



T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK
HASTALIĞI OLAN HASTALARDA GLUKOZ
METABOLİZMASI İLE BÖBREK FONKSİYONLARI
VE BÖBREK HACMİ İLİŞKİSİ**

Dr. H. Şeyma MARAŞLI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Haziran, 2023
İSTANBUL**



T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK
HASTALIĞI OLAN HASTALARDA GLUKOZ
METABOLİZMASI İLE BÖBREK FONKSİYONLARI
VE BÖBREK HACMİ İLİŞKİSİ**

Dr. H. Şeyma MARAŞLI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sabahat ALIŞIR ECDER

Yardımcı Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Tahsin KARAASLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Haziran, 2023
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği'nde asistan hekim olan Dr. Hatice Şeyma MARAŞLI'nın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN HASTALARDA GLUKOZ METABOLİZMASI İLE BÖBREK FONKSİYONLARI VE BÖBREK HACMİ İLİŞKİSİ” başlıklı uzman tezi başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Sabahat ALIŞIR ECDER

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Üyeler:

Prof. Dr. S. Tefvik Ecder

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi

.....

Prof. Dr. Mehmet Uzunlulu

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Tez Savunma Tarihi: 21/ 06 /2023

YAZAR BİLDİRİMİ

“Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Olan Hastalarda Glukoz Metabolizması ile Böbrek Fonksiyonları ve Böbrek Hacmi İlişkisi” isimli uzmanlık tezinde Dr. Hatice Şeyma MARAŞLI

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Haziran, 2023

Dr. Hatice Şeyma MARAŞLI

İmza:

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Dr. Tahsin Karaaslan ve Prof. Dr. Sabahat Alışır Ecdar katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Hatice Şeyma Maraşlı

TEŞEKKÜR

Hekimliğin yalnızca tıbbi bilgiden ibaret olmadığını bilgeliğiyle öğreten, hekimlik değerleri ve liderlik vasfıyla örnek edindiğim, kendimi geliştirmemde büyük katkısı olan sayın hocam Prof. Dr. Aytekin Oğuz'a

Nefroloji eğitimimle başlayıp asistanlığımın kalan tüm zamanlarında her zaman yanımda varlığını hissettiğim, her aşamada rehberliği ile yol gösteren benim için yeri hep ayrı olan değerli hocam Prof. Dr. Sabahat Alışır Ecder'e,

Kendisiyle çalıştığım için onur duyduğum,engin bilgi birikimi ve tecrübesiyle örnek aldığım, yakın ilgi ve desteği ile çalışmalarına yön veren kıymetli hocam Prof. Dr. Tevfik Ecder'e

Asistanlığımın ilk günlerinden itibaren her zaman desteğini sunan, tez yazım süreci boyunca da hep yanımda olup yardımlarını esirgemeyen sevgili abim Uzm. Dr. Tahsin Karaaslan'a

Tez yazım sürecindeki yardım ve katkıları için Doç. Dr. Nesrin Gündüz'e

Beraber hem servis ortamında hem poliklinik ortamında zevkle çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, yeri geldiğinde abi-abla samimiyeti gösteren sevgili hocalarım Prof. Dr. Mehmet Uzunlulu, Prof. Dr. Banu Mesçi ve Doç. Dr. Miraç Vural Keskinler'e

Bu yola beraber başladığım, koşullar değişse bile hep yanımda hissettiğim her başarımda emeği olan Dr. Haldun Öner'e, bu yolda beraber büyüdüğüm iyi kötü her günümde yanımda olan Dr. Büşra Güleç'e, birlikte çalışmaktan memnuniyet duyduğum eşkıdemlerim Dr. Muhammed Mikdat Akbaş ve Dr. Ender İğneci'ye, bu süreçte bana çok destek olan moral ve motivasyonumu arttıran Dr. Ümmügülsüm Geçit, Dr. Banu Yılmaz'a ve dahiliyedeki tüm asistan arkadaşlarıma

Başarılı olmam için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan emekleri asla ödenmeyecek olan değerli annem ve babam Sultan Maraşlı ve Necmettin Maraşlı'ya

Her zaman fikirlerinden faydalandığım, maddi manevi desteğiyle her anımda yanımda olan abim Furkan Maraşlı'ya

Meslektaşım olmasından gurur duyduğum, desteğiyle hep yanımda olan kardeşim Dr. Ali Taha Maraşlı'ya,

Düşünce beraber düştüğüm kalkınca beraber kalktığım manevi kız kardeşim Dr. Safiye Figen'e

Teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
YAZAR BİLDİRİMİ	ii
BİLGİLENDİRME	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Genetik Özellikleri.....	4
2.1.3. Patogenez	5
2.1.4. Tanı	5
2.1.5. Klinik	6
2.1.5.1. Ağrı	6
2.1.5.2. Hipertansiyon	6
2.1.5.3. Hematüri.....	7
2.1.5.4. Nefrolitiazis.....	7
2.1.5.5. Proteinüri.....	7
2.1.5.6. Ekstrarenal Bulgular.....	7
2.1.6. Hastalığın Seyri.....	8
2.1.7. Tedavi.....	9
2.2. İNSÜLİN DİRENCİ	10
2.3. METABOLİK SENDROM.....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI	13
3.2. İSTATİSTİK	14

4. BULGULAR.....	15
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	27
5.1. TARTIŞMA	27
5.2. SONUÇ	33
KAYNAKLAR	34
EKLER	40
Ek-1: Etik Kurul Onayı	40
Ek-2: Benzerlik Oranı	42



KISALTMALAR

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ALT.....	Alanin Amino Transferz
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
ARB	Angiotensin Receptor Blocker
AST.....	Aspartat Amino Transferaz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
bTBH	Boya Göre Düzeltilmiş Toplam Böbrek Hacmi
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-EPI.....	Chronic Kidney Disease- Epidemiology Collaboration
DKB	Diastolik Kan Basıncı
DM.....	Diabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
HD.....	Hemodiyaliz
HDL	High Density Lipoprotein
HOMA-IR.....	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
HT	Hipertansiyon
KB.....	Kan Basıncı
KBH.....	Kronik Böbrek Hastalığı
LDL.....	Low Density Lipoprotein
MR	Manyetik Rezonans
MS.....	Metabolik Sendrom
OAB	Ortalama Arter Basıncı
ODPBH.....	Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı
RRT.....	Renal Replasman Tedavisi
RAAS.....	Renin Anjiotensin-Aldosteron Sistemi

SDBH.....	Son Dönem Böbrek Hastalığı
SDS	Standart Sapma Skoru
SKB.....	Sistolik Kan Basıncı
TG	Trigliserid
tGFH	Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
TND	Türk Nefroloji Derneği
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut Kütle İndeksi



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1:	2021 yılı içinde ilk RRT olarak HD'ye (merkez ve ev HD) başlayan tüm hastaların SDBH etiyojisine göre dağılımı.....	3
Tablo 2.2:	2021 yılı sonu itibarıyla prevalan merkez HD hastalarının SDBH etiyojisine göre dağılımı	4
Tablo 2.3:	Aile hikayesi mevcut bireylerde ODPBH sonografik tanı kriterleri	6
Tablo 2.4:	National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) 2005 metabolik sendrom tanı kriterleri.....	12
Tablo 4.1:	Çalışmaya katılan ODPBH hastalarının demografik ve klinik özellikleri	15
Tablo 4.2:	ODPBH hastalarının metabolik sendrom kriterleri açısından korelasyonu....	17
Tablo 4.3:	ODPBH hastalarının tGFH ve bTBH değerlerinin glukoz parametreleri, kan basınçları ve lipid profili ile ilişkisi	18
Tablo 4.4:	ODPBH hastalarının tGFH ve bTBH değerlerinin VKİ açısından değerlendirilmesi	19
Tablo 4.5:	ODPBH hastalarının tGFH ve bTBH değerlerinin diğer laboratuvar parametreleri ile ilişkisi	20
Tablo 4.6:	ODPBH hastalarının mayo sınıflamasına göre karakteristik özelliklerinin değerlendirilmesi	21
Tablo 4.7:	ODPBH hastalarının mayo sınıflamasına göre vücut kütle indeksinin değerlendirilmesi	21
Tablo 4.8:	ODPBH hastalarının mayo sınıflamasına göre kan basıncı parametrelerinin değerlendirilmesi	22
Tablo 4.9:	ODPBH hastalarının mayo sınıflamasına göre glukoz parametreleri ve lipid profilinin değerlendirilmesi.....	22
Tablo 4.10:	ODPBH hastalarının mayo sınıflamasına göre diğer laboratuvar parametrelerin değerlendirilmesi.....	23
Tablo 4.11:	ODPBH hastalarında bTBH kesim noktasına göre glukoz parametreleri ve lipid profilinin değerlendirilmesi.....	25
Tablo 4.12:	ODPBH hastalarında bTBH kesim noktasına göre metabolik sendrom karşılama kriterleri açısından değerlendirilmesi.....	25
Tablo 4.13:	ODPBH hastalarında bTBH kesim noktasına göre vücut kütle indeksinin değerlendirilmesi	26

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1: tGFH<60 ml/dk/1.73m² için bTBH kesim noktası ROC eğrisi24



ÖZET

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN HASTALARDA GLUKOZ METABOLİZMASI İLE BÖBREK FONKSİYONLARI VE BÖBREK HACMİ İLİŞKİSİ

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) nedenlerinden biridir. Son yapılan çalışmalar kistlerin ilerleyici büyümesinin altında yatan sebebin metabolik bir kusurun özellikle bozulmuş glukoz metabolizmasının olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda ODPBH tanılı hastalarda metabolik parametrelerin böbrek fonksiyonları ve böbrek boyutları üzerine olan etkilerini araştırdık.

Retrospektif ve kesitsel olarak yapılan bu çalışmaya diyabet tanısı olmayan 105 ODPBH hastası dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri, antropometrik ölçümleri, biyokimyasal parametreleri, kullandığı ilaçlar her hasta için ayrı olarak kaydedildi. Hastaların manyetik rezonans (MR) görüntülemeleri ile ölçülen böbrek boyutları kullanılarak mayo sınıflaması hesaplanıp yüksek riskli olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı. ROC analizi yapılarak tahmini glomerüler filtrasyon hızı (tGFH) $<60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ olan hastaları belirleyen boya göre düzeltilmiş toplam böbrek hacmi (bTBH)'nin kesim noktası bulundu. Hastaların vücut kütle indeksleri (VKİ) hesaplanarak kategorize edildi. Antihipertansif kullanımı ve/veya ofis kan basıncı ölçümlerine göre hastalar gruplandırıldı.

Çalışmaya yaş ortalaması $42,79 \pm 10,9$ olan, 53'ü (%50,5) kadın toplam 105 hasta dahil edildi. VKİ ortalaması $26,03 \pm 4,2 \text{ kg/m}^2$ olan hastaların 88'inde (%83,8) aile öyküsü vardı. Mayo sınıflamasına göre yüksek riskli olan (1C, 1D ve 1E) toplam 73(%69,5) hasta vardı. Yüksek riskli olan grupta HOMA-IR ve HbA1C düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$). bTBH'nin kesim noktasına göre de böbrek boyutu büyük olan hastalarda HOMA-IR ve HbA1C düzeylerinin daha yüksek olduğu izlendi ($p = 0,034$). LDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile tüm hastaların ortalama tGFH ve bTBH arasında

anlamalı ilişki saptandı ($p<0,01$). Mayo sınıflamasına göre yüksek riskli olan hastalarda HDL-kolesterolün daha düşük olduğu görüldü ($p=0,044$). bTBH'nin kesim noktasından daha büyük böbrek hacmi olan hastalarda LDL-kolesterol, total kolesterol, trigliserid düzeylerinin daha yüksek ($p<0,001$), HDL kolesterolün ise daha düşük olduğu tespit edildi ($p=0,024$). Sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ve ortalama arter basıncı (OAB) ile bTBH arasında pozitif yönde korelasyon görülürken ($p<0,001$), SKB ve OAB ile tGFH arasında negatif yönde korelasyon olduğu görüldü ($p=0,001$; $p=0,006$). Mayo sınıflamasına göre yüksek riskli grupta yüksek riskli olmayan gruba göre SKB, DKB ve OAB ortalama değerlerinin daha yüksek olduğu izlendi ($p<0,001$). bTBH'nin kesim noktasına göre böbrek boyutu büyük olan hastaların hepsinin hipertansif olduğu tespit edildi. VKİ alt grupları ile bTBH ve tGFH arasında anlamlı ilişki bulunmuş olup, post-hoc analiz yapıldığında anlamlı farkı oluşturan grubun $18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$ olduğu görüldü ($p<0,05$).

Çalışmamızda böbrek hacmi artmış olan hastalarda HOMA-IR ve HbA1C değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek bulunmasıyla insülin direnci ve artmış böbrek hacmi birlikteliğini gösterdik. İnsülin direncinin yanı sıra diğer metabolik parametreler olan dislipidemi, hipertansiyon ve fazla kilonun da artmış böbrek hacmi ve azalmış böbrek fonksiyonuyla ilişkili olduğunu tespit ettik. Sebep sonuç ilişkisini izah etmek için çok merkezli çok sayıda vakanın dahil edildiği farklı tasarlanmış çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İnsülin Direnci, Mayo Sınıflaması, Metabolik Parametreler, Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı, Toplam Böbrek Hacmi

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN GLUCOSE METABOLISM AND RENAL FUNCTIONS AND RENAL VOLUME IN PATIENTS WITH AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC RENAL DISEASE

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is one of the causes of end-stage renal disease. Recent studies suggest that the underlying cause of the progressive growth of cysts is a metabolic defect, particularly impaired glucose metabolism. In our study, we investigated the effects of metabolic parameters on kidney functions and kidney sizes in patients with ADPKD.

In this retrospective and cross-sectional study, 105 ADPKD patients without diabetes were included. Patients demographic information, anthropometric measurements, biochemical parameters, and medications used were recorded separately for each patient. The mayo classification was calculated using the kidney sizes measured by magnetic resonance (MR) imaging of the patients, and they were divided into two groups as high-risk and non-high-risk. The cutoff point for height-corrected total kidney volume (hTKV), which identifies patients with an estimated glomerular filtration rate (GFR) $<60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, was found by performing ROC analysis. The body mass index (BMI) of the patients was calculated and categorized. Patients were grouped according to antihypertensive use and/or office blood pressure measurements.

A total of 105 patients, 53 (50.5%) of whom were female, with a mean age of 42.79 ± 10.9 years were included in the study. Eighty-eight (83.8%) of the patients with a mean BMI of $26.03 \pm 4.2 \text{ kg/m}^2$ had a family history. There were a total of 73 (69.5%) patients with high risk (1C, 1D, and 1E) according to the mayo classification. HOMA-IR and HbA1C levels were found to be higher in the high-risk group ($p < 0.05$). HOMA-IR and HbA1C levels were found to be significantly higher in patients with a larger kidney size than the cut-off point of hTKV ($p = 0.034$). A significant correlation was found between LDL-cholesterol,

total cholesterol and triglyceride levels and mean eGFR and hTKV of all patients ($p<0.01$). HDL-cholesterol was found to be lower in high-risk patients according to the Mayo classification ($p=0.044$). LDL-cholesterol, total cholesterol and triglyceride levels were higher ($p<0.001$) and HDL cholesterol was lower in patients with kidney volume larger than the cut-off point of bTBI ($p=0.024$). While there was a positive correlation between systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean arterial pressure (MAP) and hTKV ($p<0.001$), there was a negative correlation between SBP and MAP and eGFR ($p=0.001$; $p=0.006$). According to the mayo classification, mean SBP, DBP and MAP values were higher in the high-risk group than in the non-high-risk group ($p<0.001$). All of the patients whose kidney size was larger than the cut-off point of bTBI were found to be hypertensive. A significant relationship was found between BMI subgroups and hTKV and eGFR, and when post-hoc analysis was performed, the group that created the significant difference was found to be 18.5-24.9 kg/m² ($p<0.05$).

In our study, we showed the association of insulin resistance and large kidney volume, with HOMA-IR and HbA1C values being found to be significantly higher in patients with large kidney volume. In addition to insulin resistance, we found that other metabolic parameters such as dyslipidemia, hypertension and overweight were also associated with high kidney volume and decreased kidney function.

In our study, we showed the association of insulin resistance and large kidney volume, with HOMA-IR and HbA1C values being found to be significantly higher in patients with large kidney volume. In addition to insulin resistance, we found that other metabolic parameters such as dyslipidemia, hypertension and overweight were also associated with high kidney volume and decreased kidney function. In order to explain the cause and effect relationship, there is a need for different designed studies including many multicenter cases.

Keywords: Insulin Resistance, Mayo Classification, Metabolic Parameters, Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, Total Kidney Volume

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) renal ve ekstrarenal tutulumu olan, kistik ve kistik olmayan belirtilerle karakterize sistemik kalıtsal bir hastalıktır [1]. Her 400 ile 1000 kişiden birinde görülür [2]. Böbreğin en sık görülen kalıtsal hastalığıdır. Prevelansı orak hücreli anemi, hemofili, kistik fibrozis, huntington hastalığı ve down sendromunun toplamından daha yüksektir [3]. Genetik olarak olguların yaklaşık %78 inden 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) bulunan PKD1 (polycystic kidney disease 1) geni, %15'inden 4. kromozomun uzun kolunda (4q21) bulunan PKD2 (polycystic kidney disease 2) sorumludur [4]. Son yıllarda, PKD1 ve PKD2 genlerinde mutasyon saptanamayan bazı ailelerde GANAB ve DNAJB11 genlerinde mutasyon saptanmıştır [5-7].

ODPBH'de, böbrek kistlerinin ilerleyici gelişimi ve belirgin böbrek büyümesi sonucu yapısal ve fonksiyonel böbrek yetmezliği meydana gelir, kronik böbrek hastalığına (KBH) yol açar ve sonunda SDBY ile sonuçlanır. ODPBH olan hastaların %70'e varan bir bölümünde 70 yaşına kadar renal replasman tedavisi gerektiren SDBY gelişir [8]. Böbrekler dışında farklı organlarda (karaciğer, pancreas, dalak) kistler görülebileceğinden ve değişik sistemlere ait başka patolojiler (intrakranial anevrizmalar, kalp kapağı defektleri gibi) eşlik edebileceğinden dolayı multisistemik bir hastalık olarak kabul edilebilir. ODPBH'de hastalık progresyonu doğrudan böbrek hacmi ile ilişkili olup tedaviler, ilerlemeyi geciktirmek için böbrek hacmindeki düşüşü yavaşlatmayı amaçlar.

Böbrekler yüksek metabolik talep altında olduğundan, yapılan in vitro ve hayvan modeli çalışmalarında ODPBH'de kist proliferasyonu ve kist büyümesine neden olan bir metabolik değişikliğin var olduğu öne sürülmektedir [9-13]. Bu metabolik değişiklikler arasında bozulmuş glukoz metabolizması, düzensiz lipid ve amino asit metabolizması, bozulmuş otofaji ve mitokondriyal işlev bozukluğu yer alır. Metabolik düzensizlikleri hedef alan hem diyet hem de farmakolojik tabanlı stratejiler, ODPBH'nin ilerlemesini yavaşlatan tedaviler olarak kabul edilmektedir ve özellikle hastalığın yavaş ilerleyen doğası göz önüne alındığında dikkat çekicidir. Normal popülasyona göre ODPBH olan hastalarda insülin direncinin olduğu gösterilmiş [14, 15], bununla birlikte insülin direnci

açısından sağlıklı bireyler ile anlamlı fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [16, 17]. İnsülin direncinin glukoz intoleransı, dislipidemi ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikteliği iyi bilinmektedir [18], Metabolik düzensizlikler ODPBH olan hastalarda böbrek yetersizliğinin ve kardiyovasküler komplikasyonların ilerlemesini hızlandırabilir ve kardiyovasküler problemler ODPBH’de önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir [19].

Çalışmamızın amacı hastanemiz nefroloji polikliniğinden takipli ODPBH tanısı olan farklı evrelerdeki hastalarda bozulmuş açlık glukozu, insülin direnci varlığını araştırmak, metabolik sendrom komponentleri olarak da bilinen dislipidemi ve hipertansiyon ile birlikteliğini sunmak, bu anormalliklerin hastalık seyri ve böbrek boyutlarıyla ilişkisini değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) otozomal dominant geçiş gösteren, en sık görülen kalıtsal böbrek hastalığıdır. Hastalığın temelinde böbreklerde kistlerin oluşumu ve ilerleyici büyümesi, böbrek fonksiyonlarında bozulma ve böbrek yetmezliği vardır. Böbrekler dışında farklı organlarda da kistler gelişmesi ve değişik sistemlere ait başka patolojiler de görülmesi nedeniyle sistemik bir hastalık olarak kabul edilir. Genellikle yaşamın 3-4. Dekatlarında ortaya çıkması nedeniyle eskiden ‘erişkin’ tipte polikistik böbrek hastalığı olarak bilinmekteydi. Fakat son yıllarda tanı yöntemlerinin gelişmesi sonucunda, bu hastalığın çocukluk çağında hatta bebeklik döneminde ve intrauterin hayatta bile görülebileceğinin anlaşılması üzerine artık günümüzde geçiş şekli ile anılmaktadır [20, 21].

2.1.1. Epidemiyoloji

ODPBH dünya genelinde bütün ırklarda 1/400 ile 1/1000 arasında bir prevalansa sahiptir [22]. Kadınlarda ve erkeklerde eşit oranda rastlanır. Son dönem böbrek hastalığının (SDBH) dördüncü sıklıktaki nedenidir [23]. ODPBH Amerika Birleşik Devletleri’nde her yıl diyalize başlayan hastaların yaklaşık %5’inde böbrek hastalığının altında yatan nedenidir [24]. Türk nefroloji derneğinin 2022 yılında yayınladığı raporda, 2021 yılı içinde renal replasman tedavisine (RRT) yeni başlayan hastaların %2.76’sının etiyolojisini polikistik böbrek hastalıklarının oluşturduğu bildirilmiştir [25].

Tablo 2.1: 2021 yılı içinde ilk RRT olarak HD'ye (merkez ve ev HD) başlayan tüm hastaların SDBH etiyolojisine göre dağılımı

	n	%
Diabetes Mellitus	2.048	35,54
Hipertansiyon	1.968	34,15
Glomerülonefrit	191	3,31
Polikistik Böbrek Hastalığı	159	2,76
Renal Vasküler Hastalık	61	1,06

Tablo 2.1 (devam): 2021 yılı içinde ilk RRT olarak HD'ye (merkez ve ev HD) başlayan tüm hastaların SDBH etiyolojisine göre dağılımı

	n	%
Amiloidoz	48	0,83
Obstrüktif Nefropati	47	0,82
Tübülointerstisyel Nefrit	42	0,73
Diğer Nedenler	456	7,91
Etiyolojisi Bilinmeyen	743	12,89
Toplam	5.763	100,00

Tablo 2.2: 2021 yılı sonu itibarıyla prevalan merkez HD hastalarının SDBH etiyolojisine göre dağılımı

	n	%
Diabetes Mellitus	5.473	35,66
Hipertansiyon	4.702	30,64
Glomerülonefrit	759	4,95
Polikistik Böbrek Hastalığı	628	4,09
Amiloidoz	198	1,29
Obstrüktif Nefropati	162	1,06
Tübülointerstisyel Nefrit	126	0,82
Renal Vasküler Hastalık	102	0,66
Diğer Nedenler	1.063	6,93
Etiyolojisi Bilinmeyen	2.134	13,90
Toplam	15.347	100,00

2.1.2. Genetik Özellikleri

Olguların yaklaşık %78'inden sorumlu gen 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) yerleşmiş olan PKD1 geni, %15'inden sorumlu gen ise 4. kromozomun uzun kolunda (4q21) bulunan PKD2 genidir. Son yıllarda, PKD1 ve PKD2 genlerinde mutasyon saptanamayan bazı ailelerde GANAB ve DNAJB11 genlerinde mutasyon saptanmıştır.

PKD1 ve PKD2 genleri sırasıyla polikistin 1 ve polikistin 2 adı verilen integral membran proteinlerini sentezler. Polikistin 1, epitel hücrelerinin plazma membranında ve primer siliada yer alır. Görevi tam olarak bilinmemekle birlikte, hücre-hücre ve hücre-matriks iletişimde rol aldığı düşünülmektedir. PKD2 geninin sentez ettiği protein olan polikistin 2 de primer siliada ve plazma membranında yer alır; yapısı kalsiyum kanallarına benzerlik gösterir[23, 26].

ODPBH'de gerek değişik aileler arasında gerekse de aile içindeki değişik fertler arasında fenotipik farklılıklar dikkati çeker. Neden olan gen mutasyonu, hastalar arasındaki fenotipik farklılıkları ve ilerleme oranını belirleyen ana faktördür [27]. Anormal gen olarak

PKD2'yi taşıyan hastalarda, *PKD1*'i taşıyanlara göre, hastalığın ortaya çıkış yaşı, hipertansiyonun görülmesi ve evre 5 kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişme süresi daha ileri yaşlarda olmaktadır [28]. Daha önce yapılan çalışmalarda, SDBH'nın medyan başlangıç yaşı *PKD1* ve *PKD2* için sırasıyla 54 ve 74 olduğu görülmüştür [28-30]

2.1.3. Patogeneze

Kistlerin oluşmasına sebep olan altta yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır [30, 31]. Tubulointerstisyel inflamasyonla ilişkili artmış tübüler hücre proliferasyonu, artmış sıvı sekresyonu, hücre dışı matriks sentezinde ve metabolizmasında bozukluk, interstisyel inflamatuvar hücre infiltrasyonunu ve nihayetinde interstisyel fibroz, tübüler atrofi ve glomerülosklerozun patogeneze önemli rol oynadığına kanıtlar mevcuttur [30, 32-34].

2.1.4. Tanı

Tanının konması için aile öyküsü, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır. Hastaların %10-15'inde pozitif aile öylüsü yoktur. Bunların sebepleri arasında de-nova muastayonlar (vakaların %5'i), *PKD2* mutasyonlarından kaynaklanan hafif hastalık, mozaizm veya ebeveyn tıbbi kayıtlarının bulunmaması yer alır. Görüntüleme yöntemleri olarak ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans (MR) ile böbrek kistleri gösterilebilir. Tanı için en sık tercih edilen yöntem ultrasonografidir çünkü diğer yöntemlere göre daha ucuzdur, kontrast madde gerekmez, radyasyona maruz kalınmaz. Ancak genç yaşlarda, daha küçük çapta ve daha az sayıda kist varlığında, böbrek volümü değerlendirmede USG duyarlılığı azalmaktadır. T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme ve ince kesitli kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), 1-2 mm çapındaki kistleri dahi tespit edebilen, USG'den bu bakımdan daha yüksek duyarlılığa sahip görüntüleme modaliteleridir [35]. BT'nin en önemli dezavantajı iyonizan radyasyon içermesi olup kontrollerle radyasyon maruziyetinin yüksek olma ihtimalidir. MR, ODPBH'nin tanısında, tipik/atipik bulguları olan hastaların sınıflandırılmasında, kist komplikasyonlarının ve böbrek dışı patolojilerin tespit edilmesinde yararlı bir araç haline gelmiştir [36]. Ayrıca MR ile toplam böbrek hacminin (TBH) ölçümü, ODPBH'nin ilerlemesini yavaşlatmak için geliştirilen yeni tedavi rejimleri ve terapötik yanıtı değerlendirmek için altın standarttır [37].

Ultrasonografi (USG) ile tanının konmasında hastanın yaşı mutlaka göz önüne alınmalıdır. Yaş ilerledikçe basit kistlerin gelişme insidansı artması sebebiyle çocuklarda

saptanan kistler ile ileri yaşlarda saptanan kistlerin tanı değerleri farklıdır. Aile hikâyesi pozitif olan ve 15-39 yaş arasındaki bir hastada, bir veya iki böbrekte 3 veya daha fazla kistin görülmesi ile tanı konur. Hastanın yaşı 40 ile 59 arasında ise, her iki böbrekte birden, en azından ikişer kistin görülmesi ile tanı konur. Altmış yaşın üzerindeki hastalarda ise tanının konabilmesi için, her iki böbrekte birden, en azından dörder kistin görülmesi gereklidir. Tersine, ≥ 40 yaşındaki risk altındaki bireylerde ikiden az böbrek kisti hastalığı dışlamak için yeterlidir [38].

Tablo 2.3: Aile hikayesi mevcut bireylerde ODPBH sonografik tanı kriterleri

Yaş	Pozitif Tanı Kriteri
15-39	≥ 3 kist. Tek böbrekte veya her iki böbrekte
40-59	≥ 2 kist. Her bir böbrekte
≥ 60	≥ 4 kist. Her bir böbrekte

Genetik inceleme yöntemine yüksek maliyeti nedeniyle bazı özel durumlar dışında pek başvurulmaz. Aile hikayesi olmayan ODPBH tanısı almış bir kişide mutasyonu saptamak için, bu hastalık nedeniyle evre 5 KBH gelişen bir yakınına böbrek vermek isteyen bir kişide ODPBH olup olmadığının kesin olarak bilinmesi için genetik incelemeye başvurulabilir. Ayrıca ODPBH olan bir anne veya baba, doğacak çocuğunun aynı geni taşıyıp taşımadığını öğrenmek isterse gen analizi yapılabilir [39].

2.1.5. Klinik

ODPBH olan hastalar genellikle erken yaşlarda asemptomatiktir ve yaş arttıkça semptomların görülme sıklığı artar. En sık 3-4. on yılda belirti vermeye başlar. En sık rastlanan başlangıç semptomları tesadüfen saptanan hipertansiyon, yan ağrısı, idrar yolu enfeksiyonu bulguları ve makroskopik hematüri ataklarıdır.

2.1.5.1. Ağrı

Fazla sayıdaki kistler nedeniyle böbrek boyutları artmış olan hastalarda ağrı daha sıktır. Kistlerin büyümesi sonucu böbrek kapsülünün gerilmesi, etraf organlara bası yapması, kist içine kanama ve kist enfeksiyonları, pıhtı veya taş nedeniyle oluşan enfeksiyon ağrı nedeni olabilir [40].

2.1.5.2. Hipertansiyon

Hipertansiyon böbrek yetmezliği gelişmemiş erişkinlerin %60'ında, böbrek yetmezliği olanların %80'inden fazlasında görülür. Fazla sayıda kist nedeniyle böbrek

boyutları büyümüş olan hastalarda hipertansiyon ile daha sık karşılaşılır. Büyüyen kistlerin intrarenal damarlara bası yaparak iskekiye yol açması, bunun sonucunda da renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS)'nin aktivitesinin artışı hipertansiyondan sorumlu tutulmaktadır. Erken dönemde ortaya çıkan hipertansiyon serebral hemorajiye eğilim yaratmakta sol ventrikül hipertrofisine neden olmakta ve böbrek yetmezliği progresyonunda önemli rol oynamaktadır [41-47].

2.1.5.3. Hematüri

Hematüri, hastalığın seyrinde yaklaşık %35-50 oranında genellikle makroskopik düzeyde görülür. Kist duvarının çatlaması hematüriden sorumlu olabileceği gibi; taş, kist içine kanama ve enfeksiyon da sebepler arasında sayılabilir. Erken başlangıçlı gross hematüri, ODPBH'da böbrek hastalığının daha hızlı ilerlemesi ile ilişkilidir [48, 49].

2.1.5.4. Nefrolitiazis

ODPBH olan hastaların yaklaşık %25'inde böbrek taşları görülür. Toplumda kalsiyum oksalat taşları daha sık görülmesine rağmen ODPBH olan hastalarda taşların yarısından fazlasını ürik asit taşları oluşturur. [44, 50]. Patogenezinde kistlerin toplayıcı sisteme yaptığı bası sonucu üriner staz sorumlu tutulmakla birlikte bazı çalışmalarda azalmış hiperoksalüri, hipositratri ve hiperüriseminin de taş oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca taş saptanan hastalarda idrar pH'nın daha düşük olması ürik asit çökmesini kolaylaştırarak ürik asit taşlarının sıklığında artışa yol açabilir [51, 52].

2.1.5.5. Proteinüri

ODPBH'da proteinüri majör bir özellik olarak beklenmez. Yapılan bir çalışmada 270 hastanın ortalama proteinüri düzeyi 260 mg/gün olarak bulunmuştur [53]. Hastaların %18'inde günde 300 mg'dan fazla proteinüri saptanmış olup proteinüri seviyesi ile böbrek fonksiyon bozukluğu progresyonunun korele olduğu görülmüştür [53, 54].

2.1.5.6. Ekstrarenal Bulgular

ODPBH' da böbrek kistleri ile beraber diğer organ (karaciğer, pankreas vb.) kistleri görülebilir. Kist gelişimi dışındaki bulguları serebral anevrizma, kardiyak kapak defektleri, kolon divertikülleri, umbilikal ya da inguinal herni gelişimleri sayılabilir.

ODPBH'nın en sık görülen böbrek dışı bulgusu **karaciğer kistleridir** [55]. 35 yaşın üzerindeki hastaların %94 kadarında karaciğer kisti olduğu bildirilmiştir [56]. Kadınlarda ve erkeklerde prevalansı benzer olmakla birlikte kadınlarda daha erken yaşlarda kistler gelişebilir. Çoğul gebeliği olanların daha büyük karaciğer kistlerine sahip olma olasılığı daha yüksektir [57, 58]. Karaciğer dışında, pankreas ve dalakta da kistler görülebilmekle birlikte araknoid kistleri, akciğer kistleri, vezikula seminalis ve testis kistlerinin ODPBH tanılı hastalarda normal popülasyona göre daha sık olarak bildirilmiştir [55, 59].

ODPBH'de majör vasküler anomalilerden en önemlisi, rüptüre olması sonucu subaraknoid ve intraserebral kanama ile sonuçlanabilen **intraserebral anevrizmalardır**. %8-12 oranında prevalans bildirilmiş olup genel popülasyon ile karşılaştırıldığında dört kat daha yüksektir [60-62]. Ailesinde intrakranial anevrizma öyküsü olanlar en fazla risk altındadır. Bu hastalarda anevrizmanın rüptür insidansı daha erken yaşlarda ve genel popülasyona göre daha fazla görülür [63, 64].

ODPBH hastalarının %25-30'unda **kalp kapak defektleri** saptanabilir. En sık saptanan anomali mitral valv prolapsusu olmakla birlikte daha az oranlarda aort, mitral ve triküspid yetmezliği görülebilir [65-67]. Çoğu hasta asemptomatik seyretmektedir. Yapılan bir çalışmada artan sıklıkta asemptomatik perikardiyal efüzyonların da meydana geldiği görülmüştür [68].

Çıkan torasik aort anevrizma ve diseksiyonları [60, 69], servikosefalik arter diseksiyonları, dolikoektaziler [70, 71] ve santral retinal vasküler oklüzyonlar [72] da ODPBH ile ilişkilendirilmiştir.

2.1.6. Hastalığın Seyri

Hastalığın progresyonunu etkileyen birçok faktör olması nedenli hastalığın seyrinde hastalar arasında belirgin farklılıklar olabilir. Hastalar ortalama yaşamın beşinci veya altıncı on yılında SDBY'ye ilerler. ODPKD, tüm SDBY vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturur [73]. GFH düşmeye başladığında, ortalama düşüş yılda 4.4 ila 5.9 mL/dak'dır [22]. Progresyonu etkileyen faktörler arasında; *PKD1* mutasyonu varlığı (*PKD1* geninin “truncating” tarzda mutasyonu en kötü prognoza sahiptir), erken yaşta hipertansiyon tanısı, erken yaşta böbrek fonksiyonlarında azalma, erken yaşta başlayan makroskopik hematüri atakları, proteinüri varlığı, serum kopeptin düzeylerinde artış, erkek cinsiyet ve kadınlar için çok sayıda (≥ 3) gebelikler sayılabilir [74-76]

2.1.7. Tedavi

Yaşam kalitesini ve yaşam süresini iyileştiren çeşitli stratejiler vardır. Bunlar arasında KBH ilerlemesi açısından yüksek risk taşıyan hastaların belirlenmesi, KBH ile ilişkili komplikasyonların yönetimi, prognostik nedenlerin tedavisi ve ekstra renal komplikasyonların tedavisi yer alır. Yüksek risk taşıyan hastaların belirlenmesi, prognostik nedenlerle ve tolvaptan gibi spesifik tedavilerden fayda görebilecek hastaların belirlenmesi açısından önemlidir. Bu hastaları belirlemek için tercih edilen yöntem, hastaları hastalığın ilerlemesi açısından en düşükten en yükseğe doğru beş prognostik sınıfa ayıran, böbrek fonksiyonundan bağımsız olarak yaş, boy ve MR veya BT ölçülen toplam böbrek hacmi kullanılarak hesaplanan mayo skorlama sistemidir. Sınıflar 1A, 1B, 1C, 1D, 1E olup 1C, 1D ve 1E son bönem böbrek hastalığına ilerleme açısından yüksek riskli grup olarak tanımlanır [74, 77]. Bu yöntemin en büyük avantajı, herhangi bir yaşta toplam böbrek hacmi (TBH) ölçümü kullanarak, gelecekte herhangi bir noktada hastanın glomerüler filtrasyon hızını (GFH) tahmin edebilmesidir.

Hipertansiyon ODPBH'da en yaygın görülen ve tedavi edilebilen prognostik faktörlerden biridir. Etyolojisinde RAAS aktivitesindeki artışın önemli rolü olmasından dolayı öncelikli olarak anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) tercih edilmelidir. Erken evredeki (GFH >60 ml/dk./1.73 m²) genç (18-50 yaş) hastalarda bir ACE inhibitörü veya bir ARB ile <110/75 mmHg olacak şekilde sıkı kan basıncı kontrolü hedeflendiğinde toplam böbrek hacmindeki büyümenin yavaşladığı, sol ventrikül hipertrofisinin ve albüminürinin azaldığı görülmüştür [78].

ODPBH tanısı olan fazla kilolu ve obez hastalarda vücut kütle indeksi (VKİ) normal olan hastalara göre böbrek fonksiyonlarında azalma hızının daha fazla olduğu bildirilmiştir [79-81]. Kilo verme, günde 5 gr'ın altında tuz tüketimi, sigarayı bırakmak gibi yaşam tarzı değişikliklerinin böbrek yetersizliğinin ilerlemesini yavaşlatıcı etkileri mevcut olup aynı zamanda kardiyovasküler mortaliteyi azaltması açısından da büyük önemi vardır [82, 83].

Üriner sistem infeksiyonu riskinin yüksek olması sebebiyle üriner sistem kateterizasyonundan mümkün olduğunca kaçınılmalı, tedavisinde uygun antibiyotikler kullanılmalıdır. Tedaviye cevap alınamaz ise, infekte kist ihtimali düşünülerek kist içine erişebilecek siprofloksasin, klindamisin, trimetoprim-sulfametoksazol gibi lipofilik ajanlar seçilmelidir [84].

SDBY gelişen hastalarda renal replasman tedavi seçenekleri; hemodiyaliz, periton diyalizi ve transplantasyon uygulanabilir.

ODPBH’da kistlerin büyümesini yavaşlatıcı etki gösterebilecek ilaçların arayışı uzun yıllardan beri sürmekle birlikte yapılan deneysel ve klinik çalışmaların sonucunda, bir vazopressin reseptör antagonisti olan “tolvaptan”ın yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir [85-87]

Statinlerin antiproliferatif, antioksidan ve anti-inflamatuvar etkileri göz önüne alındığında ODPBH’nın tedavisinde faydalı olabileceği bazı çalışmalarda olumlu etkileri gösterilmiş olup daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır [88-90]

Günümüzde kistlerin büyümesini yavaşlatıcı yeni tedavi arayışları devam etmekte olup bunlar arasında metformin, nikotinamid, pioglitazon ve bir tirozin kinaz inhibitörü olan tesevatinib sayılabilir [91].

2.2. İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin; glukoz metabolizması, hücre büyümesi ve metabolizmasında önemli rol oynayan, pankreas β hücrelerinden salgılanan anabolik bir peptit hormondur [92]. Dolaşımdaki glukoz konsantrasyonu, pankreas β hücrelerinden insülin salgılanması ile orantılıdır. Hedef hücrelerde, insülin reseptörlerine bağlanır ve hücre tipine bağlı olarak farklı mekanizmalar indükleyerek fosfatidilinositol-3-kinaz/protein kinaz B’yi aktive eder [93]. Periferik dokularda glukozun hücre içine girişi sağlanır, karaciğerde glukojen sentezini aktive eder. Ayrıca glikoz metabolizması yanında yağ dokusu ve kasta glukozun tutulmasını sağlayarak lipogenezi indükler, aminoasit transportu, protein ve deoksiribonükleik asit (DNA) sentezinde rol oynar [94]. Beyinde termojenezi aktive ederek iştahı düzenler. Ayrıca mitokondri biyosentezi, hücre proliferasyonu ve farklılaşması gibi pek çok olayda yer alır. İnsülin salgılanmasında veya işlevinde değişiklik olduğunda hiperfaji, insülin direnci ve diyabetes mellitus gibi kronik dejeneratif patolojiler görülür [95, 96].

İnsülin direnci, dolaşımda normal ya da yüksek miktarda insülin olmasına karşın dokularda insüline yeterli cevabın olmaması böylelikle normal yanıtın ortaya çıkabilmesi için gerekli insülin miktarının normalden fazla olduğu bir durum olarak tanımlanabilir [97]. İnsülin direnci çoğunlukla hiperinsülinemiyle birlikte ancak her zaman hiperglisemi eşlik etmez; hiperglisemi insülin direncinin ileri evrelerinde görülür. Klinik pratikte insülin direnci endojen ve/veya ekzojen insüline normalin altında bir glukoz yanıtı olması durumudur. En yaygın sebebi obezite (özellikle abdominal obezite) olmakla birlikte diğer sebepler arasında genetik faktörler, yaşlılık, fiziksel inaktivite, ilaç kullanımı

(kortikosteroidler, anti-retroviraller, oral kontraseptifler) sayılabilir [98]. Sağlıklı polüasyonda %25 oranında görülürken bozulmuş glukoz toleransı varlığında %60, Tip2 DM tanılı hastalarda %60-75 oranında görülür [99].

İnsülin direncini ölçmek için çeşitli teknikler kullanılır; öglisemik insülin klemp tekniği altın standart olarak kabul edilmiştir ancak rutin kullanımda pratik değildir [100]. Klinik pratikte en sık kullanılan yöntem, ilk kez 1985 yılında Matthews ve arkadaşları tarafından tanımlanan homeostatik model ile insülin direnci (HOMA-IR) yöntemidir. Bu yöntem ile açlık kan şekeri ve açlık insülin düzeyleri kullanılarak değerlendirme yapılabilmektedir [101].

$$\text{“HOMA-IR} = [\text{bazal insülin (}\mu\text{U/ml)} \times \text{bazal glikoz (mg/dl)}] / 405\text{”}$$

Etnik gruplara göre değişkenlik göstermesi sebebiyle HOMA-IR'nin uluslararası eşik değeri yoktur. Türk toplumunda eşik değer 2,7 olarak bulunmuştur; normal bireylerde HOMA-IR değeri 2,7'den düşük olarak bildirilmekle birlikte 2,7'nin üzerindeki değerler farklı seviyelerde insülin direncini yansıttığı ifade edilmiştir [99, 102].

2.3. METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom; abdominal obezite, insülin direnci, aterosjenik dislipidemi ve hipertansiyon gibi sistemik bozuklukların birlikte görüldüğü bir endokrinopatidir. İnsülin direnci, ilişkili hiperinsülinemi ve hiperglisemi; aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın gelişimine katkı sağlayan vasküler endotelyal disfonksiyona, dislipidemiye, vasküler enflamasyona ve hipertansiyona yol açar[103-106]. Total vücut ağırlığı fazla olmayan ancak abdominal obezitesi olan kişilerde de benzerlik olduğu gösterilmiştir[107-110]. Hem KVH açısından metabolik risk faktörlerinin (hiperglisemi, dislipidemi, abdominal obezite ve hipertansiyon) hem de tip2 diyabetin birlikte görülmesi bir ‘metabolik sendrom’ varlığını düşündürmüştür [103, 111, 112]. Bu bulgular kümesine uygulanan diğer isimler arasında X sendromu, ölümcül dörtlü ,insülin direnci sendromu veya obezite dislipidemi sendromu yer alır [113].

Metabolik sendrom için farklı grupların geliştirdiği çeşitli tanımlayıcı kriterler vardır. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III) en yaygın kullanılanıdır ve 2005 yılında revize edilmiştir. Tanı için abdominal obezite bir ön koşul değildir; listelenen beş kriterden herhangi üçünün varlığı metabolik sendrom tanısı için yeterli olduğu bildirilmiştir [114].

Tablo 2.4: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) 2005 metabolik sendrom tanı kriterleri

Kriterler*

- ✓ Abdominal obezite (bel çevresi erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm)
- ✓ Trigliserid ≥ 150 mg/dl veya hipertrigliseridemi için ilaç tedavisi alıyor olması
- ✓ HDL-kolesterol erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl veya düşük HDL-kolesterol için ilaç tedavisi alıyor olması
- ✓ Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya anti-hipertansif kullanımı
- ✓ Açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl veya yüksek kan şekeri için ilaç tedavisi kullanımı

*Yukarıdaki kriterlerden en az üçünün varlığı MS tanısı için yeterlidir.

2001 Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III) kriterleri tarafından tanımlanan metabolik sendrom prevalansı, üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayenesi Araştırmasına (NHANES III, 1988- 1994) katılan 8800 Amerika Birleşik Devletleri yetişkininde değerlendirilmiş, genel yaygınlık %22 olarak bildirilmiştir. Prevelansının yaşla birlikte artmakta olduğu görülmüş olup 20-29 yaş grubunda %6.7, 60-69 yaş grubunda ise % 43.5 oranında izlenmiştir [115]. Obezite ve sedanter yaşamın artmasıyla MS prevelansı da artış göstermektedir. NHANES 2011 ila 2016 veri tabanından alınan verileri kullanarak, katılımcıların yüzde 34,7'sinin metabolik sendrom için ATP III kriterlerini karşıladığı görülmüştür [116]. 2005 yılında revize edilmiş ATP III kriterleri ile tanımlanan metabolik sendrom kriterleri, diyabeti veya KVH'ı olmayan 3300 yetişkin Framingham kalp çalışması katılımcısında değerlendirilmiş ve başlangıçta metabolik sendrom prevalansı erkeklerde % 26,8 ve kadınlarda %16,6 iken sekiz yıllık takipten sonra, erkeklerde % 56 ve kadınlarda %47 olarak arttığı görülmüştür.

Ülkemizde takriben 11,000 kişi ile 2010 yılında yapılan “A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey” (CREDIT) çalışmasında MS sıklığı %31,3, obezite sıklığı %20,1, diyabet sıklığı %12,7, olarak bulunmuştur [117].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya Ocak 2015-Şubat 2023 tarihleri arasında Medeniyet Üniversitesi nefroloji polikliniğinden takip edilen otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı tanısı olan 18 yaş üstü ve 80 yaş altı hastalar alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmıştır. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (tarih: 07/09/2022, karar no: 2022/0509)

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde Ocak 2015 ile Şubat 2023 tarihleri arasında nefroloji polikliniğinden takipli ODPBH tanısı olan hastaların yazılı dosyaları ve dijital kayıtları incelendi. Çalışmaya 18 yaş altı, 80 yaş üstü, GFH<15 ml/dk/1,73m², renal replasman tedavisi alan, diyabet tanısı olan, gebe hastalar, malignitesi olan hastalar dahil edilmedi. Hastane otomasyon sisteminden veriler taranarak tüm hastaların demografik bilgileri (yaş, tanı yaşı, cinsiyet, aile öyküsü), antropometrik ölçümleri (boy, kilo), tam kan sayım analizi parametreleri (hemogram, hematokrit, mutlak nötrofil, mutlak lenfosit), biyokimyasal parametreler (glukoz, BUN, kreatinin, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, AST, ALT, sodyum, potasyum, ürik asit, açlık insülin, HbA1C), idrar analizleri (sabah spot idrarda protein ve kreatinin değerleri), kullandığı ilaçlar ve radyolojik görüntülemeleri (kontrastsız MR ile böbrek boyutları) her hasta için ayrı olarak kaydedildi. TBHT ve bTBH değerleri <https://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754> web adresindenki otomatik programdan hesaplandı, literatürde olduğu gibi 1C-1D-1E grubu yüksek riskli grup; 1A-1B grubu düşük riskli grup olarak kategorize edildi, analize dahil edildi. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) yöntemi ile tGFH hesaplandı, analize dahil edildi [118]. Açlık insülin ve glukoz değerleri ile homeostatic model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) formülünden faydalanılarak insülin direnci hesaplandı [101]. Hastaların otomasyon sisteminde kayıtlı olan boy ve kiloları kullanılarak vücut kütle indeksleri hesaplandı, analize dahil edildi. DSÖ tarafından kabul edilen VKİ sınıflandırmasına göre kategorize edildi. (VKİ<18,5 kg/m² zayıf; VKİ ≥18,5-24,9 kg/m² normal; VKİ: ≥25-29,9 kg/m² fazla kilolu; VKİ: ≥30 kg/m² obez)

$$\text{Vücut kütle indeksi (VKİ)} = \text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{Boy}^2 \text{ (m)}$$

Hastane otomasyon sisteminde kayıtlı ofis kan basıncı ölçümleri kullanıldı. Hastalar antihipertansif kullanıyorsa veya ofis kan basıncı ölçümleri sistolik kan basıncı (SKB) ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg ise hipertansif kabul edildi. Hastalar antihipertansif ilaçlar kullanıyorsa, bu ajanların sınıfları not edildi

3.2. İSTATİSTİK

SPSS version 21.0 software (IBM Corp., Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile Q-Q plot ve histogram grafikleri ile bakıldı. Analiz sonucunda normal dağılan değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ile normal dağılmayanlar ortanca (25–75 percentil) olarak gösterildi. Kategorik veriler frekans (yüzde) ile gösterildi. Sürekli verilerde iki grup karşılaştırmaları veriler normal dağıldığında Student t testi, veriler normal dağılmadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Normal dağılımı olmayan ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. İkiden fazla grupta istatistiksel açıdan anlamlı çıkan analizlerin post hoc test (Dunn Testi) analizi yapıldı. Kategorik veriler, gözlem sayılarının yeterli olduğu durumda Pearson Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı. İkiden fazla kategorilerde istatistiksel açıdan anlamlı çıkan analizlerin post hoc test (Bonferroni Testi) analizi yapıldı. Sürekli veriler arası ilişkiye, Kısmi (Parsiyel) korelasyon testi ile bakıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal sürekli değişkenlere logaritmik transformasyon uygulandı. tGFH değişkeni için yapılan korelasyon analizlerinde yaş değişkeninin etkisi bTBH değişkeni için yapılan korelasyon analizlerinde boy değişkeninin etkisi sabit tutuldu. Uygun kesim noktalarının ve eğri altında kalan alanların (AUC) hesaplanması, güven aralıklarının belirlenmesi, duyarlılık/seçicilik hesaplanması için ROC eğrisi (Receiver Operating Characteristic curve) kullanıldı. Optimal kesim noktaları Youden indeksi değerlerine göre belirlendi. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 52'si (%49.5) erkek, 53'ü (%50.5) kadın olmak üzere toplam 105 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılanların yaşları 22 ile 78 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması $42,79 \pm 10,9$ olarak hesaplandı. Hastaların ODPBH tanısı alma yaşı ortalaması $29,01 \pm 11,7$ olarak görüldü ve 88'inde (%83,8) aile öyküsü vardı. Katılımcıların ortalama boyları $171 \pm 9,7$ cm, ortalama kiloları $76,9 \pm 16,1$ kg ve VKİ ölçümleri ortalama $26,03 \pm 4,2$ kg/m^2 olarak belirlendi. KBH evreleri açısından bakıldığında hastaların 40'ının (%38,1) G1, 32'sinin (% 30,5) G2, 25'inin (%23,8) G3, 8'inin (%7,6) G4 evresinde olduğu görüldü. Mayo sınıflamasında hastaların 5'inin (%4,8) 1A, 27'sinin (%25,7) 1B, 39'unun (%37,1) 1C, 21'inin (%20) 1D, 13'ünün (%12,4) 1E sınıfında olduğu izlendi. Hastaların 88'inde (%83,8) hipertansiyon tanısı vardı ve 76'sı (%72,4) antihipertansif tedavi almaktaydı. Antihipertansif ajan olarak hastaların 74'ünde (%70,5) ACEİ-ARB, 28'inde (%26,7) kalsiyum kanal blokörü (KKB), 10'unda (%9,5) beta bloker, 6'sında (%5,7) alfa bloker, 22'sinde (%21) tiyazid kullanımı mevcuttu. Hastaların 71'inde (%70,3) sigara kullanımı yokken 30'u (%29,7) sigara kullanmaktaydı. Ekstrarenal bulgulardan hastaların 41'inde (%45,6) nefrolitiazis, 85'inde (%91,4) karaciğer kisti, 6'sında (%6,5) pankreas kisti görüldü (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Çalışmaya katılan ODPBH hastalarının demografik ve klinik özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Erkek	52	49.5
	Kadın	53	50.5
Yaş(yıl)	Ort±Ss	42,79±10,9	
Tanı yaşı(yıl)	Ort±Ss	29,01±11,7	
Boy(cm)	Ort±Ss	171±9,7	
Kilo (kg)	Ort±Ss	76,9±16,1	
VKİ (kg/m ²)	Ort±Ss	26,03±4,2	
Aile Öyküsü	Var	88	83,8
	Yok	17	16,2
Sigara Kullanımı	Var	30	29,7
	Yok	71	70,3
HT	Var	88	83,8
	Yok	17	16,2

Tablo 4.1 (devam): Çalışmaya katılan ODPBH hastalarının demografik ve klinik özellikleri

		n	%
Antihipertansif kullanımı	Var	76	72,4
	Yok	29	27,6
	ACEİ-ARB	74	70,5
	KKB	28	26,7
Antihipertansif türü	Beta Blokör	10	9,5
	Alfa Blokör	6	5,7
	Tiyazid	22	21
	G1	40	38,1
KBH Evresi	G2	32	30,5
	G3	25	23,8
	G4	8	7,6
	1A	5	4,8
Mayo Sınıflaması	1B	27	25,7
	1C	39	37,1
	1D	21	20
	1E	13	12,4
Ekstrarenal Bulgular		n	%
Nefrolitiazis	Var	41	45,6
	Yok	49	54,4
Karaciğer Kisti	Var	85	91,4
	Yok	8	8,6
Pankreas Kisti	Var	6	6,5
	Yok	87	93,5

VKİ: Vücut kütle indeksi **HT:** Hipertansiyon **KBH:**Kronik böbrek hastalığı

Hastaları metabolik sendrom kriterleri açısından değerlendirdiğimizde; $TG \geq 150$ mg/dL olan hastalarda tGFH ve bTBH medyan değerleri sırasıyla $69,18 \pm 28,9$ ml/dk/1.73 m² ve $1138,3 \pm 799,3$ mL/m olup $TG < 150$ mg/dL olan hastalarda $82,42 \pm 30,8$ ml/dk/1.73 m² ve $862,7 \pm 729,2$ mL/m izlenmiş olup istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur (sırasıyla $p=0,034$; $0,023$). $SKB \geq 140$ mmHg ve/veya $DKB \geq 90$ mmHg olanların tGFH ve bTBH medyan değerleri sırasıyla $73,33 \pm 28,2$ ml/dk/1.73m² ve $1077,9 \pm 772,2$ mL/m olmayanların medyan değerleri $102,3 \pm 24,5$ ml/dk/1.73m² ve $347,06 \pm 111,7$ mL/m olarak saptanmış olup medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur (sırasıyla $p=0,000$; $0,000$). HDL <limit (erkeklerde <40 mg/dL kadınlarda <50 mg/dL) olan hastaların, olmayanlarla arasında tGFH ve bTBH medyan değerleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,238$; $0,677$). $AKŞ \geq 100$ mg/dL olan hastaların, olmayanlarla arasında tGFH ve bTBH medyan değerleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,322$; $0,297$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: ODPBH hastalarının metabolik sendrom kriterleri açısından korelasyonu

	Özellik	n	%	tGFH (ml/dk/1.73m ²)	p	bTBH (mL/m)	p		
TG (mg/dL)	Total	103	100	78,02±30,3	r=-0,328	0,001	959,6±757,5	r=0,391	0,000
	TG<150	69	65,7	82,42±30,8			862,7±729,2		
	TG≥150	34	32,4	69,18±28,9	U=871,0	0,034*	1138,3±799,3	U=849,0	0,023*
HDL ^a (mg/dL)	Total	103	100	78,02±30,3	r=0,008	0,936	959,6±757,5	r=-0,25	0,011
	<Limit	31	29,5	83,14±30,5			1013,0±799,6		
	≥limit	72	68,6	75,86±30,7	U=952,0	0,238*	928,2±747,1	U=1058	0,677*
SKB ve DKB ^b (mmHg)	<140/<90	17	16,2	102,3±24,5			347,06±111,7		
	≥140/≥90	88	83,8	73,33±28,2	t=-3,83	0,000**	1077,9±772,2	U=123,0	0,000*
AKŞ (mg/dL)	Total	105	100	78,02±30,3	r=-0,114	0,247	959,6±757,5	r=0,047	0,637
	<100	89	84,8	79,25±30,5			935,757±757,2		
	≥100	16	15,2	71,20±29,6	U=601,0	0,322*	1095,4±769,8	U=595,0	0,297*

a; MS için limit (erkek;40 mg/dL, kadın;50 mg/dL), b; Kan basıncı limit değerleri (Sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg, Diyastolik kan basıncı ≥90 mmHg)

r: Pearson correlation, *: Mann Whitney U Testi, **: Student T testi

bTBH: Boya göre düzeltilmiş toplam böbrek hacmi, TG: Trigliserid, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, AKŞ: Açlık kan şekeri

Hastaların tGFH ve bTBH değerlerinin glukoz parametreleri ile ilişkisine baktığımızda, boy değişkeninin etkisi sabit tutularak HbA1c ile bTBH arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönde çok zayıf düzeyde korelasyon mevcuttur ($p=0,021$; $r=0,238$). bTBH'nin açlık kan şekeri, insülin, HOMA-IR ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p=0,637$; $0,548$; $0,235$). tGFH ile HbA1c arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif yönde çok zayıf düzeyde korelasyon mevcuttur ($p=0,018$; $r=0,244$). tGFH'nin açlık kan şekeri, açlık insülin ve HOMA-IR ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p=0,247$; $0,642$; $0,926$) (Tablo 4.3).

Hastaların tGFH ve bTBH değerlerinin kan basıncı parametreleri ile ilişkisine baktığımızda, yaş değişkeninin etkisi sabit tutularak sistolik kan basıncı, ortalama arteriyel basınç ile tGFH arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif yönde zayıf düzeyde ilişki vardır ($p=0,001$ $r=-0,332$; $p=0,006$ $r=-0,266$). Diyastolik kan basıncı ile tGFH arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p=0,088$). Sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve ortalama arteriyel basınç ile bTBH arasında boy değişkeninin etkisi sabit tutularak, istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönde korelasyon vardır ($p<0,001$; $0,001$; $<0,001$) (Tablo 4.3).

Hastaların tGFH ve bTBH değerlerinin lipid profili parametreleri ile ilişkisine baktığımızda LDL kolesterol, total kolesterol ve trigliserid ile tGFH arasında yaş değişkeninin etkisi sabit tutularak istatistiksel açıdan anlamlı negatif yönde ilişki vardır ($p=0,000$; $0,004$; $0,003$). HDL kolesterol ile tGFH arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p=0,302$). LDL kolesterol, total kolesterol ve trigliserid ile bTBH arasında boy değişkeninin etkisi sabit tutularak istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönde ilişki vardır ($p=0,020$; $0,018$; $0,001$). HDL kolesterol ile bTBH arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p=0,102$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: ODPBH hastalarının tGFH ve bTBH değerlerinin glukoz parametreleri, kan basınçları ve lipid profili ile ilişkisi

Parametre	tGFH (ml/dk/1.73m ²)		bTBH (mL/m ²)	
	r	p	r	p
AKŞ (mg/dL)	-0,114	0,247	0,047	0,637
Açlık insülin (mU/L)	0,049	0,642	0,064	0,548
HOMA-IR	-0,009	0,926	0,117	0,235
HbA1c (%)	-0,244	0,018	0,238	0,021
SKB (mmHg)	-0,332	0,001	0,367	<0,001
DKB (mmHg)	-0,167	0,088	0,308	0,001
OAB (mmHg)	-0,266	0,006	0,370	<0,001

Tablo 4.3 (devam): ODPBH hastalarının tGFH ve bTBH değerlerinin glukoz parametreleri, kan basınçları ve lipid profili ile ilişkisi

Parametre	tGFH (ml/dk/1.73m ²)		bTBH (mL/m ²)	
	r	p	r	p
LDL (mg/dL)	-0,410	0,000	0,229	0,020
HDL (mg/dL)	0,104	0,302	-0,163	0,102
Total Kolesterol (mg/dL)	-0,287	0,004	0,235	0,018
Trigliserid (mg/dL)	-0,294	0,003	0,327	0,001

Kısmi Korelasyon (<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)

Hastaların tGFH ve bTBH testlerinin VKİ açısından değerlendirdiğimizde, VKİ ile bTBH arasında boy değişkeninin etkisi sabit tutularak, istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmamaktadır (p=0,167). VKİ ile tGFH arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmaktadır (p=0,013). Hastaları DSÖ tarafından kabul edilen VKİ sınıflandırmasına göre kategorize ettiğimizde (VKİ<18,5 kg/m² zayıf; VKİ ≥18,5-24,9 kg/m² normal; VKİ: ≥25-29,9 kg/m² fazla kilolu; VKİ: ≥30 kg/m² obez) VKİ<18,5 kg/m² zayıf kategorisinde hastamız bulunmamaktadır. VKİ 18,5-24,9 kg/m² olanların tGFH medyan değeri 87,8±28,8, 25-29,9 ml/dk/1.73 m² olanların GFH medyan değeri 72,8±31,4 ml/dk/1.73m², ≥30 olanların tGFH medyan değeri 68,1±25,7 ml/dk/1.73m²'dir ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır (p=0,035). İstatistiksel anlamlı farkı oluşturan 18,5-24,9 kg/m² VKİ'ye sahip hastaların tGFH medyan değeri oluşturmaktadır. VKİ 18,5-24,9 kg/m² olanların bTBH medyan değeri 736,2±649,9 mL/m, VKİ 25-29,9 kg/m² olanların bTBH medyan değeri 1128,2±879,8 mL/m, VKİ≥30 kg/m² olanların bTBH medyan değeri 1055,5±498,2 mL/m'dir ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır (p=0,021). İstatistiksel anlamlı farkı oluşturan 18,5-24,9 kg/m² VKİ'ye sahip hastaların bTBH medyan değeri oluşturmaktadır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: ODPBH hastalarının tGFH ve bTBH değerlerinin VKİ açısından değerlendirilmesi

VKİ (kg/m ²)	Total	n	%	tGFH (ml/dk/1.73m ²)		bTBH (mL/m ²)		
				mean	p		r	p
		105		26,04±4,2	0,013	959,6±757,5	0,136	0,167
18,5-24,9	42	40,0		87,8±28,8	0,035**	736,2±649,9	H=5,4	0,021
25,0-29,9	46	43,8		72,8±31,4		1128,2±879,8		
≥30	17	16,2		68,1±25,7		1055,5±498,2		

Kısmi Korelasyon (<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki) ** Kruskal Wallis Testi

Hastaların tGFH ve bTBH testlerinin diğer laboratuvar parametreleri ile ilişkisine baktığımızda, BUN, kreatinin, ürik asit, protein/kreatinin (mg/dL) arasında yaş değişkeninin etkisi sabit tutularak istatistiksel açıdan anlamlı negatif yönde ilişki vardır ($p<0,001$) (Tablo 5). BUN, kreatinin, ürik asit, protein/kreatinin (mg/dL) ile bTBH arasında boy değişkeninin etkisi sabit tutularak, istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönde ilişki vardır ($p<0,001$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: ODPBH hastalarının tGFH ve bTBH değerlerinin diğer laboratuvar parametreleri ile ilişkisi

Parametre	tGFH (ml/dk/1.73m ²)		bTBH (mL/m)	
	r	p	r	p
BUN (mg/dL)	-0,670	<0,001	0,520	<0,001
Kreatinin (mg/dL)	-0,933	<0,001	0,642	<0,001
Ürik Asit (mg/dL)	-0,451	<0,001	0,350	<0,001
Protein/kreatinin (mg/dL)*	-0,496	<0,001	0,399	<0,001
AST (U/L)	0,199	0,048	-0,111	0,271
ALT (U/L)	0,058	0,566	-0,069	0,496
Na (mmol/L)	-0,137	0,173	0,226	0,023
K (mmol/L)	-0,311	0,002	0,248	0,013
Ca (mg/dL)	-0,047	0,641	0,329	0,001
P (mg/dL)	-0,123	0,230	0,174	0,087
Albumin (gr/L)	0,103	0,320	-0,148	0,151
Hemogram (g/dL)	0,112	0,266	-0,047	0,639
Hematokrit (%)	0,175	0,081	-0,019	0,853
Nötrofil (10 ³ /ul)	-0,117	0,250	0,156	0,124
Lenfosit (10 ³ /ul)	0,004	0,968	-0,015	0,882
NLO ^a	-0,124	0,223	0,154	0,129

Kısmi Korelasyon (<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki) ^aNötrofil/Lenfosit Oranı *İdrar ölçüm değeri

Mayo sınıflamasına göre karakteristik özelliklerinin değerlendirilmesine baktığımızda; mayo sınıflamasına göre yüksek riskli olan hastaların 30'u (%41,1) kadın, 43'ü (%58,9) erkek cinsiyette, yüksek riskli olmayan hastaların 22'si (%68,8) kadın, 10'u (%31,2) erkek cinsiyettedir ve cinsiyet açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p=0,009$). Mayo sınıflamasına göre yüksek riskli olan hastaların 25'i (%35,7) sigara kullanıyorken, yüksek riskli olmayanların 5'i (%16,1) sigara kullanmamış ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardır ($p=0,047$). Mayo sınıflamasına göre yüksek riskli olan hastaların 62'sinde (%84,9) hipertansiyon varken, yüksek riskli olmayanların 14'ünde (%43,8) hipertansiyon vardı ve iki grup arasında hipertansiyon varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: ODPBH hastalarının mayo sınıflamasına göre karakteristik özelliklerinin değerlendirilmesi

Özellik	Mayo Sınıflaması		p Değeri
	Yüksek Risk Yok	Yüksek Risk Var	
Tanı Yaşı	29,5 (20-41,25)	28 (234,5)	0,630 ^a
Cinsiyet n (%)			
Kadın	22 (%68,8)	30 (%41,1)	0,009^b
Erkek	10 (%31,2)	43 (%58,9)	
Aile Öyküsü n (%)			
Var	26 (%81,2)	61 (%84,7)	0,659 ^b
Yok	6 (%18,8)	11 (%15,3)	
Sigara Kullanımı n (%)			
Var	5 (%16,1)	25 (%35,7)	0,047^b
Yok	26 (%83,9)	45 (%64,3)	
Nefrolitiazis			
Var	12 (%42,9)	29 (%46,8)	0,730 ^b
Yok	16 (%57,1)	33 (%53,2)	
Hepatik Kist			
Var	25 (%86,2)	60 (%93,7)	0,251 ^c
Yok	4 (%13,8)	4 (%6,3)	
Pankreas Kisti			
Var	2 (%6,9)	4 (%6,3)	1,000 ^c
Yok	27 (%93,1)	60 (%93,7)	
KBH Evre			
G1	18 (%56,3)	22 (%30,1)	0,042^b
G2	9 (%28,1)	23 (%31,5)	
G3	3 (%9,3)	22 (%30,1)	
G4	2 (%6,3)	6 (%8,3)	
Hipertansiyon			
Var	18 (%56,2)	70 (%95,9)	<0,001^b
Yok	14 (%43,8)	3 (%4,1)	

ODPBH: Otozomal Dominant Polistik Böbrek Hastalığı ^aMann Whitney U Testi ^bPearson Ki-Kare Testi ^cFisher'in Kesinlik Testi

Mayo sınıflamasına göre VKİ'nin değerlendirilmesine baktığımızda, yüksek riskli olanların VKİ ortalama değeri 25,7 kg/m² (24,6-29,4), yüksek riskli olmayanların VKİ ortalama değeri 23,6 kg/m² (19,9-28) ve ortalama değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır (p=0,015). VKİ kategorik açıdan değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur (p=0,071) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: ODPBH hastalarının mayo sınıflamasına göre vücut kütle indeksinin değerlendirilmesi

Özellik	Mayo Sınıflaması		p Değeri
	Yüksek Risk Yok	Yüksek Risk Var	
VKİ (kg/m ²)	23,6 (19,9-28)	25,7 (24,6-29,4)	0,015^a
VKİ (kg/m ²)	n	%	
18,5-24,9	18 (%56,3)	24 (%32,9)	0,071 ^b
25-29,9	11 (%34,4)	35 (%47,9)	
≥30	3 (%9,4)	14 (%19,2)	

^aMann Whitney U Testi ^bPearson Ki-Kare Testi

Mayo sınıflamasına göre kan basıncı parametrelerinin değerlendirilmesine baktığımızda yüksek riskli olanlarda SKB, DKB ve OAB ortalama değerleri daha yüksek olup istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p < 0,001$, $0,001$, $< 0,01$). (Tablo 4.8)

Tablo 4.8: ODPBH hastalarının mayo sınıflamasına göre kan basıncı parametrelerinin değerlendirilmesi

Parametre	Mayo Sınıflaması		p Değeri
	Yüksek Risk Yok	Yüksek Risk Var	
SKB (mmHg)	130,3 ± 13,6	143,5 ± 17,5	<0,001^a
DKB (mmHg)	80 (72,2-85)	86 (79,5-95,5)	0,001^b
OAB (mmHg)	94,5 (89,7-100,2)	104,6 (97,3-113,5)	<0,001^b

^aStudent t Testi ^bMann Whitney U Testi

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarının mayo sınıflamasına göre glukoz parametrelerinin değerlendirilmesine baktığımızda, HbA1c'nin yüksek riskli olanlardaki medyan değeri 5,5 % (5,2-5,7), yüksek riskli olmayanlardaki medyan değeri 5,3 % (5,1-5,5) ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p = 0,008$). HOMA-IR'ın yüksek riskli olanlardaki medyan değeri 1,90 (1,17-3,26), yüksek riskli olmayanlarda medyan değeri 1,57 (0,91-1,94) ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p = 0,039$). Mayo sınıflamasına göre, açlık kan şekeri ve açlık insülin parametreleri, hastalardaki yüksek risk gruplaması açısından istatistiksel açıdan anlamlı farka sahip değildir ($p = 0,257$; $0,892$) (Tablo 9).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarının mayo sınıflamasına göre lipid profili parametrelerinin değerlendirilmesine baktığımızda LDL kolesterol, total kolesterol ve trigliserid parametreleri, hastalardaki yüksek risk grupta istatistiksel açıdan anlamlı farka sahip değildir ($p = 0,817$; $0,943$; $0,096$). HDL kolesterol yüksek riskli hastalarda medyan değeri 47 mg/dL (40-60) yüksek riskli olmayanlarda medyan değeri 51,5 mg/dL (47-66) olup istatistiksel açıdan negatif yönde anlamlı korelasyon vardır ($p = 0,044$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: ODPBH hastalarının mayo sınıflamasına göre glukoz parametreleri ve lipid profilinin değerlendirilmesi

Parametre	Mayo Sınıflaması		p* Değeri
	Yüksek Risk Yok	Yüksek Risk Var	
AKŞ (mg/dL)	88,5 (82-95,5)	91 (83,5-96,5)	0,257
Açlık insülin (mU/L)	7,6 (6,15-9,7)	7,5 (5,2-13)	0,892
HOMA-IR	1,57 (0,91-1,94)	1,90 (1,17-3,26)	0,039
HbA1c (%)	5,3 (5,1-5,5)	5,5 (5,2-5,7)	0,008
LDL (mg/dL)	112 (89,2-135,5)	112 (92-137)	0,817

Tablo 4.9 (devam): ODPBH hastalarının mayo sınıflamasına göre glukoz parametreleri ve lipid profilinin değerlendirilmesi

Parametre	Mayo Sınıflaması		p* Değeri
	Yüksek Risk Yok	Yüksek Risk Var	
HDL (mg/dL)	51,5 (47-66)	47 (40-60)	0,044
Total Kolesterol (mg/dL)	188 (164-222,7)	184 (168-216)	0,943
Trigliserid (mg/dL)	112,5 (70-165,25)	123 (88-185)	0,096

* Mann Whitney U Testi

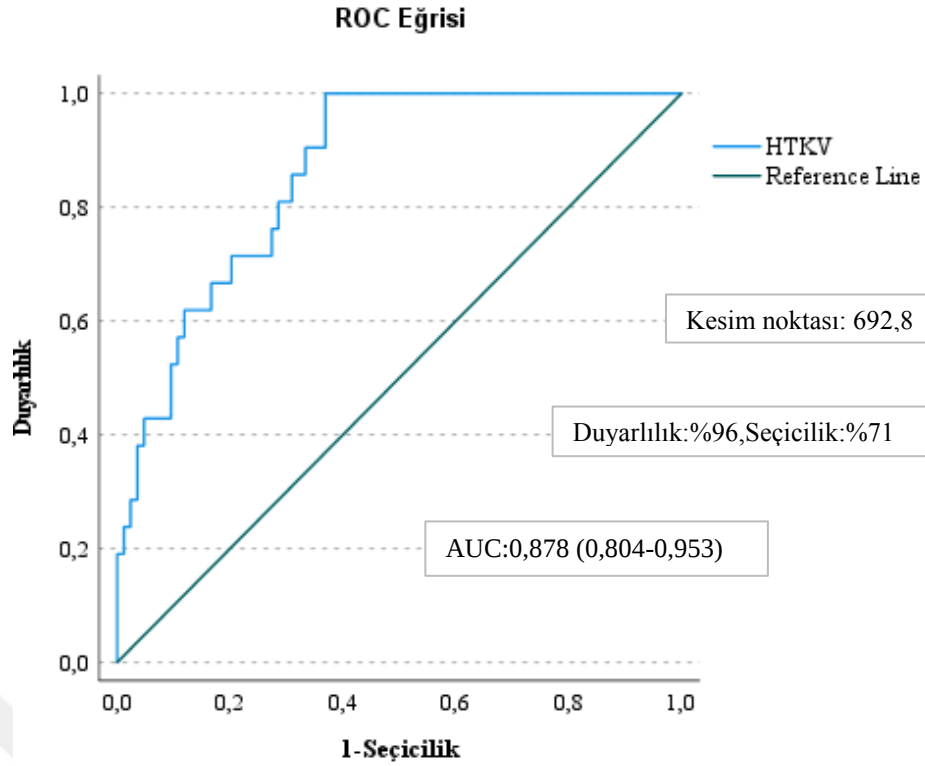
Mayo sınıflamasına göre diğer laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesine baktığımızda, kreatinin ve tGFH ile istatistiksel açıdan anlamlı ilişki mevcuttur ($p<0,001$, $p=0,005$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: ODPBH hastalarının mayo sınıflamasına göre diğer laboratuvar parametrelerin değerlendirilmesi

Parametre	Mayo Sınıflaması		p Değeri
	Yüksek Risk Yok	Yüksek Risk Var	
BUN (mg/dL)	14,2 (12,6-20,2)	17,2 (13,2-23,5)	0,093 ^b
Kreatinin (mg/dL)	0,81 (0,66-1,03)	1,08 (0,88-1,59)	<0,001^b
tGFH (ml/dk)	94,2 (65,6-117,5)	76 (46,2-94,8)	0,005^b
Ürik Asit (mg/dL)	4,5 (3,52-6,37)	5,6 (4,4-6,5)	0,066 ^b
Protein/kreatinin (mg/dL)*	0,08 (0,06-0,18)	0,12 (0,06-0,25)	0,189 ^b
AST (U/L)	18 (14-20)	17,5 (15-21)	0,627 ^b
ALT (U/L)	13 (11-21,5)	16 (12-25)	0,133 ^b
Na (mmol/L)	139 (138-140)	140 (138-141)	0,279 ^b
K (mmol/L)	4,4 (4,2-4,8)	4,6 (4,3-4,7)	0,166 ^b
Ca (mg/dL)	8,9 (8,6-9,2)	9 (8,7-9,3)	0,303 ^b
P (mg/dL)	3,34 ± 0,41	3,35 ± 0,5	0,896 ^a
Albumin (gr/L)	4,5 (4,3-4,7)	4,5 (4,2-4,6)	0,204 ^b
Hemoglobin (g/dL)	13,4 ± 1,59	13,7 ± 1,63	0,361 ^a
Hematokrit (%)	39,8 ± 4,63	40,3 ± 4,28	0,559 ^a
Nötrofil (10^3 /ul)	3,4 (2,7-4,6)	4,25 (3,2-5,1)	0,139 ^b
Lenfosit (10^3 /ul)	2 (1,58-2,2)	2 (1,6-2,5)	0,392 ^b
NLO*	2,09 (1,27-2,53)	2 (1,6-2,55)	0,538 ^b

^aStudent t Testi ^bMann Whitney U Testi *Nötrofil/Lenfosit Oranı

ODPBH tanısına sahip olan 105 hastada tGFH<60 ml/dk/1.73m² için bTBH kesim noktası öngörmek açısından yapılan ROC eğrisinin altında kalan alanı (AUC) 0,878 (%95 GA 0,804-0,953)'dir. Optimum kesim noktası olan 692,8 'in duyarlılığı %96, seçiciliği %71'dir ($p<0,001$) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: tGFH<60 ml/dk/1.73m² için bTBH kesim noktası ROC eğrisi

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarının bTBH kesim noktasına göre glukoz parametrelerinin değerlendirilmesine baktığımızda, bTBH $\geq$ 692,8 mL/m olanların HbA1c medyan değeri 5,5 % (5,3-5,7), bTBH < 692,8 mL/m olanların HbA1c medyan değeri 5,3 % (5,1-5,5)'tür ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı mevcuttur (p=0,001). bTBH $\geq$ 692,8 mL/m olanların HOMA-IR medyan değeri 2,18 (1,22-3,51) bTBH < 692,8 mL/m olanların HOMA-IR medyan değeri 1,61 (1,03-2,18)'dir ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı mevcuttur (p=0,034). AKŞ ve açlık insülin parametreleri bTBH kesim noktasına göre hastaların gruplanması açısından istatistiksel açıdan anlamlı farka sahip değildir (p=0,103;0,924) (Tablo 11).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarının bTBH kesim noktasına göre lipid profili değerlendirilmesine baktığımızda, bTBH $\geq$ 692,8 mL/m olanların LDL kolesterol medyan değeri 123 mg/dL (104,25-152,25), bTBH < 692,8 mL/m olanların LDL kolesterol medyan değeri 104 mg/dL (83-119,5)'tür ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur (p=0,001). bTBH $\geq$ 692,8 mL/m olanların HDL kolesterol medyan değeri 44,5 mg/dL (39,75-58,50), bTBH < 692,8 mL/m olanların HDL kolesterol medyan değeri 52 mg/dL (45-65,5)'tür ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur (p=0,024). bTBH $\geq$ 692,8 mL/m olanların total kolesterol medyan değeri 201 mg/dL (177,75-230,75), bTBH < 692,8 mL/m olanların total kolesterol medyan değeri 175 mg/dL (162-204)'tir ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark

mevcuttur ($p=0,001$). bTBH $\geq 692,8$ mL/m olanların trigliserid medyan değeri 144 mg/dL (107,25-221,5), bTBH $< 692,8$ mL/m olanların trigliserid medyan değeri 94 mg/dL (70-135)'tür ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: ODPBH hastalarında bTBH kesim noktasına göre glukoz parametreleri ve lipid profilinin değerlendirilmesi

Parametre	bTBH $< 692,8$ (mL/m)	bTBH $\geq 692,8$ (mL/m)	p* Değeri
AKŞ (mg/dL)	89 (82-95)	91 (84-99)	0,103
Açlık insülin (mU/L)	7,7 (6-10,8)	7,1 (5,1-13,3)	0,924
HOMA-IR	1,61 (1,03-2,18)	2,18 (1,22-3,51)	0,034
HbA1c (%)	5,3 (5,1-5,5)	5,5 (5,3-5,7)	0,001
LDL (mg/dL)	104 (83-119,5)	123 (104,25-152,25)	0,001
HDL (mg/dL)	52 (45-65,5)	44,5 (39,75-58,50)	0,024
Total Kolesterol (mg/dL)	175 (162-204)	201 (177,75-230,75)	0,001
Trigliserid (mg/dL)	94 (70-135)	144 (107,25-221,5)	<0,001

* Mann Whitney U Testi

Hastalarda bTBH kesim noktasına göre metabolik sendrom karşılama kriterleri açısından değerlendirilmesine baktığımızda, bTBH $\geq 692,8$ mL/m olanların 52'sinde (%100) SKB ≥ 140 mmHg veya DKB ≥ 90 mmHg; bTBH $< 692,8$ mL/m olanların da 36'sında (%67,9) SKB ≥ 140 mmHg veya DKB ≥ 90 mmHg'dır ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$). bTBH $\geq 692,8$ mL/m olanların 23'ünde (%46) TG ≥ 150 mg/dL; bTBH $< 692,8$ mL/m olanların 11'inde (20,8) TG ≥ 150 mg/dL olup iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p=0,011$). HDL ($E<40$ mg/dL, $K<50$ mg/dL) ve AKŞ ≥ 100 mg/dL kriterleri için iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,520; 0,259$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: ODPBH hastalarında bTBH kesim noktasına göre metabolik sendrom karşılama kriterleri açısından değerlendirilmesi

Özellik	bTBH $< 692,8$ (mL/m)	bTBH $\geq 692,8$ (mL/m)	p* Değeri
TG ≥ 150			
Yok	42 (%79,2)	27 (%54)	0,011
Var	11 (%20,8)	23 (%46)	
HDL ($E<40$, $K<50$)			
Limit altı	14 (%26,4)	17 (%34,0)	0,520
Limit üstü	39 (%73,6)	33 (%66,0)	
SKB ≥ 140 veya DKB ≥ 90			
Yok	17 (%32,1)	0 (%0)	<0,001
Var	36 (%67,9)	52 (%100)	

Tablo 4.12 (devam): ODPBH hastalarında bTBH kesim noktasına göre metabolik sendrom karşılama kriterleri açısından değerlendirilmesi

Özellik	bTBH < 692,8 (mL/m)	bTBH ≥ 692,8 (mL/m)	p* Değeri
AKŞ≥100			
Yok	47 (%88,7)	42 (%80,8)	0,259
Var	6 (%11,3)	10 (%19,2)	

bTBH: Height Adjusted Total Kidney *Pearson Ki-Kare Testi

Hastaların bTBH kesim noktasına göre VKİ'nin değerlendirilmesine baktığımızda, bTBH ≥ 692,8 mL/m olanların VKİ ortalama değeri $27,2 \pm 4,12$, bTBH < 692,8 mL/m olanların VKİ ortalama değeri $24,8 \pm 4,05$ ve ortalama değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p=0,003$). VKİ'nin alt grupları açısından değerlendirildiğinde, bTBH ≥ 692,8 mL/m olanların 14'i (%26,9) $18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$, 25'i (%48,1) $25-29,9 \text{ kg/m}^2$, 13'ü (%25) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ aralığındadır. bTBH < 692,8 mL/m olanların 28 (%52,9)'i $18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$, 21'i (%39,6) $25-29,9 \text{ kg/m}^2$, 4'ü (%7,5) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ aralığındadır. Hastaların VKİ açısından bTBH kesim noktasına göre aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p=0,008$). Aradaki anlamlı farkı, bTBH < 692,8 mL/m olanların $18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$ aralığındaki VKİ'ye sahip hasta oranının, bTBH ≥ 692,8 (mL/m) olanlara göre yüksek olması ve bTBH ≥ 692,8 mL/m olanların $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ VKİ ne sahip hasta oranının bTBH < 692,8 mL/m olanlara göre yüksek olması oluşturmaktadır (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: ODPBH hastalarında bTBH kesim noktasına göre vücut kütle indeksinin değerlendirilmesi

Özellik	bTBH < 692,8 (mL/m)	bTBH ≥ 692,8 (mL/m)	p* Değeri
VKİ (kg/m^2)	$24,8 \pm 4,05$	$27,2 \pm 4,12$	0,003^a
VKİ (kg/m^2) n(%)			
18,5-24,9	28 (%52,9)	14 (%26,9)	0,008^b
25-29,9	21 (%39,6)	25 (%48,1)	
≥30	4 (%7,5)	13 (%25)	

^aStudent t Testi ^bPearson Ki-Kare Testi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

Bu çalışmada ODPBH tanısı olan farklı evrelerdeki 105 hastada metabolik sendrom kriterleri içerisinde de yer alan glukoz parametreleri, lipid profilleri ve kan basınçlarını kullanarak metabolik parametrelerin böbrek fonksiyonları ve böbrek boyutları üzerine olan etkilerini araştırdık.

Hastalarda glukoz parametreleri ile tüm hastaların ortalama tGFH ve bTBH değerleri arasındaki ilişkiye baktığımızda açlık kan şekeri, açlık insülin ve HOMA-IR ile tGFH ve bTBH arasında bir ilişki bulamadık ($p>0,05$). Ancak HbA1C ile tGFH ve bTBH arasında çok zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (sırasıyla $r=-0,244$, $p=0,018$; $r=0,238$, $p=0,021$). Hastaları literatürde de belirtildiği gibi, mayo sınıflamasına göre yüksek riskli grup ve düşük riskli grup olarak kategorize edip karşılaştırdığımızda yüksek riskli grubun HOMA-IR ve HbA1c düzeylerinin yüksek riskli olmayan gruba nazaran istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,039$; $p=0,08$). Buna karşın her iki grup arasında açlık kan şekeri ve açlık insülin düzeyleri açısından anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$). ROC analizi yapılarak tGFH <60 ml/dk/1.73m² olan hastaları belirleyen bTBH'nin kesim noktası 692,8 mL/m (%100 duyarlılık, %63 spesifite) olarak tespit edildi. Bu kesim noktasına göre böbrek hacmi büyük olan hastalarda glukoz parametrelerinde yer alan HOMA-IR ve HbA1C düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,034$; $p=0,001$). Literatürde ODPBH'de glukoz metabolizmasının etkilenip etkilenmediği net değildir. İlk yapılan çalışma 1997 yılında Vareesangthip ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada ortalama tGFH'leri 102 ml/dk/m² olan 15 ODPBH ile 20 sağlıklı kontrol grubunda membran akışkanlığı ve insülin direnci arasındaki ilişkiye bakılmış. Çalışmanın sonucunda ODPBH olanlarda, sağlıklı kontrol grubuna göre insülin direnci izlenmiş olup kompensatuar hiperinsülinemi saptanmıştır [14]. Pietrzak-Nowacka ve arkadaşlarının serum kreatinin değeri <1.35 mg/dL olan 49 ODPBH hastası ve 50 sağlıklı kontrol olarak yaptıkları çalışmada; HOMA yöntemi ile bakılan insülin duyarlılığı ve beta hücre fonksiyon indekslerinde kontrol grubu ile aralarında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür [16]. Menon ve arkadaşları 2010

yılında yaptıkları çalışmada tGFH>60 ml/dk olan 50 hipertansif ODPBH hastası, tGFH 25-60 ml/dk olan 52 hipertansif ODPBH hastası, tGFH>60 ml/dk olan 42 normotansif ODPBH hastası ve 50 sağlıklı kontrol grubu oluşturarak HOMA-IR yöntemi ile insülin direncini araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda açlık kan şekeri ve HOMA-IR düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir [17]. Koçyiğit ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları çalışmada farklı KBH evrelerinde olan 105 ODPBH olanlar ile KBH evresi için eşleştirilmiş 105 diyabetik olmayan kontrol grubu karşılaştırıldığında; açlık kan şekeri ve HOMA-IR ile bakılan insülin direnci açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada her iki gruptaki son evre hastalar dışlanıp kalan hastalar 4 gruba ayrılarak alt analiz yapıldığında yalnızca evre 4 olan ODPBH grubunda HOMA-IR oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür [119].

Bizim çalışmamız yalnızca ODPBH tanılı hastalardan oluşan kesitsel bir çalışmadır. CKD-EPI yöntemi ile hesaplanan tGFH değerine göre farklı evrelerde olan ve MR ölçüleri ile hesaplanan böbrek boyutuna göre farklı mayo sınıfında yer alan hastalarda insülin direncinin böbrek fonksiyon ve böbrek boyutlarıyla ilişkisi araştırılmıştır. Mayo sınıflaması kullanılarak oluşturulan yüksek riskli olan (mayo sınıf 1C, 1D, 1E) grupta HOMA-IR ile tespit edilen insülin direncinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu ($p=0,039$). Ayrıca tGFH<60 ml/dk/1.73m² olan hastaları belirleyen bTBH'nin kesim noktasına göre de böbrek boyutu büyük olan hastalarda insülin direncinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,034$). ODPBH tedavisinde kistlerin büyümesini yavaşlatıcı etki gösterebilecek ilaçların arayışı uzun yıllardan beri sürmektedir; nitekim metformin ve pioglitazon ile yapılan halen yürütülmekte olan bazı çalışmalar vardır. Pisani ve ark'nın yaptığı çalışmada metformin alan grupta kontrol grubuna göre tGFH kaybının ve böbrek hacmindeki artışın kontrol grubuna göre daha yavaş olduğu görülmüştür [120]. Buna zıt yönde Brosnahan ve ark'nın yaptığı benzer çalışmada metformin alan grup ile kontrol grubu arasında böbrek hacmi ve tGFH değişimi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır [121]. Daha evvel yapılmış birçok çalışmada pioglitazonun prelinik hayvan modeli çalışmalarında renal kist gelişimini baskıladığı gösterilmiştir [122, 123]; Blazer-Yost ve ark'nın 2010 yılında ratlarla yaptığı çalışmada pioglitazonun kistik hastalık progresyonu azalttığını göstermiştir ancak daha sonra 2021 yılında diyabet tanısı olmayan ODPKD tanılı hastalarla yaptığı küçük pilot çalışmada pioglitazon alan grupla kontrol grubu arasında böbrek hacmi ve tGFH değişimi açısından anlamlı farklılık görülmemiştir [124, 125], Bu konuda daha büyük ölçekli ve prospektif çalışmalar halen devam etmektedir [126]. Çalışmamızda hem mayo sınıflamasına göre yüksek riskli grupta, hemde ROC

analizi ile tespit edilen kesim değerinden daha büyük böbrek hacimlerine sahip hastalarda HOMA-IR ve HbA1C değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek bulunması dikkatimizi çekmiştir. Bu veriler ışığında artmış böbrek hacmiyle insülin direncinin birlikteliğini göstermiş olduk. Var olan insülin direncinin mi kistlerin büyümesine neden olduğu yoksa artmış böbrek hacmine bağlı mı insülin direncinin geliştiği tartışılabilir. Sebep sonuç ilişkisini izah etmek için büyük ölçekli farklı tasarlanmış çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Hastalarda lipid parametreleri ile tGFH ve bTBH değerlerinin ilişkisine baktığımızda total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile tüm hastaların ortalama tGFH ve bTBH arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki olduğu saptandı ($p<0,01$). Ancak HDL kolesterol ile tüm hastaların ortalama tGFH ve bTBH arasında herhangi bir ilişki saptanmazken ($p>0,05$), mayo sınıflamasına göre yüksek riskli olan hastalarda HDL kolesterolün daha düşük olduğu görüldü ($p=0,044$). Hastaları 692,8 mL/m olarak belirlenen kesim noktasına göre karşılaştırdığımızda, böbrek hacmi büyük olan hastalarla LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid düzeylerinin daha yüksek, HDL kolesterolün ise daha düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,024$). Literatürde Vareesangthip ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada trigliserid ve total kolesterol değerleri ODPBH hastaları ve kontrol grubu arasında benzer bulunmuştur [14]. Bu çalışmaya benzer nitelikte Pietrzak-Nowacka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ODPBH hastaları ve kontrol grubu arasında LDL kolesterol, HDL kolesterol, total kolesterol ve trigliserid değerleri için anlamlı farklılık saptanmamıştır [16]. Menon ve ark.'nın yaptığı çalışmada da benzer şekilde ODPBH tanılı hastalar ile kontrol grubu arasında lipid profili açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır [17]. Koçyiğit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ODPBH tanılı tüm hastaların ortalama değerleri ile kontrol grubu arasında lipid profili açısından bir fark gözlenmemiştir. Aynı çalışmada hastalar KBH evrelerine göre 4 alt gruba ayrılarak tekrar değerlendirildiğinde gruplar arasında LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid ve total kolesterol düzeyleri için anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir [119]. Daha büyük çalışmalar olan CRISP (The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease) ve MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) çalışmalarında düşük serum HDL kolesterolü olan ODPBH tanılı hastalarda böbrek hacminin daha hızlı büyüdüğü ve tGFR düşüşünün daha hızlı olduğu görülmüştür [127, 128]. Bizde bu çalışmaya benzer olarak artmış böbrek hacmi ve azalmış böbrek fonksiyonuyla dislipideminin birliktelik gösterdiğini tespit ettik.

Kardiyovasküler komplikasyonlar, ODPBH olan hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hipertansiyon, renal fonksiyon bozukluğundan önce hastaların %50-70'inde ortaya çıkan ODPBH'nin yaygın bir bulgusudur. Hipertansiyon, son dönem böbrek hastalığına doğru artan bir ilerleme oranı ile ilişkilidir ve bu hastalarda potansiyel olarak tedavi edilebilir en önemli değişkendir. Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) uyarılması, ODPBH'de hipertansiyon gelişiminde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir [47]. Hastalarımızın %83,8'i (n=88) hipertansifti. Hastaların %72,4'ü (n=76) antihipertansif tedavi alıyordu. Tedavi alan hastaların %70,5'i (n=74) ACEİ-ARB kullanmaktaydı. RAAS'ı bloke eden ilaçların kardiyovasküler komplikasyonları ve böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatma potansiyeline sahip oldukları çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

Çalışmamızda hastalarda kan basınçları ile tGFH ve bTBH ilişkisine baktığımızda SKB, DKB ve OAB ile bTBH arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon görülürken (sırasıyla; $p<0,001$; $p=0,001$; $p<0,001$), SKB ve OAB ile tGFH arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon olduğu görüldü ($p=0,001$; $p=0,006$). Mayo sınıflamasına göre yüksek riskli grupta yüksek riskli olmayan gruba göre SKB, DKB ve OAB ortalama değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlendi ($p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$). Hastaları 692,8 mL/m olarak belirlenen kesim noktasına göre karşılaştırdığımızda böbrek boyutu büyük olan hastaların hepsinin (%100) SKB ≥ 140 mmHg ve/veya DKB ≥ 90 mmHg olduğu tespit edildi. Hipertansiyon ile ODPBH arasındaki ilişki ilk kez 1916'da Braasch tarafından bildirilmiştir [129] ve 1930 yılında Schacht tarafından onaylanmıştır [130]. Gabow ve ark. hipertansif ODPBH tanılı hastaların normotansif ODPBH tanılı hastalara göre önemli ölçüde daha büyük böbrek hacmine sahip olduklarını göstermiştir [131]. Benzer şekilde hipertansiyon ile kist sayısında artış olması çocuklarda da tespit edilmiştir [20]. Daha yakın zamanlı yapılan kan basıncı kontrolünün etkilerini araştıran *HALT-Polycystic Kidney Disease* (HALT-PKD) çalışmasında erken evredeki (GFR >60 mL/dk./1.73 m²) genç (18-50 yaş) hastalarda bir ACE inhibitörü veya bir ARB ile sıkı KB kontrolü (sistolik KB 95-110 mm Hg, diyastolik KB 60-75 mm Hg) ile bTBH'deki büyümenin yavaşladığı bildirilmiştir [132].

Çalışmamızda ROC analizi ile tespit edilen kesim değerinden daha büyük böbrek hacmine sahip hastaların hepsinin hipertansif olması dikkatimizi çekmiştir. Ayrıca mayo sınıflamasına göre yüksek riskli grubun daha hipertansif seyretmesi ve kan basınçları ile tGFH'nin negatif korelasyonunu göz önünde bulundurduğumuzda hipertansiyonun daha büyük böbrek hacmi ve bozulmuş böbrek fonksiyonu ile ilişkili olduğunu söyleyebiliriz.

ODPBH tanılı hastalarda artan kistlerin böbrek ve karaciğer hacmini etkilemesi sebebiyle metabolik sendrom kriterleri içerisinde yer alan bel çevresi ölçümleri değerlendirmeye alınmadı. Bu sebeple hastalar metabolik sendrom kriterlerini karşılayanlar karşılamayanlar olarak kategorize edilemedi ancak metabolik sendromun komponentleri açısından ayrı ayrı ele alındığında $TG \geq 150$ mg/dL ve $SKB \geq 140$ mmHg ve/veya $DKB \geq 90$ mmHg kriterlerini karşılayan hastalarda bTBH değerinin anlamlı olarak daha yüksek ($p=0,023$; $p<0,001$), tGFH düzeylerini ise anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü ($p=0,034$; $p<0,001$). $AK\dot{S} \geq 100$ mg/dL ve HDL erkeklerde <40 mg/dL kadınlarda <50 mg/dL kriterlerini karşılayan hastalar ile karşılamayan hastalar arasında tGFH ve bTBH arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Bel çevresi yerine hastalarda VKİ ölçümleri değerlendirildi. VKİ ile tüm hastaların ortalama bTBH arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmadı ancak hastaları DSÖ tarafından kabul edilen VKİ sınıflandırmasına göre kategorize ettiğimizde [133] ($VK\dot{I} \geq 18,5-24,9$ kg/m² normal; $VK\dot{I}: \geq 25-29,9$ kg/m² fazla kilolu; $VK\dot{I}: \geq 30$ kg/m² obez) gruplar arasında bTBH ile anlamlı ilişki bulundu ($p=0,021$). Posthoc analizi yapıldığında istatistiksel anlamlı farkı oluşturan grubun $VK\dot{I}: 18,5-24,9$ kg/m² olan hastalar olduğu görüldü. Hastalarda VKİ ile tGFH arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş olup ($p=0,013$), ek olarak VKİ alt grupları ve tGFH arasında da anlamlı ilişki tespit edildi ($p=0,035$). Mayo sınıflamasına göre yüksek riskli hastalarda VKİ ortalama değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,015$). $G\dot{F}H < 60$ ml/dk/1.73m² olan hastaları belirleyen bTBH'nin kesim noktasına göre değerlendirdiğimizde böbrek boyutları büyük olan grupta VKİ ortalama değerinin daha yüksek olduğu izlendi ($p=0,003$). VKİ alt gruplarıyla bakıldığında bTBH kesim noktasına göre aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı ($p=0,008$). Nowak ve arkadaşlarının yaptığı 1312 ODPBH katılımcılı bir çalışmada aşırı kilo ve obezite ile ODPBH'nin progresyonu değerlendirilmiş, 3 yıllık takip sonunda daha yüksek VKİ, TBH'de daha yüksek yıllık yüzdelik değişimle ilişkilendirilmiş olduğu, ancak tGFH'deki düşüşün VKİ'ye göre farklılık göstermediği bildirilmiştir [81]. Çalışmamızın sonucunda aşırı kilonun, metabolik sendromun bileşenleri olan trigliserid yüksekliği ve hipertansiyonun daha büyük böbrek boyutları ve daha düşük tGFH ile birlikteliğini vurgulamaktayız.

TBH ve yaş kullanılarak yapılan Mayo sınıflama sistemi, böbrek fonksiyonundan bağımsız olarak yüksek riskli hastaları belirler ve gelecekteki tGFR düşüşünü öngörür [77]. CRISP çalışmasında 10 yılda SDBY'ye gitme oranı 1C sınıfında %2,2 1E sınıfında %23 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da bTBH ile BUN ve kreatinin arasında anlamlı ilişki görüldü ($p<0,001$). Ayrıca mayo sınıfına göre yüksek riskli grupta olan hastaların

serum kreatinin medyan değerlerinin daha yüksek olduğu ve dolayısı ile tGFH'lerinin ise daha düşük olduğunu tespit ettik ($p<0,05$).

ODPBH'nin erkek ve kadınlarda eşit oranda görüldüğü ve erkeklerde hastalığın daha hızlı ilerlediği bildirilmiştir [134, 135]. Hastalarımızın 52'si kadın, 53'ü erkek olup literatüre benzer olarak cinsiyetler arasında farklılık bulunmadı. Mayo sınıflamasına göre karakteristik özelliklerini değerlendirdiğimizde yüksek riskli olan grubun çoğunluğunu erkek cinsiyetinin (%58,9) oluşturduğunu, buna karşın yüksek riskli olmayan grubun çoğunluğunu ise kadın cinsiyetinin (%68,8) oluşturduğunu tespit ettik ($p=0,009$). Çalışma verimiz literatürde geçen erkek cinsiyetinin hastalık ilerlemesi için risk faktörü olduğunu desteklemektedir. Mayo sınıflamasına göre yüksek riskli olan grupta sigara içme oranı diğer gruba göre daha yüksekti ($p=0,047$). Bu bulgularımız Özkök ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara içen ODPBH olan hastalarda içmeyenlere göre böbrek yetersizliğinin daha hızlı ilerlediği bulguları ile örtüşmektedir [82].

Çalışmamızda 105 ODPBH tanılı hastaların 88'inde (%83,8) aile hikayesi öyküsü anamnezinin olduğu, buna karşın 17'sinde (%16,2) aile öyküsü anamnezinin olmadığı tespit edilmiştir. Literatürde hastalarda %10-25 oranında aile öyküsünün olmadığı bildirilmiş olup bulgumuz literatürle uyumludur [136, 137].

MR görüntülemesi kullanılarak yapılan bir çalışmada 15-46 yaş arası hastalarda %83 oranında karaciğer kisti olduğu bildirilmiştir [56]. Literatürde pankreas kistleri de ODPBH tanılı hastaların yaklaşık %7 ila %10 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Biz çalışmamızda hastaların %91,4'ünde ($n=85$) karaciğer kisti, %6,5'ünde ise ($n=6$) pankreas kisti tespit ettik. Yaşla birlikte karaciğer kistlerinin sıklığında artış olduğu göz önünde bulundurulduğunda verilerimizin literatürle uyumlu olduğu söylenebilir [56, 59, 138].

ODPBH'da nefrolitiazis riski normal popülasyona göre oldukça fazladır [139]. Nishiura ve arkadaşlarının kontrastsız BT kullanarak yapmış oldukları çalışmada böbrek taşı sıklığının %25 civarında olduğu bildirilmiştir [51]. Çalışmamızda taş düşürme öyküsü olan ve/veya renal USG ile böbrek taşı saptanan hastalar dahil edildiğinde böbrek taşı sıklığının %45,6 olduğunu saptadık.

Limitasyonlar: Çalışmanın retrospektif olması, hasta sayısının az olması, bel çevresinin kullanılmamış olması, hipertansiyon tanımlamasında sadece ofis ölçümlerinin kullanılmış olması ve mayo sınıflamasına göre yüksek riskli olan grupla yüksek riskli olmayan grubun eşit sayıda olmaması kısıtlılıklarımızdandır.

5.2. SONUÇ

Çalışmamızda hem mayo sınıflamasına göre yüksek riskli grupta, hemde ROC analizi ile tespit edilen kesim değerinden daha büyük böbrek hacmine sahip hastalarda HOMA-IR ve HbA1C değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Artmış böbrek hacmiyle insülin direncinin birlikteliği gösterildi. Var olan insülin direncinin mi kistlerin büyümesine neden olduğu yoksa artmış böbrek hacmine bağlı mı insülin direncinin geliştiği tartışılabilir. İnsülin direncinin yanı sıra diğer metabolik parametreler olan dislipidemi, hipertansiyon ve fazla kilonun da artmış böbrek hacmi ve azalmış böbrek fonksiyonuyla birliktelik gösterdiğini tespit ettik. Sebep sonuç ilişkisini izah etmek için çok merkezli çok sayıda vakanın dahil edildiği farklı tasarlanmış çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Gabow, P.A., *Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*. New England Journal of Medicine, 1993. **329**(5): p. 332-342.
2. Ecdar, T., G. Fick-Brosnahan, and R. Schrier, *Diseases of the kidney and urinary tract*. 2007.
3. Masoumi, A., et al., *Developments in the management of autosomal dominant polycystic kidney disease*. Ther Clin Risk Manag, 2008. **4**(2): p. 393-407.
4. Harris, P.C. and V.E. Torres, *Polycystic Kidney Disease, Autosomal Dominant*, in *GeneReviews*(®), M.P. Adam, et al., Editors. 1993, University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.: Seattle (WA).
5. Besse, W., et al., *ALG9 Mutation Carriers Develop Kidney and Liver Cysts*. J Am Soc Nephrol, 2019. **30**(11): p. 2091-2102.
6. Porath, B., et al., *Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase IIa Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease*. Am J Hum Genet, 2016. **98**(6): p. 1193-1207.
7. Cornec-Le Gall, E., et al., *Monoallelic Mutations to DNAJB11 Cause Atypical Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease*. Am J Hum Genet, 2018. **102**(5): p. 832-844.
8. Neumann, H.P., et al., *Epidemiology of autosomal-dominant polycystic kidney disease: an in-depth clinical study for south-western Germany*. Nephrol Dial Transplant, 2013. **28**(6): p. 1472-87.
9. Menezes, L.F. and G.G. Germino, *The pathobiology of polycystic kidney disease from a metabolic viewpoint*. Nat Rev Nephrol, 2019. **15**(12): p. 735-749.
10. Padovano, V., et al., *Metabolism and mitochondria in polycystic kidney disease research and therapy*. Nat Rev Nephrol, 2018. **14**(11): p. 678-687.
11. Weimbs, T., et al., *Emerging targeted strategies for the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease*. Clin Kidney J, 2018. **11**(Suppl 1): p. i27-i38.
12. Rowe, I., et al., *Defective glucose metabolism in polycystic kidney disease identifies a new therapeutic strategy*. Nat Med, 2013. **19**(4): p. 488-93.
13. Mao, Z., G. Xie, and A.C. Ong, *Metabolic abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 2015. **30**(2): p. 197-203.
14. Vareesangthip, K., et al., *Insulin resistance in adult polycystic kidney disease*. Kidney Int, 1997. **52**(2): p. 503-8.
15. Hjelmestaeth, J. and A. Hartmann, *Insulin resistance in patients with adult polycystic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 1999. **14**(10): p. 2521-2.
16. Pietrzak-Nowacka, M., et al., *Metabolic syndrome components in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease*. Kidney Blood Press Res, 2009. **32**(6): p. 405-10.
17. Menon, V., et al., *Inflammation, oxidative stress, and insulin resistance in polycystic kidney disease*. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. **6**(1): p. 7-13.
18. Lim, S.C., et al., *The relationship between insulin resistance and cardiovascular risk factors in overweight/obese non-diabetic Asian adults: the 1992 Singapore National Health Survey*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2002. **26**(11): p. 1511-6.
19. Ecdar, T. and R.W. Schrier, *Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease*. Nat Rev Nephrol, 2009. **5**(4): p. 221-8.

20. Fick, G.M., et al., *The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children*. J Am Soc Nephrol, 1994. **4**(9): p. 1654-60.
21. Bengtsson, U., L. Hedman, and C. Svalander, *Adult type of polycystic kidney disease in a new-born child*. Acta Med Scand, 1975. **197**(6): p. 447-50.
22. Torres, V.E. and P.C. Harris, *Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years*. Kidney Int, 2009. **76**(2): p. 149-68.
23. Lanktree, M.B., et al., *Insights into Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease from Genetic Studies*. Clin J Am Soc Nephrol, 2021. **16**(5): p. 790-799.
24. Harris, P.C. and V.E. Torres, *Polycystic kidney disease*. Annu Rev Med, 2009. **60**: p. 321-37.
25. *kayıt sistemi verileri*. Türk Nefroloji Derneği 2021.
26. Cornec-Le Gall, E., A. Alam, and R.D. Perrone, *Autosomal dominant polycystic kidney disease*. Lancet, 2019. **393**(10174): p. 919-935.
27. Brook-Carter, P.T., et al., *Deletion of the TSC2 and PKD1 genes associated with severe infantile polycystic kidney disease--a contiguous gene syndrome*. Nat Genet, 1994. **8**(4): p. 328-32.
28. Rossetti, S., et al., *The position of the polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene mutation correlates with the severity of renal disease*. J Am Soc Nephrol, 2002. **13**(5): p. 1230-7.
29. Hateboer, N., et al., *Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2*. European PKD1-PKD2 Study Group. Lancet, 1999. **353**(9147): p. 103-7.
30. Grantham, J.J., *The etiology, pathogenesis, and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease: recent advances*. Am J Kidney Dis, 1996. **28**(6): p. 788-803.
31. Wilson, P.D., *Polycystic kidney disease*. N Engl J Med, 2004. **350**(2): p. 151-64.
32. Ong, A.C., et al., *Autosomal dominant polycystic kidney disease: the changing face of clinical management*. Lancet, 2015. **385**(9981): p. 1993-2002.
33. Malekshahi, T., et al., *Autosomal dominant polycystic kidney disease: Disrupted pathways and potential therapeutic interventions*. J Cell Physiol, 2019. **234**(8): p. 12451-12470.
34. Bergmann, C., et al., *Polycystic kidney disease*. Nat Rev Dis Primers, 2018. **4**(1): p. 50.
35. Bae, K.T. and J.J. Grantham, *Imaging for the prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease*. Nat Rev Nephrol, 2010. **6**(2): p. 96-106.
36. Liebau, M.C. and A.L. Serra, *Looking at the (w)hole: magnet resonance imaging in polycystic kidney disease*. Pediatr Nephrol, 2013. **28**(9): p. 1771-83.
37. Ingelfinger, J.R., *Tolvaptan and Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*. N Engl J Med, 2017. **377**(20): p. 1988-1989.
38. Pei, Y., et al., *Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD*. J Am Soc Nephrol, 2009. **20**(1): p. 205-12.
39. Gradzik, M., et al., *Diagnostic Imaging of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*. Pol J Radiol, 2016. **81**: p. 441-453.
40. Bajwa, Z.H., et al., *Pain management in polycystic kidney disease*. Kidney Int, 2001. **60**(5): p. 1631-44.
41. Ecker, T. and R.W. Schrier, *Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects*. J Am Soc Nephrol, 2001. **12**(1): p. 194-200.
42. Watson, M.L., *Complications of polycystic kidney disease*. Kidney Int, 1997. **51**(1): p. 353-65.
43. Chapman, A.B., et al., *The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease*. N Engl J Med, 1990. **323**(16): p. 1091-6.
44. Gabow, P.A., *Autosomal dominant polycystic kidney disease--more than a renal disease*. Am J Kidney Dis, 1990. **16**(5): p. 403-13.
45. Harrap, S.B., et al., *Renal, cardiovascular and hormonal characteristics of young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease*. Kidney Int, 1991. **40**(3): p. 501-8.
46. Zeier, M., et al., *Genesis and significance of hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Nephron, 1994. **68**(2): p. 155-8.

47. Ecdar, T., *Cardiovascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Curr Hypertens Rev, 2013. **9**(1): p. 2-11.
48. Gabow, P.A., I. Duley, and A.M. Johnson, *Clinical profiles of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Am J Kidney Dis, 1992. **20**(2): p. 140-3.
49. Dedi, R., et al., *Lesson of the week: Causes of haematuria in adult polycystic kidney disease*. Bmj, 2001. **323**(7309): p. 386-7.
50. Torres, V.E., et al., *Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Am J Kidney Dis, 1993. **22**(4): p. 513-9.
51. Nishiura, J.L., et al., *Evaluation of nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease patients*. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. **4**(4): p. 838-44.
52. Grampsas, S.A., et al., *Anatomic and metabolic risk factors for nephrolithiasis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease*. Am J Kidney Dis, 2000. **36**(1): p. 53-7.
53. Chapman, A.B., et al., *Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease*. J Am Soc Nephrol, 1994. **5**(6): p. 1349-54.
54. Jafar, T.H., et al., *The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on progression of advanced polycystic kidney disease*. Kidney Int, 2005. **67**(1): p. 265-71.
55. Pirson, Y., *Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease*. Adv Chronic Kidney Dis, 2010. **17**(2): p. 173-80.
56. Bae, K.T., et al., *Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomal-dominant polycystic kidney disease: the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease cohort*. Clin J Am Soc Nephrol, 2006. **1**(1): p. 64-9.
57. Gabow, P.A., et al., *Risk factors for the development of hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Hepatology, 1990. **11**(6): p. 1033-7.
58. Everson, G.T., *Hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Am J Kidney Dis, 1993. **22**(4): p. 520-5.
59. Kim, J.A., et al., *Pancreatic Cysts in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Prevalence and Association with PKD2 Gene Mutations*. Radiology, 2016. **280**(3): p. 762-70.
60. Perrone, R.D., A.M. Malek, and T. Watnick, *Vascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Nat Rev Nephrol, 2015. **11**(10): p. 589-98.
61. Pirson, Y., D. Chauveau, and V. Torres, *Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease*. J Am Soc Nephrol, 2002. **13**(1): p. 269-276.
62. Sanchis, I.M., et al., *Presymptomatic Screening for Intracranial Aneurysms in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*. Clin J Am Soc Nephrol, 2019. **14**(8): p. 1151-1160.
63. Chauveau, D., et al., *Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Kidney Int, 1994. **45**(4): p. 1140-6.
64. Belz, M.M., et al., *Familial clustering of ruptured intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Am J Kidney Dis, 2001. **38**(4): p. 770-6.
65. Lumiaho, A., et al., *Mitral valve prolapse and mitral regurgitation are common in patients with polycystic kidney disease type 1*. Am J Kidney Dis, 2001. **38**(6): p. 1208-16.
66. Fick, G.M. and P.A. Gabow, *Hereditary and acquired cystic disease of the kidney*. Kidney Int, 1994. **46**(4): p. 951-64.
67. Leier, C.V., et al., *Cardiovascular abnormalities associated with adult polycystic kidney disease*. Ann Intern Med, 1984. **100**(5): p. 683-8.
68. Liu, J., et al., *Pericardial Effusion on MRI in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*. J Clin Med, 2022. **11**(4).
69. Silverio, A., et al., *Aortic dissection in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a series of two cases and a review of the literature*. Nephrology (Carlton), 2015. **20**(4): p. 229-35.
70. Graf, S., et al., *Intracranial aneurysms and dolichoectasia in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 2002. **17**(5): p. 819-23.

71. Schievink, W.I., et al., *Intracranial arterial dolichoectasia in autosomal dominant polycystic kidney disease*. J Am Soc Nephrol, 1997. **8**(8): p. 1298-303.
72. Qian, Q., B.R. Younge, and V.E. Torres, *Retinal arterial and venous occlusions in patients with ADPKD*. Nephrol Dial Transplant, 2007. **22**(6): p. 1769-71.
73. Torres, V.E., P.C. Harris, and Y. Pirson, *Autosomal dominant polycystic kidney disease*. Lancet, 2007. **369**(9569): p. 1287-1301.
74. Schrier, R.W., et al., *Predictors of autosomal dominant polycystic kidney disease progression*. J Am Soc Nephrol, 2014. **25**(11): p. 2399-418.
75. Chapman, A.B., et al., *Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference*. Kidney Int, 2015. **88**(1): p. 17-27.
76. Finnigan, N.A. and S.W. Leslie, *Polycystic Kidney Disease In Adults*, in StatPearls. 2023, StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
77. Irazabal, M.V., et al., *Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials*. J Am Soc Nephrol, 2015. **26**(1): p. 160-72.
78. Irazabal, M.V., et al., *Prognostic enrichment design in clinical trials for autosomal dominant polycystic kidney disease: the HALT-PKD clinical trial*. Nephrol Dial Transplant, 2017. **32**(11): p. 1857-1865.
79. Chebib, F.T. and V.E. Torres, *Recent Advances in the Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*. Clin J Am Soc Nephrol, 2018. **13**(11): p. 1765-1776.
80. Nowak, K.L., et al., *Overweight and Obesity Are Predictors of Progression in Early Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*. J Am Soc Nephrol, 2018. **29**(2): p. 571-578.
81. Nowak, K.L., et al., *Overweight and Obesity and Progression of ADPKD*. Clin J Am Soc Nephrol, 2021. **16**(6): p. 908-915.
82. Ozkok, A., et al., *Clinical characteristics and predictors of progression of chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: a single center experience*. Clin Exp Nephrol, 2013. **17**(3): p. 345-51.
83. Torres, V.E., et al., *Dietary salt restriction is beneficial to the management of autosomal dominant polycystic kidney disease*. Kidney Int, 2017. **91**(2): p. 493-500.
84. Gibson, P. and M.L. Watson, *Cyst infection in polycystic kidney disease: a clinical challenge*. Nephrol Dial Transplant, 1998. **13**(10): p. 2455-7.
85. Torres, V.E., *Pro: Tolvaptan delays the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 2019. **34**(1): p. 30-34.
86. Torres, V.E., et al., *Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease*. N Engl J Med, 2012. **367**(25): p. 2407-18.
87. Torres, V.E., et al., *Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial*. Nephrol Dial Transplant, 2017. **32**(7): p. 1262.
88. Ecdar, T., *Statins in the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 2016. **31**(8): p. 1194-6.
89. Zand, L., et al., *Renal hemodynamic effects of the HMG-CoA reductase inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 2016. **31**(8): p. 1290-5.
90. van Dijk, M.A., et al., *Effect of simvastatin on renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 2001. **16**(11): p. 2152-7.
91. Perrone, R.D., et al., *Primary results of the randomized trial of metformin administration in polycystic kidney disease (TAME PKD)*. Kidney Int, 2021. **100**(3): p. 684-696.
92. Rahman, M.S., et al., *Role of Insulin in Health and Disease: An Update*. Int J Mol Sci, 2021. **22**(12).
93. Posner, B.I., *Insulin Signalling: The Inside Story*. Can J Diabetes, 2017. **41**(1): p. 108-113.
94. Niswender, K.D., *Basal insulin: physiology, pharmacology, and clinical implications*. Postgrad Med, 2011. **123**(4): p. 17-26.

95. Banks, W.A., J.B. Owen, and M.A. Erickson, *Insulin in the brain: there and back again*. Pharmacol Ther, 2012. **136**(1): p. 82-93.
96. Scherer, T., K. Sakamoto, and C. Buettner, *Brain insulin signalling in metabolic homeostasis and disease*. Nat Rev Endocrinol, 2021. **17**(8): p. 468-483.
97. Mantzoros, C.S. and J.S. Flier, *Insulin resistance: the clinical spectrum*. Adv Endocrinol Metab, 1995. **6**: p. 193-232.
98. Moller, D.E. and J.S. Flier, *Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications*. N Engl J Med, 1991. **325**(13): p. 938-48.
99. *Türkiye Endokrin Metabolizma Derneği*. Metabolik Sendrom Kılavuzu, 2009.
100. Buchanan, T.A., R.M. Watanabe, and A.H. Xiang, *Limitations in surrogate measures of insulin resistance*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(11): p. 4874-6.
101. Matthews, D.R., et al., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia, 1985. **28**(7): p. 412-9.
102. Vakfı, T.D., *İnsülin Direnci Çalıştayı*. 2017.
103. Reaven, G.M., *Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease*. Diabetes, 1988. **37**(12): p. 1595-607.
104. DeFronzo, R.A. and E. Ferrannini, *Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease*. Diabetes Care, 1991. **14**(3): p. 173-94.
105. Lindsay, R.S. and B.V. Howard, *Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome*. Curr Diab Rep, 2004. **4**(1): p. 63-8.
106. Koh, K.K., S.H. Han, and M.J. Quon, *Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(11): p. 1978-85.
107. Richelsen, B. and S.B. Pedersen, *Associations between different anthropometric measurements of fatness and metabolic risk parameters in non-obese, healthy, middle-aged men*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1995. **19**(3): p. 169-74.
108. Ruderman, N., et al., *The metabolically obese, normal-weight individual revisited*. Diabetes, 1998. **47**(5): p. 699-713.
109. St-Onge, M.P., I. Janssen, and S.B. Heymsfield, *Metabolic syndrome in normal-weight Americans: new definition of the metabolically obese, normal-weight individual*. Diabetes Care, 2004. **27**(9): p. 2222-8.
110. Conus, F., et al., *Metabolic and behavioral characteristics of metabolically obese but normal-weight women*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(10): p. 5013-20.
111. Ferrannini, E., et al., *Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome*. Diabetologia, 1991. **34**(6): p. 416-22.
112. Haffner, S.M., et al., *Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X)*. Diabetes, 1992. **41**(6): p. 715-22.
113. Grundy, S.M., et al., *Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition*. Circulation, 2004. **109**(3): p. 433-8.
114. Alberti, K.G., et al., *Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity*. Circulation, 2009. **120**(16): p. 1640-5.
115. Ford, E.S., W.H. Giles, and W.H. Dietz, *Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey*. Jama, 2002. **287**(3): p. 356-9.
116. Hirode, G. and R.J. Wong, *Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the United States, 2011-2016*. Jama, 2020. **323**(24): p. 2526-2528.

117. Süleymanlar, G., et al., *A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey--the CREDIT study*. Nephrol Dial Transplant, 2011. **26**(6): p. 1862-71.
118. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. Ann Intern Med, 2009. **150**(9): p. 604-12.
119. Kocyigit, I., et al., *Dysmetabolic markers predict outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Clin Exp Nephrol, 2019. **23**(9): p. 1130-1140.
120. Pisani, A., et al., *Metformin in autosomal dominant polycystic kidney disease: experimental hypothesis or clinical fact?* BMC Nephrol, 2018. **19**(1): p. 282.
121. Brosnahan, G.M., et al., *Metformin Therapy in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Feasibility Study*. Am J Kidney Dis, 2022. **79**(4): p. 518-526.
122. Yoshihara, D., et al., *Global Gene Expression Profiling in PPAR- γ Agonist-Treated Kidneys in an Orthologous Rat Model of Human Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease*. PPAR Res, 2012. **2012**: p. 695898.
123. Muto, S., et al., *Pioglitazone improves the phenotype and molecular defects of a targeted Pkd1 mutant*. Hum Mol Genet, 2002. **11**(15): p. 1731-42.
124. Blazer-Yost, B.L., et al., *Pioglitazone Attenuates Cystic Burden in the PCK Rodent Model of Polycystic Kidney Disease*. PPAR Res, 2010. **2010**: p. 274376.
125. Blazer-Yost, B.L., et al., *A randomized phase 1b cross-over study of the safety of low-dose pioglitazone for treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease*. Clin Kidney J, 2021. **14**(7): p. 1738-1746.
126. Saini, A.K., R. Saini, and S. Singh, *Autosomal dominant polycystic kidney disease and pioglitazone for its therapy: a comprehensive review with an emphasis on the molecular pathogenesis and pharmacological aspects*. Mol Med, 2020. **26**(1): p. 128.
127. Torres, V.E., et al., *Potentially modifiable factors affecting the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease*. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. **6**(3): p. 640-7.
128. Levey, A.S., et al., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. Ann Intern Med, 1999. **130**(6): p. 461-70.
129. Braasch, W., *Clinical date of polycystic kidney*. Collected Papers, 1917. **8**: p. 382.
130. Schacht, F.W., *Hypertension and vascular studies in congenital polycystic kidney*. 1930: University of Minnesota.
131. Gabow, P.A., et al., *Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Kidney Int, 1990. **38**(6): p. 1177-80.
132. Schrier, R.W., et al., *Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease*. N Engl J Med, 2014. **371**(24): p. 2255-66.
133. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation*. World Health Organ Tech Rep Ser, 2000. **894**: p. i-xii, 1-253.
134. Gabow, P.A., et al., *Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease*. Kidney Int, 1992. **41**(5): p. 1311-9.
135. Chapman, A.B., *Cystic disease in women: clinical characteristics and medical management*. Adv Ren Replace Ther, 2003. **10**(1): p. 24-30.
136. Iliuta, I.A., et al., *Polycystic Kidney Disease without an Apparent Family History*. J Am Soc Nephrol, 2017. **28**(9): p. 2768-2776.
137. Rossetti, S., et al., *Mutation analysis of the entire PKD1 gene: genetic and diagnostic implications*. Am J Hum Genet, 2001. **68**(1): p. 46-63.
138. Fick, G.M., et al., *Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease*. J Am Soc Nephrol, 1995. **5**(12): p. 2048-56.
139. Torres, V.E., et al., *The association of nephrolithiasis and autosomal dominant polycystic kidney disease*. Am J Kidney Dis, 1988. **11**(4): p. 318-25.

EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:		Tarih: 07.09.2022		
KONU: Etik Kurulu Kararı				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Olan Hastalarda Glukoz Metabolizması ile Böbrek Fonksiyonları ve Böbrek Hacmi İlişkisi		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	TELEFON	216 570 91 90		
	FAKS	216 565 55 26		
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr Sabahat Alışır Eceder- Dr Hatice Şeyma Maraşlı- Uzm Dr Tahsin Karaaslan		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nefroloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
FAZ 4		☐		
Gözlemsel ilaç çalışması		☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Retrospektif	☒		
		☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			
	OLGU RAPOR FORMU			
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Dili		
	SİGORTA	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	İLAN	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	YILLIK BİLDİRİM	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	SONUÇ RAPORU	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022/0509	Tarih: 07.09.2022		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 07.09.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Olan Hastalarda Glukoz Metabolizması ile Böbrek Fonksiyonları ve Böbrek Hacmi İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Ek-2: Benzerlik Oranı

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Olan Hastalarda Glukoz Metabolizması ile Böbrek Fonksiyonları ve Böbrek Hacmi İlişkisi

ORJİNALLİK RAPORU

% 19	% 18	% 7	% 5
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 6
2	openaccess.bezmialem.edu.tr İnternet Kaynağı	% 2
3	www.tsn.org.tr İnternet Kaynağı	% 2
4	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
5	dspace.baskent.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
6	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
7	openaccess.amasya.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
8	Submitted to Sakarya University Öğrenci Ödevi	% 1

openaccess.hacettepe.edu.tr:8080