPBH:** Otozomal Dominant Polikistik böbrek hastalığı

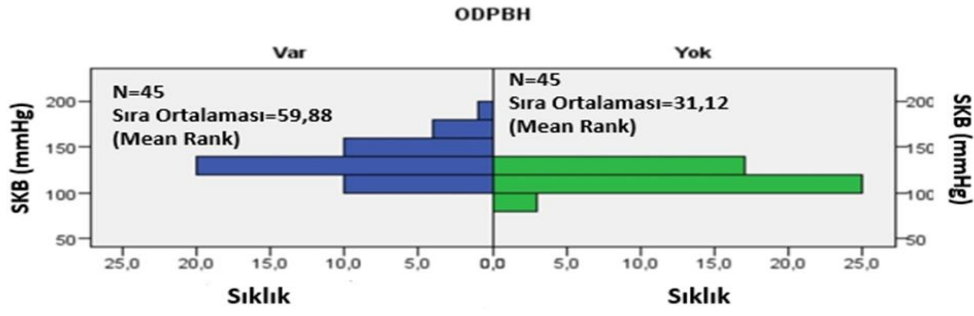


Şekil 7.2. Bağımsız- Örneklem, Mann Whitney U Testi ile ODPBH olan ve olmayan (sağlıklı kontrol) grupların TOS değişkeni açısından karşılaştırılması. (Toplam katılımcı N=90) **TOS:** Total oksidan seviye, **ODPBH:** Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı



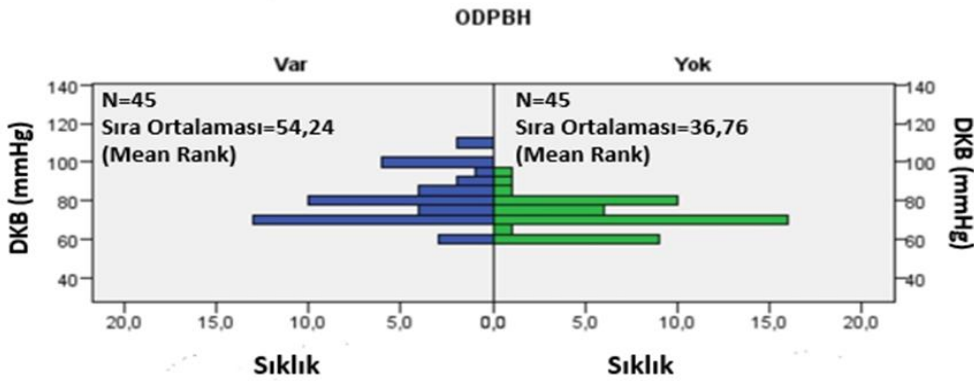
Şekil 7.3. Bağımsız- Örneklem, Mann Whitney U Testi ile ODPBH olan ve olmayan (sağlıklı kontrol) grupların OSI değişkeni açısından karşılaştırılması. (Toplam katılımcı N=90) **OSİ:** Oksidatif stres indeksi, **ODPBH:** Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı

ODPBH grubunda beklenen şekilde sistolik ve diastolik kan basıncı, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,001$). Şekil 7.4. ve şekil 7.5'te sırasıyla sistolik ve diastolik kan basıncı düzeylerinin iki grup için karşılaştırılması gösterilmiştir.



Şekil 7.4.: Bağımsız- Örneklem, Mann Whitney U Testi ile ODPBH olan ve olmayan (sağlıklı kontrol) grupların SKB değişkeni açısından karşılaştırılması. (Toplam katılımcı N=90)

SKB: Sistolik kan basıncı **ODPBH:** Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı



Şekil 7.5. Bağımsız- Örneklem, Mann Whitney U Testi ile ODPBH olan ve olmayan (sağlıklı kontrol) grupların DKB değişkeni açısından karşılaştırılması. (Toplam katılımcı N=90) **DKB:** Sistolik kan basıncı **ODPBH:** Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı

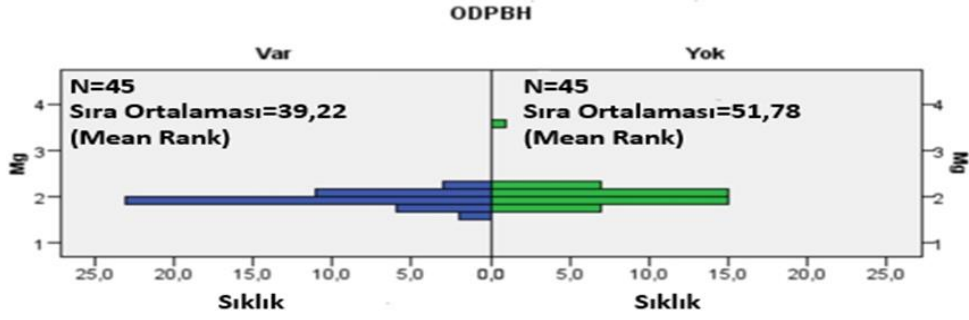
Her iki grup arasında oksidatif stres belirteçlerinden TAS değerleri niceliksel olarak birbirine oldukça yakın değerlerdeydi, TOS ve OSI açısından ise ODPBH hastalarında sağlıklı gönüllülere göre daha yüksek niceliksel değerler olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ODPBH grubunda beklendiği gibi sistolik ve diastolik kan basıncı anlamlı olarak daha yüksekti. Her iki grubun kan örneği alındığı tarihteki biyokimyasal kan değerleri açısından karşılaştırmalı verileri tablo 7.3'de verilmiştir.

Tablo 7.3 Her iki grubun oksidatif stres belirteçleri için kan alındığı zamanki biyokimyasal parametreleri

| | ODPBH | Sağlıklı kontrol | |
|--------------------------|------------------|-------------------------|-----------------|
| | Ort. ± SS | Ort. ± SS | p değeri |
| Lökosit (/uL) | 7394 ± 2258 | 6649± 1710 | 0,053 |
| Hb (g/dL) | 13,6±1,97 | 14,14 + <u>1,30</u> | 0,248 |
| Glukoz (mg/dL) | 93,69 ± 19,31 | 93,87 + <u>8,34</u> | 0,180 |
| Üre (mg/dL) | 30,38 ± 9,53 | 28,07 + <u>6,32</u> | 0,219 |
| Kreatinin (mg/dL) | 1,04 ± 1,38 | 0,829 + <u>,1441</u> | 0,731 |
| eGFR (ml/dk) | 98,24 ± 16,61 | 101,16 + <u>10,59</u> | 0,431 |
| Albümin (gr/dL) | 4,54 ± 2408 | 4,47 + <u>,3211</u> | 0,100 |
| Kalsiyum (mg/dL) | 9,64 ± 3526 | 9,61 + <u>,4266</u> | 0,703 |
| Fosfor (mg/dL) | 3,27 ± 6020 | 3,30 + <u>,5462</u> | 0,683 |
| Magnezyum (mg/dL) | 1,93 ± 1542 | 2,04 + <u>,2745</u> | 0,023 |
| Sodyum (mmol/L) | 139,67 ± 1,67 | 139,51 + <u>1,41</u> | 0,546 |
| Potasyum (mmol/L) | 4,35 ± 3403 | 4,26 + <u>,2701</u> | 0,104 |
| Ürik asit (mg/dL) | 5,11 ± 1,43 | 4,87 + <u>1,13</u> | 0,422 |
| PTH (pg/mL) | 57,51 ± 27,26 | 45,15 + <u>19,29</u> | 0,018 |
| Ferritin (ng/mL) | 54,23 ± 53,46 | 69,25 + <u>54,93</u> | 0,052 |
| ESR (mm/sa) | 12,60 ± 11,43 | 7,16 + <u>4,24</u> | 0,025 |
| CRP (mg/L) | 3,83 ± 10,45 | 1,67 + <u>5,19</u> | 0,633 |

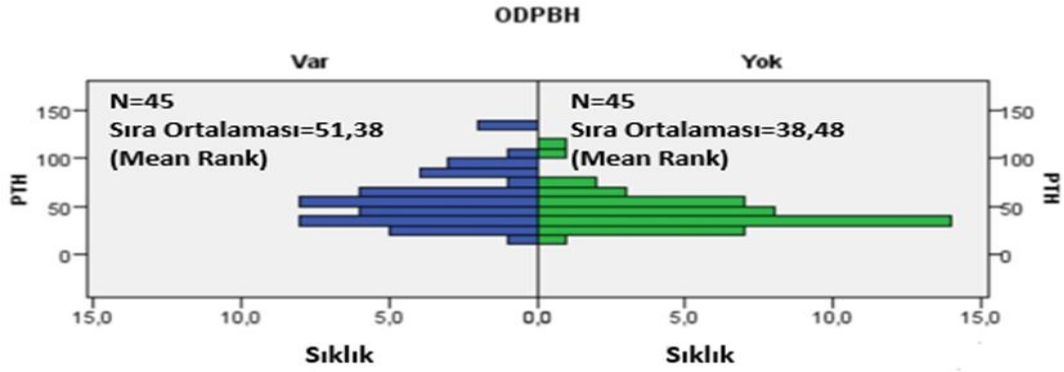
TAS: Total antioksidan seviye, **TOS:** Total oksidan seviye, **OSİ:** Oksidatif stres indeksi, **VKİ:** Vücut kitle indeksi, **TBV:** Toplam böbrek hacmi, **SKB:** Sistolik kan basıncı, **DKB:** Diastolik kan basıncı, **Hb:** Hemogloblin, **e GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı, **PTH:** Parathormon, **ESR:** Eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **P<0,05: anlamlı**

Tablo 7. 3.'te görüldüğü gibi iki grup arasında sadece serum magnezyum düzeyi, eritrosit sedimantasyon hızı ve parathormon açısından anlamlı fark vardı. (p<0,05).



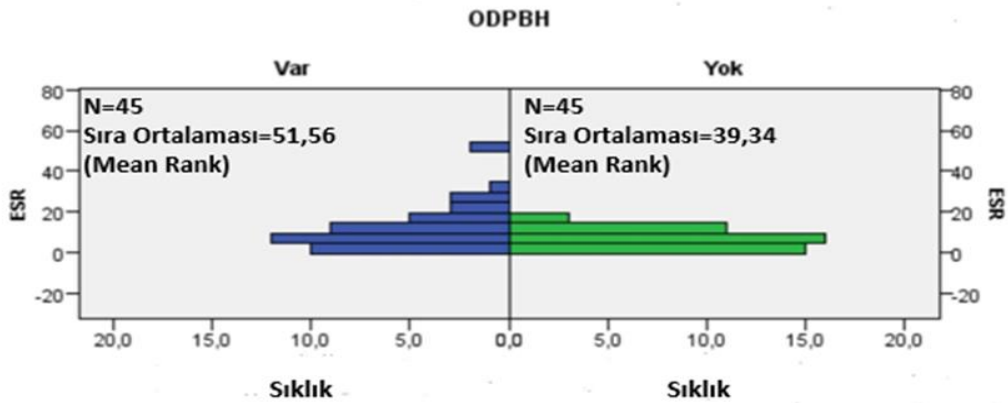
Şekil 7.6. Bağımsız- Örneklem, Mann Whitney U Testi ile ODPBH olan ve olmayan (sağlıklı kontrol) grupların Mg değişkeni açısından karşılaştırılması. (Toplam katılımcı N=90)

Mg: Magnezyum **ODPBH:** Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı



Şekil 7.7. Bağımsız- Örneklem, Mann Whitney U Testi ile ODPBH olan ve olmayan (sağlıklı kontrol) grupların PTH değişkeni açısından karşılaştırılması. (Toplam katılımcı N=90)

PTH: Parathormon, **ODPBH:** Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı



Şekil 7.8.: Bağımsız- Örneklem, Mann Whitney U Testi ile ODPBH olan ve olmayan (sağlıklı kontrol) grupların ESR değişkeni açısından karşılaştırılması. (Toplam katılımcı N=90) **ESR:** Eritrosit Sedimentasyon hızı **ODPBH:** Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı

Sağlıklı gönüllü grubunda HT dâhil olmak üzere herhangi bir sağlık sorunu veya ilaç kullanımı yoktu. Bu nedenle ODPBH grubuna özgü polikistik böbrek hastalığı, ek hastalıklar ve ilaçlar ile ilgili veriler istatistiksel analizleri birlikte tablo 7.4 ve tablo 7.5'te gösterildi. Ek hastalıklar ve kullanılan ilaçların oksidatif strese ek etkisi olabileceği için hastalık olan ile olmayan ve ilaç kullanıp kullanmayanlar arasında da nonparametrik yöntemle istatistiksel analiz yapıldı ve tabloda görüldüğü gibi herhangi bir fark saptanmadı. Çok az olan durumlar (beyinde anevrizma, aspirin, statin kullanımı vb) için ise istatistiksel analiz yapılmadı.

Tablo 7. 4. ODPBH grubuna ait hastalıkla ilişkili veriler, eşlik eden hastalıklar ve bunların Oksidatif stres belirteçleri ile ilişkisi

| | Ort(%), Ort. ± SS | Ort. ± SS p (TAS) | Ort. ± SS p (TOS) | Ort. ± SS p (OSİ) |
|--------------------------------|-------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| ODPBH tanı yaşı (Yıl) | 31,2 ±10,1 | | | |
| ODPBH süresi (ay) | 105,6±74,2 | | | |
| Total böbrek hacmi (ml) | 868,6 ±560,3 | | | |
| Karaciğerde kist | | P=0,199 | P=0,474 | P=0,785 |
| Var | 22 (%48,9) | 0,74± 0,19 | 29,6 ± 28,6 | 4,1 ±3,6 |
| Yok | 23 (%51,1) | 0,76 ± 0,12 | 33,2 ± 39,9 | 4,3 ±4,9 |
| Hipertansiyon | | P= 0,404 | P= 0,447 | P= 0,352 |
| Var | 31 (%68,9) | 0,77 ± 0,16 | 28,7 ± 26,6 | 3,82 ± 3,4 |
| Yok | 14 (%31,1) | 0,71± 0,12 | 37,3 ± 48,4 | 5,05 ± 5,83 |
| Beyinde anevrizma | 2 (%4,4) | | | |
| | 43 (%95,6) | | | |
| Nefrolityazis | | P=0,693 | P=0,954 | P= 0,963 |
| Var | 18 (%40) | 0,76 ±0,2 | 29,4 ± 27,2 | 4,01 ± 3,5 |
| Yok | 27 (%60) | 0,74 ±0,12 | 32,7 ±18,8 | 4,3 ±4,8 |

ODPBH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, **Ort. :**Ortalama **SS:** Standart sapma, **TAS:** Total antioksidan seviye, **TOS:** Total oksidan seviye, **OSİ:** Oksidatif stres indeksi, p<0,05 anlamlı

Tablo 7.4.'te gösterildiği gibi, ODPBH olgularının %49'unda karaciğer kisti saptandı. Karaciğer kistine göre oksidatif stres belirteçlerinde istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p>0,05). Olguların %69'unda HT öyküsü vardı. HT'u olan ve olmayan

hastalarda oksidatif stres belirteçlerinde anlamlı farklılık görülmedi. Hastalığın böbrek dışı bulgularından olan beyin anevrizması hastaların çok az bir kısmında tespit edildiğinden oksidatif stres belirteçleriyle ilişkisi değerlendirilmedi. Hastaların %40'ında böbrek taşı görülürken %60'ında görülmedi. Nefrolitiazis olan ve olmayan hastalarda oksidatif stres belirteçlerinde anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). Tablo 7.5'te gösterildiği gibi, hastaların %47'sinde RAASi kullanım öyküsü vardı. RAASi kullanımının oksidatif stres belirteçleriyle ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı sonuç elde edilmedi ($p>0,05$). Diğer ilaçlar için de anlamlı sonuç elde edilmedi.

Tablo 7. 5. ODPBH olgularının kullandıkları ilaçlar ve bunların oksidatif stres belirteçleri ile ilişkisi

| | Ort(%), Ort. ± SS | Ort. ± SS p (TAS) | Ort. ± SS p (TOS) | Ort. ± SS p (OSI) |
|--------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| ACEi kullanan | 13 (%28,9) | | | |
| ARB kullanan | 8 (%17,8) | | | |
| RAASi Kullanan | | P=0,172 | P=0,260 | P=0,158 |
| Var | 21 (%46,7) | 0,79 ± 0,18 | 28,3 ± 29,3 | 3,6 ± 3,7 |
| Yok | 24 (%53,3) | 0,71 ± 0,11 | 34,1 ± 38,9 | 4,6 ± 4,7 |
| Tiyazit kullanan | 3 (%6,7) | | | |
| İndapamid kullanan | 2 (%4,4) | | | |
| KKB kullanan | | P=0,86 | P=0,140 | P=0,112 |
| Var | 12 (%26,7) | 0,78 ± 0,11 | 26,6 ± 32,2 | 3,4 ± 3,9 |
| Yok | 33 (%73,3) | 0,74 ± 0,16 | 33,1 ± 35,6 | 4,5 ± 4,4 |
| BB kullanan | 3 (%6,7) | | | |
| AlfaB kullanan | 2 (%4,4) | | | |
| ASA kullanan | 1 (%1,1) | | | |
| Statin kullanan | 1 (%2,2) | | | |
| Mikrohematüri olan | | P=0,221 | P=0,280 | P=0,425 |
| Var | 9 (%20) | 0,69 ± 0,09 | 22,9 ± 22,4 | 3,2 ± 2,8 |
| Yok | 36 (%80) | 0,76 ± 0,16 | 33,5 ± 36,8 | 4,4 ± 4,5 |
| Proteinüri>1 gr olan | 2 (%4,4) | | | |

ODPBH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, **Ort.:** Ortalama **SS:** Standart sapma, **TAS:** Total antioksidan seviye, **TOS:** Total oksidan seviye, **OSİ:** Oksidatif stres indeksi, ACEi: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü **ARB:** Anjiyotensin Reseptör Bloker **RAASi:** Renin anjiyotensin aldosteron sistemi inhibitörü **KKB:** Kalsiyum kanal bloker, **BB:** Beta Bloker, **AlfaB:** Alfa bloker, **ASA:** Asetil salisilik asit, $p<0,05$: anlamlı

Tablo 7. 6 ODPBH grubunda oksidatif stres belirteçleriyle diğer parametrelerin korelasyon analizi

| | TAS | TOS | OSİ |
|------------------|---------------------------|-------------------|--------------------------|
| Yaş | r= 0,20 / p=0,182 | r=-0,36 / p=0,814 | r=-0,69 / p=0,653 |
| VKİ | r= 0,06 / p=0,672 | r=0,17 / p=0,257 | r=0,13 / p=0,389 |
| TBV | r= -0,32 / p=0,837 | r=0,65 / p=0,671 | r=0,44 / p=0,774 |
| SKB | r= -0,03 / p=0,851 | r=-0,16 / p=0,285 | r=-0,16 / p=0,290 |
| DKB | r= -0,09 / p=0,553 | r=-0,28 / p=0,061 | r=-0,27 / p=0,068 |
| Lökosit | r= 0,01 / p=0,950 | r=-0,04 / p=0,781 | r=-0,05 / p=0,739 |
| Hb | r= 0,52 / p=0,001 | r=-0,14 / p=0,374 | r=-0,19 / p=0,199 |
| Glukoz | r= 0,19 / p=0,210 | r=0,06 / p=0,678 | r=0,02 / p=0,886 |
| Üre | r= 0,25 / p=0,098 | r=-0,28 / p=0,065 | r=-0,32 / p=0,034 |
| Kreatinin | r= 0,49 / p=0,001 | r=-0,90 / p=0,558 | r=-0,15 / p=0,316 |
| eGFR | r= -0,30 / p=0,042 | r=0,20 / p=0,179 | r=0,26 / p=0,090 |
| Albümin | r= 0,03 / p=0,829 | r=0,23 / p=0,132 | r=0,26 / p=0,085 |
| Kalsiyum | r= 0,25 / p=0,097 | r=-0,10 / p=0,495 | r=0,10 / p=0,505 |
| Fosfor | r= 0,01 / p=0,930 | r=0,22 / p=0,153 | r=0,21 / p=0,165 |
| Magnezyum | r= 0,13 / p=0,383 | r=-0,18 / p=0,232 | r=-0,21 / p=0,177 |
| Sodyum | r= 0,15 / p=0,343 | r=-0,14 / p=0,370 | r=-0,17 / p=0,257 |
| Potasyum | r= 0,14 / p=0,457 | r=-0,15 / p=0,312 | r=-0,14 / p=0,346 |
| Ürik asit | r= 0,76 / p=0,0001 | r=-0,18 / p=0,237 | r=-0,30 / p=0,046 |
| PTH | r= 0,09 / p=0,567 | r=-0,03 / p=0,982 | r=-0,19 / p=0,904 |
| Ferritin | r= 0,48 / p=0,001 | r=-0,22 / p=0,154 | r=-0,29 / p=0,059 |
| ESR | r= -0,64 / p=0,667 | r=0,19 / p=0,900 | r=0,02 / p=0,991 |
| CRP | r= 0,19 / p=0,210 | r=0,06 / p=0,679 | r=-0,06 / p=0,968 |

TAS: Total antioksidan seviye, **TOS:** Total oksidan seviye, **OSİ:** Oksidatif stres indeksi, **VKİ:** Vücut kitle indeksi, **TBV:** Toplam böbrek hacmi, **SKB:** Sistolik kan basıncı, **DKB:** Diastolik kan basıncı, **Hb:** Hemogloblin, **e GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı, **PTH:** Parathormon, **ESR:** Eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **r:** korelasyon katsayısı , **p:** anlamlılık ($p < 0,05$ ise anlamlı)

Tablo 7.7. Sağlıklı grupta oksidatif stres belirteçleriyle diğer parametlerin korelasyon analizi

| | TAS | TOS | OSİ |
|------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------|
| Yaş | r=0,363 / p=0,014 | r=-0,292 / p= 0,051 | r=0,281 / r=0,062 |
| VKİ | r=0,420 / p=0,004 | r=0,323 / p=0,031 | r=0,267 / p=0,077 |
| SKB | r=0,523 / p=0,000 | r=0,048 / p=0,756 | r=-0,002 / p=0,992 |
| DKB | r=0,304 / p=0,042 | r=-0,152 / p=0,318 | r=-0,176 / p=0,247 |
| Lökosit | r=0,182 / p=0,232 | r=-0,251 / p=0,096 | r=-0,230 / p=0,129 |
| Hb | r=0,514 p=0,000 | r=0,005 / p=0,974 | r=-0,056 / p=0,714 |
| Glukoz | r=0,199 / p=0,190 | r=0,152 / p=0,318 | r= 0,148 / p=0,334 |
| Üre | r=0,235 / p=0,121 | r=-0,014 / p=0,925 | r=-0,076 / p=0,619 |
| Kreatinin | r=0,443 / p=0,002 | r=-0,081 / p=0,598 | r=-0,145 / p=0,341 |
| eGFR | r=-0,372 / p=0,012 | r=0,272 / p=0,070 | r=-0,232 / p=0,125 |
| Albümin | r=0,142 / p=0,354 | r=-0,196 / p=0,197 | r=-0,245 / p=0,105 |
| Kalsiyum | r=0,146 / p=0,338 | r=0,087 / p=0,568 | r=0,051 / p=0,742 |
| Fosfor | r=-0,281 / p=0,061 | r=-0,167 / p=0,273 | r=-0,154 / p=0,314 |
| Magnezyum | r=0,094 / p=0,540 | r=0,162 / p=0,289 | r=-0,168 / p=0,269 |
| Sodyum | r=0,045 / p=0,769 | r=-0,033 / p=0,828 | r=-0,036 / p=0,816 |
| Potasyum | r=0,048 / p=0,754 | r=-0,229 / p=0,130 | r=-0,228 / p=0,132 |
| Ürik asit | r= 0,614 / p=0,000 | r=0,201 / p=0,186 | r=0,108 / p=0,479 |
| PTH | r=0,030 / p=0,847 | r=0,100 / p=0,519 | r=0,122 / p=0,429 |
| Ferritin | r=0,392 / p=0,008 | r=-0,055 / p=0,721 | r=-0,003 / p=0,985 |
| ESR | r=-0,185 / p=0,223 | r=-0,171 / p=0,261 | r=0,137 / p=0,370 |
| CRP | r=-0,295 / p=0,049 | r=0,415 / p=0,005 | r=0,441 / p=0,002 |

TAS: Total antioksidan seviye, **TOS:** Total oksidan seviye, **OSİ:** Oksidatif stres indeksi, **VKİ:** Vücut kitle indeksi, **SKB:** Sistolik kan basıncı, **DKB:** Diastolik kan basıncı, **Hb:** Hemogloblin, **e GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı, **PTH:** Parathormon, **ESR:** Eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **r:** korelasyon katsayısı , **p:** anlamlılık (**p** < 0,05 ise anlamlı)

Korelasyon Analizleri:

ODPBH tanılı 45 kişilik hasta grubumuzda veriler normal dağılmadığı için Spearman's rho yöntemi ile korelasyon analizleri yapıldı. Yapılan korelasyon analizlerinde, OSI ile yaş, vücut kitle indeksi, total böbrek hacmi, sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Korelasyon analizleri tablo 7.6'da gösterilmiştir.

ODPBH grubunda yapılan korelasyon analizine göre; Hb ($r= 0,52 / p=0,001$), kreatinin ($r= 0,49 / p=0,001$), ürik asit ($r= 0,76 / p=0,0001$), ferritin ($r= 0,48 / p=0,001$) düzeyleri ile TAS arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. TAS ölçümü sonuçları eGFR ile negatif korelasyon gösterdi ($r= -0,30 / p=0,042$). TAS ile bakılan diğer biyokimyasal parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. OSI düzeyleri ile üre ($r=-0,32 / p=0,034$) ve ürik asit ($r=-0,30 / p=0,046$) arasında anlamlı negatif korelasyon gösterildi.

Sağlıklı kontrol grubunda yapılan korelasyon analizine göre; TAS ile anlamlı pozitif korelasyon gösteren parametreler, yaş ($r=0,363 / p=0,014$), VKİ ($r=0,420 / p=0,004$), sistolik kan basıncı ($r=0,523 / p=0,000$) ve diastolik kan basıncı ($r=0,304 / p=0,042$), Hb ($r=0,514 / p=0,000$), kreatinin ($r=0,443 / p=0,002$), parametreleridir. TAS ile anlamlı negatif korelasyon gösteren parametreler ise, eGFR ($r=-0,372 / p=0,012$) ve CRP ($r=-0,295 / p=0,049$) parametreleridir. Sağlıklı kontrol grubunda VKİ ile TOS arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu gösterildi ($r=0,323 / p=0,031$).

8. TARTIŞMA

Böbrek fonksiyonları korunmuş ODPBH tanılı olgularda ve yaş, cinsiyet, eGFR düzeyleri benzer olan sağlıklı bireylerde oksidatif stres belirteçleri olan TAS, TOS ve OSI düzeylerini incelediğimizde iki grup arasında anlamlı bir fark görülmedi. Tablo 7.2.'de gösterildiği gibi; iki grup arasında TAS değerleri niceliksel olarak birbirine oldukça yakın değerlerdeydi, TOS ve OSI açısından ise ODPBH hastalarında sağlıklı gönüllülere göre daha yüksek niceliksel değerler olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada, böbrek tübül hücrelerinin yüzeyinde bulunan primer kirpik ve polikistin proteinlerinin, vasküler endotelial hücrelerde de görülmesi ODPBH'nin patogenezi anlamak açısından çok önemli katkılar sağlamıştır. Hastalık patogenezi ve progresyonu açısından üzerinde durulan mekanizmalardan olan oksidatif stres ve yol açtığı endotelial disfonksiyonunun ODPBH ile aralarında anlamlı ilişkiler olduğu gösterilmiştir. Erken ODPBH'de yüksek plazma ve idrar ADMA düzeyleri, eNOS'u inhibe ederek kusurlu vasküler gevşemeye katkıda bulunabilir [114]. Erken evre ODPBH grubu ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, ODPBH'li olgularda artmış oksidatif stresle ilişkili olduğu bilinen ADMA, 8epi-prostaglandin F2 α , malondialdehit, okside LDL belirteçlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, antioksidan enzimlerden biri olan SOD düzeyinin ise ODPBH'li olgularda sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır [37]. Klawitter ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ADMA, SDMA, homosistein, S-adenozil histidin (SAH), 8-izoprostan düzeylerinin ODPBH'li hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükseldiği gösterilmiş olup, bu artışın artmış oksidatif stres ve endotelial disfonksiyonla ilişkili olabileceği düşünülmüştür [107]. Tablo 4.1'de ODPBH'de inflamasyon ve oksidatif stres düzeylerinin araştırıldığı literatür özeti gösterilmiştir. Reaktif oksijen ve nitrojen ürünlerinin toplam düzeyini yansıtan TOS, vücuttaki antioksidan mekanizmalarda rol oynayan enzim ve moleküllerin toplam düzeyini yansıtan TAS, TOS'un TAS'a oranıyla elde edilen OSI düzeyleri son yıllarda birçok hastalığın çeşitli evrelerinde ölçülerek oksidatif stresin hastalıklardaki etkileri araştırılmıştır (Tablo 4. 2).

ODPBH'li hastaların vücut örneklerinde oksidan ve antioksidan özellikteki moleküllerden bir kısmının ve/veya akım aracılı dilatasyonun USG ile ölçülmesiyle

ODPBH'nin patogenezinde oksidatif stresin rolünü araştıran diğer çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamız toplam oksidan ve antioksidan düzeylerin ölçüldüğü bir çalışmadır. Daha önce de belirtildiği gibi, TAS ve TOS oksidatif stres belirteçlerinin teker teker ölçümünün toplamından daha fazlasını yansıtılmaktadır. İnci ve arkadaşlarının 109 diabetik nefropati tanılı hasta ve 32 sağlıklı kontrol grubuyla yaptığı çalışmada, hasta grubunda hem TAS, hem de TOS düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. TOS düzeylerindeki yükseklik daha belirgin olduğu için, hasta grubunda OSİ düzeyleri de sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [144]. şahin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, ODPBH gibi monogenik kalıtılan bir hastalık olan FMF (Ailevi Akdeniz Ateşi) tanılı hastalarda atak dönemi dışında TAS, TOS ve OSİ düzeyleri llmştur. FMF tanılı olgularla sağlıklı kontrol grubuna göre TAS, TOS ve OSİ düzeylerinde anlamlı fark bulunmamıştır [148].

Son yıllarda bu belirteçlerle yapılan birçok çalışma olmakla birlikte, literatürü incelediğimizde, çalışmamız erken dönem ODPBH'de TAS, TOS düzeylerinin ölçüldüğü ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığı ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

ODPBH grubunda beklenen şekilde sistolik ve diastolik kan basıncı, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Olguların %69'unda HT yks vardı. ODPBH'nin en sık böbrek dışı tutulumlarından olan HT ve diğer kardiyovasküler komplikasyonlar, aynı zamanda mortalitenin de en sık sebepleridir. HT'u olan ve olmayan ODPBH olgularında oksidatif stres belirteçlerinde anlamlı farklılık görülmedi. Yapılan korelasyon analizlerinde, ODPBH olgularında kan basınçlarıyla oksidatif stres belirteçleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Raptis ve arkadaşları tarafından erken evre ODPBH'li olgularla yapılan bir çalışmada, oksidatif stres ve endotelial disfonksiyon belirteçlerinden biri olarak kabul edilen yüksek ADMA düzeyleri ile HT varlığı arasında anlamlı bir korelasyon gösterilmemiştir [124]. Esansiyel HT'li olgularla sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada ise, TOS ve İMA seviyeleri hipertansif grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, TAS seviyeleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ancak yapılan korelasyon analizinde kan basıncı ile TAS, TOS ve İMA seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır [149]. HT'yle ilgili bu korelasyon analizi sonuçları bizim çalışmamızdaki bulgularla benzerlik göstermekle beraber HT ve oksidatif stres arasında güçlü bir ilişki olduğunu söyleyen

çalışmalar çoğunluktadır. Bu durum, çalışmamızdaki hasta sayısının nispeten az oluşu ve antihipertansif ilaçların etkisinin tam olarak değerlendirilememesiyle açıklanabilir.

Hipertansif ODPBH'li hastalarda endotel fonksiyon bozukluğunun çok daha fazla olduğunun gösteren çalışmaların olması, ODPBH'de primer bir endotelial defekt olması ve/veya HT ile artan endotelial bozukluk olması ile açıklanabilir. Chaudhary ve arkadaşlarının 74 HT tanılı ve 128 normotansif kontrol grubuyla yaptıkları bir çalışmada, hipertansif grupta TOS ve OSİ düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunurken, TAS ve akım aracılı arteriyel dilatasyon da anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur [145]. Bizim çalışmamızda ise ODPBH tanılı grupta kan basıncı ortalaması normal sınırdan olmakla birlikte sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. Buna rağmen iki grup arasında TAS, TOS, OSİ düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bu durum ODPBH grubunda RAASi ile kan basıncı kontrol altında olan çok sayıda hasta olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda sigara içen ve içmeyenler arasında oksidatif stres belirteçleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Süner ve arkadaşları tarafından yapılan TAS, TOS ve OSİ'nin değerlendirildiği bir çalışmaya, koroner arter hastalığı için tek risk faktörü olarak sigara içen hastalar ve sigara içmeyen sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Bu çalışmada sigara içen grupta, kontrol grubuna göre TAS düzeyleri anlamlı olarak daha düşük, TOS ve OSİ düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [150]. Çalışmamızda, sigara içme durumu açısından her iki grup kendi içinde değerlendirildi. Bu nedenle, hasta sayısı anlamlı korelasyon bulunması açısından yetersiz kalmış olabilir.

Tablo 7. 3'te görüldüğü gibi iki grup arasında sadece serum Mg, ESR ve PTH düzeyleri açısından anlamlı fark vardı. Bu değerlerden Mg hastagrubunda daha düşük iken diğerleri hasta grubunda daha yüksekti. KBH tanılı olgularda, vitamin D eksikliği, hipokalsemi ve hiperfosfatemiyeye ikincil olarak ortaya çıkan PTH yüksekliği beklenen bir bulgudur [151]. Ayrıca PTH düzeyleri KBH tanısı olmayanlarda da toplumda çok sık görülen D vitamin eksikliğine ikincil olarak artabilir [152]. Çalışma gruplarımızda vitamin D düzeyine bakılmadığı için ODPBH'nin henüz böbrek fonksiyonları korunmuş olan döneminde sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunan PTH düzeylerinin hastalıkla ilişkisini açıklamak için yeterli bir değerlendirme yapılamadı. Böbrek fonksiyonları korunmuş 49 ODPBH ve 50 sağlıklı gönüllüyle yapılan başka bir çalışmada; ODPBH grubunda

serum Mg düzeyi önemli ölçüde daha düşük bulunurken PTH düzeyi sınırdan anlamlılık göstererek daha yüksek bulunmuştur [153]. Doğan ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise 40 ODPBH tanılı olgu ve 40 kişilik sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılmasında PTH düzeyleri arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir [154].

74 ODPBH'li olgunun 32 sağlıklı gönüllüyle karşılaştırıldığı çalışmada PTH düzeyi ileri düzeyde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak her iki grubun eGFR düzeyleri arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı olduğu için artmış PTH düzeyinin bozulmuş böbrek fonksiyonlarıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Aynı çalışmada polikistik hastalar eGFR düzeylerine göre evrelere ayrıldığında; sağlıklı kontrol grubuyla benzer eGFR düzeylerine sahip olan daha az sayıdaki (N:15) grupta 25 hidroksi D vitamini düzeyi anlamlı olarak daha düşük, PTH düzeyleri ise anlamlı olarak daha yüksek bulunmakla beraber istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır [144]. Vitamin D eksikliğinin artmış oksidatif stresle ilgili olduğu konusunda çelişkili sonuçlar bildirilse de yapılan çalışmaların çoğunluğu vitamin D'nin antioksidan özelliği arttırdığı yönündedir [155, 156].

Tablo 7.4.'te gösterildiği gibi, çalışmaya dahil edilen ODPBH olgularının %49'unda karaciğer kisti mevcuttu. Karaciğer kistine göre oksidatif stres belirteçlerinde istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Tablo 7.5'te gösterildiği gibi, hastaların %47'sinde RAASi kullanım öyküsü vardı. RAASi kullanımının oksidatif stres belirteçleriyle ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmedi.

RAAS aktivasyonunun ODPBH'li hastalarda interstisyel inflamasyonun patogenezinde önemli bir rol oynadığı ve daha hızlı KBH progresyonuna neden olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur [157]. Ancak RAASi ilaçlarının ODPBH'de kullanımının böbrek hastalığının progresyonunu yavaşlattığına ve oksidatif stresi azalttığına dair yeterli kanıt yoktur [158]. ODPBH'li 85 çocuk ve genç erişkinden oluşan grupta kan basıncı kontrolünün hastalığın ilerlemesi üzerindeki etkisini değerlendirmek için yapılan randomize kontrollü 5 yıllık bir klinik çalışmada RAASi kullanımının böbrek büyümesi üzerinde anlamlı bir etkisi gösterilememiştir [159]. Daha önce belirtildiği gibi, ODPBH'de HT'ye yol açtığı öne sürülen mekanizmalardan biri de RAAS aktivasyonudur. [100]. Ermurat ve arkadaşları ODPBH tanılı olguların birinci ve altıncı aylarda ölçülen iskemi modifiye albumin (İMA) düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğunu göstermişlerdir. Oksidatif

stres belirteçlerinden biri olan İMA'nın ODPBH olgularındaki düzeyi araştırılırken, RAASi alan tüm hastalarda daha düşük İMA düzeyleri izlenmiştir. Bu sonuçlar, RAASi ilaçların oksidatif stresi azaltmada rolü olduğunu öngörmektedir [160].

Çalışmamızda ODPBH grubunda yapılan korelasyon analizine göre, Hb, kreatinin, ferritin düzeyleri ile TAS arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Kreatinin düzeyiyle pozitif korelasyon gösteren TAS ölçümü sonuçları beklediğimiz gibi eGFR ile negatif korelasyon gösterdi. Verma ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada diyabetik nefropatisi (DNP) olan vaka grubunda ve DNP olmayan diyabetli kontrol grubunda kreatinin düzeyleriyle TAS düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon gösterilmiştir[161].

Çalışmamızda, ODPBH tanılı olgularda ürik asit ile TAS arasında çok güçlü bir pozitif korelasyon; sağlıklı kontrol grubunda üre ve ürik asit düzeyleriyle OSİ düzeyleri arasında ise anlamlı negatif korelasyon olduğu gösterildi. Ürik asit güçlü bir antioksidan olmasının yanı sıra, ürik asit sentezinde görev alan enzimlerden biri olan ksantin oksidaz serbest radikallerin birincil kaynaklarından biridir. Ayrıca ürik asit, peroksinitritle reaksiyona girerek serbest radikal oluşturarak pro-oksidan etki gösterebilen bir moleküldür [162]. Yapılan bazı çalışmalar, serum ürik asit seviyelerinin ksantin oksidaz üzerinden endotel disfonksiyona katkıda bulunduğunu göstermektedir [163]. Koçyiğit ve arkadaşları artmış ürik asit düzeylerinin, erken evre ODPBH hastalarında ADMA düzeylerinde artış ile dolayısıyla endotel disfonksiyon ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir [123].

Hastalığın erken döneminde, endotel disfonksiyonunun serum ürik asit düzeyleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. ODPBH tanılı 69 hiperürisemik, 22 normoürisemik olgunun ADMA düzeylerinin ve akım aracılı dilatasyonun karşılaştırıldığı bir çalışmada, serum ürik asit düzeyleri yüksek olan grupta ADMA'nın daha yüksek, akım aracılı dilatasyonun daha düşük olduğu gösterildi.[123]. Bu sonuçlar, oksidatif stres belirteçleriyle ürik asit arasında bulduğumuz güçlü negatif korelasyonla uyumluluk göstermektedir.

ODPBH grubunda olduğu gibi sağlıklılarda da TAS düzeyiyle Hb ve kreatinin düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu gösterildi. Verma ve arkadaşları tarafından DNP ve SDBY tanılı vaka gruplarının kontrol grubu olarak seçilen sağlıklı gönüllülerden oluşan 50 kişilik grupta kreatinin düzeyleri, TOS ve OSİ ile pozitif yönde TAS ile negatif yönde anlamlı korelasyon göstermiştir [161].

ODPBH ve sağlıklı grubumuzdaki Hb ve TAS korelasyonu literatürle uyumludur. Aslan ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada Hb düzeyleri ile TAS arasında anlamlı pozitif korelasyon, Hb düzeyleriyle serum total peroksit ve OSİ düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon gösterilmiştir [164]. Başka bir çalışmada, demir eksikliği anemisi olan 36 kişilik grupta TAS düzeyinin (280 ± 34 $\mu\text{mol/L}$) kontrol grubuna (365 ± 58 $\mu\text{mol/L}$) göre anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir [165].

Çalışmamızda kontrol grubunda CRP düzeyleriyle TAS arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon olduğu gösterildi. Artmış inflamasyonun belirteci olan CRP'nin TAS ile olan negatif yönlü ilişkisi literatürle uyumluydu. Oksidatif stres parametrelerinin inflamasyon belirteçleriyle karşılaştırıldığı DM tanılı olgular ve sağlıklı kontrol grubuyla gerçekleştirilen bir çalışmada TAS ve hs-CRP düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır; sağlıklı kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon gösterilmiştir[161].

Kısıtlılıklar

Çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması ve çalışmaya dahil edilen hasta sayısının nispeten sınırlı olması, her hasta için tek bir ölçüm yapılmış olması temel kısıtlılıklarımızdır. Hasta grubunda, serum TOS ve OSİ düzeylerinin, sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlılık düzeyini yakalayamamış olmalarının örneklem büyüklüğü ile ilgili olabileceği düşünüldü. Aynı sebeple, hipertansif ilaçların antioksidan mekanizmalar üzerindeki olası etkilerini karşılaştıramadık.

ODPBH'de henüz böbrek fonksiyonları korunmuşken PTH düzeyinin artmış olduğu gösterildi; ancak serumda eş zamanlı vitamin D düzeyinin bakılmamış olması çalışmamızın diğer kısıtlılıklarındandır.

9. SONUÇ VE ÖNERİLER

Özetle, erken evre ODPBH tanılı olgular ve sağlıklı kontrol grubu arasında, oksidatif stres belirteçleri olarak bilinen TAS, TOS ve OSİ düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı. TAS değerleri niceliksel olarak birbirine yakın değerlerdeydi. TOS ve OSI, ODPBH tanılı olgularda sağlıklı gönüllülere göre daha yüksek bulunmakla birlikte, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

ODPBH grubumuzda, beklenen şekilde sistolik ve diastolik kan basıncı, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Ancak TAS, TOS ve OSİ düzeyleriyle hipertansiyon varlığı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Bu sonuçların, ODPBH'li gruptaki hipertansif olguların antihipertansif tedavi altında olmaları ve antihipertansif ilaçların etkilerinin sınırlı hasta sayısı sebebiyle karşılaştırılmamasında kaynaklanabileceği düşünüldü.

PTH düzeyleri, ODPBH grubunda böbrek fonksiyonları korunmuş olmasına rağmen sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. PTH'nin erken evre ODPBH'de yükselmesinde sebep olan mekanizmaları araştırmak için, Vitamin D düzeyinin de eş zamanlı değerlendirildiği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

ODPBH'nin en sık görülen böbrek dışı bulgularından olan karaciğer kisti olup olmamasına göre oksidatif stres belirteçlerinde anlamlı bir fark görülmedi.

ODPBH grubunda TAS düzeylerinin Hb düzeyleriyle pozitif yönde ilişkili olduğu gösterildi. Hb'nin antioksidan kapasiteyi artırması, oksidatif stresin aneminin patogenezinde rol oynadığını gösteren çalışmalarla uyumlu bulundu.

ODPBH grubunda TAS düzeyleri, kreatinin ve ürik asit düzeyleriyle pozitif yönde; eGFR düzeyleriyle negatif yönde korelasyon gösterdi. KBH'nin en önemli belirteçlerinden olan kreatinin, ürik asit, eGFR düzeyleriyle TAS arasında gösterilen bu anlamlı ilişkiler nedeniyle oksidatif stress belirteçlerinin KBH'nin teşhis ve takibinde yararlı olabileceğini öngörülebilir. Çalışmaya dahil edilen sağlıklı kontrol grubunda, üre ve ürik asit düzeyleriyle OSİ düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon gösterildi. Bu sonuçlar ürik asidin güçlü bir antioksidan olduğu; ancak hücresel düzeyde reaktif türlerin artışına direkt veya dolaylı olarak yol açtığına gösteren çalışmalarla örtüşmektedir.

Çalışmamız, erken evre ODPBH'da TAS, TOS, OSİ düzeyleriyle oksidatif stresin araştırılıp sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığı, sonuçların diğer bulgularla ve hasta özellikleriyle korelasyonunun incelendiği ilk çalışmadır.

Oksidatif stres belirteçleri ve biyokimyasal parametreler arasında bu çalışmada elde edilen anlamlı korelasyon sonuçları, biyoorganizmadaki oksidan ve antioksidan durumu etkileyen mekanizmaların aydınlatılmasında ileri çalışmalara bir zemin oluşturabilir. ODPBH'nin patogenezi ve progresyonunda oksidatif stresin rolünün olup olmadığının neden sonuç ilişkisi gösterilerek ortaya konabilmesi için, daha büyük örneklem gruplarında daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır. Elde edilecek bulguların anlamlı olması durumunda, tüm oksidatif dengeyi yansıtan TAS ve TOS ölçümlerinin bir takip belirteci olarak kullanması hedeflenebilir. Ancak çalışmamızdan elde edilen ve şu ana kadar toplanan veriler bu belirteçlerin tanı ve takip için kullanılmasına dair yeterli kanıt olmadığını göstermektedir. Bu belirteçler kullanılarak hastalığın erken döneminde kardiyovasküler risk doğru bir şekilde ortaya konabilirse, erken aşamalarda uygulanabilecek koruyucu tedavi seçeneklerinin ortaya konması, potansiyel olarak ODPBH'li hastalarda genel kardiyovasküler olay ve mortalite riskini azaltabilecektir.

10. KAYNAKLAR:

1. Davies, F., et al., *Polycystic kidney disease re-evaluated: a population-based study*. 1991. **79**(3): p. 477-485.
2. Fick, G.M., et al., *The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children*. J Am Soc Nephrol, 1994. **4**(9): p. 1654-60.
3. Harris PC, T.V. *Autosomal dominant polycystic kidney disease*. *Gene Clinics Online Reviews at Gene Tests-Gene Clinics*. 2002.
4. Porath, B., et al., *Mutations in GANAB, encoding the glucosidase II α subunit, cause autosomal-dominant polycystic kidney and liver disease*. 2016. **98**(6): p. 1193-1207.
5. Grantham, J.J., *Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease*. N Engl J Med, 2008. **359**(14): p. 1477-85.
6. Gallagher, A.R., G.G. Germino, and S. Somlo, *Molecular advances in autosomal dominant polycystic kidney disease*. *Advances in chronic kidney disease*, 2010. **17**(2): p. 118-130.
7. Berbari, N.F., et al., *The primary cilium as a complex signaling center*. *Current biology* : CB, 2009. **19**(13): p. R526-R535.
8. Braun, W., *Autosomal dominant polycystic kidney disease: Emerging concepts of pathogenesis and new treatments*. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 2009. **76**: p. 97-104.
9. Bergmann, C., et al., *Polycystic kidney disease*. *Nat Rev Dis Primers*, 2018. **4**(1): p. 50.
10. Gabow, P.A., *Autosomal dominant polycystic kidney disease*. N Engl J Med, 1993. **329**(5): p. 332-42.
11. Torres, V.E. and P.C. Harris, *Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years*. *Kidney Int*, 2009. **76**(2): p. 149-68.
12. Budhram, B., et al., *End-Stage Kidney Disease in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A 12-Year Study Based on the Canadian Organ Replacement Registry*. *Can J Kidney Health Dis*, 2018. **5**: p. 2054358118778568.
13. Huan, Y. and J. van Adelsberg, *Polycystin-1, the PKD1 gene product, is in a complex containing E-cadherin and the catenins*. *J Clin Invest*, 1999. **104**(10): p. 1459-68.
14. Harris, P.C. and V.E. Torres, *Genetic mechanisms and signaling pathways in autosomal dominant polycystic kidney disease*. *The Journal of clinical investigation*, 2014. **124**(6): p. 2315-2324.
15. Grantham, J.J., *The etiology, pathogenesis, and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease: recent advances*. *Am J Kidney Dis*, 1996. **28**(6): p. 788-803.
16. Wallace, D.P., *Cyclic AMP-mediated cyst expansion*. *Biochim Biophys Acta*, 2011. **1812**(10): p. 1291-300.
17. Torres, V.E., P.C. Harris, and Y. Pirson, *Autosomal dominant polycystic kidney disease*. *Lancet*, 2007. **369**(9569): p. 1287-1301.
18. Chapman, A.B., et al., *Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference*. *Kidney Int*, 2015. **88**(1): p. 17-27.
19. Tonelli, R.J.J.F.J.F.M., *autosomal dominant polycystic kidney disease*, in *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2018.
20. Bajwa, Z.H., et al., *Pain management in polycystic kidney disease*. *Kidney Int*, 2001. **60**(5): p. 1631-44.
21. Gabow, P.A., I. Duley, and A.M. Johnson, *Clinical profiles of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease*. *Am J Kidney Dis*, 1992. **20**(2): p. 140-3.
22. Gibson, P. and M.L. Watson, *Cyst infection in polycystic kidney disease: a clinical challenge*. *Nephrol Dial Transplant*, 1998. **13**(10): p. 2455-7.

23. Sallée, M., et al., *Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease*. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. **4**(7): p. 1183-9.
24. Torres, V.E., et al., *Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Am J Kidney Dis, 1993. **22**(4): p. 513-9.
25. Grampsas, S.A., et al., *Anatomic and metabolic risk factors for nephrolithiasis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease*. Am J Kidney Dis, 2000. **36**(1): p. 53-7.
26. Ecker, T. and R.W. Schrier, *Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects*. J Am Soc Nephrol, 2001. **12**(1): p. 194-200.
27. Perrone, R.D., R. Ruthazer, and N.C. Terrin, *Survival after end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: contribution of extrarenal complications to mortality*. Am J Kidney Dis, 2001. **38**(4): p. 777-84.
28. Graham, P.C. and G.B. Lindop, *The anatomy of the renin-secreting cell in adult polycystic kidney disease*. Kidney Int, 1988. **33**(6): p. 1084-90.
29. Torres, V.E., *Water for ADPKD? Probably, Yes*. 2006. **17**(8): p. 2089-2091.
30. Klahr, S., et al., *Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. J Am Soc Nephrol, 1995. **5**(12): p. 2037-47.
31. Cornec-Le Gall, E., et al., *The PROPKD Score: A New Algorithm to Predict Renal Survival in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*. J Am Soc Nephrol, 2016. **27**(3): p. 942-51.
32. Schrier, R.W., K.K. McFann, and A.M. Johnson, *Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Kidney Int, 2003. **63**(2): p. 678-85.
33. Rastogi, A., et al., *Autosomal dominant polycystic kidney disease: updated perspectives*. Ther Clin Risk Manag, 2019. **15**: p. 1041-1052.
34. Alam, A., *Risk factors for progression in ADPKD*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2015. **24**(3): p. 290-4.
35. Grantham, J.J., et al., *Volume progression in polycystic kidney disease*. N Engl J Med, 2006. **354**(20): p. 2122-30.
36. Torres, V.E., et al., *Magnetic resonance measurements of renal blood flow and disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Clin J Am Soc Nephrol, 2007. **2**(1): p. 112-20.
37. Menon, V., et al., *Inflammation, oxidative stress, and insulin resistance in polycystic kidney disease*. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. **6**(1): p. 7-13.
38. Alvaro, D., et al., *Estrogens and the pathophysiology of the biliary tree*. World journal of gastroenterology, 2006. **12**(22): p. 3537-3545.
39. Chebib, F.T., et al., *Effect of genotype on the severity and volume progression of polycystic liver disease in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 2016. **31**(6): p. 952-60.
40. Bae, K.T., et al., *Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomal-dominant polycystic kidney disease: the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease cohort*. Clin J Am Soc Nephrol, 2006. **1**(1): p. 64-9.
41. Reynolds, D.M., et al., *Identification of a locus for autosomal dominant polycystic liver disease, on chromosome 19p13.2-13.1*. Am J Hum Genet, 2000. **67**(6): p. 1598-604.
42. Danaci, M., et al., *The prevalence of seminal vesicle cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 1998. **13**(11): p. 2825-8.
43. Abderrahim, E., et al., *Chronic subdural haematoma and autosomal polycystic kidney disease: report of two new cases*. Nephrology (Carlton), 2004. **9**(5): p. 331-3.

44. Sanchis, I.M., et al., *Presymptomatic Screening for Intracranial Aneurysms in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*. Clin J Am Soc Nephrol, 2019. **14**(8): p. 1151-1160.
45. Perrone, R.D., A.M. Malek, and T. Watnick, *Vascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Nature reviews. Nephrology, 2015. **11**(10): p. 589-598.
46. Pirson, Y., D. Chauveau, and V. Torres, *Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease*. J Am Soc Nephrol, 2002. **13**(1): p. 269-76.
47. Irazabal, M.V., et al., *Extended follow-up of unruptured intracranial aneurysms detected by presymptomatic screening in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease*. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. **6**(6): p. 1274-85.
48. Inagawa, T., *Trends in incidence and case fatality rates of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan, between 1980-1989 and 1990-1998*. Stroke, 2001. **32**(7): p. 1499-507.
49. Hossack, K.F., et al., *Echocardiographic findings in autosomal dominant polycystic kidney disease*. The New England journal of medicine, 1988. **319**(14): p. 907-912.
50. Valero, F.A., et al., *Ambulatory blood pressure and left ventricular mass in normotensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease*. J Am Soc Nephrol, 1999. **10**(5): p. 1020-6.
51. Pei, Y., et al., *Imaging-based diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease*. J Am Soc Nephrol, 2015. **26**(3): p. 746-53.
52. Gradzik, M., et al., *Diagnostic Imaging of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*. Pol J Radiol, 2016. **81**: p. 441-453.
53. Barua, M. and Y. Pei, *Diagnosis of autosomal-dominant polycystic kidney disease: an integrated approach*. Semin Nephrol, 2010. **30**(4): p. 356-65.
54. Gaur, P., W. Gedroyc, and P. Hill, *ADPKD-what the radiologist should know*. The British journal of radiology, 2019. **92**(1098): p. 20190078-20190078.
55. Nicolau, C., et al., *Autosomal dominant polycystic kidney disease types 1 and 2: assessment of US sensitivity for diagnosis*. Radiology, 1999. **213**(1): p. 273-6.
56. Cornec-Le Gall, E., et al., *Monoallelic Mutations to DNAJB11 Cause Atypical Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease*. American journal of human genetics, 2018. **102**(5): p. 832-844.
57. Chebib, F.T. and V.E. Torres, *Recent Advances in the Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*. Clin J Am Soc Nephrol, 2018. **13**(11): p. 1765-1776.
58. Irazabal, M.V., et al., *Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials*. Journal of the American Society of Nephrology : JASN, 2015. **26**(1): p. 160-172.
59. Spithoven, E.M., et al., *Analysis of data from the ERA-EDTA Registry indicates that conventional treatments for chronic kidney disease do not reduce the need for renal replacement therapy in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Kidney Int, 2014. **86**(6): p. 1244-52.
60. Irazabal, M.V., et al., *Prognostic enrichment design in clinical trials for autosomal dominant polycystic kidney disease: the HALT-PKD clinical trial*. Nephrol Dial Transplant, 2017. **32**(11): p. 1857-1865.
61. Torres, V.E., et al., *Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease*. N Engl J Med, 2014. **371**(24): p. 2267-76.
62. Graudal, N., et al., *Compared With Usual Sodium Intake, Low- and Excessive-Sodium Diets Are Associated With Increased Mortality: A Meta-Analysis*. American Journal of Hypertension, 2014. **27**(9): p. 1129-1137.

63. Torres, V.E., et al., *Potentially modifiable factors affecting the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease*. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. **6**(3): p. 640-7.
64. Clark, W.F., et al., *Hydration and Chronic Kidney Disease Progression: A Critical Review of the Evidence*. American Journal of Nephrology, 2016. **43**(4): p. 281-292.
65. Barash, I., et al., *A pilot clinical study to evaluate changes in urine osmolality and urine cAMP in response to acute and chronic water loading in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. **5**(4): p. 693-7.
66. Warner, G., et al., *Food Restriction Ameliorates the Development of Polycystic Kidney Disease*. J Am Soc Nephrol, 2016. **27**(5): p. 1437-47.
67. Nowak, K.L., et al., *Overweight and Obesity Are Predictors of Progression in Early Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*. J Am Soc Nephrol, 2018. **29**(2): p. 571-578.
68. Cho, E.Y., et al., *Efficacy of Statin Treatment in Early-Stage Chronic Kidney Disease*. PLoS One, 2017. **12**(1): p. e0170017.
69. Torres, V.E., et al., *Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease*. N Engl J Med, 2012. **367**(25): p. 2407-18.
70. Kazancioglu, R. and M. Gursu, *New options in the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease*. Renal Failure, 2015. **37**(4): p. 535-541.
71. Wang, X., et al., *Vasopressin directly regulates cyst growth in polycystic kidney disease*. Journal of the American Society of Nephrology : JASN, 2008. **19**(1): p. 102-108.
72. Torres, V.E., et al., *Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*. N Engl J Med, 2017. **377**(20): p. 1930-1942.
73. Torres, V.E., et al., *Effect of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease by CKD Stage: Results from the TEMPO 3:4 Trial*. Clin J Am Soc Nephrol, 2016. **11**(5): p. 803-11.
74. Torres, V.E., et al., *Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial*. Nephrol Dial Transplant, 2017. **32**(7): p. 1262.
75. Edwards, M.E., et al., *Long-Term Administration of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*. Clin J Am Soc Nephrol, 2018. **13**(8): p. 1153-1161.
76. *Chapter 1: Definition and classification of CKD*. Kidney international supplements, 2013. **3**(1): p. 19-62.
77. Levey, A.S. and J. Coresh, *Chronic kidney disease*. Lancet, 2012. **379**(9811): p. 165-80.
78. *Summary of Recommendation Statements*. Kidney international supplements, 2013. **3**(1): p. 5-14.
79. Levin, A. and P.E. Stevens, *Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward*. Kidney Int, 2014. **85**(1): p. 49-61.
80. Singh, S. and S. Hariharan, *Renal Replacement Therapy in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*. Nephron, 1991. **57**(1): p. 40-44.
81. Jacquet, A., et al., *Outcomes of renal transplantation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a nationwide longitudinal study*. Transpl Int, 2011. **24**(6): p. 582-7.
82. Kanaan, N., O. Devuyst, and Y. Pirson, *Renal transplantation in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Nat Rev Nephrol, 2014. **10**(8): p. 455-65.
83. Pham-Huy, L.A., H. He, and C. Pham-Huy, *Free radicals, antioxidants in disease and health*. International journal of biomedical science : IJBS, 2008. **4**(2): p. 89-96.

84. Oğuzhan Özcan, H.E., Gökhan Çakırca, Zafer Yönden . *Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2015.
85. Yeum, K.J., et al., *Biomarkers of antioxidant capacity in the hydrophilic and lipophilic compartments of human plasma*. Arch Biochem Biophys, 2004. **430**(1): p. 97-103.
86. Yin, H., L. Xu, and N.A. Porter, *Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis*. Chem Rev, 2011. **111**(10): p. 5944-72.
87. Förstermann, U. and W.C. Sessa, *Nitric oxide synthases: regulation and function*. Eur Heart J, 2012. **33**(7): p. 829-37, 837a-837d.
88. Nordberg, J. and E.S. Arnér, *Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system*. Free Radic Biol Med, 2001. **31**(11): p. 1287-312.
89. Cooke, J.P. and P.S. Tsao, *Cytoprotective effects of nitric oxide*. Circulation, 1993. **88**(5 Pt 1): p. 2451-4.
90. Birben, E., et al., *Oxidative stress and antioxidant defense*. The World Allergy Organization journal, 2012. **5**(1): p. 9-19.
91. Johansen, J.S., et al., *Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice*. Cardiovasc Diabetol, 2005. **4**: p. 5.
92. Gupta, R.K., et al., *Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review*. Asian Pac J Cancer Prev, 2014. **15**(11): p. 4405-9.
93. Girotti, A.W., *Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems*. J Lipid Res, 1998. **39**(8): p. 1529-42.
94. Catalá, A., *An overview of lipid peroxidation with emphasis in outer segments of photoreceptors and the chemiluminescence assay*. Int J Biochem Cell Biol, 2006. **38**(9): p. 1482-95.
95. Barrera, G., et al., *Lipid Peroxidation-Derived Aldehydes, 4-Hydroxynonenal and Malondialdehyde in Aging-Related Disorders*. Antioxidants (Basel, Switzerland), 2018. **7**(8): p. 102.
96. Kelly, F.J. and I.S. Mudway, *Protein oxidation at the air-lung interface*. Amino Acids, 2003. **25**(3-4): p. 375-96.
97. Barnes, J.L., et al., *Carcinogens and DNA damage*. Biochemical Society transactions, 2018. **46**(5): p. 1213-1224.
98. Helbock, H.J., K.B. Beckman, and B.N. Ames, *8-Hydroxydeoxyguanosine and 8-hydroxyguanine as biomarkers of oxidative DNA damage*. Methods Enzymol, 1999. **300**: p. 156-66.
99. Kuo, I.Y. and A.B. Chapman *Polycystins, ADPKD, and Cardiovascular Disease*. Kidney International Reports, 2020. **5**, 396-406 DOI: 10.1016/j.ekir.2019.12.007.
100. Theodorakopoulou, M., et al., *Hypoxia and Endothelial Dysfunction in Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease*. Semin Nephrol, 2019. **39**(6): p. 599-612.
101. Förstermann, U. and W.C. Sessa, *Nitric oxide synthases: regulation and function*. European heart journal, 2012. **33**(7): p. 829-837d.
102. Davignon, J. and P. Ganz, *Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis*. Circulation, 2004. **109**(23 Suppl 1): p. Ii27-32.
103. Wang, D., et al., *Asymmetric dimethylarginine and lipid peroxidation products in early autosomal dominant polycystic kidney disease*. Am J Kidney Dis, 2008. **51**(2): p. 184-91.
104. Nowak, K.L., et al., *Vascular dysfunction in children and young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2016. **32**(2): p. 342-347.
105. Widmer, R.J. and A. Lerman, *Endothelial dysfunction and cardiovascular disease*. Global cardiology science & practice, 2014. **2014**(3): p. 291-308.
106. Maser, R.L., et al., *Oxidant stress and reduced antioxidant enzyme protection in polycystic kidney disease*. J Am Soc Nephrol, 2002. **13**(4): p. 991-9.

107. Klawitter, J., et al., *Endothelial dysfunction and oxidative stress in polycystic kidney disease*. Am J Physiol Renal Physiol, 2014. **307**(11): p. F1198-206.
108. Chebib, F.T., et al., *Vasopressin and disruption of calcium signalling in polycystic kidney disease*. Nature reviews. Nephrology, 2015. **11**(8): p. 451-464.
109. Nowak, K.L., et al., *Vascular Dysfunction, Oxidative Stress, and Inflammation in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2018. **13**(10): p. 1493.
110. Devuyt, O., A. Persu, and M.T. Vo-Cong, *Autosomal dominant polycystic kidney disease: modifier genes and endothelial dysfunction*. Nephrol Dial Transplant, 2003. **18**(11): p. 2211-5.
111. Daenen, K., et al., *Oxidative stress in chronic kidney disease*. Pediatr Nephrol, 2019. **34**(6): p. 975-991.
112. AbouAlaiwi, W.A., et al., *Endothelial cells from humans and mice with polycystic kidney disease are characterized by polyploidy and chromosome segregation defects through survivin down-regulation*. Hum Mol Genet, 2011. **20**(2): p. 354-67.
113. Landim, M.B., A. Casella Filho, and A.C. Chagas, *Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and endothelial dysfunction: implications for atherogenesis*. Clinics (Sao Paulo), 2009. **64**(5): p. 471-8.
114. Fick-Brosnahan, G.M., *Endothelial dysfunction and angiogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Curr Hypertens Rev, 2013. **9**(1): p. 32-6.
115. Wang, D., et al., *The expression and activity of renal nitric oxide synthase and circulating nitric oxide in polycystic kidney disease rats*. Apmis, 2004. **112**(6): p. 358-68.
116. Helal, I., et al., *Serum uric acid, kidney volume and progression in autosomal-dominant polycystic kidney disease*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2012. **28**(2): p. 380-385.
117. Tran, M.T., et al., *PGC1 α drives NAD biosynthesis linking oxidative metabolism to renal protection*. Nature, 2016. **531**(7595): p. 528-32.
118. Ecker, T. and R.W. Schrier, *Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease*. Nature reviews. Nephrology, 2009. **5**(4): p. 221-228.
119. Heitzer, T., et al., *Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease*. Circulation, 2001. **104**(22): p. 2673-8.
120. Kocaman, O., et al., *Endothelial dysfunction and increased carotid intima-media thickness in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease*. Am J Kidney Dis, 2004. **43**(5): p. 854-60.
121. Grossman, E., *Does increased oxidative stress cause hypertension?* Diabetes Care, 2008. **31 Suppl 2**: p. S185-9.
122. Mudau, M., et al., *Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis*. Cardiovasc J Afr, 2012. **23**(4): p. 222-31.
123. Kocigit, I., et al., *Serum uric acid levels and endothelial dysfunction in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease*. Nephron Clin Pract, 2013. **123**(3-4): p. 157-64.
124. Raptis, V., et al., *Elevated asymmetric dimethylarginine is associated with oxidant stress aggravation in patients with early stage autosomal dominant polycystic kidney disease*. Kidney Blood Press Res, 2013. **38**(1): p. 72-82.
125. Chen, B., et al., *The role of Nrf2 in oxidative stress-induced endothelial injuries*. J Endocrinol, 2015. **225**(3): p. R83-99.
126. Yao, J.K., et al., *Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia*. Schizophr Res, 1998. **32**(1): p. 1-8.
127. Ghiselli, A., et al., *Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data*. Free Radic Biol Med, 2000. **29**(11): p. 1106-14.

128. Halliwell, B., *Free radicals and oxidative damage in biology and medicine: An introduction*, in *Oxidative Stress in Skeletal Muscle*, A.Z. Reznick, et al., Editors. 1998, Birkhäuser Basel: Basel. p. 1-27.
129. Erel, O., *A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions*. Clin Biochem, 2004. **37**(2): p. 112-9.
130. Aycicek, A., et al., *Total antioxidant/oxidant status in meningism and meningitis*. Pediatr Neurol, 2006. **35**(6): p. 382-6.
131. Koracevic, D., et al., *Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids*. J Clin Pathol, 2001. **54**(5): p. 356-61.
132. Benzie, I.F. and J.J. Strain, *The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay*. Anal Biochem, 1996. **239**(1): p. 70-6.
133. Erel, O., *A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status*. Clin Biochem, 2005. **38**(12): p. 1103-11.
134. Tarpey, M.M., D.A. Wink, and M.B. Grisham, *Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2004. **286**(3): p. R431-44.
135. Ceylan, E., et al., *A new parameter in the detection of tuberculosis activity: reactive oxygen metabolites*. Respiration, 2005. **72**(2): p. 156-9.
136. Yeni, E., et al., *Comparison of oxidative/antioxidative status of penile corpus cavernosum blood and peripheral venous blood*. Int J Impot Res, 2005. **17**(1): p. 19-22.
137. Halliwell, B., *Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life*. Plant physiology, 2006. **141**(2): p. 312-322.
138. Kosecik, M., et al., *Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking*. Int J Cardiol, 2005. **100**(1): p. 61-4.
139. Moroni, G., et al., *Oxidative stress and homocysteine metabolism in patients with lupus nephritis*. Lupus, 2009. **19**(1): p. 65-72.
140. Vostálová, J., et al., *Time-course evaluation of oxidative stress-related biomarkers after renal transplantation*. Ren Fail, 2012. **34**(4): p. 413-9.
141. Mehmetoglu, I., et al., *Oxidative stress markers in hemodialysis and peritoneal dialysis patients, including coenzyme Q10 and ischemia-modified albumin*. Int J Artif Organs, 2012. **35**(3): p. 226-32.
142. Tabur, S., et al., *Urotensin-II level and its association with oxidative stress in early diabetic nephropathy*. J Diabetes Complications, 2015. **29**(1): p. 115-9.
143. Oztas, E., et al., *Oxidative stress markers in severe preeclampsia and preeclampsia-related perinatal morbidity — preliminary report*. Ginekologia Polska, 2016. **87**(6): p. 436-441.
144. Inci, A., et al., *Soluble Klotho and fibroblast growth factor 23 levels in diabetic nephropathy with different stages of albuminuria*. Journal of Investigative Medicine, 2016. **64**(6): p. 1128.
145. Chaudhary, P., et al., *Association of oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension*. Anal Biochem, 2020. **590**: p. 113535.
146. Wołyniec, W., et al., *Current diagnostic evaluation of autosomal dominant polycystic kidney disease*. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej, 2008. **118**: p. 767-73.
147. Inker, L.A., et al., *Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C*. N Engl J Med, 2012. **367**(1): p. 20-9.
148. Şahin, A., et al., *Comparison of serum oxidant and antioxidant parameters in familial Mediterranean fever patients (FMF) with attack free period*. Acta Reumatol Port, 2014. **39**(4): p. 316-21.
149. Toker, A., et al., *Investigation of oxidative stress markers in essential hypertension*. Clin Lab, 2013. **59**(1-2): p. 107-14.

150. Süner A, P.M., Sezen H , Şavik E, Kaya H , Köroğlu S, *Uzun süreli sigara kullanımının oksidatif stres üzerine etkisi*. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 11, 2014.
151. Saliba, W. and B. El-Haddad, *Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment*. J Am Board Fam Med, 2009. **22**(5): p. 574-81.
152. Jacquillet, G. and R.J. Unwin, *Physiological regulation of phosphate by vitamin D, parathyroid hormone (PTH) and phosphate (Pi)*. Pflugers Arch, 2019. **471**(1): p. 83-98.
153. Pietrzak-Nowacka, M., et al., *Calcium-phosphate metabolism parameters and erythrocyte Ca(2+) concentration in autosomal dominant polycystic kidney disease patients with normal renal function*. Archives of medical science : AMS, 2013. **9**(5): p. 837-842.
154. Dogan, I., et al., *Erken Evre Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığında; FGF-23 İnfamasyon ve Demir Metabolizması*. OSMANGAZİ JOURNAL OF MEDICINE, 2019.
155. Baser, H., et al., *Serum total oxidant/anti-oxidant status, ischemia-modified albumin and oxidized-low density lipoprotein levels in patients with vitamin D deficiency*. Arch Endocrinol Metab, 2015. **59**(4): p. 318-24.
156. Lee, W.C., et al., *Vitamin D status and oxidative stress in diabetes mellitus*. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2018. **64**(7): p. 60-69.
157. Lawson, C.R., T.W. Doulton, and G.A. MacGregor, *Autosomal dominant polycystic kidney disease: role of the renin-angiotensin system in raised blood pressure in progression of renal and cardiovascular disease*. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2006. **7**(3): p. 139-45.
158. Raptis, V., C. Loutradis, and P.A. Sarafidis, *Renal injury progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: a look beyond the cysts*. Nephrol Dial Transplant, 2018. **33**(11): p. 1887-1895.
159. Cadnapaphornchai, M.A., et al., *Prospective Change in Renal Volume and Function in Children with ADPKD*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2009. **4**(4): p. 820.
160. Ermurat S, G.M., **Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında iskemi modifiye albuminin renal fonksiyon ile ilişkisi. Yayınlanmamış uzmanlık tezi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi**. 2012.
161. Verma, A.K., et al., *Serum prolidase activity and oxidative stress in diabetic nephropathy and end stage renal disease: a correlative study with glucose and creatinine*. Biochem Res Int, 2014. **2014**: p. 291458.
162. Maciejczyk, M., et al., *Salivary Biomarkers of Oxidative Stress in Children with Chronic Kidney Disease*. Journal of clinical medicine, 2018. **7**(8): p. 209.
163. Doehner, W. and U. Landmesser, *Xanthine oxidase and uric acid in cardiovascular disease: clinical impact and therapeutic options*. Semin Nephrol, 2011. **31**(5): p. 433-40.
164. Aslan, M., M. Horoz, and H. Çelik, *Evaluation of oxidative status in iron deficiency anemia through total antioxidant capacity measured using an automated method*. Turkish Journal of Hematology, 2011. **28**(1): p. 42-46.
165. Gürbüz, D., Ulaş, T. Paksoy, F. Akgün, ÖK. Tursun, İ., *Demir eksikliği anemili hastalarda intravenöz demir tedavisinin total antioksidan kapasite üzerine etkisi*. Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi, 2011.

11. EK: ETİK KURUL ONAY FORMU

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42) KARAR FORMU

| | |
|----------------------------------|---|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Otozomal Dominat Polikistik Böbrek Hastalığında;Total Oksidan/Antioksidan Düzeylerinin Araştırılması;Bu Düzeylerin Böbrek Fonksiyonlarıyla İlişkisi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | |

09.10.2019

| | | |
|-----------------------------|------------------|---|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | Bezmalem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu |
| | AÇIK ADRESİ: | Adnan Menderes Bulvarı Vatan caddesi 34093 Fatih/İstanbul |
| | TELEFON | (0212) 523 22 88 - 3228 |
| | FAKS | (0212) 533 23 26 |
| | E-POSTA | etikkurulu@bezmialem.edu.tr |

| | | | | | | |
|--|--|--|---------------------------------|--|---|--|
| BASVURU BİLGİLERİ | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI | Öğr.Üyesi Dr.Banu BÜYÜKAYDIN | | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI | İç Hastalıklar | | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | Bezmalem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi | | | | |
| | VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI | - | | | | |
| | DESTEKLEYİCİ | Araştırmacının Kendisi Tarafından Karşılacaktır. | | | | |
| | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) | - | | | | |
| | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ | - | | | | |
| | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TURU | FAZ 1 | <input type="checkbox"/> | | | |
| | | FAZ 2 | <input type="checkbox"/> | | | |
| | | FAZ 3 | <input type="checkbox"/> | | | |
| FAZ 4 | | <input type="checkbox"/> | | | | |
| Gözlemsel ilaç çalışması | | <input type="checkbox"/> | | | | |
| Tıbbi cihaz klinik araştırması | | <input type="checkbox"/> | | | | |
| İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları | | <input type="checkbox"/> | | | | |
| İlaç dışı klinik araştırma (akademik amaçlı) | | <input checked="" type="checkbox"/> Kontrollü Kesitsel Çalışma | | | | |
| Diğer ise belirtiniz | | | | | | |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> | ULUSAL <input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> | | |
| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | Belge Adı | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili | | |
| | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ | 17.09.2019 | - | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> | |
| | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU(Hasta ve Kontrol Grubuna Yönelik) | 18.09.2019 | - | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> | |
| | OLGU RAPOR FORMU | | | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> | |
| | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ | | | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> | |

Sayfa 1 / 3

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. Özcan KARAMAN

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42) KARAR FORMU

| | |
|----------------------------------|---|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Otozomal Dominat Polikistik Böbrek Hastalığında;Total Oksidan/Antioksidan Düzeylerinin Araştırılması;Bu Düzeylerin Böbrek Fonksiyonlarıyla İlişkisi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | |

| | Belge Adı | | Açıklama |
|-----------------------------------|--|-------------------------------------|--|
| | DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | SİGORTA | <input type="checkbox"/> |
| ARAŞTIRMA BÜTÇESİ | | <input checked="" type="checkbox"/> | 05.05.2019 tarihli, Ver 4.0,04.09.2019 imza tarihli |
| BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU | | <input type="checkbox"/> | |
| İLAN | | <input type="checkbox"/> | |
| YILLIK BİLDİRİM | | <input type="checkbox"/> | |
| SONUÇ RAPORU | | <input type="checkbox"/> | |
| GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ | | <input type="checkbox"/> | |
| DİĞER: | | <input checked="" type="checkbox"/> | -Klinik Araştırma Başvuru Formu (05.05.2019,Versiyon 1.0) -Gönüllü Bilgi ve Takip Formu -Sorumlu araştırmacı ve yardımcı araştırmacılara ait özgeçmiş formları - Çalışmanın Helsinki Bildirgesi, İKU/İLU' ya uygun yürütüleceğine dair taahhütname - Araştırma ile ilgili yayınlar |
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No:19/11 | Tarih: 09.10.2019 | |
| | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmannın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmannın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. | | |

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42) KARAR FORMU

| | |
|----------------------------------|---|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Otozomal Dominat Polikistik Böbrek Hastalığında;Total Oksidan/Antioksidan Düzeylerinin Araştırılması;Bu Düzeylerin Böbrek Fonksiyonlarıyla İlişkisi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | |

| BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU | |
|--|--|
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: | Prof. Dr. Özcan KARAMAN |

| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Cinsiyet | | Araştırma ile ilişki | | Katılım * | | İmza |
|-----------------------------------|-----------------------------------|--|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------|
| | | | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Özcan KARAMAN | İç Hastalıkları | Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Selahattin TUĞRUL | Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları | Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Arzu ŞAKUL | Tıbbi Farmakoloji | Medipol Üniversitesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Akın İŞÇAN | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Ali Akçahan GEPDİREMEN | Tıbbi Farmakoloji | Bezmialem Vakıf Üniversitesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Ümmihan İŞOĞLU | Fizyoloji | İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Dr. Öğr. Üyesi Ebru HACIOSMANOĞLU | Biyofizik | Bezmialem Vakıf Üniversitesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Dr. Öğr. Üyesi Meltem BAKKAL | Pedodonti | Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Alper YENİGÜN | Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları | Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Dr. Öğr. Üyesi Ömer UYSAL | Bioistatistik ve Tıp Bilişimi | Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Tülin KUZU | Sivil Üye | - | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Avukat Mustafa Fırat ALKAYA | Hukuk | Bezmialem Vakıf Üniversitesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |

* :Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Sayfa 3 / 3

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. Özcan KARAMAN