T.C.
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALARINDA ÜRİNER SİSTEM TAŞI OLUŞUMUNA EĞİLİM OLUŞTURAN FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Onour Chasan

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Ömer Celal Elçioğlu

HAZİRAN 2021

T.C.
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALARINDA ÜRİNER SİSTEM TAŞI OLUŞUMUNA EĞİLİM OLUŞTURAN FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Onour Chasan

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Ömer Celal Elçioğlu

HAZİRAN 2021

Bu tez, Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından 11.2019/4 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tıpta uzmanlık öğrencisi Onour Chasan, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında üriner sistem taşı oluşumuna eğilim oluşturan faktörlerin araştırılması" başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ömer Celal Elçioğlu ……

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Hakan ŞENTÜRK …….

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Mahmut GÜMÜŞ…….

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Teslim Tarihi : …./…../2021

Savunma Tarihi : …./…../2021

BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında üriner sistem taşı oluşumuna eğilim oluşturan faktörlerin araştırılması ” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Doç. Dr. Ömer Celal Elçioğlu’nun sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, 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. Onour Chasan

TEŞEKKÜR

Mesleki anlamda en iyisini yapabilmek için bilgi ve deneyimleriyle bize yol gösteren, çalışma disiplini ve azmiyle örnek olan, bizlere her zaman destek olan Bezmialem Vakıf Üniversitesi rektörü Sayın Prof. Dr. Rümeyza KAZANCIOĞLU'na şükranlarımı sunarım.

Klinik, akademik ve uzmanlık eğitimimizde bizden desteğini esirgemeyen, her daim daha iyi bir hekim olmamız için bizi teşvik edip, yol gösteren, doğru ve güncel bilgiler ışığında uzmanlık eğitimimizi en verimli şekilde geçirmemizi sağlayan anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Hacı Mehmet TÜRK'e teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince örnek aldığım ve sonrasında örnek alacağım, hekimlik tecrübeleri ve bilgilerini bize aktaran, hekimliğimize ek değer katan ve her anlamda gelişmemi sağlayan, gastroenteroloji bilim dalı başkanı değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hakan Şentürk'e teşekkür ederim.

Endokrinoloji bilim dalı başkanımız Sayın Ertuğrul TAŞAN hocama bilgi, tecrübe, akademik ve hekimlik sanatı ile ilgili olarak bize kattıkları, yol gösterici olması ve her zaman bilgisinden faydalanabildiğimiz için teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca hekimlik ve diğer her alanda bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, her anlamda destek olan, motive eden, tezimin her aşamasında yardımcı olan, hekimlik sanatı ile ilgili bana birçok şey katan, her alanda örnek aldığım tez danışmanım Doç. Dr. Ömer Celal Elçioğlu'na teşekkür ederim.

Özverisi, bilgi birikimi ve tecrübeleri ile hekimlik sanatını icra ederken yoluma ışık tutan hematoloji bilim dalı başkanı Prof. Dr. Güven ÇETİN'e teşekkür ederim.

Nefroloji bilim dalı hocamız Prof. Dr. Meltem GÜRSU'ya bize olan emekleri, bize kattıkları, hastaya ve diğer tüm konulara nasıl yaklaşacağımızı öğrettiği ve bilgi, tecrübe ve insan olarak nasıl iyi hekim olacağımızı aktardığı için teşekkür ederim.

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince klinik, akademik ve hastaya yaklaşım konusunda bilgi ve tecrübelerini bizlere uygulamalı olarak öğreten Prof. Dr. Cumali KARATOPRAK'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimizde teorik bilgiler ve klinisyen olarak bizlerin yanında olan ve her zaman bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, iç hastalıklarının özünü anlamamızda yardımcı olan ve mesleğimizi daha çok sevdiren değerli hocalarım; Prof. Dr. Özcan KARAMAN, Prof. Dr. Mesut ŞEKER, Prof. Dr. Ali Tüzün İNCE, Prof. Dr. Metin. BAŞARANOĞLU, Doç. Dr. Mustafa Çakırca, Doç. Dr. Pınar Soysal, Doç. Dr. Mehmet ZORLU, Doç. Dr. Muharrem KISKAÇ, Doç. Dr. Gülseren SEVEN, Doç. Dr. Elmas BİBERCİ KESKİN, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Adil ÇAMLI, Dr. Öğr. Üyesi Banu BÜYÜKAYDIN, Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Hakkı KÖKER'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi sürecimde hekimliği, daha iyi hekimler olmayı birlikte tecrübe kazanarak öğrendiğimiz, birlikte nöbet tutup hasta değerlendirdiğimiz, iyi veya kötü birçok hatırayı paylaştığım birlikte uzmanlık eğitimi aldığım çok değerli hekim arkadaşlarıma her şey için teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan, destekleri ile hep yanımda olan sevgili aileme ve eşime tüm yaptıkları ve destekleri için teşekkür ederim.

Dr. Onour Chasan

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR ..... **iv**
İÇİNDEKİLER ..... **vi**
KISALTMALAR ..... **viii**
ÖZET ..... **x**
SUMMARY ..... **xii**
TABLOLAR ..... **xiv**
ŞEKİLLER ..... **xv**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1 Kistik Böbrek Hastalıkları 3
2.1.1 Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı 4
2.1.1.1 Etiyoloji ve genetik mekanizmalar 4
2.1.1.2 Epidemiyoloji 5
2.1.1.3 Patogenez 5
2.1.1.4 Kist oluşumu 6
2.1.1.5 Klinik belirti ve bulgular 7
2.1.1.6 Tanı 10
2.1.1.7 Tedavi 11
2.2 Üriner Sistem Taşı 15
2.2.1 Epidemiyoloji 16
2.2.2 Üriner sistem taşı etyolojisi 16
2.2.3 Patogenez 17
2.2.4 Üriner sistem taşı oluşumu risk faktörleri 18
2.2.4.1 Üriner taş oluşumuna neden olan modifiye edilebilir risk faktörleri 19
2.2.4.2 Modifiye edilemeyen risk faktörleri 21
2.2.5 Üriner sistem taşı klinik semptom ve bulguları 21
2.2.6 Üriner sistem taşı tanı 21

2.2.6.1 Üriner sistem taşı olan hastaların tanısında ve tedavisiden önce yapılması gereken laboratuvar analizleri 22
2.2.6.2 Üriner sistem taşı için hastalarda tanı ve tedavi açısından kullanılan görüntüleme yöntemleri 22
2.2.7 Üriner sistem taşı tedavi 23
2.2.7.1 Üriner sistem taşı farmakolojik tedavi 23
2.2.7.2 Üriner sitem taşı farmakolojik tedavi dışında invaziv/non-invaziv tedavi seçenekleri 25
2.3. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı ve Üriner Sistem Taşı 25
3. AMAÇ, GEREÇ VE YÖNTEM 28
3.1 Amaç 28
3.2 Gereç 28
3.2.1. Çalışma popülasyonu 29
3.2.1.1 Araştırma kolu 1: ODPBH+ TAŞ (otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olup, üriner sistem taşı olan hastalar) 29
3.2.1.2 Araştırma kolu 2: ODPBH+TAŞSIZ (otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olup, üriner sistem taşı olmayan hastalar) 29
3.2.1.3 Araştırma kolu 3: KALKÜL (üriner sistem taş hastaları) 30
3.2.1.4 Araştırma kolu 4: SAĞLIKLI (sağlıklı gönüllüler, kontrol grubu) ... 31
3.3 Yöntem 32
3.3.1 Biyokimyasal analizler 33
3.3.2 İstatistiksel analiz 36
4. BULGULAR 38
5. TARTIŞMA 45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 50
7. KAYNAKLAR 51
8. EKLER 58

KISALTMALAR

ABH : Akut böbrek hasarı
ACE-I : Anjiyotensin konvertaz (dönüştürücü enzim) inhibitörü
ADH : Anti diüretik hormon
ARB : Anjiotensin reseptör blokeri
AVP : Arjinin vazopressin
BT : Bilgisayarlı tomografi
c-AMP : Siklik adenozin monofosfat
Ca-KB : Kalsiyum kanal blokörü
CaPh : Kalsiyum fosfat
CaOx : Kalsiyum okzalat
CTFR : Kistik fibroz transmembran iletkenlik regülatörü
GGCS : Gama Glutamil Sisteinil Sentetaz
GGT : Gama Glutamil Transpeptidaz
DKB : Diastolik kan basıncı
DM : Diabetes mellitus
DNP : Diyabetik nefropati
eGFR : Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
HD : Hemodiyaliz
HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein
HDL-K : Yüksek dansiteli lipoprotein- kolesterol
HMG-CoA : 3-hidroksi -3-metilglutail-koenzim A
HT : Hipertansiyon
KALKÜL : Üriner sistem taş hastaları, ODPBH'si olmayan
KBH : Kronik böbrek hasarı
KDIGO : Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Böbrek hastalığı küresel sonuçların iyileştirilmesi)
KVH : Kardiyovasküler hastalık
LDL : Düşük dansiteli lipoprotein
LDL-K : Düşük dansiteli lipoprotein- kolesterol
MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

mTOR	**:** Rapamisinin mekanik hedefi
ODPBH	**:** Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı
ODPBH+TAŞ	**:** Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı + üriner sistem taşı olan hastalar
ODPBH+TAŞSIZ	**:** Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı + üriner sistem taşı olmayan hastalar
PC-1	**:** Polikistin-1
PC-2	**:** Polikistin-2
PKD-1	**:** Polycystic kidney disease 1 geni
PKD-2	**:** Polycystic kidney disease 2 geni
PTH	**:** Parathormon
RAAS	**:** Renin anjiotensin aldosteron sistemi
RAAS-I	**:** Renin anjiotensin aldosteron sistemi inhibitörü
REPRISE	**:** Korunmuş Böbrek Fonksiyonu Kanıtı: Tolvaptan'ın ODPBH'de Güvenliği ve Etkinliğinin Araştırması
SAĞLIKLI	**:** Sağlıklı gönüllüler
SDBH	**:** Son dönem böbrek hastalığı
SKB	**:** Sistolik kan basıncı
SPSS	**:** Statistical Package For Social Sciences for Windows bilgisayar programı
TBV	**:** Total böbrek volümü
TEMPO	**:** Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığının Yönetiminde Tolvaptan Etkinlik ve Güvenliği ve Sonuçları
USG	**:** Ultrasonografik görüntüleme
VKİ	**:** Vücut Kitle İndeksi
V_2RA	**:** Vazopressin reseptör antagonisti
Wnt	**:** Wingless ve Int-1 ilişkili sinyal yolağı

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALARINDA ÜRİNER SİSTEM TAŞI OLUŞUMUNA EĞİLİM OLUŞTURAN FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH), son dönem böbrek hastalığının (SDBH) en sık görülen kalıtsal nedenidir. ODPBH olanlarda normal populasyona göre üriner sistem taşı oluşma riski iki kat artmıştır. ODPBH olan bireylerin %20'sinde üriner sistem taşı görülmektedir. Üriner sistem taşı gerek normal popülasyon gerekse de ODPBH olan bireyler için önemli bir sağlık sorunudur. Üriner sistem taşı; renal kolik, hamatüri, üriner sistem enfeksiyonu, postrenal obstrüksiyon gibi patolojilere neden olmaktadır.

Çalışmamızın amacı, ODPBH olan bireylerde üriner sistem taşı oluşumuna eğilim oluşturan faktörlerin araştırılması kapsamında metabolik faktörlerin araştırılmasıdır. Bu amaçla ODPBH ve üriner sistem taşı olan (ODPBH+TAŞ), ODPBH olup üriner sistem taşı olmayan (ODPBH+TAŞSIZ), ODPBH olmayan üriner sistem taş hastaları (KALKÜL) ve sağlıklı kontrol (SAĞLIKLI) grupları olmak üzere dört grup oluşturuldu. Bu grupları oluşturan gönüllülerin spot idrarda idrar pH 'ı, 24 saatlik idrar volümü, 24 saatlik idrarlarında kalsiyum, ürat, okzalat, sitrat, protein, sodyum ve magnezyum düzeylerine bakılarak, bu değerlerin gruplar arasında karşılaştırmasını yapmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Aralık 2019- Mayıs 2021 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Nefroloji ve İç Hastalıkları polikliniğine başvuran ODPBH+TAŞ, ODPBH+TAŞSIZ ve SAĞLIKLI gruplarındaki gönüllüler prospektif olarak dahil edilmiştir. KALKÜL grubundaki gönüllüler 2018-2021 yılları arasında Nefroloji polikliğine başvuran üriner sistem taş hastaları retrospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. ODPBH+TAŞ grubuna 42 hasta, ODPBH+TAŞSIZ grubuna 43 hasta, KALKÜL grubuna 47 hasta ve SAĞLIKLI kontrol grubuna 48 katılımcı olmak üzere toplam 180 katılımcıdan oluşan dört grup oluşturuldu. Dört grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$). ODPBH+TAŞ, ODPBH+TAŞSIZ ve SAĞLIKLI gruplarındaki gönüllülere 24 saatlik idrar biriktirtildi. Spot idrar pH'ı, 24 saatlik idrar volümü, 24 saatlik idrarda kalsiyum, ürik asit, okzalat, sitrat, sodyum ve magnezyum parametrelerine bakıldı. KALKÜL grubundaki hastaların daha önce topladıkları 24 saatlik idrarda bakılmış ve spot idrarda olan (idrar pH'ı) aynı parametreler retrospektif olarak bakılarak çalışmaya dahil edildi. Bu parametreler dört grup arasında karşılaştırıldı. Ayrıca dört gruptaki katılımcıların serum elektrolit, parathormon (PTH), ferritin, albümin, kreatinin, üre ve ürik asit değerleri de karşılaştırıldı. Bu idrar ve serumda bakılan tüm analizler ile ODPBH olan bireylerde üriner sistem taşına eğilim oluşturan metabolik faktörler araştırıldı. İstatiksel analizler, katılımcılara ait veriler Statistical Package For Social Sciences for Windows programına (SPSS) kaydedilerek yapılmıştır. İstatistiksel analiz için $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ gruplarında 24 saatlik idrarda sitrat değeri KALKÜL ve SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha düşüktü (p <0,05). KALKÜL grubunda 24 saatlik idrarda sitrat değeri SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha düşüktü (p <0,05). ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ grupları arasında 24 saatlik idrarda sitrat değeri anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0,05). ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ gruplarında 24 saatlik idrarda kalsiyum değeri KALKÜL ve SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha düşüktü (p <0,05). KALKÜL grubunda 24 saatlik idrarda kalsiyum değeri SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p <0,05). ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ grupları arasında 24 saatlik idrarda kalsiyum değeri anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0,05). ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ gruplarında 24 saatlik idrarda ürik asit değeri SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha düşüktü (p <0,05). ODPBH+TAŞ, ODPBH+TAŞSIZ ve KALKÜL grupları arasında 24 saatlik idrarda ürik asit değeri anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0,05). KALKÜL ve SAĞLIKLI grupları arasında 24 saatlik idrarda ürik asit değeri anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0,05). Gruplar arasında 24 saatlik idrarda okzalat, sodyum ve magnezyum değerleri ve 24 saatlik idrar volümü anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0,05).

ODPBH+TAŞ ve de ODPBH+TAŞSIZ grupların 24 saatlik idrarda protein değeri KALKÜL ve SAĞLIKLI gruptan anlamlı (p <0,05) olarak daha yüksekti. KALKÜL ve SAĞLIKLI grupları arasında 24 saatlik idrarda protein değeri anlamlı (p >0,05) farklılık göstermemiştir. ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ grupları arasında 24 saatlik idrarda protein değeri anlamlı (p >0,05) farklılık göstermemiştir.

ODPBH+TAŞ, ODPBH+TAŞSIZ ve KALKÜL gruplarında idrar pH'ı (spot idrar) değeri SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha düşüktü (p <0,05). ODPBH+TAŞ, ODPBH+TAŞSIZ ve KALKÜL grupları arasında pH değeri anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0,05).

ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ gruplarında serum parathormon (PTH) değeri SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p <0,05). KALKÜL ve SAĞLIKLI grupları arasında PTH değeri anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0,05). ODPBH+TAŞ, ODPBH+TAŞSIZ, KALKÜL grupları arasında PTH değeri anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0,05).

Gruplar arasında serum ferritin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, magnezyum ve ürik asit arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0,05).

ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ grupları arasında total böbrek hacimleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı (total böbrek hacimleri iki grup için, sırasıyla; 1138,9 ± 1253,7 ml ve 1086,3 ± 1283,3 ml; p=0,794).

Sonuç: Çalışmamızda, hem ODPBH+TAŞ hem de ODPBH+TAŞSIZ hastalarda 24 saatlik idrarda sitrat düzeyi KALKÜL ve SAĞLIKLI gruplarındaki katılımcılara göre anlamlı olarak düşük bulundu (p <0,05). ODPBH+TAŞ ile ODPBH+TAŞSIZ gruplarının arasında 24 saatlik idrarda sitrat düzeyinde anlamlı bir farklılık saptanmadı (p >0,05). Sonuç olarak ODPBH olan bireylerde idrarda sitrat düşüklüğü üriner sistem taşı oluşumuna eğilim oluşturmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, nefrolityazis, üriner sistem taşı, böbrek taşı, 24 saatlik idrarda kalsiyum, 24 saatlik idrarda ürat, 24 saatlik idrarda okzalat, 24 saatlik idrarda sitrat, hipositratüri.

INVESTIGATION OF PREDISPOSING FACTORS FOR URINARY SYSTEM STONE FORMATION IN AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE PATIENTS

SUMMARY

Aims: Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common hereditary cause of end stage renal disease (ESRD). In ADPKD the frequency of urinary system stone increased 2 times compared to the normal population. 20% of ADPKD patients have urinary system stone. Urinary system stone is an important health problem for the normal population and ADPKD patients. Urinary system stone causes renal colic, hamaturia, urinary system infection, postrenal obstruction.

The aim of our study is to investigate the metabolic factors that form urinary tract stones in ADPKD patients. We created four groups, ADPKD with urinary system stone (ADPKD+LIT), ADPKD without urinary system stone (ADPKD), urolithiasis patients (CALCULI), healthy control (HEALTHY). Urine pH (spot urine), 24-hour urine volume, 24-hour urine calcium, urate, oxalate, citrate, protein, sodium and magnesium levels were measured from all volunteers. We aimed to compare these parameters between groups.

Materials and Methods: Volunteers from ADPKD+LIT, ADPKD and HEALTHY groups who applied to Bezmialem Vakıf University Nephrology clinics and Internal Diseases clinics between December 2019 and May 2021 were prospectively included in the study. İn the CALCULI group Patients who applied to the Nephrology clinics between 2018-2021 study were included retrospectively. 42 patients to ADPKD+LIT group, 43 patients to ADPKD group, 47 patients to CALCULI group, 48 healthy volunteers to HEALTHY group were included in the study. 180 volunteers participated in our study. There was no statistically significant difference between the four groups in terms of age and gender ($p > 0.05$). Volunteers in ADPKD+LIT, ADPKH and HEALTHY groups collected 24-hour urine. In these three groups, spot urine pH, 24-hour urine volume, 24-hour urine calcium, uric acid, oxalate, citrate, sodium and magnesium parameters were measured. Previously collected 24-hour urine of the patients in the CALCULI group and the same parameters in spot urine (urine pH) were analyzed retrospectively and included in the study. These parameters were compared between the four groups. These parameters were compared between the four groups. In addition, the serum electrolyte, parathormone (PTH), ferritin, albumin, creatinine, urea and uric acid values of the participants in the four groups were also compared. Metabolic factors predisposing to urinary system stones in individuals with ADPKD were investigated with all analyzes of these urine and serum. Statistical analyzes were made by recording the data of the participants in the Statistical Package For Social Sciences for Windows program (SPSS). $p < 0.05$ value was considered significant for statistical analysis.

Results: 24-hour urine citrate value was significantly lower in ADPKD+LIT and ADPKD groups than in the CALCULI and HEALTHY groups ($p < 0.05$). 24-hour urine citrate value was significantly lower in the CALCULI group than the HEALTHY group ($p < 0.05$). 24-hour urine citrate value did not differ significantly between ADPKD+LIT and ADPKD groups ($p > 0.05$). 24-hour urine calcium value was significantly lower in ADPKD+LIT and ADPKD groups than in the CALCULI and HEALTHY groups ($p < 0.05$). 24-hour urine calcium level was significantly higher in the CALCULI group than the HEALTHY group ($p < 0.05$). 24-hour urine calcium value did not differ significantly between ADPKD+LIT and ADPKD groups ($p > 0.05$). 24-hour urine urate value was significantly lower in ADPKD+LIT and ADPKD groups than in the HEALTHY group ($p < 0.05$). 24-hour urine urate value did not differ significantly between ADPKD+LIT, ADPKD and CALCULI groups ($p > 0.05$). 24-hour urine urate value did not differ significantly between CALCULI and HEALTHY groups ($p > 0.05$). 24-hour urine oxalate, sodium and magnesium values and 24-hour urine volume did not differ significantly between the groups ($p > 0.05$). 24-hour urine protein value was significantly higher in ADPKD+LIT and ADPKD groups than in the CALCULI and HEALTHY groups ($p < 0.05$). 24-hour urine protein value did not differ significantly between CALCULI and HEALTHY groups ($p > 0.05$). 24-hour urine protein value did not differ significantly between ADPKD+LIT and ADPKD groups ($p > 0.05$).

ADPKD+LIT, ADPKD and CALCULI groups Urine pH (spot urine) value was significantly lower than in the HEALTHY group ($p < 0.05$). Urine pH value did not differ significantly between ADPKD+LIT, ADPKD and CALCULI groups ($p > 0.05$).

Serum parathormone (PTH) value was significantly higher in ADPKD+LIT and ADPKD groups than in the HEALTHY group ($p < 0.05$). PTH values did not differ significantly between the CALCULI and HEALTHY groups ($p > 0.05$). PTH values did not differ significantly between ADPKD+LIT, ADPKD and CALCULI groups ($p > 0.05$).

There was no significant difference between the groups in terms of serum ferritin, sodium, potassium, calcium, phosphorus, magnesium and uric acid ($p > 0.05$).

There was no significant difference in total kidney volumes between ADPKD+LIT and ADPKD groups (total kidney volumes for the two groups, respectively; 1138.9 ± 1253.7 ml ve 1086.3 ± 1283.3 ml; $p=0.794$)

Conclusion: In our study, 24-hour urine citrate level was found to be significantly lower in ADPKD+LIT and ADPKD patients compared to the volunteers in the CALCULI and HEALTHY groups ($p < 0.05$). There was no significant difference in 24-hour urine citrate level between ADPKD + LIT and ADPKD groups ($p > 0.05$). Low 24-hour urine citrate values is a predisposing factors for urinary system stone formation in autosomal dominant polycystic kidney disease patients.

Keywords: Autosomal dominant polycystic kidney disease, nephrolithiasis, urinary system stone, kidney stone, 24 hour urine calcium, 24 hour urine urat, 24 hour urine oxalate, 24 hour urine citrate, hypocitraturia.

TABLOLAR

Sayfa

Tablo 2.1: Genetik ve non-genetik renal kist nedenleri. 3
Tablo 2.2: ODPBH'de ekstrarenal bulgular ve görülme sıklıkları. 9
Tablo 2.3: ODPBH için Pei radyolojik tanı kriterleri. 10
Tablo 2.4: KDIGO'nun GFR düzeyine göre belirlediği KBH evrelemesi. 15
Tablo 2.5: Üriner sistem taşı tipleri ve görülme sıklıkları. 16
Tablo 2.6: Üriner sistem taş tipleri, altta yatan nedenleri ve oluşum mekanizmaları. 17
Tablo 2.7: Kalsiyum taşları için farmakolojik tedavi önerileri. 23
Tablo 2.8: Ürik asit taşları için farmakolojik tedavi önerileri. 24
Tablo 2.9: Sistin taşları için farmakolojik tedavi önerileri. 24
Tablo 2.10: Strüvit taşları için farmakolojik tedavi önerileri. 24
Tablo 3.1: Serum biyokimyasal testler için kullanılan analiz yöntemleri ve kullanılan cihazlar 35
Tablo 3.2: Çalışılan biyokimyasal testler, birim değerleri ve referans aralıkları. 36
Tablo 4.1: Çalışmaya katılanların demografik bilgileri, komorbiditeleri ve genel özellikleri. 39
Tablo 4.2: Çalışmaya katılanların kullandığı ilaçlara göre karşılaştırılması. 41
Tablo 4.3: Çalışmaya katılanların idrar parametrelerinin karşılaştırılması. 43
Tablo 4.4: Çalışmaya katılanların serum biyokimya sonuçlarının karşılaştırılması 44

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 2.1: Mayo klinik sınıflandırma diagramı (Böbrek volümü: birim ml / m)..... 11
Şekil 2.2: ODPBH'de temel evrensel ilk yönetim..... 12

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) en sık görülen ve en sık son dönem böbrek hasarı (SDBH) nedeni olan genetik böbrek hastalığıdır [1]. Toplumda görülme sıklığı 1:400 ile 1:1000 arasında değişmektedir [2].

ODPBH olanlarda görülen belirti ve bulgular şöyle özetlenebilir; hipertansiyon (HT) ve komplikasyonları, karın ağrısı, mikroskobik veya makroskopik hematüri, üriner sistem taşı, üriner sistem enfeksiyonu, kronik böbrek hasarı (KBH) gelişmesi ve SDBH nedeni olma, gebelikte komplikasyonlara yol açma ve mitral kapak prolapsusu, intrakraniyal anevrizma, divertiküler hastalık [3].

Üriner sistem taşı, ODPBH olan bireylerde önemli bir sağlık sorunudur. Topluma göre, ODBH olan bireylerde üriner sistem taşı görülme sıklığı iki kat artmıştır. ODPBH olan bireylerde %8 ila %36 arasında değişen taş görülme sıklığı olduğu gösterilmiştir [4]. Üriner sistem taşı; renal kolik, hamatüri, üriner sistem enfeksiyonu, postrenal obstrüksiyon gibi patolojilere neden olmaktadır [5].

Üriner sistem taşının ODPBH olan bireylerde daha sık görülmesi ve bu hastalarda taş oluşumunun artması anatomik ve metabolik faktörlere bağlıdır. Anatomik faktörler, renal kistlerin tubuluslara basısı ve bu nedenle tubuluslarda oluşan staz nedeni ile renal taşların oluştuğu öngörülmektedir [6]. Klinik pratikte anatomik nedenler ön planda düşünüldüğü için metabolik faktörler rutin olarak araştırılmamaktadır.

Biz de hastanemizin Nefroloji ve İç Hastalıkları polikliniklerinde takip edilen ODPBH ve üriner sistem taşı olan (ODPBH+TAŞ), ODPBH olup üriner sistem taşı olmayan (ODPBH+TAŞSIZ), ODPBH olmayan üriner sistem taş hastaları (KALKÜL) ve sağlıklı kontrol (SAĞLIKLI) gruplarını oluşturan gönüllülerin spot idrar pH ’ı, 24 saatlik idrar volümü, 24 saatlik idrarlarında kalsiyum, ürat, okzalat, sitrat, magnezyum ve sodyum düzeylerine bakarak, bu değerlerin gruplar arasında karşılaştırmasını yaptık. Ayrıca dört gruptaki katılımcıların serum elektrolitleri, parathormon (PTH), ferritin, albümin, kreatinin, üre ve ürik asit değerleri de

karşılaştırıldı. Bu idrar ve serumda bakılan parametreleri gruplar arasında anlamlı farklılık olup olmadığına bakarak; ODPBH olan bireylerde üriner sistem taşına eğilim oluşturabilecek anatomik faktörler hariç metabolik faktörleri araştırmayı amaçladık. Grupların arasındaki yaş, cinsiyet farklılarına dikkat ettik.

Çalışmamızda bakılan parametrelerde gruplar arasında anlamlı fark bulunması halinde, ODPBH olan bireylerde üriner sistem taşı oluşumuna anatomik faktörlerin dışında metabolik faktörlerin de rol oynadığı gösterilmiş olacaktır. Bu hastaların önemli bir morbidite nedeni olan ürolityazis sıklığının azaltılması açısından metabolik olarak tarama gerekliliğini gösterecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kistik Böbrek Hastalıkları

Böbreklerde görülen kistler herediter veya edinsel olabilir. Böbrek tubullerinin herhangi bir bölümünden köken alabilirler. Basit böbrek kistleri edinseldir, tek veya az sayıda oldukları gibi bilateral de olabilmektedirler. Böbreklerde basit kist görülme sıklığı ileri yaşlarda belirgin olarak artar, hastalık olarak kabul edilmemektedir ve böbrekte en sık görülen kistlerdir. ODPBH ise genetik böbrek kistlerinin en sık görülen nedenidir. Genetik ve edinsel böbrek kistlerinin nedenleri Tablo 2.1'de özetlenmiştir [7].

Tablo 2.1: Genetik ve non-genetik renal kist nedenleri.

GENETİK	NON-GENETİK
OTOZOMAL DOMİNANT	**GELİŞİMSEL BOZUKLUKLAR**
Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı	Multikistik displazi
Tuberos skleroz	Medüller sünger böbrek
Von-Hippel Lindau	**EDİNİLMİŞ BOZUKLUKLAR**
Erişkin başlangıçlı meduller kistik hastalık formu	Basit renal kistler
OTOZOMAL RESSESİF	Multiloküler kistik nefroma
Otozomal ressesif polikistik böbrek hastalığı	Hipokalemik kistik hastalık
Jüvenil nefronofitizis	Edinilmiş renal kistik hastalık (kronik böbrek hasarlı hastalarda)
MULTİPL MALFORMASYONLAR SENDROMLARIYLA İLİŞKİLİ KİSTLER	
Kromozom bozuklukları	
Otozomal ressesif sendromlar	
X'e bağlı sendromlar	

2.1.1 Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı

ODPBH en sık görülen kalıtsal böbrek hastalığıdır. SDBH'na neden olan en sık kalıtsal hastalıktır [1].

ODPBH sadece böbrekteki multi-kistler ile karakterize değildir. Böbrek dışı bulguları öncelikle kist oluşumlarıyla olmak birlikte, birbirine benzer ancak faklı mekanizmalarla farklı bulgular meydana getirebilir. Böbrek dışındaki diğer organlarda; karaciğer kistleri, seminal vezikül kistleri, pankreas kisti, araknoid membran kisti, spinal meningeal kist ve bağ dokusu anormallikleri etkilenen hastalarda görülmektedir [8].

2.1.1.1 Etiyoloji ve genetik mekanizmalar

ODPBH, otozomal dominant olarak kalıtılır. ODPBH olan bireylerin %95'inde etkilenen bir ebeveyni vardır. ODPBH olan bireylerin en az %10'unda de-novo olarak patojenik bir varyant izlenebilir, bu bireylerin ailelerinde ODPBH öyküsü yoktur [9].

ODPBH, 16p 13.31 kromozomunda bulunan *Polycystic kidney disease 1* (PKD-1) geni veya 4q 21.2 kromozomunda bulunan *Polycystic kidney disease 2* (PKD-2) geni ile ilişkilidir. ODPBH olan bireylerde yaygın olarak %78'inde PKD-1 geni, %14'inde ise PKD-2 geninde patoloji vardır [10]. Ailelerin azınlığında *GANAB* geninde glukozidaz-II alfa alt birimini veya *DNAJB11* genini kodlayan bir kusur vardır. *GANAB* geninde tanımlanan mutasyonlar iyi seyreden polikistik böbrek hastalığı olan ve değişken polikistik karaciğer hastalığı olan ailelerde gösterilmiştir [11].

PKD1 ve PKD2, sırasıyla polisistin-1 (PC-1) ve polisistin-2 (PC-2) olarak adlandırılan proteinleri kodlar. PC-1 böbrek tubulus epiteli, hepatobiliyer kanallar ve pankreatik kanallar dahil olmak üzere kist oluşum bölgelerinde yerleşimli bir membran proteinidir. PC-1 hücre içi sinyal yollarının düzenlenmesinde görev aldığı tahmin edilir. PC-2 böbrek distal tübülü, toplayıcı kanallar ve henlenin çıkan kolunda eksprese edilir ve hücresel sinyal iletiminde rol alır [12].

Etkilenen ebeveynden alınan mutajenik gen, böbrek tubulus dahil tüm hücrelerde mevcuttur, bu patojenik genin varlığı birinci vuruş olarak adlandırılır. Ancak kist oluşumu için yeterli değildir. Tek bir tubuler hücrede patojenik gene

karşılık gelen normal allelde somatik bir mutasyon meydana gelmesi PKD-1 veya PKD-2 genini o allelde de inaktive eder. Bu duruma ikinci vuruş denir. Böylece PC-1 veya PC-2 eksprese edilemez.

Sonuç olarak bu durumu kistlerin gelişmesine neden olur. ODPBH'da kist oluşumu 'İKİ VURUŞ' modeliyle açıklanmaktadır [13].

PKD-1 mutasyonu olan hastalarda PKD-2 'ye göre böbrek kistleri ortalama olarak daha erken yaşta başlar ve daha şiddetli hastalık ile ilgili olduğu bulunmuştur.

SDBH ortalama başlangıç yaşı PKD-1 mutasyonu olan hastalarda 54.3 iken PKD-2 mutasyonu olan hastalarda ortalama 74 olarak saptanmıştır [14].

2.1.1.2 Epidemiyoloji

ODPBH en yaygın kalıtsal böbrek hastalığıdır. 400 kişide 1 veya 1000 kişide 1 görülmektedir. Tüm ırklarda görülebilir, cinsiyet olarak görülme sıklığı açısından fark yoktur. Gerçek sıklığının tanısı olmayan bireylerin kontrolsüz kalmaları nedeni ile yapılan araştırmalardan daha sık olabileceği düşünülmektedir [2].

ODPBH seneler içinde renal replasman tedavisini gerektirecek SDBH'na ilerleyebilir. SDBH nedenlerinden %5-10 'undan ODPBH sorumludur. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) çoğu hastada uzun yıllar boyunca düşüş beklenmez ancak düşmeye başladığı zaman senede ortalama 4.4 ila 5.9 mL/dk'lık eGFR düşüşü beklendiği bildirilmiştir [15]. Diyalize giren SDBH olan hastalarının %5'inin ODPBH olan bireyler olduğu bildirilmiştir. [16].

2.1.1.3 Patogenez

Sorumlu genler olan PKD-1 ve PKD-2 tarafından kodlanan transkripte olan proteinler sırasıyla PC-1 ve PC-2'dir. Her ikisi de, hücreler arası etkileşimlerde ve tübüler morfogenezde rol oynayan sinyal yolaklarını düzenlerler ve de hücre içi kalsiyum dengesine katkıda bulunurlar [12].

PC-1, 440 kDa ağırlığında büyük bir membran proteinidir. Amino grubunu taşıyan ucunun hücre dışında olması neden ile reseptör özelliği olduğu düşünülebilir. Bu proteinin hücrelerin adhezyon gücünü kontrol ettiği düşünülmektedir. PC-1 hücre nüklesunda, endoplazmik retikulumda, membran bağlantılarında, primer silyalarda, bulunmaktadır. ODPBH'de PKD-1 genindeki mutasyon nedeni ile PC-1 aşırı

eksprese edilmektedir. Hücre adezyonunda görev yapmakta olan E-cadherin ve kateninlerle kompleks halinde bulunabilir.

PC-1 'deki bir anormallik, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimlerini bozabilir, sonuç olarak anormal epitelyal hücre farklılaşmasına ve ODPBH olan bireylerde farklı fenotipik sonuçlara yol açabilmektedir [17].

PC-2, 110 kDa ağırlığında olup hafif ve daha kısa bir membran proteinidir. PC-2 ağırlıklı olarak endoplazmik retikulumda bunun yanı sıra sentrozom, mitotik iğler, plazma membranı ve primer siliumda lokalizedir [18]. PC-2 seçiçi olmayan bir katyon kanalıdır ve kalsiyum iyonlarını taşır [19].

PKD-1 ve PKD-2 genindeki mutasyonlar, intraselüler kalsiyumu düşürür. İntraselüler kalsiyum düşüşü siklik adenozin monofosfat (cAMP) artışına yol açar bu da Protein Kinaz A'yı aktive eder. Protein Kinaz A aktivasyonu ile başlatılan mekanizmada, toplayıcı kanal ana hücrelerinin vazopressin sabit tonusunda hassasiyetinin artmasına neden olur. Kalsiyum sinyalindeki bozulma, cAMP sinyalinin aktivasyonu ile sinyal yolaklarını aktive ederek bozulmuş tubulogenez, hücre proliferasyonu, artmış sıvı sekresyonu ve interstisyel iltihaba yol açar. ODPBH'da içi sıvı dolu kistler oluşmasında ve bu kistlerin korunmasında kistik fibrozis trasmembran iletken reseptörü (CTFR) geni tarafından kodlanan cAMP bağımlı transport reseptörü, anormal epitelyal klor sekresyonu ile önemli bir rol oynar. Gen transkripsiyonu üzerindeki PC-1 fragmanları veya artmış aerobik glikolizin direkt etkileri ile *mTOR, Wnt* veya hedgehog sinyalininin aktivasyonu kistogenesiste diğer patolojik yolaklar olarak gösterilir [20].

2.1.1.4 Kist oluşumu

ODPBH'nda bilateral böbrekler normale göre büyümüşlerdir ve değişik sayılarda çok fazla kistler mevcuttur. Kistlerin gelişimi intrauterin hayatta başlamaktadır, kistlerin nefronun herhangi bir segmentinden gelişmesi mümkün olsa bile nefronların sadece %2'sinden geliştiği gösterilmiştir [21].

ODPBH'da kistler oluşmaya başladığında erken dönemlerde nefron ile bağlantısını devam ettirir. Kist büyümesinin devam ettikçe kist çevresindeki interstisyumda fibrozis gelişimi sonucu nefron ile bağlantısını kaybeder [22].

Nefron ile kist arasındaki bağlantı kayboluncaya kadar kist sıvısının içeriği glomerüler filtrasyon ile oluşan ultrafiltrattan sağlanır. Kistler büyümeye devam ettikçe ve kist ile nefron arasındaki bağlantılar koptukça kist sıvısında glomeruler filtrasyonun etkisi azalır ve çeşitli mekanizmalarla kistin içine sıvı sekresyonu sağlanır. Sonuç olarak kist sıvısının erken dönemdeki kaynağı ultrafiltrat iken, kistler büyüdükçe zamanla kist içeriğini epitelden lümene doğru olan sıvı ve solüt sekresyonu oluşturur [23].

ODPBH olan bireylerde kist oluşumu patogenezinde öncelikle üç mekanizma sorumlu tutulmaktadır; tubulus hücrelerinin hiperplazisi, tubulus hücrelerinden aşırı sekresyon ve ekstraselüler matriks sentezinde ve metabolizmasında bozukluk [24].

2.1.1.5 Klinik belirti ve bulgular

ODPBH'li hastalar HT, hematüri, proteinüri veya böbrek fonksiyon bozukluğu ile kendini gösterebilir. Böbrek parankim kanaması, obstrüktif taş veya idrar yolu enfeksiyonuna bağlı yan ağrısı, hastalar tarafından bildirilen en yaygın semptomlardır. Normal böbrek fonksiyonuna sahip ve yaşamın dördüncü on yılına ulaşmış hastaların çoğunda HT mevcuttur; HT prevalansı SDBH olan hastalar arasında neredeyse yüzde 100'dür [25].

Büyük böbrek ve hepatik kistler inferior vena kavayı sıkıştırabilir ve obstrüksiyon şiddetli olduğunda hipotansiyon, tromboembolizm ve hepatik venöz çıkış obstrüksiyonuna yol açabilir. Hastalar ayrıca karaciğer, pankreas, dalak veya epididim gibi diğer organlardaki kistlere sekonder semptomlar gösterebilir. Bunlar dışında ekstrarenal anormallikler olan organlara özgü klinik semptom ve bulgular gözlenmektedir [26].

Hastaların çoğu kardiyak nedenler ile ölmektedir [27]. ODPBH'li 129 hastanın otopsi raporlarında, ölüm nedenleri arasında kalp hastalığı %36, enfeksiyon %24, nörolojik bir olay %12 sıklıkta yer almış ve intrakranial anevrizma rüptürü %6 olarak bildirilmiştir [28].

Yan ağrısı / sırt ağrısı

Yan ağrısı erişkin ODBPH olan bireylerde (yaklaşık %60) en sık görülen semptomdur [29]. Akut ağrılar renal kanama, taş düşürme, enfeksiyon gibi komplikasyonları düşündürmelidir [25].

Hematüri ve kist kanaması

Gross hematüri ODPBH olan bireylerin % 40'ından fazlasında meydana gelir [30]. 30 yaş öncesinde ortaya çıkması özellikle böbrek fonksiyon bozukluğunun hızla ilerlemesi yönünden risk faktörüdür [31]. Ayırıcı tanıda karın travması, idrar yolu enfeksiyonları, böbrek taşları ve idrar boşluğuna kist rüptürü akla getirilmelidir. Hemorajik kistler, bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile teşhis edilebilir ve mikroskobik hematüri mevcut olsa bile genellikle tedavi olmaksızın bir hafta içinde düzelir. Aşikar olarak idrarda kan bir haftadan uzun sürerse veya 50 yaşın üzerindeki bir hastada ilk kez ortaya çıkarsa, hasta renal hücreli karsinom veya mesane kanseri gibi neoplazmlar açısından değerlendirilmelidir [3].

İdrar yolu enfeksiyonu ve kist enfeksiyonu

ODPBH'da semptomatik alt idrar yolu enfeksiyonları genel popülasyona göre çok daha fazla görülmektedir. Üriner sistem enfeksiyonu, ODBPH'da da kadın hastalarda daha sık görülmektedir [32]. ODPBH ile genel popülasyon arasındaki idrar yolu enfeksiyonlarının etkenleri benzerdir (gram negatif bakteriler etkendir). Enfekte böbrek kistlerine genellikle E.coli neden olmaktadır (%74) [33].

Üriner sistem taşı

ODPBH olan bireylerin %20'sinde üriner sistem taşı görülmektedir, üriner sistem taşı oluşturma riski ODPBH olmayan bireylere göre iki kat daha fazladır [34]. Üriner sistem taşı ile birlikte yan ağrısı, hematüri, idrar yolu enfeksiyonu ve postrenal obstrüksiyon da gözlenmektedir [5].

Hipertansiyon

ODPBH ve korunmuş böbrek fonksiyonları olan 25-34 yaş arası bireylerin %50'sinde HT (kan basıncı > 140/90) saptanmıştır [35]. ODPBH ve kronik böbrek hastalığı (KBH) olanlar da ise %80'den daha fazla HT görülmektedir [36].

ODPBH olan bireylerde HT'nin daha erken yaşta ve daha sık ortaya çıkmasında en çok kabul gören mekanizma; büyüyen kistlerin intrarenal vasküler yapıları komprese ederek iskemiye yol açması (lokal) ve bu iskeminin de renin-anjiotensin aldosteron sistemini (RAAS) aktive ettiği yönündedir [37]. HT, ODPBH

olan bireyler de kardiyovasküler mortalite, morbidite için ve de SDBH için önemli bir risk faktörüdür [38].

Son Dönem Böbrek Hastalığı

ODPBH, SDBH'nin en sık görülen monogenik nedenidir [39]. SDBH nedenlerinin %5-10 'undan ODPBH sorumludur. eGFR tanı konan ve takip edilen çoğu hastada uzun seneler boyunca düşüş göstermez ancak düşmeye başladığında, yılda ortalama 4.4 ila 5.9 mL /dk'lık düşüş beklenmektedir [15]. Diyaliz tedavisi gören SDBY hastalarının %5'inin ODPBH olan bireyler olduğu bildirilmiştir [16].

ODPBH olan hastalarda SDBH riskini arttıran faktörler; PKD-1 mutasyonu olması, böbrek boyutlarının büyük olması, erkek cinsiyet, siyah ırk, 35 yaşından önce HT ortaya çıkması, ilk hematüri atağının 30 yaşından önce olması, hiperlipidemi, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinin düşük olması, gebelik sayısının 3-4'ten fazla olması, 1 gram/gün'den fazla proteinüri olması, sık hematüri atağı geçirmek ve sık üriner sistem enfeksiyonu geçirmek olarak gösterilebilir [40-44].

Diğer organ kistleri ve anormallikleri

Temelde polikistik böbrek hastalığı olarak adlandırılmakla birlikte diğer organlarda kist veya anormallikler ile böbrek dışı bulgularda eşlik etmektedir. Bu ekstrarenal bulgular tutulum yerine göre farklı klinik tablolar ortaya çıkabilmektedir. Tablo 2.2' de ekstrarenal bulgular ve görülme sıklıkları gösterilmiştir [8].

Tablo 2.2: ODPBH'de ekstrarenal bulgular ve görülme sıklıkları.

Ekstrarenal bulgu	Görülme sıklığı
Karaciğer kistleri	%94
Seminal vezikül kistleri	%40
Pankreas kistleri	%9
Araknoid membran kisti	%8
Spinal meningeal kist	%2
Mitral kapak prolapsusu	%25
İntrakraniyal anevrizmalar	%8
Karın fıtığı	%10

ODPBH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı

2.1.1.6 Tanı

ODPBH tanısı klinik olarak şüphe edilen bireylerden, aile öyküsü olan bireylerde tarama amaçlı, diğer ekstrarenal tutulumların var olması nedeni ile üriner sistem için istenen görüntülemelerden ya da diğer sistemler için istenen görüntülemelerde böbreklerin kesitlere girmesi nedeni ile yapılan görüntülemeler ile konulmaktadır [45].

Ultrasonografik görüntüleme (USG), ODPBH olan bireylerin akrabalarında tarama amaçlı kullanılmaktadır. Ancak USG erken dönemlerde küçük kistleri göremeyebilir ve tanıyı dışlatamaz. Non-invaziv, ucuz, kontrast gerektirmeyen ve maliyeti düşük olması nedeni ile tercih edilen ve tarama amaçlı en sık kullanılan yöntem USG'dir [46].

MRG'nin, özellikle 1 cm'den küçük çaplı kistleri saptamadaki hassasiyeti USG'ye göre belirgin olarak üstündür ve gerek hastaların takibinde ve gerekse böbrek volümlerinin ölçümünde de kullanılır [47]. ODPBH'de böbrek kistleri yaşla birlikte sayıca artmakla beraber, büyüklükleri de artmaktadır ve bundan dolayı MRG'nin tarama amaçlı kullanımı genç yaşlarda önerilmektedir [48].

MRG'nin de dahil edildiği USG kriterleri Pei ve arkadaşları tarafından belirlenmiştir. Ailesinde ODPBH olan kişilerin olduğu bilinen bireylerde MRG ve USG ile kistleri tespit edilerek, bu kriterler belirlenmiştir. Tablo 2.3'te ODPBH için Pei ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan radyolojik tanı kriterleri gösterilmiştir [49].

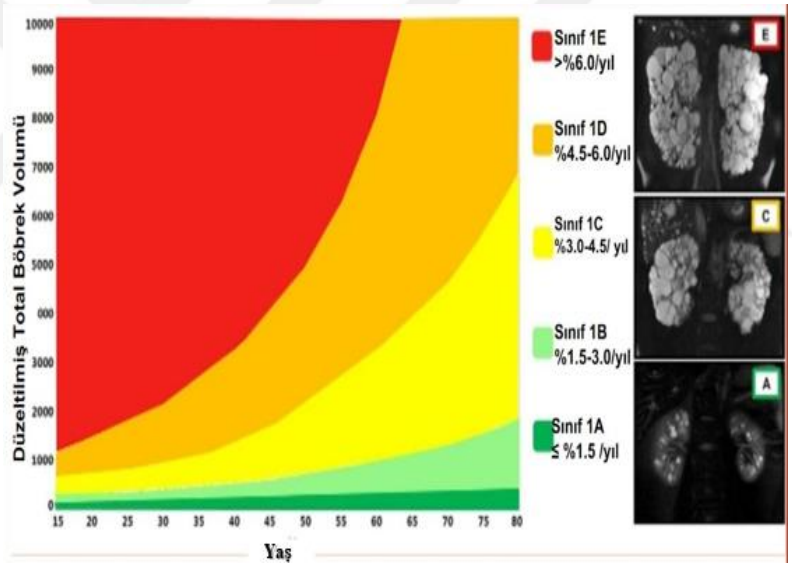
Tablo 2.3: ODPBH için Pei radyolojik tanı kriterleri.

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 haha fazla	MRG

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

2.1.1.7 Tedavi

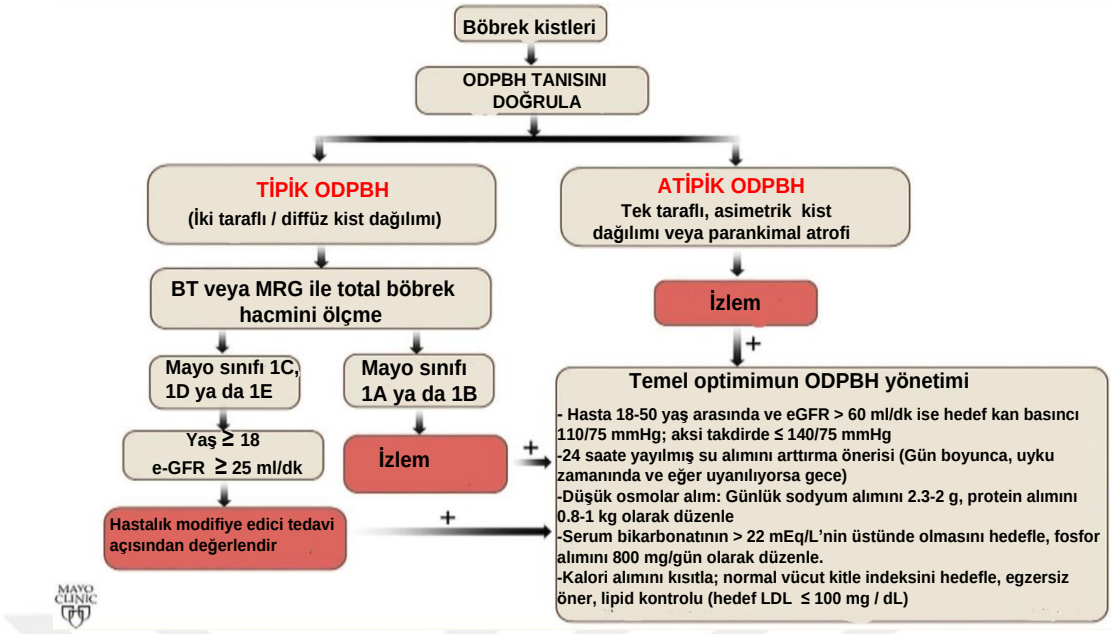
ODPBH'liler içinden SDBH'ye ilerleme açısından yüksek riskli hastaları belirlemek için Mayo klinik sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Mayo klinik sınıflandırma sistemi, hastalık ilerlemesini en düşük riskten en yüksek riske doğru beş prognostik sınıfa ayırmaktadır (sınıf 1A, 1B, 1C, 1D ve 1E). 1C, 1D ve 1E sınıfları, SDBH'na ilerleme için yüksek risk olarak tanımlanır. Şekil 2.2'de Mayo klinik sınıflandırma sistemi gösterilmiştir [50]. 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. Bu tür hastalar ilerleme için daha düşük risk altındadır çünkü korunan böbrek eGFR'nin korunmasına yardımcı olmaktadır [51]. CRISP (Consortium for Radiologic Imaging for the Study of Polycystic Kidney Disease) çalışmasında total böbrek volümü (TBV) arttıkça eGFR düzeyinin azaldığından bahsedilmiştir [39].



Şekil 2.1: Mayo klinik sınıflandırma diagramı (Böbrek volümü: birim ml / m).

Tüm hastalar için ilk yönetim ve tedavi önerileri

ODPBH tanısı konulup, doğrulandıktan sonra tüm hastalara temel evrensel optimum yönetim önerilmektedir. Ayrıca bilgisayarlı tomografi (BT) veya MRG görüntüleme yapılarak ODPBH'nin tipik atipik ayrımı yapıldıktan sonra toplam böbrek hacmine ve görüntüleme özelliklerine göre Mayo klinik sınıflandırması yapılmalı, hastalık modifiye edici ilaç adayları belirlenmelidir. Şekil 2.3.'de tüm ODPBH tanısı konan hastalara temel yaklaşım özetlenmiştir [50].



Şekil 2.2: ODPBH'de temel evrensel ilk yönetim.

18-50 yaşları arasındaki genç, sağlıklı ve eGFR >60 ml/dk/1,73 m^2 olan ODPBH olan bireylerde, kontrendikasyon yoksa kan basıncını <110/75 mmHg olarak hedeflemeli ve bunun için RAAS blokeri kullanılması önerilmektedir. Bu hastalarda kan basıncını yoğun olarak düşürmek, böbrek büyüme oranını azaltabilir ve yüksek riskli hastalarda (Mayo skoru ID ve IE) eGFR düşüş hızını azaltabilir [52]. Diğer hastalarda kan basıncı hedefi 130/80 mmHg altı olmalıdır ve bunun için ilk seçenek anjiotensinojen konverting enzim inhibitörü (ACE-I) veya anjiotensin reseptör blokeri (ARB) olmalıdır (kontrendikasyon yoksa) [53].

Diyette sodyum kısıtlaması; Tüm ODPBH olan bireylerde günlük tuz alımını 5 gr'dan daha düşük olacak şekilde kısıtlanması önerilir. HALT-PKD çalışmasında ODPBH olan bireylerin günlük sodyum alımının 2400 mg'dan düşük olacak şekilde kısıtlanması önerilmiştir [54]. Torres ve arkadaşlarının yaptığı, diyette sodyumun kısıtlandığı çalışmada, hastaların diyete uyumu idrar sodyumu bakılarak takip edilmiş. Diyetteki sodyum kısıtlamasına uyum orta düzeyde ve değişkendi. Ancak daha yüksek sodyum atılımı olan hastalarda TBV artışı ve eGFR düşüşü ile birliktelik görülmüştür [55].

Hastalara günlük protein alımının 0,8-1,0 g/kg şeklinde sınırlandırılması önerilmektedir. Standart proteinli diyet ve düşük proteinli diyet ile beslenen iki grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada, düşük proteinle beslenen gruptaki eGFR düşüşünün daha yavaş olduğu saptanmıştır [56].

ODPBH olan bireylere sıvı alımının arttırılması önerilmektedir. Sıvı alımının arttırılmasına sekonder olarak vazopressin hormonu azalmaktadır bu da cAMP'nin azalmasına neden olur. cAMP azalmasından dolayı kist büyümesi yavaşlamaktadır [57].

Ayrıca serum düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) seviyesinin ≤100 mg/dl olacak şekilde hedeflenmesi önerilmektedir. Erken evre KBH hastalarında yapılan çalışmada statin kullananlar ile kullanmayanlar karşılaştırılmış, statin kullananların kreatinin yükseliş hızının daha yavaş olduğu gözlenmiştir [58].

ODPBH olan bireylerde plazma bikarbonat düzeyi 22 mmol/L'nin üstünde olacak şekilde, gerektiği takdirde bikarbonat tedavi verilmesi önerilmektedir [38].

Vücut kitle indeksi (VKİ) yüksek olan hastaların, eGFR düşüşünün daha belirgin düzeyde olduğu, TBV'nin daha hızlı arttığı saptanmıştır. VKİ'nin erken evre ODPBH'de progresyon hızı ile güçlü ve bağımsız bir şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır. Hastaların VKİ değerlendirilmeli ve buna göre kilo vermeleri önerilmelidir [59].

Hastalık modifiye edici tedaviler

ODPBH olan bireylerde SDBH'na progresyonu yavaşlatan ve kist büyüme hızını azaltan, klinik olarak uygulamaya giren ve kullanılmakta olan vasopressin-2 reseptör antagonisti Tolvaptandır [60, 61].

Antidiüretik hormon (ADH), nefronlardaki distal kıvrımlı tubullerin ve toplayıcı tubullerin suya geçirgenliğini arttırarak, suyun geri emilimini artırır. ADH, Vasopressin-2 reseptörleri aracılığıyla toplayıcı tubullerdeki düzeyi artan c-AMP'nin etkisiyle kistogenezi indükler. Vazopressinin baskılanması ile yapılan hayvan deneylerinde, hastalığın progresyonunu yavaşlattığı gösterilmiştir [18].

Kreatinin klirensi 60 ml/dakika/1,73 m^2 üstünde olan, TBV 750 mL üstünde olan ve 18-50 yaş arasındaki 1445 ODPBH olan bireyi içeren TEMPO (Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığının Yönetiminde Tolvaptan Etkinlik ve Güvenliği ve Sonuçları) çalışmasında, TBV'deki yıllık artış, plaseboya kıyasla tolvaptan alan hastalarda daha küçük olduğu gözlenmiş (sırasıyla yüzde 2,8'e karşı yüzde 5,5). eGFR'deki yıllık düşüş, tolvaptan alan hastalar arasında plaseboya kıyasla daha yavaş olduğu gözlenmiş (yılda -2.72'ye karşılık -3.70 mL/dak /1.73 m^2).

Tolvaptan ayrıca üç yılda böbrek fonksiyonundaki düşüş oranını (tehlike oranı [HR] 0.39,% 95 CI 0.26-0.57) ve klinik olarak önemli olan yan ağrısı oranını (HR 0.64,% 95 CI 0.47-0.89) düşürmüş [62].

REPRISE (Korunmuş Böbrek Fonksiyonu Kanıtı: Tolvaptan'ın ODPBH'de Güvenliği ve Etkinliğinin Araştırması) çok merkezli ve randomize bir çalışmadır. Bu çalışmada eGFR'si düşen ODPBH hastalarında tolvaptanın etkisi incelenmiştir (bu tür hastalar genellikle TEMPO çalışmasına dahil edilmemekte). 25 ila 65 mL/dak/1,73 m^2 eGFR'li 18 ila 55 yaş arası ve 25 ila 44 mL/dak/1,73 m^2 eGFR'li 56 ila 65 yaşındaki hastalar, eGFR'de en az 2 mL/dak/1,73 m^2 'lik azalma kanıtı ile bir çalışma popülasyonu oluşturulmuş. REPRISE, hastalara tolvaptan'ı tolere etme yeteneklerini değerlendirmek için sırasıyla plasebo ve tolvaptan uygulandığı sekiz haftalık bir dönemini içeriyormuş. Sabah 60 mg ve akşam 30 mg uygulanan tolvaptanı tolere eden hastalar randomize edilmiş ve 1370 hastadan oluşan son örneklem kalmıştır. 12 ay sonrasında tolvaptan grubunda olanların başlangıç eGFR'sindeki düşüş plasebo grubunda olanlara göre daha düşük bulunmuş (-2.34'e karşı -3.61 mL/dak/1.73 m^2); grup farkı 1.27 mL/dak/1.73 m^2 (% 95 CI 0.86-1.68) [63].

TEMPO ve REPRISE çalışmalarından elde edilen sonuçlar tolvaptanın böbrek büyümesi ve böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı plaseboyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir [64].

Son dönem böbrek hastalığı ve tedavi önerileri

Altta yatan neden ne olursa olsun 3 ay veya daha uzun süren renal fonksiyon bozukluğunun laboratuvar tahlilleri veya görüntülemeler ile elde edilen verilerle gösterilmesi ile KBH tanısı konulur. SDBH ise KBH'nın son evresi olup renal replasman tedavisinin gerekli olduğu dönemdir [65].

KBH'nın son evresinde (GFR<15 ml/dk/1,73 m^2) olan hastalarda diyaliz tedavileri ya da böbrek nakli açısından hazırlıkların yapılması gereklidir [66]. Tablo 2.4'te KDIGO'nun GFR düzeyine göre belirlediği KBH evrelemesi gösterilmiştir [67].

Tablo 2.4: KDIGO'nun GFR düzeyine göre belirlediği 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

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

ODPBH, renal replasman tedavisi gerektiren en yaygın dördüncü renal hastalıktır [68]. ODPBH olan bireylerde SDBH geliştiğinde ve renal replasman tedavisi gerektiği durumlarda periton diyalizi, hemodiyaliz veya renal transplantasyon seçenekleri ODPBH olmayan SDBH gibi düşünülebilir. Ancak TBV ve karaciğer volümü çok artmış olan ODPBH olan bireylerde periton diyalizi önerilmemektedir [69].

Hemodiyaliz, periton diyalizi ya da renal replasman tedavileri uygulanan ODPBH ve SDBH hastaları ile başka sebeplere bağlı SDBH olan hastalar karşılaştırıldığında bu tedavilerden benzer veya daha iyi yanıtlar alındığı bildirilmiştir.

Renal transplantasyon uygulanmış ODPBH ve başka nedenlerle SDBH olan hastalar aralarında karşılaştırıldığında; ODPBH ve SDBH gelişmiş renal transplantasyon uygulanmış olanlarda hasta ve greft sağ kalımlarının yüksek olduğu bildirilmiştir [70]. Kistlere bağlı komplikasyonlar olmadıkça ODPBH olan bireylerde renal transplantasyon öncesi nefrektomi önerilmemektedir [71].

2.2 Üriner Sistem Taşı

Üriner sistem taşı toplumda çok sık görülen bir hastalıktır. Erkeklerin %10'unda ve kadınların %5'inde hayatları boyunca en az bir kez üriner sistem taşı görülür [72].

2.2.1 Epidemiyoloji

Taş insidansı coğrafi, iklimsel, etnik, beslenme ve genetik faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Tekrarlama riski temelde taş oluşumuna neden olan hastalık veya altta yatan neden tarafından belirlenir. Buna göre üriner taş prevalans oranları %1 ile %20 arasında değişmektedir. İsveç, Kanada veya Amerika Birleşik Devletleri gibi yüksek yaşam standardına sahip ülkelerde, böbrek taşı prevalansı oldukça yüksektir (>%10) [73-75]. Üriner sistemde oluşan taşlar genel sınıflama olarak; kalsiyum okzalat, kalsiyum fosfat, ürik asit, sistin ve sitrüvit taşları şeklindedir. Bunlardan en sık kalsiyum okzalat taşları görülmektedir. Tablo 2.5'de üriner sistem taşı tipleri ve görülme sıklıkları gösterilmiştir [76].

Tablo 2.5: Üriner sistem taşı tipleri ve görülme sıklıkları.

	ERKEK	KADIN	HER İKİ CİNS	ÇOCUK
KALSİYUM OKZALAT	%82	%66	%76	%45-65
KALSİYUM FOSFAT	%8	%19	%12	%14-30
ÜRİK ASİT	%8	%6	%7	%4
SİSTİN	%8	%4	%2	%5
STRÜVİT	%1	%5	%2	%13

2.2.2 Üriner sistem taşı etyolojisi

Üriner sistem taşı hastalarındaki taşların %80'ini kalsiyum taşları oluşturur, bunların çoğu esas olarak kalsiyum okzalattan veya daha az sıklıkla kalsiyum fosfattan oluşur [77]. Diğer ana türler ürik asit, strüvit ve sistin taşlarıdır. Aynı hastada birden fazla kristal türü içeren bir taş olabilir [78]. Hastalarda oluşan üriner taş tiplerinin, altta yatan nedenleri ve oluşum mekanizmalarına göre Tablo 2.6'da özetlenmiştir [79].

Tablo 2.6: Üriner sistem taş tipleri, altta yatan nedenleri ve oluşum mekanizmaları.

KALSİYUM OKZALAT / KALSİYUM FOSFAT	**HİPERKALSİÜRİ**	Diyetle yüksek sodyum ve protein alımı Hiperkalsemi İdiopatik Kronik metabolik asidoz
	DÜŞÜK İDRAR VOLÜMÜ	Kronik dehidratasyon Sıcak iklim koşulları Su kaybı Yetersiz sıvı alımı
	HİPERÜRİKOZÜRİ	Yüksek pürinli diyet Yüksek proteinli diyet Gut
	HİPEROKZALÜRİ	Diyette düşük kalsiyum Yüksek okzalatlı diyetler Genetik hiperokzalüri
	DÜŞÜK İDRAR SİTRATI	Kronik metabolik asidoz Renal tübüler asidoz Enflamatuar barsak hastalığı İdiyopatik
ÜRİK ASİT		Düşük idrar pH'ı Kronik metabolik asidoz Hiperürikozüri Obezite Metabolik sendrom
MAGNEZYUM AMONYUM FOSFAT (Strüvit, enfeksiyon ilişkili)		Üriner sistem enfeksiyonu (üre parçalayan bakteriler)
SİSTİN		Sistinüri Otozomal resessif geçişli sistin, ornitin, arginin veya lizin bozuklukları
DİĞER	**İNDİNAVİR**	HIV tedavisinde kullanılan indinavir ilacına bağlı
	TRİAMTERENE	Potasyum tutucu diüretiktir bir ilaçtır.
	KSANTİN	Ksantin oksidaz inhibitörü tedavisi nedenli Örneğin; allopürinol

2.2.3 Patogenez

İdrar taşı oluşumu farklı mekanizmaların bir sonucudur. Aşırı doygunluk (yani serbest taş oluşumu) ürik asit veya sistin taşına neden olur [80]. Stürivit taşları bakteriyel metabolizmadan kaynaklanır. En sık görülen kalsiyum içeren taşların oluşumu daha karmaşıktır ve henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Son çalışmalar hem serbest hem de sabit olarak taş oluşumunun mümkün olduğunu göstermektedir. İdrardaki litojenik maddelerin çözünürlük seviyesinin üstüne çıkması sonucu taş

oluşumunun olduğunun basit açıklaması, bu karmaşık süreçleri yeterince açıklayamamaktadır [81] .

İlk kristal birikiminin böbrek tubullerinin lümenlerinde gerçekleştiğini iddia eden hipotezin aksine [82] yeni bilgiler böbrek papillasının interstisyel boşlukta birincil plak oluşumunu düşündürmektedir [83, 84]

Randal plağı, Henle'nin ince kolu bazal membranında oluşmaya başlayan, önce interstisyuma ve en sonunda subüretelyal alana ilerleyen apatit yapısındaki kalsiyum fosfatın (CaPh) medüller ve papiller alandaki depolanmasıdır [84]. CaPh kristalleri ve organik matriks başlangıçta Henle'nin ince halkalarının taban zarları boyunca biriktirilir ve ürotelyuma kadar interstisyel boşluğa daha da uzanır, bu da kalsiyum okzalat (CaOx) taşları oluşturan hastaların endoskopi sırasında düzenli olarak bulunan Randall plaklarını oluşturur. Bu CaPh kristalleri, daha fazla matris molekülünün ve CaOx'un idrardan plağa bağlanmasıyla oluşan gelecekteki CaOx taşlarının gelişiminin kaynağı gibi görünmektedir. Böbrek papillası üzerindeki mikrokalsifikasyonların kalsiyum oksalat taşlarının (Randall plakları) öncüleri olduğu düşünülmektedir [85].

Taş oluşum yeri netleşmesine rağmen, kristalleşme için ilk tetikleyici tartışmalıdır. En olası mekanizmanın çok faktörlü bir süreç olduğu düşünülmektedir. Artmış kalsiürinin önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Çünkü ölçülen *papiller coverage,* idrar kalsiyum ve idrar pH'ı ile ilişkilidir [86]. Daha önceki incelemelerde renal papillada renal korteks, renal medulla ve idrardan daha yüksek kalsiyum ve oksalat konsantrasyonları gösterilmiştir [87]. Asidik bir idrar pH'sı böbrek medullasında bikarbonat reabsorpsiyonunda artışa ve interstisyel pH'da artışa yol açar bu da apatit gelişmesine neden olmaktadır [88].

2.2.4 Üriner sistem taşı oluşumu risk faktörleri

Üriner sistem taşı hastalarında, taş oluşumuna eğilim oluşturan faktörleri diyet/ medikal olarak tedavi ile modifiye edilebilen ve de modifiye edilemeyen olarak 2 farklı grupta incelenebilir. Bunun dışında nedenini henüz bilmediğimiz birçok faktörün üriner sistem taşı oluşumu için risk faktörü olduğu düşünülmektedir [89].

2.2.4.1 Üriner taş oluşumuna neden olan modifiye edilebilir risk faktörleri

Burada yer alan risk faktörleri idrar ve serumda metabolik olarak bakılabilen ve buna uygun diyet ve/veya medikal tedavi ile modifiye edilerek yeniden taş oluşumunu engellendiği veya engellenmeye çalışıldığı faktörlerdir [89].

İdrar ile ilişkili faktörler

İdrar bileşiminin belirli biyokimyasal anormallikleri böbrek taşı oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. Bu risk faktörlerinin taş hastalığına ne derece katkıda bulunduğu, farklı popülasyonlarda değişiklik gösterir. Bu biyokimyasal anormalliklerin düzeltilmesi, tekrarlayan taş oluşumunu önlemeye yardımcı olabilir [89].

Hiperkalsiüri, İdiyopatik kalsiyum taşı oluşturucuların yarısına varan oranlarda diğer risk faktörleri ile birlikte veya bunlar olmaksızın yüksek idrar kalsiyum atılımı gözlenir [90]. Hiperkalsiüri, kadınlarda 250 mg/gün'den ve erkeklerde 300 mg/gün'den fazla idrar kalsiyum atılımı geleneksel tanımlardır [90].

Hiperokzalatüri; İdrar okzalat atılımı arttıkça okzalat taşı oluşum riski artar [90]. Normal üriner oksalat atılımının referans değeri 45 mg/gün'den azdır, genellikle kalsiyumun atılımının yüzde 20'sinden az olması olarak da tanımlanır, daha yüksek olması hiperokzalatüri denir [91].

Hipositratüri, taş oluşumunun idrar inhibitörlerinin atılımındaki azalma, böbrek taşlarının gelişimini teşvik edebilen başka bir mekanizmadır. Sitrat taş oluşumunun başlıca inhibitörü olduğu düşünülür. Düşük idrar sitratı, taş oluşturucularda tek başına veya idrarda yüksek kalsiyum ve oksalat gibi diğer idrar anormallikleriyle kombinasyon halinde ortaya çıkabilir.

Hipositratüri 320 mg/gün'ün altındaki sitrat atılımı olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, tüm üriner faktörlerde olduğu gibi, bu tanım farklı merkezlerde değişiklik gösterir ve hipositratüri taş oluşumu riski ile ilişkilidir [90].

Hiperürikozüri, geleneksel olarak 24 saatlik idrarda, kadınlarda 750 mg'dan fazla veya erkeklerde 800 mg'den fazla 24 saatlik idrar ürik asit atılımı olarak tanımlanmıştır [90]. Hiperürikozürinin kalsiyum oksalat taşı oluşumu için daha yüksek bir idrar ürik asidi olması gerektiği düşünülüyordu. Önerilen bir mekanizmada önce ürik asit kristallerinin oluştuğu daha sonra kalsiyum oksalat çökelmesi için bir nokta oluşturmasıydı. Hiperürikozürinin taş oluşumundaki rolü

için destek, allopurinolün hiperürikozürili kalsiyum taşı oluşturuculardа kalsiyum oksalat taşının nüksetme olasılığını önemli ölçüde azalttığı, ancak "normal" üriner kalsiyum atılımını (plasebo ile yılda 0.12'ye karşı 0.26 hesaplama olayı) önemli ölçüde azalttığı randomize, kontrollü bir çalışmada gösterilmiş [92].

Bununla birlikte, ürik asidin kalsiyum oksalat taşı oluşumundaki rolü kanıtlanmamıştır. 3350 erkek ve kadının (nefrolitiyazis öyküsü olan 2237) enine kesitsel gözlemsel çalışmasında, ortalama 24 saatlik ürik asit atılımı, taş oluşturucular ve kontroller arasında farklılık göstermemiştir. Bu gözlemler, yüksek idrarda ürik asidin kalsiyum taşı oluşumu için bir risk faktörü olmayabileceğini ve allopürinolün ürik asit atılımını düşürmekten başka bir mekanizma yoluyla taş oluşumu riskini azaltabileceğini düşündürmektedir [90]. Ürik asit taşları için ana risk faktörü sürekli olarak daha düşük idrar pH'sı olmasına rağmen, yüksek idrar ürik asit düzeyi de ürik asit taşı oluşumu için bir risk faktörüdür [93].

Düşük idrar hacmi; Nefrolitiazis, litojenik faktörlerin idrardaki konsantrasyonundan kaynaklanan bir hastalıktır. Bu nedenle, daha yüksek idrar hacminin sürekli olarak daha düşük böbrek taşı oluşumu riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur [90]. Düşük idrar hacminin genel olarak kabul edilmiş bir tanımı yoktur (diğer üriner faktörlerde olduğu gibi) ancak idrar hacmi azalmasıyla birlikte taş oluşan riski artmaktadır, genel olarak kabul edilen günlük 2,5 litreden az olan idrardır [93].

İdrar pH'ı, belirli taş türlerinin oluşma olasılığına katkıda bulunur. Asit idrar (çoğu birey için tipiktir), pH olarak 5.5 veya daha düşük olduğunda ürik asit çökelmesini destekler. Ürik asit kristal oluşumunun daha önce kalsiyum oksalat taşları için bir nokta olduğuna inanılmasına rağmen, bu çok sayıda çalışma tarafından desteklenmemiştir.

Alkali bir idrar (idrar yolu enfeksiyonları ve renal tubuler asidozda görülebileceği gibi, aynı zamanda daha yüksek diyet alkali alımı olan kişilerde de görülebileceği gibi), tipik olarak pH 6.5 veya daha yüksek olduğunda, kalsiyum fosfat taşı oluşumunu teşvik eder. Kalsiyum oksalat taşları pH'dan bağımsız gelişir [94].

Diyet ilişkili ve diğer faktörler

Diyet ile alınan kalsiyum, okzalat, sodyum, potasyum, protein, fitatlar, sukroz, vitamin C gibi bazı maddeler taş oluşumuna eğilimi arttıran ya da azaltan faktörler arasındandır. Bazı ilaçlarda da taş oluşumunu arttırır [94].

2.2.4.2 Modifiye edilemeyen risk faktörleri

Aile öyküsü, genetik faktörler, HT, gut , diabetes mellitus (DM), obezite, medular sünger böbrek, Tip 1 renal tubuler asidoz, inflamatuar barsak hastalıkları, üriner enfeksiyon ve nedeni bilinmeyen birçok faktör etkilemektedir [94].

2.2.5 Üriner sistem taşı klinik semptom ve bulguları

Üriner sistem taşının en sık görülen semptomları ani başlangıçlı kramp tarzında ağrı, yan ağrısı, hematüri, mide bulantısı ve kusmadır [78, 95, 96]. Hastalar ağrı nedeniyle genellikle rahat bir pozisyon bulamaz ve acı içinde kıvranırlar [78]. Ağrı dayanılmaz, artıp azalan olarak tanımlansa da, bazen donuk da olabilir [96]. Başlangıçta yan ağrısı olarak tariflenir ve iyi lokalize edilemez [95]. Erken dönemde ağrı genellikle kasıklara yayılır [78]. Taş alçalırken bazen ağrı karında lokalize olabilir. Vezikoüreteral bölgeye yaklaşırken kavşakta ağrı üretra ucunda hissedilebilir, bu da dizüriye ve idrar yapma dürtüsüne neden olabilir [78, 96]. Kostovertebral açı ve / veya alt kadranın palpasyonda/perküsyonda hassasiyet bulunabilir. Hastaların yaklaşık %50'si mide bulantısı ve kusma ile başvurur. Hematüri, makroskopik veya mikroskobik olarak vakaların yaklaşık %90'ında mevcuttur [78, 95, 96]. Başvuru sırasında ateş ve titreme olması enfekte olmuş bir kişinin varlığına işaret eder. Taşikardi ve hipertansiyon olabilir ve genellikle ağrıya sekonderdir [95].

2.2.6 Üriner sistem taşı tanı

Ürolityazis tanısı koymak için klinik semptom ve bulguları nedeni ile şüphe duyar ve sorasında laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerine başvururuz. Ancak asemptomatik hastalarda görüntüleme yöntemleri ile rastlantısal olarak da tanı konulabilir. Bazı durumlarda asemptomatik bireyler tam idrar analizinde eritrosite rastlanması üzerine ürolityazis şüphesi ile yapılan görüntülemelerde saptanabilirler [97].

2.2.6.1 Üriner sistem taşı olan hastaların tanısında ve tedavisiden önce yapılması gereken laboratuvar analizleri

Üriner sistem taşı saptanan ya da şüphesi olan bireylerde yapılması gerekenler; üriner sistem taş analizi, kan tetkikleri (kalsiyum, parathormon, vitamin D, elektrolitler), idrar dipstick testi, idrar pH'ı ve sediment incelemesi (idrar pH'ı, sedimentte kristal, lökosit, eritrosit, bakteri), idrar kültürü. Bunlara ek olarak 24 saatlik idrarda volüm ölçümü, kalsiyum, ürat, okzalat, sitrat, kreatinin, sodyum ve sistin (endikasyon varsa) istenmelidir [79].

2.2.6.2 Üriner sistem taşı için hastalarda tanı ve tedavi açısından kullanılan görüntüleme yöntemleri

X-ray; kalsiyum içeren taşların çoğu röntgende görülebilirken, bazı taş bileşimleri (örneğin; Sistin ve ürik asit taşları) radyolusenttir ve röntgende görünmezler [95, 98]. Ek olarak, üzerini örten barsak gazı, hastanın vücut habitusu ve ekstrarenal kalsifikasyonlar, röntgenlerin tanısal yeteneğini daha da sınırlayabilir [98]. Sonuç olarak, duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %59 ve %71 gibi düşük olarak bildirilmiştir [99]. Ayrıca röntgen hidronefrozun veya spesifik taş yerinin değerlendirilmesine izin vermez [98, 99].

X ışınlarını geçirgenliğine göre üriner sistem taşları sınıflandırılabilir. Kalsiyum okzalat dihidrat, kalsiyum okzalat monohidrat, kalsiyum fosfat taşları radyoopaktır ve röntgende görünürler. Magnezyum amonyum fosfat, apatit ve sistin taşları düşük radyoopasiterdirler. Ürik asit, amonyum ürat, ksantin, 2,8 dihidroksiadenin taşları ve ilaç ilişkili taşlar ise radyolüsendir ve röntgende görünmezler [100].

BT akut ürolitiyazisi olan çoğu hasta için altın standart görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. BT üreter taşlarını boyuttan veya taş içeriğinden bağımsız olarak %98 ila %100 duyarlılık ve özgüllükle saptayabilir ve ölçebilir [101]. BT tedavinin ve litotripsi şeklinin ne olması gerektiği hakkında karar vermemizi sağlar [102].

USG, ürolityazisin varlığını değerlendirmek için alternatif bir görüntüleme yöntemi olarak önerilmiştir. Ultrason, hastayı iyonlaştırıcı radyasyona maruz bırakmama avantajının yanı sıra yatak başında hızlı bir şekilde uygulanabilme özelliği sunar. Ancak taşı görememe ihtimalide vardır ve yapan kişiye göre bu oran değişebilir, duyarlılık ve özgüllüğü daha düşüktür (BT'ye göre) [95].

MRG, Akut ürolityazisin değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılmasa da, MRG gebe hastalarda ultrason tanısal olmadığında ürolityazisin belirlenmesi için yararlıdır [103]. MRG'nin % 93 oranında doğru sonuç verir ve iyonlaştırıcı radyasyon yoktur [104]. Bununla birlikte, MRG yukarıda açıklanan diğer yöntemlerden önemli ölçüde daha fazla zaman alıcı ve maliyetlidir [103].

2.2.7 Üriner sistem taşı tedavi

Üriner sistem taşı tedavisinde farmakolojik ve diyet tedavileri taş tedavisi ve taş nüksünü önlemek amacı ile kullanılmaktadır. Farmakolojik tedaviler üriner sistem taşının akut semptom ve bulguları ile gelen hastada semptomatik ağrı kesici tedavileri ve enfeksiyon varlığında antibioterapi tedavileri uygulanmaktadır. Akut tedavide invaziv ve non-invaziv işlemler de uygulanabilmektedir. Hastalarda üriner sitem taşı tedavisi için farklı invaziv/non-invaziv tedavi modelleri mevcuttur [105].

2.2.7.1 Üriner sistem taşı farmakolojik tedavi

Taş tiplerine göre önerilen farmakolojik tedaviler Tablo 2.7, 2.8, 2.9, 2.10'da gösterilmiştir [106].

Tablo 2.7: Kalsiyum taşları için farmakolojik tedavi önerileri.

İLAÇ	UYGULAMA NEDENİ	DOZ	YAN ETKİ	MONİTÖRİ-ZASYON
TİYAZİD	Hiperkalsiüri	Hidroklorotiyazid 25-50 mg BID, Klortalidon 25-50 mg/gün, İndapamid 1.25-5 mg/hün	Hipokalemi Hiperürisemi Hiperlipidemi Hiperglisemi Hipositratüri Hiperürikoziri Yorgunluk Erektil disfonksiyon	Basit metabolik Profil, Elektorilit takibi,lipid profil takibi
POTASYUM SİTRAT (ORAL)	Hipositratüri, Düşük üriner pH	10-30 mEq BID	Gis yan etkileri	Serum kreatinin, potasyum
POTASYUM SİTRAT (LİKİD)	Enterik hiperokzalüri, Kronik diyare	15-30 mEq TID-QIT (okzalatı azaltmak için titre edilir)	Gis yan Etkileri, ana Öğün ile alınmalı	Serum kreatinin, potasyum
ALLOPÜRİNOL	Hiperürikozüri	100-300 mg/gün	Transaminaz artışı,Steven-Johnson sendromu	Karaciğer enzimleri

Tablo 2.8: Ürik asit taşları için farmakolojik tedavi önerileri.

İLAÇ	UYGULAMA NEDENİ	DOZ	YAN ETKİ	MONİTÖRİ-ZASYON
POTASYUM SİTRAT (ORAL)	İdrar alkalizasyonu	10-30 mEq BID (İdrar pH'ı 6.0-6.5 olacak şekilde titre edilir)	Gis yan etkileri	Serum kreatinin, potasyum
SODYUM BİKARBONAT	İdrar alkalizasyonu	650 mg BID-QID	Artan sodyum yükü kalsiyum okzalat taşı oluşum ihtimalini arttırabilir	Basit matabolik profil(serum)
ALLOPÜRİNOL	Alkalizasyonun başarılı olmadığı durumlarda, 2. Basamak tedavi olarak	100-300 mg/gün	Transaminaz artışı, Steven-Johnson sendromu	Karaciğer enzimleri

Tablo 2.9: Sistin taşları için farmakolojik tedavi önerileri.

İLAÇ	UYGULAMA NEDENİ	DOZ	YAN ETKİ	MONİTÖR İ-ZASYON
TİOPRONİN (a-merkaptopropionil glisin)	Sistin çözünürlüğünü arttırma	İlk olarak 400 mg/gün olacak şekilde titre edilir	Hematolojik, Taşiflaksi, Proteinüri, Bulantı, İshal, B6 vitamini Eksikliği (uzun süre kullanımda)	Tam kan sayımı, Basit metabolik profil(serum), İdrar proteini
POTASYUM SİTRAT (ORAL)	İdrar alkalizasyonu	10-30 mEq BID (İdrar pH'ı 7.0-7.5 olacak şekilde titre edilir)	GIS yan etkileri	Serum kreatinin ve potasyum

Tablo 2.10: Strüvit taşları için farmakolojik tedavi önerileri.

İLAÇ	UYGULAMA NEDENİ	DOZ	YAN ETKİ	MONİTÖR İ-ZASYON
ASETOHİDROKSAMİK ASİD	Üreaz inhibisyonu	250 mg BID-TID	Baş ağrısı Anemi Tromboflebit Raş Titreme	Tam kan sayımı

2.2.7.2 Üriner sitem taşı farmakolojik tedavi dışında invaziv/non-invaziv tedavi seçenekleri

Üriner sistem taşının yeri, büyüklüğü, taş kompoziyonu ve hastanın diğer komorbid durumları gibi faktörlere bakılarak yapılmasına karar verilen invaziv/non-invaziv birçok taş tedavi yöntemi mevcuttur. Ekstrakorporeal şok dalgası litotripsisi, üreteroskopik tedaviler, perkutan nefrolitotomi gibi birçok tedavi seçeneği mevcuttur [105].

2.3. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı ve Üriner Sistem Taşı

Üriner sistem taşı gerek toplumda gerekse ODPBH olan bireylerde önemli bir sağlık sorunu teşkil etmektedir. Topluma göre, ODPBH olan bireylerde üriner sistem taşı görülme sıklığı iki kat artmıştır. ODBH olan bireylerde %8 ila %36 arasında değişen taş görülme sıklığı olduğu gösterilmiştir [4]. Üriner sistem taşı renal kolik, hamatüri, üriner enfeksiyon, postrenal obstrüksiyon gibi patolojilere neden olmaktadır [5].

Üriner sistem taşı olan ODPBH bireylerde yapılan taş analizlerinde normal popülasyondan faklı olarak ürik asit taşı %57, kalsiyum okzalat taşı %47, kalsiyum fosfat taşı %20, strüvit taşı %10 sıklıkta gözlenmiş [107].

Grampsas ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ olmak üzere 2 grupta ODPBH olan bireylerin taş oluşumuna eğilim oluşturması açısından metabolik ve anatomik faktörleri incelemişler. ODPBH+TAŞ grubunda 15 kişi, ODPBH+TAŞSIZ grupta 33 birey alınarak çalışılmış. ODPBH+TAŞ grubundaki bireylerin kist sayısı, taşsız gruba göre daha fazla bulunmuş ($p<0,05$) ve predominant kist boyutlarının önemli ölçüde daha büyük olduğunu ($p<0,005$) saptamışlar. ODPBH+TAŞ grubunda birçok hastanın sadece bir tek böbreğinde taş olduğu görülmüş. Buna göre böbrek taşı oluşturan ve diğer böbreğinde taş olmayan ODPBH+TAŞ hastalarının taşlı ve taşsız böbrekleri de kendi aralarında karşılaştırılmış. Buna göre taşlı böbreklerde daha fazla kist bulunmuş ($p<0,05$) ve predominant kistin taş olan böbrekte olduğu istatiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p<0.01$). Buna göre anatomik faktörler ODBPH olan bireylerde üriner sistem taşı oluşumunu arttırmaktadır, aynı zamanda ODPBH olan bireylerde kist

sayıları ve kist büyüklüğü arttıkça üriner sistem taş oluşumuna eğilimin arttığı görülmüş [6].

Aynı çalışmada bakılan metabolik faktörlere göre, ODPBH+TAŞ olan grupta taşsız olan gruba göre serumda eGFR daha düşük bulunmuş ($p<0.05$), 24 saatlik idrada kreatinin klerensi düşük bulunmuş ($p<0.05$), 24 saat idrar volümü daha düşük olduğu ($p<0.05$), 24 saatlik idrarda magnezyum atılımının daha düşük olduğunu ($p<0.005$), 24 saatlik idrarda fosfat atılımının daha düşük olduğu ($p<0.05$), 24 saatlik idrarda potasyum atılımının daha düşük olduğu ($p<0.05$) bulunmuş. 24 saatlik idrarda kalsiyum, ürat, okzalat, sitrat, sodyum ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış. Ancak üriner sistem taşı olan hastaların %60'ında, nefrolityazisi olmayan hastaların ise %49'unda hipositratüri (sitrat <300'den düşük) saptanmış. İki grup arasında idrarda pH, osmolalite, Ogawa endeksinde anlamlı fark bulunamamış [6].

Torres ve ark.'nın 1993 yılında retrosprektif olarak yaptıkları bir çalışmada, ODPBH olan 74 bireyi 24 saatlik idrardaki metabolik parametreler ile değerlendirmişler. ODBPH+TAŞ olan hastalarda %67 hipositratüri, %19 hiperokzalüri, %15 hiperürikozüri, %11 hiperkalsiüri saptanmış buna karşı ODPBH olmayan taşlı hastalarında hipositratüri %19, hiperokzalüri %16, hiperürikozüri %38, hiperkalsiüri %39 olarak saptanmış. Buna göre ODBPH olan ya da olmayan taş hastalarında bu metabolik anormallikler daha sık görülmüş [107].

Nishiura ve ark.'nın ODPBH+TAŞ olan 35 kişi ve ODPBH+TAŞSIZ 90 kişi olmak üzere toplam 120 ODPBH ile, ODPBH ve taş oluşumu ile ilgili çalışma yapmıştır. Bu çalışmada ODPBH+TAŞ olan grupta, ODPBH+TAŞSIZ gruba göre 24 saatlik idrarda okzalat istatiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p<0.03$). 24 saatlik idrarda kalsiyum, ürat, sitrat düzeylerinde ve günlük idrar volümü, idrar pH'ı, kreatinin ve kan biyokimyasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamış. Ancak ODPBH+TAŞ grubundaki hastaların %54'ünde, ODPBH+TAŞSIZ hastaların %34 'ünde hipositratüri saptanmış. Hiperkalsiüriye ise hiç rastlanmamış [5].

Curhan ve ark.'nın oldukça çok katılımlı 3 kohort çalışmasını inceleyerek yaptığı çalışmada, her üç çalışmada kendi içinde ODBPH olmayan taşlı bireyler, sağlıklı kontrol gruplarına göre karşılaştırıldığında 24 saatlik idrarda kalsiyum ve okzalatın anlamlı derecede yüksek ve sitratın ise anlamlı derecede düşük olduğu

saptanmış. Bu da hipositratüri, hiperokzalüri ve hiperkalsiürinin üriner sistem taş oluşumu için risk faktörü olduklarını göstermiştir. Bunların dışında; 24 saatlik idrar hacmi, idrar pH'ı, 24 saatlik idrarda ürik asit üriner sistem taşı için risk faktörü olarak gösterilmiştir. 24 saatlik idrarda potasyum, kalsiyum, magnezyum, sodyum ve fosfor faktörleri ise yaş ve/veya cins olarak farklı kategorilerde incelendiğinde o yaş ve/veya cinse göre anlamlı olarak farklılıklar da saptanmış [90].

Bu çalışmalar göstermiştir ki; gerek ODPBH+TAŞ olan hastalarda gerekse ODPBH olmayan taş hastalarında, anatomik faktörler dışında özellikle idrarda bulunan metabolik faktörler üriner sistem taşı oluşumuna eğilim oluşturabilecek anormallikler saptanmaktadır.

3. AMAÇ, GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Amaç

ODPBH, SDBH'nin en yaygın kalıtsal nedenidir. ODPBH olan bireylerde normal popülasyona göre üriner sistem taşı oluşma riski iki kat artmıştır. ODPBH olan bireylerin %20'sinde üriner sistem taşı görülmektedir. Üriner sistem taşı gerek normal popülasyon gerekse de ODPBH olan bireyler için önemli bir sağlık sorunudur. Üriner sistem taşı renal kolik, hamatüri, üriner enfeksiyon, postrenal obstrüksiyon gibi patolojilere neden olmaktadır.

Çalışmamızın amacı, ODPBH olan bireylerde üriner sistem taşı oluşumuna eğilim oluşturan faktörlerin araştırılması kapsamında metabolik faktörlerin araştırılmasıdır. Bu amaçla ODPBH ve üriner sistem taşı olan (ODPBH+TAŞ), ODPBH olup üriner sistem taşı olmayan (ODPBH+TAŞSIZ), üriner sistem taş hastaları (KALKÜL) ve sağlıklı kontrol (SAĞLIKLI) gruplarını oluşturan gönüllülerin spot idrar pH 'ı, 24 saatlik idrar volümü, 24 saatlik idrarlarında kalsiyum, ürat, okzalat ve sitrat düzeylerine bakılarak, bu değerlerin gruplar arasında karşılaştırmasını yapmak. Çalışmamızda bakılan parametrelerde gruplar arasında anlamlı fark bulunması halinde, ODPBH olan bireylerde üriner sistem taşı oluşumuna anatomik faktörler hariç metabolik faktörlerin de rol oynadığı gösterilmiş olacaktır. Bu hastaların önemli bir morbidite nedeni olan ürolityazis sıklığının azaltılması açısından metabolik olarak tarama gerekliliğini gösterecektir.

3.2 Gereç

Çalışmamız kesitsel bir kohort çalışmasıdır. Aralık 2019 ve MAYIS 2021 tarihleri arasında, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı Polikliniklerinde ve İç Hastalıkları polikliniklerinde gerçekleştirilmiştir. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Etik Kurulu'na yapmış olduğumuz başvuru 25/09/2019 tarihinde Karar No: 18/25 ile onaylanmıştır (Ek A). Tüm katılımcılar, çalışmanın içeriği hakkında yazılı ve sözlü olarak

bilgilendirilip, aydınlatılmış onam formu ile çalışmaya dahil edilmişlerdir. KALKÜL grubundaki hastaların verilerini retrospektif olarak çalışmamıza eklemek amacı ile Bezmialem Vakıf Üniversitesi Etik Kurulu'na yapmış olduğumuz başvuru 24/02/2021 tarihinde Karar No: 2/15 ile onaylanmıştır (Ek B).

3.2.1. Çalışma popülasyonu

3.2.1.1 Araştırma kolu 1: ODPBH+ TAŞ (otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olup, üriner sistem taşı olan hastalar)

Çalışmamızdaki ODPBH+TAŞ araştırma kolu Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde takip edilen ODPBH tanısı Pei ve arkadaşları tarafından tanımlanan kriterlere uygun olarak [108] konmuş hastalar dahil edildi. Bu gruptaki hastaların üriner sisteminde görüntülemelerle kanıtlanmış taşı mevcuttu. 24 erkek ve 18 kadın hastadan oluşan toplamda 42 kişilik ODPBH+TAŞ grubu oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
- 18 yaşından büyük olmak
- Görüntülemelerinde üriner sistem taşı olması (USG, BT, MRG)
- Klinik, radyolojik ve/veya genetik kriterlere göre tanı konmuş ODPBH ile takipli; eGFR >15 ml/dk/1,73 m^2 olan hastalar.

3.2.1.2 Araştırma kolu 2: ODPBH+TAŞSIZ (otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olup, üriner sistem taşı olmayan hastalar)

Çalışmamızdaki ODPBH+TAŞSIZ araştırma kolu Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde takip edilen ODPBH tanısı Pei ve arkadaşları tarafından tanımlanan kriterlere uygun olarak [108] konmuş hastalar dahil edildi. Bu gruptaki hastaların üriner sisteminde görüntülemelerde üriner sistem taşı ve öyküsü yoktu. 20 erkek ve 23 kadın hastadan oluşan toplamda 43 kişilik ODPBH+TAŞSIZ araştırma grubu oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

- 18 yaşından büyük olmak
- Görüntülemelerinde üriner sistem taşı olmaması ve daha önceki görüntülemelerinde de taş bulunması (USG, BT, MRG)
- Üriner sistem taşı düşürme öyküsü ve üriner sistem taşına yönelik invaziv girişim öyküsü olmaması
- Klinik, radyolojik ve/veya genetik kriterlere göre tanı konmuş ODPBH ile takipli; eGFR>15 ml/dk/1,73 m^2 olan hastalar.

3.2.1.3 Araştırma kolu 3: KALKÜL (üriner sistem taş hastaları)

Çalışmanın üriner sistem taş hastaları grubuna, son 3 yıl içinde nefroloji polikliniğine başvuran, üriner sistem taşı için çekilen görüntülemelerde (USG, BT, MRG) polikistik böbrek hastalığın dışlandığı ve üriner sistem taşı olan bireyler dahil edilmiştir. Bu bireylerin üriner sistem taşı nedeni ile endikasyonu olarak istenmiş olan laboratuvar tetkikleri ve görüntülemeleri hastaların kişisel bilgilerinin gizliliği çerçevesinde ve de etik kurul onayı alınarak kullanılmıştır (Ek B).

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaşından büyük olmak
- Görüntülemelerinde üriner sistem taşı olması (USG, BT, MRG)
- Klinik, radyolojik kriterlere göre ODPBH tanısı olmayan eGFR>15 ml/dk/1,73 m^2 olan hastalar.
- Polikistik böbrek hastalığı ya da ek nefrolojik hastalık (nefrit, nefrotik sendrom gibi) tanısı olmaması
- **Her üç grup için çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:**
- 18 yaşında küçük olmak
- Alkol ve madde bağımlılığı
- Pskiyatrik hastalıklar nedeniyle takipli olgular
- Akli dengesi yerinde olmaması
- Akut böbrek yetmezliği
- Gebelik

- Son 3 ay içinde lokal veya sistemik enfeksiyon geçirme öyküsü
- Kronik enfeksiyon varlığı (lokal ya da sistemik, 3 aydan uzun)
- Akut enfeksiyon geçiriyor olmak (lokal ya da sistemik)
- Kronik veya akut iskemik, inflamatuar hastalık tanısı olması
- Tip I Diabetes Mellitus
- Akut veya kronik karaciğer yetmezliği
- Akut koroner sendromlar
- Evre 3-4 kalp yetmezliği
- Akut veya kronik serebrovasküler patolojiler
- Bilinen tubulointerstisyel veya glomerüler hastalıklar
- Tek böbrekli olmak
- Otoimmün ya da otoinflamatuar hastalığın olması (bağ dokusu hastalıkları v.b.)
- Malignitesi olmak ya da malignite öyküsü olması
- İmmünsupresif ilaç kullananlar
- Renal replasman tedavisi alması (SDBH'ye bağlı)
- Renal transplantasyonlu olmak
- Bitkisel ilaç kullanımı (son 3 ay içinde)
- 24 saatlik idrarı uygun toplamayanlar
- Sistin veya strüvit taşı olması (taşlı hastalar için)
- Potasyum sitrat kullanımı olması

3.2.1.4 Araştırma kolu 4: SAĞLIKLI (sağlıklı gönüllüler, kontrol grubu)

Çalışmanın kontrol grubu aynı tarih aralığında Bezmialem Vakıf üniversitesi İç Hastalıkları polikliniğine ve/veya Nefroloji polikliğine başvuran, başka endikasyonlarla çekilen görüntülemelerde (USG, BT, MRG) polikistik böbrek hastalığın dışlandığı ve üriner sistem taşı olmayan sağlıklı bireyler dahil edilmiştir.

Sağlıklı kontrol grubunun araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- Çalışmaya gönüllü olarak katılmak
- 18-65 yaş arasında olmak
- Kronik hastalığı olmamak, hiçbir ilaç kullanımı olmamak
- Polikistik böbrek hastalığının olmaması (görüntülemelerde)
- Görüntülemelerde (USG, BT, MR) üriner sistem taşı olmaması, üriner sistem taşı öyküsü olmaması

Sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- Üriner sistem taşı düşürme öyküsü olması
- Görüntülemelerinde (eski ya da yeni) üriner sistem taşı saptanmış olması
- Akut bir hastalık ya da enfeksiyonun olması (sistemik ya da lokal)
- Kronik bir hastalık ya da enfeksiyonun olması (sistemik ya da lokal)
- Bitkisel ilaç kullanımı
- Herhangi bir ilaç kullanımı
- Malignitesi olması ya da malignite öyküsü

3.3 Yöntem

Katılımcılardan detaylı anamnez alınarak kimlik bilgileri, iletişim bilgileri, yaşları ve komorbid hastalıkları kaydedildi. Dışlama kriterleri ve dahil edilme kriterleri sorgulandı. Katılımcılarda ODPBH tanısı olanların tanı aldıkları yaş ve aile öyküleri kaydedildi.

Tüm katılımcıları 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 arteryel 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.

Üçüncü gruptaki üriner sistem taşı hastalarının tüm bilgi ve laboratuvar verileri (biyokimyasal analizleri) retrospektif bakılarak kaydedildi.

3.3.1 Biyokimyasal analizler

Katılımcılardan serumda bakılmış olan biyokimyasal analizleri için; 8-10 saatlik açlık sonrası alınmış olan sabah venöz kan örneğinden çalışılmış olan hali hazırda var olan biyokimyasal analiz sonuçları kaydedildi.

ODPBH+TAŞ, ODPH+TAŞSIZ ve SAĞLIKLI grubundaki bireylere 24 saatlik idrar toplama anlatıldı. Sabah ilk idrarı tuvalete yapıp ilk idrar saati kaydedilir, sonraki gün içindeki tüm idrarlar temin edilen kuru, temiz, kullanılmamış ve ışık geçirmeyen idrar kabına konularak soğuk ve güneş görmeyen ortamda muhafaza edilerek toplanır. Bir gün sonra idrar kaydedilen saatte uygun sabah ilk idrarda analiz için kaba toplanır.

Sonrasında analiz için vakit kaybetmeden laboratuvara ışık görmeyecek şekilde teslim edilmesi anlatılarak laboratuvara ulaştırıldı. Laboratuvarda 24 saatlik idrar volümü hassas terazi ile ölçülerek mililitre (mL) cinsinden kaydedildi. KALKÜL grubundaki katılımcılar için aynı yöntemlerle elde edilen verilen retrospektif olarak bakılarak sonuçları kaydedildi.

24 saatlik idrar volümü; Sabah saatlerinde yapılan ilk idrar toplanılmaz. İlk yapılan idrarın saati not alınır. Bir sonraki idrarla birlikte idrar toplanmaya başlanır, bir gün sonra sabah not alınan saate kadar yapılan tüm idrarlar toplanır. Toplanılan idrarlar hassas teraziyle tartılır, idrar volümü hesaplanır.

24 saat idrarda kalsiyum; Abbott Architect c16000 Klinik Biyokimya Analizörü ile Arsenazo III – Kolorimetrik – Fotometrik yöntemiyle alınan idrar örneğinde ölçüldü. Katılımcının 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyi, 24 saatlik idrar örneğinden alınan 1 dL idrar numunesi, analizörde mg/dL cinsinden sonuç verecek şekilde ölçüldü. Bulunan sonuç, 24 saatlik idrar volümünün dL cinsi ile çarpıldı. Ve çıkan sonuç 24 saatlik idrarda kalsiyumun mg/gün cinsinden değerini verdi.

24 saat idrarda ürik asit; Abbott Architect c16000 Klinik Biyokimya Analizörü ile Ürikaz – Kolorimetrik – Fotometrik yöntemiyle alınan idrar örneğinde ölçüldü. Katılımcının 24 saatlik idrarda ürat düzeyi, 24 saatlik idrar örneğinden alınan 1 dL idrar numunesi, analizörde mg/dL cinsinden sonuç verecek şekilde ölçüldü. Bulunan sonuç, 24 saatlik idrar volümünün dL cinsi ile çarpıldı. Ve çıkan sonuç 24 saatlik idrarda üratın mg/gün cinsinden değerini verdi.

24 saatlik idrarda okzalat; Siemens Advia 2400 Klinik Biyokimya Analizörü ile fotometrik yöntemle alınan idrar örneğinde ölçüldü. Katılımcının 24 saatlik idrarda okzalat düzeyi, 24 saatlik idrar örneğinden alınan 1 dL idrar numunesi, analizörde mg/dL cinsinden sonuç verecek şekilde ölçüldü. Bulunan sonuç, 24 saatlik idrar volümünün dL cinsi ile çarpıldı ve çıkan sonuç 24 saatlik idrarda okzalatın mg/gün cinsinden değerini verdi.

24 saatlik idrarda sitrat; Siemens Advia 2400 Klinik Biyokimya Analizörü ile fotometrik yöntemle alınan idrar örneğinde ölçüldü. Katılımcının 24 saatlik idrarda sitrat düzeyi, 24 saatlik idrar örneğinden alınan 1 dL idrar numunesi, analizörde mg/dL cinsinden sonuç verecek şekilde ölçüldü. Bulunan sonuç, 24 saatlik idrar volümünün dL cinsi ile çarpıldı ve çıkan sonuç 24 saatlik idrarda sitratın mg/gün cinsinden değerini verdi.

24 saat idrarda protein; Abbott Architect c16000 Klinik Biyokimya Analizörü ile Benzetonyum Klorür/Türbidimetrik yöntemle 24 saatlik idrarda ölçüldü. Katılımcının 24 saatlik idrarda protein düzeyi, 24 saatlik idrar örneğinden alınan 1 dL idrar numunesi, analizörde mg/dL cinsinden sonuç verecek şekilde ölçüldü. Bulunan sonuç, 24 saatlik idrar volümünün dL cinsi ile çarpıldı ve çıkan sonuç 24 saatlik idrarda proteinin mg/gün cinsinden değerini verdi.

24 saatlik idrarda sodyum; Abbott Architect c16000 Klinik Biyokimya Analizörü ile İyon Seçici Elektrot ISE / İndirekt(Seyreltilmiş) – Potentiometrik yöntemle 24 saatlik idrarda ölçüldü. Katılımcının 24 saatlik idrarda sodyum düzeyi, 24 saatlik idrar örneğinden alınan 1 dL idrar numunesi, analizörde mmol/dL cinsinden sonuç verecek şekilde ölçüldü. Bulunan miktar 24 saatlik idrar volümünün dL cinsi ile çarpıldı ve çıkan sonuç 24 saatlik idrarda sodyumun mmol/gün cinsinden değerini verdi.

24 saatlik idrarda magnezyum; Abbott Architect c16000 Klinik Biyokimya Analizörü ile Enzimatik – Fotometrik yöntemle 24 saatlik idrarda ölçüldü. Katılımcının 24 saatlik idrarda Mg düzeyi, 24 saatlik idrar örneğinden alınan 1 dL idrar numunesi, analizörde mg/dL cinsinden sonuç verecek şekilde ölçüldü. Bulunan sonuç, 24 saatlik idrar volümünün dL cinsi ile çarpıldı ve çıkan sonuç 24 saatlik idrarda magnezyumun mg/gün cinsinden değerini verdi.

İdrar pH'ı; Sabah ilk idrarda spot olarak alınmış; Otomatize pH ölçümü; Dirui H-800 Tam Otomatik İdrar Analizörü ile strip yöntemiyle idrar pH'si bulunmuştur.

eGFR (tahmini glomerüler filtrasyon hızı) CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülü ($eGFR = 141 \times \min(Scr/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(Scr/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Yaş} \times 1.018$ [kadınsa] $\times 1.159$ [siyah ırk ise]) hesaplanarak kaydedilmiştir.

Tablo 3.1'de Serum biyokimyasal testler için kullanılan analiz yöntemleri ve kullanılan cihazlar gösterilmiştir.

Tablo 3.2'de çalışılan biyokimyasal testler, birim değerleri ve referans aralıkları gösterilmiştir.

Tablo 3.1: Serum biyokimyasal testler için kullanılan analiz yöntemleri ve kullanılan cihazlar

Biyokimyasal test	**Çalışma yöntemi ve çalışılan cihaz**
Üre	Üreaz- Kinetik- Fotometrik yönteö
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
Parathormon (PTH) ve Ferritin	Abbott Diagnostik i2000SR İmmunoassay Analizörü ile, CMIA (Kemilüminesan Mikropartikül İmmuno Assay) yöntemi

Tablo 3.2: Çalışılan biyokimyasal testler, birim değerleri ve referans aralıkları.

TEST ADI	BİRİM DEĞERİ	REFERANS ARALIĞI
KALSİYUM (24 saat idrarda)	mg/gün	300 <mg/gün
ÜRAT (24 saat idrarda)	mg/gün	250-750 mg/gün
OKZALAT (24 saat idrar)	mg/gün	KADIN: 4-31 mg/gün ERKEK: 7-44 mg/gün
SİTRAT (24 saat idrar)	mg/gün	KADIN: 250-1153 mg/gün ERKEK: 115-922 mg/gün
PROTEİN (24 saat idrar)	mg/gün	<300 mg/gün
SODYUM (24 saat idrar)	mmoL/gün	40-220 mmoL/gün
MAGNEZYUM (24 saat idrar)	mg/gün	72-121 mg/gün
ÜRE (serum)	mg/dL	21-43 mg/dL
KREATİNİN (serum)	mg/dL	0,6- 1,1 mg/dl
ALBÜMİN (serum)	g/dL	3,5-5,0 g/dL
KALSİYUM (serum)	mg/dL	8,4-10,6 mg/dL
FOSFOR (serum)	mg/dL	2,3-4,7 mg/dL
MAGNEZYUM (serum)	mg/dL	1,6-2,6 mg/dL
SODYUM (serum)	mmol/ L	135-145 mmol/ L
POTASYUM (serum)	mmol/ L	3,5-5,1 mmol/ L
ÜRİK ASİT (serum)	mg/dL	2,6-6 mg/dL
PARATHORMON (serum)	pg/mL	15-68,3 pg/mL
FERRİTİN (serum)	ng/mL	4,6- 204 ng/mL

3.3.2 İstatistiksel analiz

Daha önceki çalışmalar referans alınarak; aralarındaki farkın 200 birim olduğu duruma önem verirsek, 300 birimlik standart sapması literatürden öngördüğümüzde %95 güven düzeyi ve %80 güç için, 4 grupluk çalışmada her bir gruba minumum 42'şer vaka gerekliliği hesaplanmıştır. ODPBH+TAŞ grubu, ODPBH+TAŞSIZ grubu, KALKÜL grubu ve SAĞLIKLI kontrol grubu olarak oluşturulacak olan gruplara minumum 42'şer gönüllüden oluşan toplamda dört grup ve minumum 168 gönüllü ile araştırma yapılması gerekmektedir.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde ANOVA (Tukey test), bağımsız örneklem t test, Kruskal-wallis, Mann-Whitney U test

kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı.

Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Sonuçlar tablolaştırılarak bulgular bölümünde yorumlandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya ODPBH+TAŞ grubuna 42 hasta, ODPBH+TAŞSIZ grubuna 43 hasta, KALKÜL grubuna 47 hasta ve SAĞLIKLI kontrol grubuna 48 gönüllü olmak üzere toplam 180 kişi alındı. Dört grup arasında yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05). Çalışmaya katılanların demografik bilgileri, komorbiditeleri ve genel özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

ODPBH+TAŞ grubunda sistolik kan basıncı (SKB) KALKÜL ve SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p <0,05). ODPBH+TAŞSIZ grubunda SKB sağlıklı gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p <0,05). ODPBH+TAŞ ile ODPBH+TAŞSIZ gruplar arasında SKB anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0,05). KALKÜL ve SAĞLIKLI grup arasında SKB anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0,05). KALKÜL ve ODPBH+TAŞSIZ grup arasında SKB anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0,05) (Tablo 4.1). Gruplar arasında diastolik kan basıncı (DKB) anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0,05) (Tablo 4.1).

ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ grubunda HT oranı KALKÜL ve SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p <0,05). KALKÜL grubunda HT oranı SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p <0,05). ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ grupları arasında HT oranı anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0,05) (Tablo 4.1).

ODPBH+TAŞ grubunda tip 2 diabetes mellitus (T2DM) oranı sağlıklı gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p <0,05). KALKÜL grubunda T2DM oranı ODPBH+TAŞSIZ ve SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p <0,05). ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ grupları arasında DM oranı anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0,05). ODPBH+TAŞ ve KALKÜL grupları arasında DM oranı anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0,05). SAĞLIKLI VE ODPBH+TAŞSIZ grupları arasında DM oranı anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0,05) (Tablo 4.1).

Gruplar arasında iskemik kalp hastalığı ve obstrüktif akciğer hastalığı oranı anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0,05) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Çalışmaya katılanların demografik bilgileri, komorbiditeleri ve genel özellikleri.

		¹ODPBH+TAŞ (n=42)			²ODPBH+TAŞSIZ (n=43)			³KALKÜL (n=47)			⁴SAĞLIKLI (n=48)			p
		Ort.±s.s /n-%		Medyan	Ort.±s.s /n-%		Medyan	Ort.±s.s /n-%		Medyan	Ort.±s.s /n-%		Medyan	
Yaş		46,6 ± 10,6		46,0	46,0 ± 11,2		46,0	46,1 ± 11,4		46,0	42,5 ± 12,3		43,5	0,280 A
Cinsiyet	Erkek	24	57,1%		20	46,5%		28	59,6%		21	43,8%		0,342 X²
	Kadın	18	42,9%		23	53,5%		19	40,4%		27	56,3%		
Sigara	(+)	10	23,8%		13	30,2%		11	23,4%		10	20,8%		
	(-)	26	61,9%		24	55,8%		35	74,5%		33	68,8%		0,360 X²
	Bırakmış	6	14,3%		6	14,0%		1	2,1%		5	10,4%		
*VKİ		27,5 ± 4,3		27,4	30,6 ± 19,5		27,2	26,7 ± 4,4		26,5	28,5 ± 5,3		28,0	0,400 K
Arteryal Sistolik Kan Basıncı mmHG		136,7 ± 16,7		130,0	130,9 ± 19,2		130,0	127,6 ± 18.1¹		125,0	121,6 ± 9.7¹²		120,0	***0,000*** K
Arteryal Diastolik Kan Basıncı mmHG		83,1 ± 11,4		80,0	81,1 ± 12,3		80,0	82,2 ± 9,8		80,0	77,1 ± 8,4		80,0	0,098 K
**eGFR < 60/ml/dakika/1.73 m2		16	38,1%		16	37,2%		7	14.9%¹²		0	0.0%¹²³		***0,000*** X²
Arteryal Hipertansiyon		34	81,0%		35	81,4%		17	36.2%¹²		0	0.0%¹²³		***0,000*** X²
Diabetes Mellitus (Tip2)		6	14,3%		2	4.7%³		10	21,3%		0	0.0%¹³		***0,003*** X²
İskemik Kalp hastalığı		4	9,5%		3	7,0%		4	8,5%		0	0,0%		0,212 X²
Obstrüktif Akciğer hastalığı		2	4,8%		1	2,3%		3	6,4%		0	0,0%		p>0.05 X²

A ANOVA / t t test / K Krukal-wallis / m Mann-whitney u test/ X² Ki-kare test

¹ ODPBH+TAŞ grubu ile fark p <0.05 / ² ODPBH+TAŞSIZ grubu ile fark p <0.05 / ³ KALKÜL grubu ile fark p <0.05

¹ODPBH+TAŞ : Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı ve üriner sistem taşı olan hastalar

²ODPBH+TAŞSIZ: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olup üriner sistem taşı olmayan hastalar

³KALKÜL: Üriner sistem taşı olan hastalar ⁴SAĞLIKLI: Hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler

*VKİ (VÜCUD KİTLE İNDEKSİ) : hastanın kilosu (kilogram, kg) ,boyunun (metre, m) karesine bölünerek (kg/m2) hesaplandı

* *eGFR (Glomerüler filtrasyon hızı) = 141 × min (Scr /κ, 1)α × max(Scr /κ, 1)-1.209 × 0.993Yaş × 1.018 [kadınsa] ×1.159) ile hesaplandı

ODPBH+TAŞ, ODPBH+TAŞSIZ, KALKÜL grubunda ACEI kullanma oranı SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha fazladır (p <0,05). ODPBH+TAŞ, ODPBH+TAŞSIZ, KALKÜL grupları arasında ACEI kullanım anlamlı (p >0,05) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.2).

ODPBH+TAŞ grubunda ARB kullanım oranı KALKÜL ve SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p <0,05). ODPBH+TAŞSIZ grubunda ARB kullanım oranı KALKÜL ve SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p <0,05). KALKÜL ve SAĞLIKLI grupları arasında ARB kullanım oranı anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0,05). ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ grupları arasında ARB kullanım oranı anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0,05) (Tablo 4.2).

ODPBH+TAŞ grubunda tiyazit kullanım oranı KALKÜL ve SAĞLIKLI gruptan anlamlı (p <0,05) olarak daha yüksekti. ODPBH+TAŞSIZ grubunda tiyazit kullanım oranı sağlıklı gruptan anlamlı (p < 0,05) olarak daha yüksekti. KALKÜL ve SAĞLIKLI grupları arasında tiyazit kullanım oranı anlamlı farklılık göstermemiştir. ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ grupları arasında tiyazit kullanım oranı anlamlı (p >0,05) farklılık göstermemiştir. KALKÜL ve

ODPBH+TAŞSIZ grupları arasında tiyazit kullanım oranı anlamlı (p >0,05) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.2).

ODPBH+TAŞ, ODPBH+TAŞSIZ, KALKÜL grubunda kalsiyum kanal blokörü (Ca-KB) kullanım oranı sağlıklı gruptan anlamlı (p <0,05) olarak daha yüksekti. ODPBH+TAŞ taş grubunda Ca-KB kullanım oranı KALKÜL grubundan anlamlı (p <0,05) olarak daha yüksekti. ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ grupları arasında Ca-KB kullanım oranı anlamlı (p >0,05) farklılık göstermemiştir. ODPBH ve KALKÜL grupları arasında Ca-KB kullanım oranı anlamlı (p >0,05) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.2).

Gruplar arasında furosemid, indapamid, statin ve allopürinol kullanım anlamlı (p >0,05) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.2).

ODPBH+TAŞ grubunda betabloker kullanım oranı SAĞLIKLI gruptan anlamlı (p <0,05) olarak daha yüksekti. ODPBH+TAŞSIZ grubunda betabloker kullanım oranı KALKÜL ve SAĞLIKLI gruptan anlamlı (p <0,05) olarak daha yüksekti. KALKÜL ve SAĞLIKLI grupları arasında betabloker kullanım oranı anlamlı (p >0,05) farklılık göstermemiştir. ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ grupları arasında betabloker kullanım oranı anlamlı (p >0,05) farklılık göstermemiştir. ODPBH+TAŞ ve KALKÜL grupları arasında betabloker kullanım oranı anlamlı (p >0,05) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.2).

ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ grubunda aspirin kullanma oranı sağlıklı gruptan anlamlı (p <0,05) olarak daha yüksekti. ODPBH+TAŞ, ODPBH+TAŞSIZ, KALKÜL grupları arasında aspirin kullanım oran anlamlı (p >0,05) farklılık göstermemiştir. SAĞLIKLI ve KALKÜL grupları arasında aspirin kullanım oran anlamlı (p >0,05) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.2).

KALKÜL grubunda metformin kullanım oranı ODPBH+TAŞSIZ ve SAĞLIKLI grubundan anlamlı (p <0,05) olarak daha yüksekti. ODPBH+TAŞ, ODPBH+TAŞSIZ ve SAĞLIKLI grup arasında metformin kullanım oranı anlamlı (p >0,05) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Çalışmaya katılanların kullandığı ilaçlara göre karşılaştırılması.

İLAÇLAR	[1]ODPBH+TAŞ (n=42)		[2]ODPBH+TAŞSIZ (n=43)		[3]KALKÜL (n=47)		[4]SAĞLIKLI (n=48)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
*ACE İnhibitörü	15	35,7%	12	27,9%	11	23,4%	0	0.0%[123]	***0,000*** [X²]
**ARB	12	28,6%	11	25,6%	2	4.3%[12]	0	0.0%[12]	***0,000*** [X²]
Tiazit	10	23,8%	9	20,9%	4	8.5%[1]	0	0.0%[12]	***0,002*** [X²]
İndapamid	1	2,4%	1	2,3%	0	0,0%	0	0,0%	p>0.05 [X²]
Kalsiyum kanal bloker (dihidropiridin)	15	35,7%	10	23,3%	6	12.8%[1]	0	0.0%[123]	***0,000*** [X²]
Furosemid	2	4,8%	1	2,3%	0	0,0%	0	0,0%	p>0.05 [X²]
Beta Bloker	8	19,0%	11	25,6%	4	8.5%[2]	0	0.0%[12]	***0,001*** [X²]
Alfa Bloker	1	2,4%	3	7,0%	2	4,3%	0	0,0%	p>0.05 [X²]
Asetil salisilat	4	9,5%	6	14,0%	2	4,3%	0	0.0%[12]	***0,044*** [X²]
Statin	2	4,8%	4	9,3%	5	10,6%	0	0,0%	0,127 [X²]
Allopurinol	3	7,1%	4	9,3%	1	2,1%	0	0,0%	p>0.05 [X²]
Metformin	3	7,1%	1	2.3%[3]	9	19,1%	0	0.0%[3]	***0,002*** [X²]

[A] ANOVA / / [K] Krukal-wallis (Mann-whitney u test) [X²] Ki-kare test

[1] ODPBH+TAŞ grubu ile fark p <0.05 / [2] ODPBH+TAŞSIZ grubu ile fark p <0.05 / [3] KALKÜL grubu ile fark p <0.05

[1]ODPBH+TAŞ : Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı ve üriner sistem taşı olan hastalar

[2]ODPBH+TAŞSIZ: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olup üriner sistem taşı olmayan hastalar

[3]KALKÜL: Üriner sistem taşı olan hastalar [4]SAĞLIKLI: Hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler

*ACE İnhibitörü : Anjiotensin converting enzym inhibitör **ARB: Anjiotensin reseptör bloker

ODPBH+TAŞ, ODPBH+TAŞSIZ, KALKÜL ve SAĞLIKLI gruplarındaki her katılımcıda spot idrarda idrar pH'ı bakılmıştır. Aynı zamanda her katılımcıya 24 saat idrar biriktirtilmiştir. Her katılımcı için 24 saat idrarda kalsiyum, ürat, okzalat, sitrat, protein, sodyum ve magnezyum değerlerine bakılmış olup Tablo 4.3'de bu değerlerin gruplar arasında karşılaştırılması gösterilmiştir.

ODPBH+TAŞ, ODPBH+TAŞSIZ ve KALKÜL gruplarında idrar pH'ı değeri sağlıklı gruptan anlamlı olarak daha düşüktü (p <0,05). ODPBH+TAŞ, ODPBH+TAŞSIZ ve KALKÜL grupları arasında pH değeri anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0,05) (Tablo 4.3).

Gruplar arasında serum 24 saatlik idrar volümü anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0,05) (Tablo 4.3).

ODPBH+TAŞ grubunda 24 saatlik idrarda kalsiyum değeri KALKÜL ve SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha düşüktü (p <0,05). ODPBH+ TAŞSIZ grupta 24 saatlik idrarda kalsiyum değeri KALKÜL ve SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha düşüktü (p <0,05). KALKÜL grubunda 24 saatlik idrarda kalsiyum değeri SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p <0,05). ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ grupları arasında 24 saatlik idrarda kalsiyum değeri anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0,05) (Tablo 4.3).

ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ grubunda 24 saatlik idrarda ürik asit değeri SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,05$). ODPBH+TAŞ, ODPBH+TAŞSIZ ve KALKÜL grupları arasında 24 saatlik idrarda ürik asit değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$). KALKÜL ve SAĞLIKLI grupları arasında 24 saatlik idrarda ürik asit değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$) (Tablo 4.3).

ODPBH+TAŞ grubunda 24 saatlik idrarda sitrat değeri KALKÜL ve SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,05$). ODPBH+TAŞSIZ grubunda 24 saatlik idrarda sitrat değeri KALKÜL ve SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,05$). KALKÜL grubunda 24 saatlik idrarda sitrat değeri SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,05$). ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ grupları arasında 24 saatlik idrarda sitrat değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$) (Tablo 4.3).

ODPBH+TAŞ grubunda 24 saatlik idrarda protein değeri KALKÜL ve SAĞLIKLI gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. ODPBH+TAŞSIZ grubunda 24 saatlik idrarda protein değeri KALKÜL ve SAĞLIKLI gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. KALKÜL ve SAĞLIKLI grupları arasında 24 saatlik idrarda protein değeri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ grupları arasında 24 saatlik idrarda protein değeri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.3).

Gruplar arasında 24 saatlik idrarda okzalat, sodyum, magnezyum ve 24 saatlik idrar volümü değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Çalışmaya katılanların idrar parametrelerinin karşılaştırılması.

	[1]ODPBH+TAŞ (n=42)		[2]ODPBH+TAŞSIZ (n=43)		[3]KALKÜL (n=47)		[4]SAĞLIKLI (n=48)		p
	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	
Spot idrar									
İdrar pH'ı (spot idrar)	6,07 ± 0,46	6,00	5,90 ± 0,43	6,00	6,04 ± 0,49	6,00	6,31 ± 0.47[123]	6,00	***0,001*** [K]
24 Saatlik idrar									
VOLÜM (mL/gün)	2983 ± 1560	2689	2580 ± 1118	2263	2447 ± 882	2400	2219 ± 875	2017	0,079 [K]
KALSİYUM (mg/gün)	121,2 ± 68,2	100,5	109,5 ± 71,2	106,0	187,4 ± 92.7[12]	184,0	154,3 ± 86.8[123]	143,5	***0,000*** [K]
ÜRAT (mg/gün)	457,9 ± 181,9	429,0	445,6 ± 175,9	412,1	513,8 ± 179,6	460,0	548,4 ± 176.7[12]	521,0	***0,021*** [K]
OKZALAT (mg/gün)	35,7 ± 35,8	28,6	35,7 ± 20,4	29,0	25,5 ± 12,2	25,0	33,6 ± 15,4	31,5	0,052 [K]
SİTRAT (mg/gün)	254,7 ± 176,5	205,0	301,8 ± 213,8	243,0	387,3 ± 221.7[12]	390,0	536,9 ± 268.5[123]	471,5	***0,000*** [K]
PROTEİN (mg/gün)	566,6 ± 881,5	252,5	280,2 ± 203,9	228,0	211,1 ± 168.4[12]	170,0	161,5 ± 55.1[12]	162,0	***0,000*** [K]
SODYUM (mmol/gün)	172,6 ± 57,1	171,0	174,8 ± 67,0	176,0	159,3 ± 54,2	140,0	198,4 ± 74,4	184,0	0,052 [K]
MAGNEZYUM (mg/gün)	95,8 ± 44,0	90,8	98,3 ± 35,6	92,0	99,1 ± 35,5	92,0	100,1 ± 36,5	100,0	0,731 [K]

[K] Krukal-wallis (Mann-whitney u test)

[1] ODPH+TAŞ grubu ile fark p <0.05 / [2] ODPBH+TAŞSIZ grubu ile fark p <0.05 / [3] KALKÜL grubu ile fark p <0.05

[1]ODPBH+TAŞ : Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı ve üriner sistem taşı olan hastalar

[2]ODPBH+TAŞSIZ: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olup üriner sistem taşı olmayan hastalar

[3]KALKÜL: Üriner sistem taşı olan hastalar [4]SAĞLIKLI: Hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler

Gruplardaki katılımcılardan serum kreatinin, üre, eGFR, albümin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, magnezyum, ürik asit, PTH ve ferritin düzeylerine bakılarak, gruplar arasında bu değerler karşılaştırıldı. Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

ODPBH+TAŞ grubunda kreatinin değeri KALKÜL ve SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p <0,05). ODPBH+TAŞSIZ grubunda kreatinin değeri KALKÜL ve SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p <0,05). KALKÜL grubunda kreatinin değeri SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p <0,05). ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ grupları arasında kreatinin değeri anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0,05) (Tablo 4.4).

ODPBH+TAŞ grubunda eGFR değeri KALKÜL ve SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha düşüktü (p <0,05). ODPBH+TAŞSIZ grubunda eGFR değeri KALKÜL ve SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha düşüktü (p <0,05). KALKÜL grubunda eGFR değeri SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha düşüktü (p <0,05). ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ grupları arasında eGFR değeri anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0,05) (Tablo 4.4).

ODPBH+TAŞ grubunda serum üre değeri KALKÜL ve SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p <0,05). ODPBH+TAŞSIZ grubunda serum üre

değeri KALKÜL ve SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p <0,05). KALKÜL grubunda serum üre değeri SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p <0,05). ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ grupları arasında serum üre değeri anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0,05) (Tablo 4.4).

ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ gruplarında parathormon (PTH) değeri sağlıklı gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p <0,05). KALKÜL ve SAĞLIKLI grupları arasında PTH değeri anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0,05). ODPBH+TAŞ, ODPBH+TAŞSIZ, KALKÜL grupları arasında PTH değeri anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0,05) (Tablo 4.4).

Gruplar arasında serum albümin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, magnezyum, ürik asit ve ferritin anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0,05) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Çalışmaya katılanların serum biyokimya sonuçlarının karşılaştırılması

SERUM	BİYOKİMYA	[1]ODPBH+TAŞ (n=42)		[2]ODPBH+TAŞSIZ (n=43)		[3]KALKÜL (n=47)		[4]SAĞLIKLI (n=48)		p
		Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	
Üre	(mg/dL)	45,1 ± 25,9	37,5	44,2 ± 26,7	36,0	32,3 ± 12.4[12]	30,0	26,6 ± 6.9[123]	26,0	***0,000*** [K]
Kreatinin	(mg/dL)	1,33 ± 0,70	1,07	1,31 ± 0,81	1,00	1,00 ± 0.32[12]	0,93	0,79 ± 0.13[123]	0,75	***0,000*** [K]
*eGFR	(ml/dakika/1.73 m2)	71,8 ± 30,2	76,0	73,9 ± 32,7	82,0	87,2 ± 24.4[12]	91,0	103,9 ± 12.8[123]	104,0	***0,000*** [K]
Albumin	(g/dL)	4,42 ± 0,25	4,50	4,54 ± 0,22	4,60	5,34 ± 5,77	4,50	4,47 ± 0,27	4,50	0,236 [K]
Kalsiyum	(mg/dL)	9,4 ± 0,4	9,5	9,6 ± 0,3	9,6	9,6 ± 0,5	9,5	10,3 ± 5,7	9,6	0,605 [K]
Fosfor (P)	(mg/dL)	3,39 ± 0,49	3,40	3,33 ± 0,60	3,40	3,14 ± 0,54	3,20	3,44 ± 0,67	3,40	0,064 [K]
Magnezyum (Mg)	(mg/dL)	1,94 ± 0,19	1,96	1,97 ± 0,16	1,97	2,35 ± 2,50	1,98	1,91 ± 0,13	1,92	0,102 [K]
Sodyum (Na)	(mmol/L)	139,8 ± 2,3	140,0	139,7 ± 2,1	140,0	139,9 ± 1,7	140,0	139,9 ± 1,7	140,0	0,985 [K]
Potasyum (K)	(mmol/L)	4,34 ± 0,42	4,38	4,42 ± 0,47	4,36	4,39 ± 0,37	4,38	4,32 ± 0,25	4,34	0,585 [A]
Ürik Asit	(mg/dL)	5,77 ± 1,54	5,80	5,93 ± 1,79	5,70	5,50 ± 1,59	5,20	5,08 ± 1,34	5,00	0,056 [K]
Parathormon (PTH)	(pg/mL)	87,2 ± 57,2	73,4	84,0 ± 76,7	67,0	68,2 ± 38,7	60,0	59,0 ± 27.1[12]	57,0	***0,042*** [K]
Ferritin	(ng/mL)	99,6 ± 117,8	74,5	69,5 ± 57,8	55,2	106,8 ± 121,9	85,0	66,3 ± 53,0	56,5	0,314 [K]

[A] ANOVA / / [K] Krukal-wallis (Mann-whitney u test) [X²] Ki-kare test

[1] ODPBH+TAŞ grubu ile fark p <0.05 / [2] ODPBH+TAŞSIZ grubu ile fark p <0.05 / [3] KALKÜL grubu ile fark p <0.05

[1]ODPBH+TAŞ : Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı ve üriner sistem taşı olan hastalar

[2]ODPBH+TAŞSIZ: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olup üriner sistem taşı olmayan hastalar

[3]KALKÜL: Üriner sistem taşı olan hastalar [4]SAĞLIKLI: Hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler

*eGFR (Glomerüler filtrasyon hızı) = 141 × min (Scr /κ, 1)α × max(Scr /κ, 1)-1.209 × 0.993Yaş × 1.018 [kadınsa] ×1.159) ile hesaplandı

ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ grupları arasında total böbrek hacimleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı (total böbrek hacimleri iki grup için sırasıyla; 1138,9 ± 1253,7 ml ve 1086,3 ± 1283,3 ml; p=0,794).

5. TARTIŞMA

Literatürde ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ gruplarını üriner sistem taşı oluşumuna eğilim yönünden metabolik parametreleri araştıran yayınlar az sayıda bulunmaktadır. Ancak bizim çalışmamız ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ gruplarına ek olarak KALKÜL ve SAĞLIKLI gruplarını da ekleyerek, bu dört grubu üriner sistem taşı oluşumuna eğilim oluşturan metabolik faktörler açısından araştıran ilk çalışmadır.

ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ grupları arasında total böbrek hacimleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı (total böbrek hacimleri iki grup için sırasıyla; 1138,9 ± 1253,7 ml ve 1086,3 ± 1283,3 ml; p=0,794).

24 saatlik idrarda sitrat düzeyi, ODPBH+TAŞ grubu ile ODPBH+TAŞSIZ grup arasında literatür ile uyumlu olarak istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı [5,6]. Hem ODPBH +TAŞ hem de ODPBH+TAŞSIZ grubu KALKÜL ve SAĞLIKLI grupları ile karşılaştırıldığında 24 saatlik idrarda sitrat düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu. KALKÜL grubunda SAĞLIKLI grup ile 24 saatlik idrarda sitrat karşılaştırıldığında literatür ile uyumlu olarak anlamlı olarak daha düşüktü [90]. Çalışmamız literatürde bu dört grubu 24 saatlik idrarda sitrat düzeyi bakarak aralarında karşılaştıran ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. Literatüre bakıldığında ODPBH olmayan popülasyonda idrarda sitrat düşüklüğü üriner sistem taşı oluşumunu artırmaktadır [90]. Çalışmamızın sonucuna göre de idrarda sitrat düşüklüğü ODPBH olan bireylerde üriner sistem taşı oluşumuna eğilim oluşturmaktadır. Çalışmamızda ODPBH+TAŞ ile ODPBH+TAŞSIZ gruplar aralarında karşılaştırıldığında total böbrek hacimlerinin benzer olması taş oluşmaya eğilim oluşturan faktörlerin anatomik bozukluk olmaktan ziyade metabolik bozukluk olabileceğini düşündürmüştür.

ODPBH+TAŞ, ODPBH+TAŞSIZ grupları arasında serum sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, magnezyum ve ürik asit değerleri literatür ile uyumlu

olarak anlamlı farklılık göstermemiştir [5,6]. Çalışmamızda literatürde ilk kez karşılaştırdığımız dört grup arasında da (ODPBH+TAŞ, ODPBH+TAŞSIZ, KALKÜL ve SAĞLIKLI) serumda bakılan bu biyokimyasal değerler anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ gruplarında PTH değeri SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$). KALKÜL ve SAĞLIKLI grupları arasında PTH değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$). ODPBH+TAŞ, ODPBH+TAŞSIZ, KALKÜL grupları arasında PTH değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$). Çalışmamız serum PTH düzeyini ODPBH+TAŞ ile ODPBH+TAŞSIZ grupları arasında karşılaştıran ilk çalışmadır.

ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ gruplarında kreatinin düzeyleri KALKÜL ve SAĞLIKLI gruba göre anlamlı olarak yüksekti. eGFR değeri düşük yani kronik böbrek hasarı (KBH) olanlarda sekonder hiperparatiroidiye bağlı PTH yüksekliği olması beklenen bir bulgudur [109]. Ayrıca çalışmamızda D vitamini düzeylerine bakılamadığı için, vitamin D eksikliğine bağlı olan PTH yüksekliği ekarte edilememiştir.

Gruplar arasında 24 saatlik idrarda okzalat değeri anlamlı farklılık göstermemiştir. Grampsas ve ark. yaptıkları bir çalışmada ODPBH+TAŞ (n=15) ile ODPBH+TAŞSIZ (n=33) grupları arasında 24 saatlik idrarda okzalat karşılaştırılmış aralarında anlamlı olarak fark saptanmamış ($p > 0,05$) [6]. Ancak Nishiura ve ark.'nın çalışmasında ODPBH+TAŞ (n=35) ile ODPBH+TAŞSIZ (n=90) grupları karşılaştırıldığında 24 saatlik idrarda okzalat düzeyi ODPBH+TAŞ grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,03$) [5]. Çalışmamızın sonuçları bu bulguyu desteklememektedir. Bu çelişkili sonuçlara bakılarak 24 saatlik idrarda okzalatın ODPBH olan bireylerde taş oluşumu için ek risk oluşturup oluşturmadığını araştırmak amacı ile çok merkezli ve daha büyük hasta grupları ile çalışılma yapılması gerekmektedir.

ODPBH+TAŞ ile ODPBH+TAŞSIZ gruplar arasında serum kreatinin ve üre düzeyi anlamlı bir farklılık bulunmamıştı ve bu literatür ile uyumludur [5]. Çalışmamızda ayrıca literatürde daha önce karşılaştırılmamış KALKÜL ve SAĞLIKLI grupta mevcuttu. ODPBH+TAŞ grubunda ve ODPBH+TAŞSIZ grubu ayrı ayrı serum üre ve kreatinin değerleri KALKÜL ve SAĞLIKLI gruplarla

karşılaştırıldığında her iki grupta olan ODPBH'lı bireylerin bu değerleri anlamlı (p <0,05) olarak daha yüksekti. Literatürde yer alan kaynaklara göre ODPBH, SDBH'nin %5-%10 nedeni olup kreatinin yüksekliği, eGFR düşmesi ve üre yüksekliği bu hastalarda yıllar içerisinde gelişmektedir. Bizim çalışmamızda bu değerlerin KALKÜL ve SAĞLIKLI gruba göre anlamlı olarak yüksek çıkması literatür ile uyumludur [15, 16]. KALKÜL grubunda kreatinin ve üre değeri sağlıklı gruptan anlamlı (p <0,05) olarak daha yüksekti. KALKÜL grubunda KBH dışlama kriteri olarak alınmamıştır, oysa SAĞLIKLI grupta KBH dışlama kriteridir bu nedenden dolayı KALKÜL ve SAĞLIKLI grup arasında anlamlı fark çıkmaktadır.

Çalışmamızda gruplar arasında 24 saatlik idrar volümü değeri anlamlı farklılık göstermemiştir. Grampsas ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada ODPBH+TAŞ (n=15) ile ODPBH+TAŞSIZ (n=33) grupları arasında 24 saatlik idrar volümü karşılaştırılmış ODPBH+TAŞ grubunda anlamlı olarak fark saptanmış (p <0,05) [6]. Ancak Nishiura ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada ODPBH+TAŞ (n=35) ile ODPBH+TAŞSIZ (n=90) grupları arasında 24 saatlik idrar volümü karşılaştırılmış ODPBH+TAŞ grubunda anlamlı fark bulunmamış (p =0,64) [5].

Çalışmamızın sonuçlarını ve literatürdeki sonuçlara bakılarak 24 saatlik idrar volümünün ODPBH olan bireylerde taş oluşumu için ek risk oluşturup oluşturmadığını araştırmak amacı ile çok merkezli ve daha büyük hasta grupları ile çalışılması gerekmektedir. Ayrıca tek bir günlük idrar miktarı ölçümü hasta ve sağlıklı bireylerde su tüketimi miktarı konusunda genelleme yapmamız için yeterli olmayacaktır. Polikliniklerde idrar biriktirmesi istenen hastalarımızda o gün için artmış bir sıvı tüketimi gözlemlemekteyiz.

ODPBH+TAŞ ile ODPBH+TAŞSIZ grupları arasında idrar pH değeri anlamlı (p >0,05) farklılık göstermemiştir. Bu sonuç literatür ile uyumludur [5,6]. ODPBH+TAŞ, ODPBH+TAŞSIZ, KALKÜL grupları arasında idrar pH'ı değeri anlamlı (p >0,05) farklılık göstermedi ancak her 3 grupta ayrı ayrı SAĞLIKLI kontrol grubuyla karşılaştırıldığında idrar pH'ları anlamlı olarak daha düşüktü (p <0,05). Ürik asit taşları için ana risk faktörü sürekli olarak daha düşük idrar pH'sı olmasına rağmen, yüksek idrar ürik asit düzeyi de ürik asit taşı oluşumu için bir risk faktörüdür [93]. Çalışmamızda taş analizi yapılmadığı ve de literatürde belirtilen idrarın alkali ya da asidik olduğu durumlarda farklı taş türlerinin gelişimi söz konusu olduğundan ve kalsiyum okzalat taşlarının idrar pH'ından bağımsız olarak

gelişebileceğinden dolayı [94]; çalışmamızda SAĞLIKLI gruba göre diğer gruplarda bulunan idrar pH'ının anlamlı olarak daha asidik olmasının ODPBH olan bireylerde üriner sistem taş oluşumuna eğilim oluşturup oluşturmadığını söyleyememekteyiz. Ayrıca hangi tip taşın idrar pH'ının asidik ya da alkalik olduğunda geliştiğini gösterebilmek için aynı zamanda hastaların taş tiplerini de analiz etmek gerekmektedir.

ODPBH+TAŞ, ODPBH+TAŞSIZ grupları arasında 24 saatlik idrarda ürik asit değeri literatürle uyumlu olarak anlamlı farklılık göstermemiştir [5,6]. ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ grubunda 24 saatlik idrarda ürik asit değeri SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,05$). ODPBH+TAŞ, ODPBH+TAŞSIZ ve KALKÜL grupları arasında 24 saatlik idrarda ürik asit değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$). KALKÜL ve SAĞLIKLI grupları arasında 24 saatlik idrarda ürik asit değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$) ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ gruplarının SAĞLIKLI gruba göre idrarda daha düşük ürik asit olması daha düşük eGFR ile ilişkilendirilebilir. Daha düşük eGFR'si olanın daha düşük ürik asit klirensi olması bu sonuçlarda etkili olabilir [110].

ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ grupları arasında 24 saatlik idrarda kalsiyum değeri literatürle uyumlu olarak anlamlı farklılık göstermemiştir [5,6]. ODPBH+TAŞ grubunda 24 saatlik idrarda kalsiyum değeri KALKÜL ve SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,05$). ODPBH+ TAŞSIZ grupta 24 saatlik idrarda kalsiyum değeri KALKÜL ve SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,05$). KALKÜL grubunda 24 saatlik idrarda kalsiyum değeri SAĞLIKLI gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$).

ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ gruplarında ortalama %20 civarında hidroklorotiyazit kullanan hasta olması daha düşük idrar kalsiyumu ile ilişkilendirilebilir. Ancak bu hastalar dışarıda bırakılarak analizler tekrar yapıldığın da sonuç değişmemiştir. ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ gruplarında daha düşük eGFR olması da daha düşük idrar kalsiyumu ile ilişkili olabilir [111].

ODPBH+TAŞ ve de ODPBH+TAŞSIZ grupların 24 saatlik idrarda protein değeri ayrı ayrı KALKÜL ve SAĞLIKLI gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. KALKÜL ve SAĞLIKLI grupları arasında 24 saatlik idrarda protein değeri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. ODPBH+TAŞ ve ODPBH+TAŞSIZ

grupları arasında 24 saatlik idrarda protein değeri anlamlı (p >0,05) farklılık göstermemiştir. Literatürde daha önce ODPBH olup taşı olan ve olmayanları 24 saatlik idrarda protein açısından karşılaştıran çalışma mevcut değildir.

Gruplar arasında 24 saatlik idrarda sodyum ve 24 saatlik idrarda magnezyum değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir (p >0,05). Literatürde ODBPH+TAŞ ile ODBPH+TAŞSIZ grupları arasında 24 saatlik idrarda sodyum karşılaştırılmış olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır [5,6]. Grampsas ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada ODPBH+TAŞ olan grupta 24 saatlik idrarda magnezyum anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p <0,05) [6]. Ancak Nishiura ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada ise bu gruplar arasında 24 saatlik idrarda magnezyum değerinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p <0,05) [5]. Bu yönden bakıldığında çok merkezli ve daha çok katılımcılı çalışmalar gerekmektedir.

Çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması ve çalışmaya dahil edilen hasta sayısının nispeten sınırlı olması, her hasta için tek bir ölçüm yapılmış olması temel kısıtlılıklarımızdı. İdrar pH'ı birlikte eş zamanlı olarak üriner sistem taş tipinin analizinin yapılamamış olması da çalışmamızın kısıtlılıklarındandı. ODPBH'de böbrek fonksiyonları kontrol gruplarına göre daha kötüydü, dolayısıyla PTH düzeyinin artmış olması beklenen bir bulguydu; ancak serumda eş zamanlı vitamin D düzeyinin bakılmamış olması çalışmamızın diğer kısıtlılıklarındandır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Genel pratikte ODPBH gibi anatomik böbrek sorunları olan hastalarda taş oluşum mekanizması olarak metabolik nedenler daha geri planda düşünülmektedir. Ancak çalışmamızda da görüldüğü gibi bu hastalarda taş oluşumu için önemli bir risk faktörü olan hipositratüri sık görülen bir metabolik bozukluktur. Dolayısıyla ODPBH olan bireylerde üriner sistem taş oluşumunu sadece kist basısına bağlı tubuler staz sonucu taş oluşumunu etkileyen anatomik faktörlere bağlamamak ve üriner sistem taş oluşumuna neden olabilecek metabolik faktörlerin de olabileceği akla getirilmelidir. Bu hastaların metabolik açıdan taranıp, gerekli önlemlerin alınmasıyla önemli bir morbidite nedeni olan ürolityazis sıklığı azaltılabilir.

7. KAYNAKLAR

[1] Terryn S, et al. (2011). Fluid Transport and Cystogenesis in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1812(10): 1314-1321.

[2] Bergmann C, et al. (2018). Polycystic Kidney Disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 1-24.

[3] Srivastava A, Patel, N. (2014). Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *American Family Physician*, 90(5): 303-307.

[4]. Idrizi A, et al. (2009). The Influence of Renal Manifestations to the Progression of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Hippokratia*, 13(3): 161.

[5] Nishiura JL, et al. (2009). Evaluation of Nephrolithiasis in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(4): 838-844.

[6] Grampsas SA, et al, (2000). Anatomic and Metabolic Risk Factors for Nephrolithiasis in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 36(1): 53-57.

[7] Fick GM, Gabow PA. (1994). Hereditary and Acquired Cystic Disease of the Kidney. *Kidney International*, 46(4), 951-964.

[8] Pirson Y. (2010). Extrarenal Manifestations of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 17(2): 173-180.

[9] Harris PC, Torres VE (2018). Polycystic Kidney Disease, Autosomal Dominant, in GeneReviews® [Internet]. Seattle, University of Washington.

[10] Reed-Gitomer B. (2014). Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Genetics, Epidemiology, and Treatment. *Advances in Genomics and Genetics*, 4: 173-183.

[11] Porath B, et al. (2016). Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase IIα subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *The American Journal of Human Genetics*, 98(6): 1193-1207.

[12] Berbari NF, et al. (2009). The Primary Cilium as a Complex Signaling Center. *Current Biology*, 19(13): R526-R535.

[13] Tan Y-C, Blumenfeld J, Rennert H. (2011). Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Genetics, Mutations and MicroRNAs. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1812(10): 1202-1212.

[14] Hateboer N, et al. (1999). Comparison of Phenotypes of Polycystic Kidney Disease Types 1 and 2. *The Lancet*, 353(9147): 103-107.

[15] Torres VE, Harris PC. (2009). Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: The Last 3 Years. *Kidney International,* 76(2): 149-168.

[16] Budhram B, et al. (2018). End-Stage Kidney Disease in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A 12-Year Study Based on the Canadian Organ Replacement Registry. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease,* 5: 2054358118778568.

[17] Huan Y, van Adelsberg, J. (1999). Polycystin-1, the PKD1 Gene Product, is in a Complex Containing E-Cadherin and the Catenins. *The Journal of Clinical Investigation,* 104(10): 1459-1468.

[18] Harris, PC, Torres, VE (2014). Genetic Mechanisms and Signaling Pathways in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *The Journal of Clinical Investigation,* 124(6): 2315-2324.

[19] Fu X, et al. (2008). The Subcellular Localization of TRPP2 Modulates Its Function. *Journal of the American Society of Nephrology,* 19(7): 1342-1351.

[20] Chebib FT, Torres VE. (2016). Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Core Curriculum 2016. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation,* 67(5): 792.

[21] Wilson PD. (2004). Polycystic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine,* 2004. 350(2): 151-164.

[22] Qian F, et al. (1996). The Molecular Basis of Focal Cyst Formation in Human Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Type I. *Cell,* 87(6): 979-987.

[23] Ye M, Grantham J.J. (1993). The Secretion of Fluid by Renal Cysts from Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine,* 329(5): 310-313.

[24] Ong AC, Wheatley DN (2003). Polycystic Kidney Disease-The Ciliary Connection. *The Lancet,* 361(9359): 774-776.

[25] Torres VE, Harris PC, Pirson Y. (2007). Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *The Lancet,* 369(9569): 1287-1301.

[26] Iguchi S, et al. (2004). Thrombosis in Inferior Vena Cava (IVC) Due to intra-Cystic Hemorrhage Into a Hepatic Local Cyst with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). *Internal Medicine,* 43(3): 209-212.

[27] Perrone, RD, Ruthazer R, Terrin NC. (2001). Survival After End-Stage Renal Disease in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Contribution of Extrarenal Complications to Mortality. *American Journal of Kidney Diseases,* 38(4): 777-784.

[28] Fick GM, et al. (1995). Causes of Death in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology,* 5(12): 2048-2056.

[29] Bajwa ZH, et al. (2001). Pain Management in Polycystic Kidney Disease. *Kidney International,* 60(5): 1631-1644.

[30] Gabow PA, Duley I, Johnson AM. (1992). Clinical Profiles of Gross Hematuria in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases,* 20(2): 140-143.

[31] Johnson AM, Gabow PA. (1997). Identification of Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease at Highest Risk for End-Stage Renal Disease. *Journal of the American Society of Nephrology,* 8(10): 1560-1567.

[32] Gibson P, Watson ML. (1998). Cyst infection in polycystic kidney disease: a clinical challenge. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association,* 1998. 13(10): 2455-2457.

[33] Schwab SJ, Bander SJ, Klahr S. (1987). Renal Infection in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *The American Journal of Medicine,* 82(4): 714-718.

[34] Torres VE, et al. (1993). Renal Stone Disease in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis,* 22(4): 513-519.

[35] Kelleher CL, et al. (2004). Characteristics of Hypertension in Young Adults with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Compared with the General US Population. *American Journal of Hypertension,* 17(11): 1029-1034.

[36] Torres VE, Harris PC, Pirson Y. (2007). Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Lancet,* 369(9569): 1287-1301.

[37] Graham PC, Lindop GB. (1988). The Anatomy of the Renin-Secreting Cell in Adult Polycystic Kidney Disease. *Kidney Int,* 33(6): 1084-1090.

[38] Chebib FT, Torres VE. (2018). Recent Advances in the Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology,* 13(11): 1765-1776.

[39] Torres VE. (2006). Water for ADPKD? Probably, Yes. *JASN,* 17(8): 2089-2091.

[40] Cornec-Le Gall E, et al. (2016). The PROPKD Score: A New Algorithm to Predict Renal Survival in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol,* 27(3): 942-951.

[41] Schrier RW, McFann KK, Johnson AM. (2003). Epidemiological Study of Kidney Survival in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Kidney Int,* 63(2): 678-685.

[42] Gabow PA. (1993). Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med,* 329(5): 332-342.

[43] Rastogi A, et al. (2019). Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Updated Perspectives. *Ther Clin Risk Manag,* 15: 1041-1052.

[44] Alam A (2015). Risk Factors for Progression in ADPKD. *Curr Opin Nephrol Hypertens,* 24(3): 290-294.

[45] Torres VE, Harris PC. (2018). Autosomal dominant polycystic kidney disease. Editors: Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 6th Ed. Elsevier Inc.

[46] Pei Y, et al. (2015). Imaging-Based Diagnosis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol,* 26(3): 746-753.

[47] Gradzik M, et al. (2016). Diagnostic Imaging of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Pol J Radiol,* 81: 441-453.

[48] Barua M, Pei Y. (2010). Diagnosis of Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease: An Integrated Approach. *Semin Nephrol,* 30(4): 356-365.

[49] Gaur P, Gedroyc W, Hill P. (2019). ADPKD-What the Radiologist Should Know. *The British Journal of Radiology,* 92(1098): 20190078-20190078.

[50] Chebib FT, Torres VE. (2018). Recent Advances in the Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol,* 13(11): 1765-1776.

[51] Irazabal MV, et al. (2015). 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,* 26(1): 160-172.

[52] Mira MI, et al. (2017). Prognostic Enrichment Design in Clinical Trials for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: The HALT-PKD Clinical Trial. *Nephrology Dialysis Transplantation,* 32(11): 1857-1865.

[53] Irazabal MV, et al. (2011). Extended Follow-up of Unruptured Intracranial Aneurysms Detected by Presymptomatic Screening in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology,* 6(6): 1274-1285.

[54] Chapman AB, et al. (2010). The HALT Polycystic Kidney Disease Trials: Design and Implementation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology,* 5(1): 102-109.

[55] Torres VE, et al. (2017). Dietary Salt Restriction is Beneficial to the Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Kidney International,* 91(2): 493-500.

[56] Klahr S, et al. (1995). Dietary Protein Restriction, Blood Pressure Control, and the Progression of Polycystic Kidney Disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Journal of the American Society of Nephrology,* 5(12): 2037-2047.

[57] Barash I, et al. (2010). 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,* 5(4): 693-697.

[58] Cho EY, et al. (2017). Efficacy of Statin Treatment in Early-Stage Chronic Kidney Disease. *PloS One,* 12(1): e0170017.

[59] Nowak KL, et al. (2018). Overweight and Obesity Are Predictors of Progression in Early Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol,* 29(2): 571-578.

[60] Torres VE, et al. (2012). Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med,* 367(25): 2407-2418.

[61] Kazancioglu R, Gursu M. (2015). New Options in the Treatment of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Renal Failure,* 37(4): 535-541.

[62] Torres VE, et al. (2016). Effect of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease by CKD Stage: Results from the TEMPO 3: 4 Trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology,* 11(5): 803-811.

[63] Torres VE, et al. (2017). Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine,* 377(20): 1930-1942.

[64] Edwards ME, et al. (2018). Long-Term Administration of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol,* 13(8): 1153-1161.

[65] Chapter 1: Definition and Classification of CKD. (2013). *Kidney International Supplements,* 3(1): 19-62.

[66] Summary of Recommendation Statements. (2013). *Kidney International Supplements,* 3(1): 5-14.

[67] Levin A, Stevens PE. (2014). Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: Behind the Scenes, Need for Guidance, and a Framework for Moving Forward. *Kidney Int,* 85(1): 49-61.

[68] Spithoven EM, et al. (2014). Renal Replacement Therapy for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) in Europe: Prevalence and Survival—an Analysis of Data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrology Dialysis Transplantation,* 29(suppl_4): iv15-iv25.

[69] Singh S, Hariharan S. (1991). Renal Replacement Therapy in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Nephron,* 57(1): 40-44.

[70] Jacquet A, et al. (2011). Outcomes of Renal Transplantation in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Nationwide Longitudinal Study. *Transpl Int,* 24(6): 582-587.

[71] Kanaan N, Devuyst O, Pirson Y. (2014). Renal Transplantation in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Nat Rev Nephrol,* 10(8): 455-465.

[72] Hiatt RA, et al. (1982). Frequency of Urolithiasis in a Prepaid Medical Care Program. *American Journal of Epidemiology,* 115(2): 255-265.

[73] Stamatelou KK, et al. (2003). Time Trends in Reported Prevalence of Kidney Stones in the United States: 1976–1994. *Kidney International,* 63(5): 1817-1823.

[74] Hesse A, et al. (2003). Study on the Prevalence and Incidence of Urolithiasis in Germany Comparing the Years 1979 vs. 2000. *European Urology,* 44(6): 709-713.

[75] Sánchez-Martín F, Martínez-Rodríguez R. (2007). Incidence and Prevalence of Published Studies about Urolithiasis in Spain. A Review. *Actas Urológicas Españolas,* 31(5): 511-520.

[76] Worcester EM, Coe FL (2008). Nephrolithiasis. *Primary Care: Clinics in Office Practice,* 2008. 35(2): 369-391.

[77] Assimos DG. (2016). Re: Stone Composition among First-Time Symptomatic Kidney Stone Formers in the Community. *The Journal of Urology,* 195(2): 383-384.

[78] Teichman JM. (2004). Acute Renal Colic from Ureteral Calculus. *New England Journal of Medicine,* 350(7): 684-693.

[79] Hall PM. (2009). Nephrolithiasis: Treatment, Causes, and Prevention. *Cleveland Clinic Journal of Medicine,* 76(10): 583-591.

[80] Moe OW. (2006). Kidney Stones: Pathophysiology and Medical Management. *The Lancet,* 367(9507): 333-344.

[81] Wendt-Nordahl G, et al. (2008). Calcium Oxalate Stone Formation. New Pathogenetic Aspects of an Old Disease. *Der Urologe. Ausg. A,* 47(5): 538, 540-544.

[82] Verkoelen CF, et al. (1998). Increased Calcium Oxalate Monohydrate Crystal Binding to Injured Renal Tubular Epithelial Cells in Culture. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 1998. 274(5): F958-F965.

[83] Lieske JC, Spargo BH, Toback FG. (1992). Endocytosis of Calcium Oxalate Crystals and Proliferation of Renal Tubular Epithelial Cells in a Patient with Type 1 Primary Hyperoxaluria. *The Journal of Urology,* 148(5): 1517-1519.

[84] Evan AP, et al. (2003). Randall's Plaque of Patients with Nephrolithiasis Begins in Basement Membranes of Thin Loops of Henle. *The Journal of Clinical Investigation,* 2003. 111(5): 607-616.

[85] de Water R, et al. (2000). Role of Macrophages in Nephrolithiasis in Rats: An Analysis of the Renal Interstitium. *American Journal of Kidney Diseases,* 36(3): 615-625.

[86] Kuo RL, et al. (2003). Urine Calcium and Volume Predict Coverage of Renal Papilla by Randall's Plaque. *Kidney International,* 64(6): 2150-2154.

[87] Hautmann R, Lehmann A, Komor S. (1980). Calcium and Oxalate Concentrations in Human Renal Tissue: The Key to the Pathogenesis of Stone Formation? *The Journal of Urology,* 123(3): 317-319.

[88] Matlaga BR, et al. (2006). Endoscopic Evidence of Calculus Attachment to Randall's Plaque. *The Journal of Urology*, 175(5), 1720-1724.

[89] Curhan GC, Goldfarb S, Post TW (2016). Prevention of Recurrent Calcium Stones in Adults.

[90] Curhan G, Taylor E. (2008). *24-h Uric Acid Excretion and the Risk of Kidney Stones. Kidney International*, 73(4): 489-496.

[91] Smith LH (1991). Diet and Hyperoxaluria in the Syndrome of Idiopathic Calcium Oxalate Urolithiasis. *American Journal of Kidney Diseases*, 17(4): 370-375.

[92] Ettinger B, et al. (1986). Randomized Trial of Allopurinol in the Prevention of Calcium Oxalate Calculi. *New England Journal of Medicine,* 315(22): 1386-1389.

[93] Pearle MS, et al. (2014). Medical Management of Kidney Stones: AUA Guideline. *The Journal of Urology,* 192(2): 316-324.

[94] Curhan GC. (2007). Epidemiology of Stone Disease. *Urologic Clinics of North America,* 34(3): 287-293.

[95] Gottlieb M, Long B, Koyfman A. (2018). The Evaluation and Management of Urolithiasis in the ED: A Review of the Literature. *The American Journal of Emergency Medicine*, 36(4): 699-706.

[96] Pfau A, Knauf F. (2016). Update on Nephrolithiasis: Core Curriculum 2016. *American Journal of Kidney Diseases,* 68(6): 973-985.

[97] Türk C, et al. (2016). EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *European Urology,* 69(3): 475-482.

[98] Dhar M, Denstedt J.D. (2009). Imaging in Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Stone Patients. *Advances in Chronic Kidney Disease,* 16(1): 39-47.

[99] Levine JA, et al. (1997). Ureteral Calculi in Patients with Flank Pain: Correlation of plain Radiography with Unenhanced Helical CT. *Radiology,* 204(1): 27-31.

[100] Leusmann DB, Blaschke R, Schmandt, W. (1990). Results of 5035 Stone Analyses: A Contribution to Epidemiology of Urinary Stone Disease. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology,* 24(3): 205-210.

[101] Heidenreich A, Desgrandschamps F, Terrier F. (2002). Modern Approach of Diagnosis and Management of Acute Flank Pain: Review of All Imaging Modalities. *European Urology,* 41(4): 351-362.

[102] Johri N, et al. (2016). *A*n Update and Practical Guide to Renal Stone Management. *Nephron Clinical Practice*, 116(3): c159-c171.

[103] Brisbane W, Bailey MR, Sorensen MD. (2016). An Overview of Kidney Stone Imaging Techniques. *Nature Reviews Urology,* 13(11): 654.

[104] Karabacakoglu A, et al. (2004). Diagnostic Value of Diuretic-Enhanced Excretory MR Urography in Patients with Obstructive Uropathy. *European Journal of Radiology,* 2004. 52(3): 320-327.

[105] Türk C, et al. (2016). EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. *European Urology*, 69(3): 468-474.

[106] Sorokin I, Pearle MS. (2018). Medical Therapy for Nephrolithiasis: State of the Art. *Asian Journal of Urology*, 2018. 5(4): 243-255.

[107] Torres VE, et al. (1993). *Renal Stone Disease in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. American Journal of Kidney Diseases,* 22(4): 513-519.

[108] Wołyniec W, et al. (2008). Current Diagnostic Evaluation of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 118, 767-773.

[109] Levin A, et al. (2007). Prevalence of Abnormal Serum Vitamin D, PTH, Calcium, and Phosphorus in Patients with Chronic Kidney Disease: Results of the Study to Evaluate Early Kidney Disease. *Kidney International*, 71(1): 31-38.

[110] Roumeliotis S, et al. (2019). Dietary Antioxidant Supplements and Uric Acid in Chronic Kidney Disease: A Review. *Nutrients*, 11(8): 1911.

[111] Cirillo M, et al. (2020). Reduced Kidney Function and Relative Hypocalciuria-Observational, Cross-Sectional, Population-Based Data. J*ournal of clinical medicine,* 9(12): 4133.

8. EKLER

Ek A Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (2011-KAEK-42) Karar Formu

Ek B Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (2011-KAEK-42) Karar Formu