



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

**OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK
HASTALARINDA BÖBREK HACMI İLE SİSTEMİK
İMMÜN İNFLAMATUVAR İNDEKS ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

Dr. Zeyneb Nehar TOPRAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Haziran 2024
İSTANBUL**



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

**OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK
HASTALARINDA BÖBREK HACMİ İLE SİSTEMİK
İMMÜN İNFLAMATUVAR İNDEKS ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

Dr. Zeyneb Nehar TOPRAK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sabahat ALIŞIR ECDER

TEZ EŞ DANIŞMANI
Doç. Dr. Tahsin KARAASLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Haziran 2024
İSTANBUL

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Zeyneb Nehar TOPRAK'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALARINDA BÖBREK HACMİ İLE SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMATUVAR İNDEKS ARASINDAKİ İLİŞKİ” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Prof. Dr. Sabahat ALIŞIR ECDER

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Prof. Dr. Mehmet UZUNLULU

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Prof. Dr. Banu MESÇİ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Tarihi: 12/06/2024

YAZAR BİLDİRİMİ

“OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALARINDA BÖBREK HACMİ İLE SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMATUVAR İNDEKS ARASINDAKİ İLİŞKİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Zeyneb Nehar TOPRAK

- 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, 2024

Dr. Zeyneb Nehar TOPRAK

İmza:

BİLGİLENDİRME

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkisi yoktur.
- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.

Dr. Zeyneb Nehar TOPRAK



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca kliniğinde geçirdiğim ilk günden itibaren bilgisini, deneyimini titizlikle aktaran, yol gösteren, rol model olan, ayrıca tez süreci boyunca yardım ve katkılarından faydalandığım tez danışman hocam İstanbul Medeniyet Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sabahat ALIŞIR ECDER'e ve yine tez sürecim ve asistanlığım boyunca desteğini hiç esirgemeyen, yol gösteren Doç. Dr. Tahsin KARAASLAN'a,

Bize bilgisiyle ışık tutan ve desteğini bizlerden esirgemeyen çömezliğimize en çok maruz kalan çok değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet UZUNLULU ve Prof. Dr. Banu MESÇİ'ye

Bilime ve akademiye olan inancımı pekiştiren, yolumu açan ve yüreklendiren Prof. Dr. Serap ERDİNE ve Prof. Dr. Tevfik ECDER'e

Varlıklarının her zaman mutluluk ve güç verdiği, ailem olarak bildiğim sayın hocalarım Prof. Dr. Nurhan İNCE, Prof. Dr. Haluk İNCE ve kızları, kardeşim Dr. Özlenen Eylül İNCE HOCAOĞLU'na

Bize bildikleri her şeyi aktaran ve her sorumuzu içtenlikle cevaplayan uzman abi, ablalarım, kıdemlilerime ve çalışmaktan keyif duyduğum başta Betül KILIÇ olmak üzere tüm hemşire arkadaşlarıma,

Gastroenteroloji vizitlerini keyifli hale getiren, tüm sorularımıza cevap bulduğumuz, bizimle sadece bilgilerini paylaşmayıp, daima koruyup kollayan abimiz Uzm. Dr. Mustafa SÜVERAN'a,

Asistanlığımızın en başından beri kardeşim olarak bildiğim, bu yolu omuz omuza yürüdüğüm meslektaşlarım, canlarım Uzm. Dr. Aysu TANRIVERMİŞ, Uzm. Dr. Büşra DEMİRCİ, Uzm. Dr. Elif PALA ÖZYANDI, Uzm. Dr. Ender İĞNECİ ve Dr. Elif Gizem DEMİRDOĞAN'a

Beni bugünlere getiren, emeklerini ödeyemeyeceğim canım annem Melahat TOPRAK, babam Hayrettin TOPRAK, abim Dr. Taha Burak TOPRAK'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zeyneb Nehar TOPRAK1

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
YAZAR BİLDİRİMİ.....	ii
BİLGİLENDİRME	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Genetik.....	2
2.1.4. Patogenez	3
2.1.5. Tanı.....	4
2.1.6. Klinik	5
2.1.6.1. Ağrı.....	6
2.1.6.2. Hipertansiyon.....	6
2.1.6.3. Hematüri	6
2.1.6.4. Nefrolitiazis	6
2.1.6.5. Proteinüri	7
2.1.6.6. Ekstrarenal bulgular	7
2.1.7. Tedavi	7
2.2. SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMATUVAR İNDEKS	9
2.2.1. Tanım.....	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	11
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI.....	11
3.2. TANIMLAMALAR.....	12
3.3. ÖLÇÜMLER	13
34. İSTATİSTİK.....	13

4. BULGULAR	14
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ	37
KAYNAKLAR	39
EKLER	45
EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU	45
EK 2: İNTİHAL RAPORU	48



KISALTMALAR

ALG9.....	Alfa-1,2-mannosiltransferaz
AMP	Adenozin monofosfat
AMPK.....	AMP-activated protein kinase
Bcl-2	B-cell lymphoma 2
B-RAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
bTBH.....	Boya göre ayarlanmış total böbrek hacmi
DNAJB11	DnaJ Heat Shock Protein Family (Hsp40) Member B11
FDA.....	Food and Drug Administration
GANAB.....	Glucosidase II Alpha Subunit
HALT-PKD	Hypertension and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial in Polycystic Kidney Disease
htTKV.....	Boya göre ayarlanmış toplam böbrek hacmi
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KHAK.....	Küçük hücreli akciğer kanseri
mTOR.....	mechanistic Target of Rapamycin
NLO.....	Nötrofil/lenfosit oranı
ODPBH.....	Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı
PC1	Polisistin 1
PC2	Polisistin 2
PI3K.....	Phosphoinositide 3-kinase
PKD1	Polycystic kidney disease 1
PKD2	Polycystic kidney disease 2
RAAS	Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi
SII.....	Sistemik İmmün-İnflamatuar İndeks

SYNTAX	Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery
tGFH.....	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
TLO	Trombosit/lenfosit oranı



TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1.	Çalışmaya Alınan ODPBH Hastalarının Demografik Ve Klinik Özellikleri.	16
Tablo 4.2.	Çalışmadaki ODPBH Hastalarının Biyokimyasal Ve Böbrek Hacim Özelliklerinin Değerlendirilmesi.	18
Tablo 4.3.	Mayo Sınıflamasına Göre Düşük Ve Yüksek Riskli Gruplar Arasındaki Demografik Ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması.	19
Tablo 4.4.	Mayo Sınıflamasına Göre Düşük Ve Yüksek Riskli Grupların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması.	20
Tablo 4.5.	Mayo Sınıflamasına Göre Düşük Ve Yüksek Riskli Grupların Kan Basıncı Ortalamalarının Karşılaştırılması.	21
Tablo 4.6.	Mayo Sınıflamasına Göre Düşük Ve Yüksek Riskli Grupların bTBH Ortalamalarının Karşılaştırılması.	22
Tablo 4.7.	İnflamatuvar İndekslerin Tüm Hastalar İçin Kendi Aralarındaki İlişki.	22
Tablo 4.8.	Evre 1 KBH Olan ODPBH Hastalarda İnflamatuvar İndikatörlerin Arasındaki İlişki.	23
Tablo 4.9.	Evre 2 KBH Olan ODPBH Hastalarda İnflamatuvar İndikatörlerin Arasındaki İlişki.	23
Tablo 4.10.	Evre 3 KBH Olan ODPBH Hastalarda İnflamatuvar İndikatörlerin Arasındaki İlişki.	24
Tablo 4.11.	Evre 4 KBH Olan ODPBH Hastalarda İnflamatuvar İndikatörlerin Arasındaki İlişki.	25
Tablo 4.12.	Klinik Ve Biyokimyasal Parametrelerin Birbirleriyle Ve Diğer Faktörlerle Olan İlişkileri.	26
Tablo 4.13.	Gfr 60 Sınır Belirlenerek Böbrek Hacmi Cut-Off ‘una Göre Hastaların Belirteçlerinin Karşılaştırılması.	28
Tablo 4.14.	Gfr 30 Sınır Belirlenerek Böbrek Hacmi Cut-Off ‘una Göre Hastaların Belirteçlerinin Karşılaştırılması.	30
Tablo 4.15.	Parametrelerin bTBH Ve SII İle Aralarındaki İlişkinin İncelenmesi	31

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1.	Hasta Akış Şeması.....	14
Şekil 4.2.	tGFH 60 ml/dk/1,732 ‘ye Denk Gelen Total Böbrek Hacminin Cut-Off Değerinin ROC Analizi.	27
Şekil 4.3.	tGFH 30 ml/dk/1,732 ‘ye Denk Gelen Total Böbrek Hacminin Cut-Off Değerinin ROC Analizi.	29



ÖZET

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALARINDA BÖBREK HACMI İLE SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMATUVAR İNDEKS ARASINDAKİ İLİŞKİ

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı (ODPBH), PKD1 veya PKD2 genlerindeki mutasyonlar sonucunda böbreklerde çok sayıda kist oluşumuyla karakterize edilen bir genetik bozukluktur. Ekstrarenal organlarda da tutulum yapması nedeni sistemik bir hastalık olarak da ifade edilmektedir.

Bu çalışmanın temel amacı, ODPBH olan hastalarda böbrek hacmi ile Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeks (SII) arasındaki ilişkiyi incelemektir. İnflamasyonun ODPBH'deki kistogenezin patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. SII, pek çok enfeksiyon ve otoimmün hastalıkta hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiş bir belirteçtir.

Bu tek merkezli kesitsel çalışma hastanemiz nefroloji polikliniğinde ODPBH tanısı ile takip edilen ve dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan 18 yaş ve üzeri 104 hasta ile gerçekleştirildi. Ocak 2021 ile Ocak 2024 tarihleri arasında takip edilen hastaların tüm bilgileri hastanenin otomasyon sisteminden elde edildi. MRG ile tespit edilen böbrek boyutları bilgisayar ortamında hesaplayıcılara yüklenerek toplam böbrek hacmi (TBH), böbrek toplam böbrek hacmi (bTBH) ve Mayo sınıflamasına göre kategorize edildi. MR çekimlerinin yapıldığı tarihte yapılan kan tetkiklerinden SII ayrıca diğer inflamatuvar parametreler olan, nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (TLO) ve CRP/Albümin indeksleri hesaplanmış ve biyokimyasal parametreler kıyaslandı.

%51'i erkek olan 104 hastamızın ortalama yaşı 43,9 yıl, ortalama tanı yaşı 29,3 yıl, ortalama bTBH 972,29 mL/m iken mayo sınıflamasına göre düşük riskli grupta 415,8 mL/m , yüksek riskli grupta 1208,61 mL/m idi. Ortalama tGFH ;76,25 ml/dk/1,73m², NLO; 2, TLO;125, SII;550,39 olarak tespit edildi.

Çalışmanın sonucunda bTBH ile SII'nin istatistiksel anlamlı olarak bir ilişki göstermediğini bulduk. Ayrıca hastalarımızı KBH evrelerine göre gruplandırarak alt analizlerini yaptığımızda bu ilişkinin yokluğunu tekrar gösterdik. bTBH ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunanlar BUN($r=0,506$ $p<0,001$), kreatinin ($r=0,633$, $p<0,001$), tGFH ($r=-0,614$, $p<0,001$), Ürik asit ($r=0,354$ $p<0,001$), idrarda protein/kreatinin oranı ($r=0,342$, $p<0,001$) ve ferritin ($r=0,290$, $p=0,003$) idi. SII ile pozitif yönde ilişkisi bulunanlar, indeksin içinde bulunan trombosit ($r=0,609$ $p<0,001$), nötrofil($r=0,701$ $p<0,001$) , lenfosit ($r=-0,216$, $p=0,028$) ve ayrıca monosit ($r=0,270$ $p=0,004$) olarak gösterildi.

Bu çalışmanın sonucunda, çalışmamızın tasarımı neden sonuç ilişkisi kurmamızda kısıtlılıklar yaratsa da SII, 2014 yılından itibaren gündemimize hızla giren, klinik pratiğimizde kullanım alanı oluşturmaya çalıştığımız bir parametredir. Bizim bu çalışmamız da bu alanda daha fazla çok merkezli çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: bTBH, ODPBH, SII.

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN KIDNEY VOLUME AND SYSTEMIC IMMUNE INFLAMMATORY INDEX IN PATIENTS WITH AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) is a genetic disorder characterized by the formation of multiple cysts in the kidneys as a result of mutations in the PKD1 or PKD2 genes. It is also referred to as a systemic disease due to involvement of extrarenal organs. The main aim of this study was to investigate the relationship between renal volume and Systemic Immune Inflammatory Index (SII) in patients with ADPKD. Inflammation is thought to play a role in the pathogenesis of cystogenesis in ADPKD. SII is a marker that has been shown to correlate with disease activity in many infectious and autoimmune diseases. This single-center cross-sectional study was conducted with 104 patients aged 18 years and older who met the inclusion and exclusion criteria and were followed up with a diagnosis of ADPKD in the nephrology outpatient clinic of our hospital. All information of the patients followed up between January 2021 and January 2024 was obtained from the automation system of the hospital. Kidney sizes determined by MRI were uploaded to computer-based calculators and categorized according to total kidney volume (TKV), height adjusted total kidney volume (HTKV) and Mayo classification. SII and other inflammatory parameters such as neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (TLR) and CRP/Albumin indices were calculated from blood tests performed at the time of MRI and biochemical parameters were compared. The mean age of our 104 patients, 51% of whom were male, was 43.9 years, the mean age at diagnosis was 29.3 years, the mean bTBH was 972.29 mL/m, 415.8 mL/m in the low-risk group and 1208.61 mL/m in the high-risk group according to the Mayo classification. The mean tGFH was 76.25 ml/min/1.73m², NLO; 2, TLO;125, SII;550.39. As a result of the study, we found that bTBH and SII did not show a statistically significant relationship. In addition, when we grouped our patients according to CKD stages and performed subanalyses, we showed the absence of this relationship again. BUN (r=0.506 p<0.001), creatinine (r=0.633, p<0.001),

tGFH ($r=-0.614$, $p<0.001$), uric acid ($r=0.354$ $p<0.001$), urine protein/creatinine ratio ($r=0.342$, $p<0.001$) and ferritin ($r=0.290$, $p=0.003$) were found to be statistically significantly associated with bTBD. Those positively correlated with SII were platelets ($r=0.609$ $p<0.001$), neutrophils ($r=0.701$ $p<0.001$), lymphocytes ($r=-0.216$, $p=0.028$) which we used to calculate the index. and also monocytes ($r=0.270$ $p=0.004$).As a conclusion of this study, although the design of our study creates limitations in establishing a cause and effect relationship, SII is a parameter that has rapidly entered our practice since 2014 and that we are trying to establish a field of use in our clinical practice. Our study shows that more multicenter studies are needed in this field.

Key words; ADPKD, HTKV, SII.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bu çalışmanın temel amacı, Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı (ODPBH) olan hastalarda böbrek hacmi ile Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeks (SII) arasındaki ilişkiyi incelemektir. ODPBH sıklıkla PKD1 (%78) veya PKD2 (%14) gibi genlerdeki mutasyonlar sonucunda böbreklerde çok sayıda kist oluşumuyla karakterize edilen bir genetik bozukluktur (1).

Genellikle hasta bireylerde aile hikayesi varken %8 olguda aile hikayesi bulunmaz (2). Hastalarda böbrekle ilişkili belirti ve bulgular yanında ekstrarenal bulgular da eşlik eder. Böbrekle ilişkili olarak kist enfeksiyonu, taş, kist yırtılmasına bağlı hematüri, kistlerin kitle etkisi ile oluşan bası ağrıları ve böbrek tümörleri görülebilir (3, 4) . Böbrek dışındaki en sık bulgu karaciğer kistleridir (5). Bunlar dışında mitral valv prolapsusu, biküspit aort gibi kalp kapak sorunları yanında nadiren asemptomatik perikardiyal efüzyon da görülebilir (6). ODPBH olan kişilerde beyin anevrizma sıklığı ve araknoid zarda kist görülme sıklıkları artmıştır (7, 8).

PKD1 mutant varyantı taşıyan bireylerde hastalık daha erken ve daha ağır olarak progrese olur. Genelde PKD1 gen mutasyonu taşıyanlarda 53 yaşlarında son dönem böbrek yetmezliğine giderken, PKD2 mutasyonu taşıyanlar 74 yaşlarında son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişir (9). ODPBH'larında var olan kistogenezin patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olsa da iflamasyonun da sorumlu olduğu düşünülmektedir (10). SII'nin, malignitelerde, pek çok enfeksiyon ve otoimmün hastalıklarda hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11). SII bir akut faz reaktanı gibi davranış sergilemektedir.

ODPBH'deki kist oluşumunun altında inflamatuvar bir patolojinin yer aldığı düşünüldüğünden, bu hastalardaki böbrek hacmi ile SII arasındaki ilişkiyi incelemek istedik. Bu çalışmayı, hastalık ilerlemesini belirlemek için sıklıkla kullanılan toplam böbrek hacmi ile SII arasındaki ilişkinin varlığını göstermek için tasarladık. Bu sayede, ODPBH hastalarının yönetiminde SII'nin potansiyel olarak faydalı bir biyobelirteç olup olmadığını araştırmış olacağız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1. Tanım

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH), böbrek kistlerinin ilerleyici büyümesi ile karakterize, en sık görülen monogenik kalıtsal böbrek hastalığıdır (12). Böbrek ve böbrek dışı organlarda kist gelişimi ve kistlerin giderek büyümesi ile karakterize olup, kronik ve progressif bir seyir göstermektedir. Çoklu organ ve sistem tutulum gösterdiğinden dolayı multisistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (13). ODPBH olan hastalar için ortalama yaş farklı çalışmalarda değişiklik göstermektedir. Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, hastaların ortanca yaşı 44 iken, bir İtalyan çalışmasında 27,2 olarak bulunmuştur (14, 15). ODPBH hastaları için medyan yaş, belirli kohort ve çalışma popülasyonuna bağlı olarak 30'lu yaşların başından 40'lı yaşların ortasına kadar değişmektedir. Ancak son yıllarda özellikle tanı yöntemlerinin gelişmesi ile intra-uterin hayat dahil olmak üzere yaşamın erken dönemlerinde tanı konulabilmektedir. Bu nedenle eskiden 'erişkin' tipte polistik böbrek hastalığı olarak bilinmekteyken artık kalıtım şekli olan 'otozomal dominant' tipte polikistik böbrek hastalığı olarak tanımlanmaktadır (16, 17).

2.1.2. Epidemiyoloji

Tüm ırklarda yaygın olarak görülen ODPBH, 400 ila 1000 canlı doğumdan birinde saptanmaktadır (18). SDBY olgularının %5-10'u kadarından sorumlu tutulmaktadır (19). Dünya çapında 12,5 milyon kişiyi etkileyen ODPBH, SDBY'nin dördüncü en sık nedeni olup her iki cinsiyeti eşit olarak etkilemektedir (20).

2.1.3. Genetik

ODPBH'li hastaların yaklaşık %78'inde 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) yerleşmiş olan PKD1 mutasyonu, %14'inde ise 4. kromozomun uzun kolunda (4q21) yerleşmiş olan PKD2 mutasyonu bulunmaktadır, %8 olguda aile hikayesi bulunmamaktadır. Bu iki mutasyon saptanmayan ailelerin az bir kısmında DNAJB11, ALG9 veya GANAB

gibi farklı genlerde mutasyon tespit edilmiştir (21). PKD1, polikistin-1'i (PC1) kodlarken, polikistin-2'yi (PC2) kodlar. ODPBH'li hastaların genetik altyapısını incelemenin önemi sadece tanısal yönü değil, aynı zamanda renal prognozun öngörücü yönünü de içerir. PKD1 mutasyonu olan hastaların PKD2 mutasyonu olanlara göre daha kötü bir renal prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (9).

PC-1 büyük bir integral membran proteinidir. (22) Hücreler arası ve hücreler ile ekstraselüler matris arasındaki etkileşimlerde kritik roller oynar. PC-1'deki herhangi bir anormallik, epitel hücrelerinin anormal şekilde farklılaşmasına sebep olabilir. Bu da hücrelerin işlevlerini ve yapısal bütünlüklerini olumsuz etkilemektedir (23).

PC-2 kalsiyum geçirgen, seçici olmayan bir katyon kanalı olarak işlev gören 968 amino asitlik bir proteindir. Hücre çoğalması, farklılaşma ve apoptoz gibi çeşitli hücresel süreçler için gerekli olan kalsiyum sinyalizasyonunda rol oynamaktadır (24). Bu iki protein C-terminal uçlarından birleşerek polikistin kompleksini oluşturarak böbrek tübül epitel hücrenin primer silya yapısında yer alıp mekanosensör işlevi görürler (22).

2.1.4. Patogenez

Kistogenezin kesin mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte, üç ana süreç öne çıkmaktadır: yetersiz polikistin proteininden kaynaklanan siliyer fonksiyon kaybı, tübüler epitel hücrelerinin hiperplazisi ile aşırı sekresyonu ve ekstraselüler matriksin sentezinde ve metabolizmasında bozulmalar (22, 25, 26). ODPBH, fenotipik olarak değişken bir hastalıktır; germline (kalıtsal) genetik kusur tüm hücrelerde mevcut olsa da, tübüllerin % 10'unda kistler oluşur ve tübüller içinde kistik dilatasyon fokaldır (26-28).

Bu gözlem hem PKD1 hem de PKD2 için kistogenezin “ikinci vuruş” hipotezinin ortaya çıkmasına neden olmuştur (29-32). Yani böylece kalıtsal bir PKD1 veya PKD2 mutasyonunun varlığında kistler ancak PKD1 veya PKD2'nin kalan normal kopyasında somatik bir mutasyon gelişirse oluşmaktadır (33).

Kistler nefronun farklı bölümlerinden gelişebilir ve içerikleri bulundukları segmenti yansıtır. Başlangıçta, erken dönem kistler sağlam tübüllerde dilatasyon şeklinde görülür ve nefronlarla temas halindedir; fakat 2-3 mm'den daha büyük bir boyuta ulaştıklarında zamanla işlevsel nefronlarla olan ilişkilerini kaybederler (26, 34).

2.1.5. Tanı

Hastalık, özellikle ODPBH olan aile üyelerine sahip olanlarda, hipertansiyon, hematüri, proteinüri veya böbrek fonksiyon bozukluğu gibi klinik belirtileri bu hastalığı işaret eden bireylerde veya herhangi bir nedenle yapılan tıbbi görüntülemelerde böbrek kistleri tespit edilen kişilerde düşünülmelidir (35). Ravine ve arkadaşları, yaş ve böbrek kist sayısına göre risk altındaki bireyler için ilk kriterleri belirlemişlerdir; fakat bu kriterlerin PKD2 mutasyonuna sahip hastalarda, özellikle 30 yaşın altındaki kişilerde uygulanabilirliği daha düşüktür çünkü bu mutasyona sahip hastalarda hastalık başlangıç yaşı daha geçtir (tanısal duyarlılık yaklaşık %67'dir) (36, 37).

Bu durum, ailesinde hastalık öyküsü bulunmayan hastalar için de geçerlidir. Bu nedenle, tip 2 ODPBH şüphesi olan vakalarda Demetriou ve ekibi tarafından geliştirilen daha doğru kriterler önerilmiştir (38). Pei ve arkadaşları, pozitif aile öyküsü olan hastalarda %93'e varan tanısal duyarlılığa ulaşmak için hastalığın her iki tipinin ultrasonografik olarak tanımlanması için toplu bir sınıflandırma önermiştir(39). Bu yazarlara göre, 40 yaşın üzerindeki bireylerde 2 veya daha az sayıda kist saptanması ODPBH'yi dışlar. Buna ek olarak, 30 yaşın üzerindeki ODPBH hastalarının %85'inde hepatik kistler tespit edilmiştir ve bu da muhtemelen aile öyküsü negatif olan hastalarda ODPBH tanısı için önemli bir ipucu sağlamaktadır. Şu anda, aile öyküsü pozitif olan hastalarda Pei'nin 2009 kriterleri kullanılmaktadır.

Buna göre, 15-39 yaş aralığında risk altındaki bireylerde tek veya iki taraflı en az üç kistin varlığı, 40-59 yaş aralığında risk altındaki bireylerde her bir böbrekte en az iki kistin varlığı, 60 yaş ve üzerindeki bireylerde ise her bir böbrekte en az dört kistin varlığı kesin tanı için yeterlidir (40). Bunun nedeni, yaşla birlikte basit böbrek kistlerinin gelişme sıklığının artmasıdır.

Hastalığın 14 yaşın altındaki bireylerde ultrason ile tespiti veya dışlanması güvenilir değildir. Beş yaşın altındaki çocuklarda ODPBH tanılarının yaklaşık %38'i yanlış negatif, %25'i ise yanlış pozitif olarak sonuçlanmıştır (41). Bu nedenle, ailesinde pozitif ODPBH öyküsü olan bireylere, ancak 20-30 yaşına geldikten sonra ultrason taraması yaptırmaları önerilmektedir. Bu yaş aralığında tanı nispeten güvenilir olduğundan, potansiyel komplikasyonların uygun şekilde önlenmesi veya etkili tedavisi mümkün hale gelmektedir. Preemptomatik hastalarda tarama için genellikle görüntüleme yöntemi olarak renal ultrason kullanılır. Hem nefrotoksik ajan maruziyeti olmaması, radyasyon içermemesi hem de ucuz olması nedeniyle ilk basamakta tercih edilse de daha genç yaşlardaki hastalarda ve milimetrik boyuttaki kistlerde duyarlılığı azalmaktadır (42). Bu aşamada T2 ağırlıklı

manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi görüntülemeleri devreye girmektedir (43). Bu yöntemler milimetrik kistleri tespit edebilirler, duyarlılıkları daha yüksektir fakat tomografi hem radyasyon hem radyokontrat maruziyetine neden olur, kontrast maddeye karşı alerjik reaksiyon geliştirme riski ve özellikle renal hasarı olan hastalarda nefrotoksisite geliştirme riski barındırırken manyetik rezonans görüntülemenin renal toksisitesi minimal olsa da nefrojenik sistemik fibrozis gibi yaygın olmayan bir yan etkisi bulunmaktadır (44).

ODPBH'nin kesin tanısı moleküler genetik çalışmalar ile konulabilir, fakat bu yöntemin maliyeti yüksek olduğu ve herkes tarafından erişilebilir olmadığı için rutin tanı yöntemleri arasına dahil edilmesi zordur (45). Görüntüleme yoluyla elde edilen sonuçlar net değilse veya atipik durumlar söz konusu ise (erken yaşta ve ağır seyreden polikistik hastalık, böbreklerde ciddi ölçüde bir büyüme olmadan böbrek yetmezliği görülmesi, ailede ODPBH geçmişi bulunmaması gibi), genetik testler uygulanabilir. Ayrıca, canlı böbrek vericilerinde ODPBH'nin kesin olarak dışlanması amacıyla da bu testler tercih edilir (46). En yaygın kullanılan teknik, PKD-1 ve PKD-2 genlerinin Sanger sekanslama yöntemi ile analiz edilmesidir (20). Hastalık öyküsü bulunmayan kişilerde ODPBH tanımı için standartlaşmış görüntüleme kriterleri mevcut değildir (47). Eğer bir bireyde her böbrekte MR görüntülemesinde on veya daha fazla kist (en az 5 mm) mevcut ise, böbreklerin genişlemiş olması veya karaciğerde kist bulunması durumunda ve başka bir kistik hastalığın tipik özellikleri görülmemişse, bu kişilere ODPBH tanısı konulabilir (48). Şüphe uyandıran görüntüleme sonuçları olan hastalar veya kesin teşhis gerektiren durumlar (örneğin, organ nakli donörü olarak değerlendirme veya gebelik öncesi planlama) için genetik test yapılması önerilir (34).

2.1.6. Klinik

Neredeyse tüm PKD1 veya PKD2 mutasyonu taşıyan bireylerde, zamanla ultrasonografik çalışmalarla tespit edilebilecek böbrek kistleri gelişir. Hastalık, intrauterin dönemden itibaren mevcut olmasına karşın, çoğu hasta belirti göstermez ve genellikle üçüncü veya dördüncü on yıllarda semptomlarını göstermeye başlar (49). Yaş ilerledikçe, belirtiler ve bulguların görülme sıklığı artar. Bu kişilerde böbrek fonksiyonlarında bozulma veya hipertansiyon gibi klinik belirtiler ortaya çıkış yaşı değişkendir. Daha önce de belirtildiği gibi, PKD1 mutasyonu taşıyan hastalar, PKD2 mutasyonlu bireylere kıyasla daha genç yaşlarda belirtiler gösterebilirler (35). PKD1 mutasyonu olan hastalar, genellikle PKD2 taşıyanlara göre daha büyük böbreklere ve daha fazla kiste sahip olurlar (50). Bir araştırmada, son evre böbrek hastalığına ulaşan hastaların medyan yaşı, PKD1 için 54 iken

PKD2 için 74 olarak bulunmuştur (51). Ancak, her iki mutasyonda da erken yaşta başlayan vakalar tanımlanmıştır. ODPBH'li hastalar, hipertansiyon, hematüri, proteinüri veya böbrek fonksiyon bozukluğu, idrar yolu enfeksiyonuna bağlı yan ağrısı gibi semptomlarla başvurabilirler (52). Hematüri, tıkanma yaratan taşlar veya yan ağrısı, bu hastaların en sık rapor ettiği semptomlardandır. Böbrek kistlerinin yanı sıra diğer organlarda da tutulumlar ve kistler görülebildiğinden karaciğer kistleri, serebral anevrizmalar, kardiyak kapak defektleri, barsak divertikülleri, batında herniler görülebilmektedir (53).

2.1.6.1. Ağrı

Böbrek hacminin artmasına neden olan böbrek kistlerinin kapsülü girmesi nedeniyle, genellikle yan ağrısı şeklinde görülür ve hastaların en sık başvuru nedenidir. ODPBH hastalarında ağrının, böbrek kanaması, taş, idrar yolu enfeksiyonları, kist rüptürü gibi çeşitli faktörlerden de kaynaklanabileceği unutulmamalıdır (54). Ağrının görülme sıklığı %60 olup bunun ortalama %32.5'i kronik ve künt bir ağrıdır (55).

2.1.6.2. Hipertansiyon

Kist sayısı ve boyutu arttıkça daha sık rastlanmaktadır (56). Ortalama görülme yaşı 30'dur (57). ODPBH sahip hipertansif hastalarda, esansiyel hipertansiyon tanılı hastalara kıyasla renin anjiotensin aldosteron sistemi (RAAS) aktivitesinde bir artış dikkati çekmektedir (58). Büyüyen kistler böbrek içinde damarlara bası yaparak focal bir iskemiye neden olup bunun sonucunda RAAS'ın tetiklendiği düşünülmektedir (59, 60).

2.1.6.3. Hematüri

ODPBH'li hastaların böbreklerinde var olan çok sayıdaki kistlerin spontan ya da travma sonrası rüptürü, kist enfeksiyonu veya kistlerin lokal vasküler bası sonrası vasküler mimarinin hasarlanması sonucu hematüri gelişebilir (61). Ayrıca hastalarda böbrek taşı oluşumu sıklığı da arttığı için bu taşlar idrar akışını engelleyebilir ve kanamaya neden olabilirler (62). İdrarda kan varlığı, yalnızca idrar testleriyle tespit edilebilen mikroskobik seviyelerden, kanın çıplak gözle görülebildiği makroskopik hematüriye kadar değişebilir. Bazen kistin rüptürü sonucu retroperitoneal kanama da görülebilir (63).

2.1.6.4. Nefrolitiazis

ODPBH'de nefrolitiazisin patogenezi hem genetik hem de çevresel faktörleri içeren çok yönlü bir süreçtir. Nefrolitiazis riski yüksektir ve hastaların %8 ila %36' kadarında böbrek veya üreter taşı görülür (64). Hastalarda böbrek taşları genellikle ürik asit taşı, kalsiyum oksalat veya her ikisinin bileşeninden oluşmaktadır (65). Kistler tübüler

dilatasyona ve böbrek yetmezliğine katkıda bulunarak taş oluşumuna elverişli bir ortam yaratır (66). Kist oluşumuna neden olan genetik mutasyonlar aynı zamanda silyer foksiyonu bozduklarından dolayı idrar bileşiminde değişiklikler meydana getirirler, mesela idrar pH'nın düşüklüğü ürik asit çökmesini kolaylaştırır (67, 68).

2.1.6.5. Proteinüri

ODPBH'deki yapısal değişiklikler ve anormal hücre çoğalması normal böbrek işlevini bozarak hastalığın yaygın bir belirtisi olan proteinüri gelişimine yol açabilir (69). Proteinüri, sıklıkla günlük 1 gramın altında seyrederek ve büyük böbrek hacimli bireylerde daha fazla görülme eğilimindedir (70).

2.1.6.6. Ekstrarenal bulgular

ODPBH sadece renal belirtilerle karakterize olmayıp aynı zamanda ekstrarenal belirtiler de gösterir. Hastalığının en yaygın böbrek dışı belirtisi karaciğer kistlerinin gelişmesidir (5). Bu durum birçok çalışmada devamlı olarak vurgulanmakta ve ODPBH'nin öncelikle böbrekleri etkilemesine rağmen, sistemik tabiatı gereği önemli böbrek dışı belirtilere yol açtığını ve en yaygın olanının da karaciğer kistleri olduğunu göstermektedir. ODPBH hastalarında karaciğer kistleri genellikle tesadüfi bulgulardır ve önemli boyutlara ulaşma potansiyellerine rağmen karaciğer fonksiyonu tipik olarak korunur (71). Kardiyovasküler anormallikler, özellikle kapak defektleri, aort kökü dilatasyonu ve sol ventrikül hipertrofisi de yaygındır, bu belirtiler kritik olmakla birlikte prevalans açısından karaciğer kistlerini geçmez (72). Diğer önemli böbrek dışı belirtiler arasında, ODPBH hastalarında genel popülasyona kıyasla daha yüksek prevalansa sahip intrakraniyal anevrizmalar ve aort anevrizmaları yer almaktadır (73). Ayrıca, ODPBH divertiküler hastalık, abdominal herniler ve hatta bronşektazi gibi komplikasyonlara yol açarak hastalığın geniş kapsamlı sistemik etkilerini daha iyi göstermektedir (74, 75).

2.1.7. Tedavi

ODPBH tedavisi, farmakolojik müdahaleleri, yaşam tarzı değişikliklerini ve ileri aşamalarda cerrahi yönetimi entegre eden, renal ve ekstrarenal komplikasyonları önlemek amaçlı çok yönlü bir yaklaşımı kapsamaktadır (76). ODPBH'nin yönetiminde farmakolojik olmayan yöntemler önemli bir yere sahiptir ve bu yöntemler özellikle kan basıncının kontrolünü, kalori alımının düşürülmesini, kilo yönetimini, su tüketiminin artırılmasını, diyet düzenlemelerini (sodyum, protein ve fosforun kısıtlanması gibi) ve kafein tüketiminin azaltılması ile net asit yükünün düşürülmesine yönelik yaşam tarzı değişikliklerini içerir. Bu

tür müdahaleler, hastalığın ilerlemesini yavaşlatma ve yaşam kalitesini artırma amacıyla tek başına ya da ilaç tedavileriyle birlikte kullanılabilir (77). Hipertansiyon sıklıkla görülen ve tedavi edilebilen prognostik faktörlerden biridir ve patogenezi endotel disfonksiyonunu ve RAAS aktivasyonunu içeren karmaşık bir mekanizma üzerine kuruludur (56, 78). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) gibi ilaçlar, sol ventrikül hipertrofisi ve proteinüriyi azaltma kapasiteleri, renal kan akımını artırmaları ve kabul edilebilir yan etki profilleri nedeniyle genellikle ilk tercih edilen tedaviler arasında yer alır (56).

Kidney Diseases Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzu, ODPBH için spesifik olmamakla birlikte, genel olarak hedef kan basıncı değerlerini <140/90 mmHg olarak belirlemekte; proteinüri olan hastalar için ise bu hedefi daha düşük olan <130/80 mmHg olarak önermektedir. Öte yandan, HALT-PKD çalışması, erken evre ODPBH hastalarında daha sıkı kan basıncı kontrolünün (sistolik 95-110 mmHg ve diyastolik 60-75 mmHg) önemini vurgulamaktadır (79). Ayrıca farmakolojik tedavinin temel taşı, hızlı progresyon riski taşıyan hastalarda hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak için özellikle ODPBH'nin patofizyolojisini hedef alan FDA onaylı tek ilaç olan Tolvaptan'dır. Tolvaptan, vazopressin 2 reseptörünü antagonize ederek çalışır, böylece kist büyümesini yavaşlatır, ancak kullanımı yan etkiler ve maliyetle sınırlıdır (80-84). Hastalığın evrelemesi ve böylece hem tolvaptan kararını verebilmek amacıyla hastalar boya göre ayarlanmış toplam böbrek hacmini (htTKV) ve yaşı kullanan Mayo Görüntüleme Sınıflandırmasına göre 5 kategori olarak sınıflandırılır. Bu sınıflandırma sistemi, hastaları 1A'dan 1E'ye kadar kategorilere ayırır; 1A en düşük riski ve 1E son dönem böbrek hastalığına hızlı ilerleme açısından en yüksek riski temsil eder (85, 86) Tolvaptan tedavisi, Mayo sınıflamasına göre 1C, 1D veya 1E kategorisinde bulunan, 55 yaşından küçük ve hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (hGFH) 65 ml/dak/1.73m²'den düşük olan hastalara uygulanabilir (87). Ayrıca, bu tedavi, yıllık hGFH kaybı 5 ml/dak/1.73m²'den az olan veya beş yıllık süreçte ortalama 2.5 ml/dak/1.73m² kayıp gösteren, ultrasonografi ile böbrek boyutları 16.5 cm'den büyük olan 45 yaş altı hastalara da önerilmektedir (88, 89). Lixivaptan ve somatostatin analogları gibi diğer vazopressin 2 reseptör antagonistlerinin yanı sıra farklı sinyal yollarını ve kistik hücrelerdeki metabolik yeniden programlamayı hedefleyen yeni farmakoterapiler de dahil olmak üzere alternatif tedaviler üzerine araştırmalar devam etmektedir (84, 90). İlerlemiş hastalığı veya komplikasyonları olan hastalar için nefrektomi, diyaliz için fistül ve renal transplantasyon gibi cerrahi müdahaleler gereklidir. Bu prosedürler ODPBH'nin komplikasyonlarını yönetmeyi ve böbrek fonksiyonunu mümkün olduğunca korumayı amaçlamaktadır (91). ODPBH'nin yönetimi, patogenezi anlamaya ve yeni tedaviler

geliştirmeye yönelik devam eden araştırmalarla gelişmektedir. Tedavi yaklaşımı, hastalığın heterojenliği ve her bir hastanın progresyon riski, komorbiditeleri ve tedaviye yanıtı göz önünde bulundurularak hasta merkezli ve kişiselleştirilmiş olmalıdır (92).

2.2. SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMATUVAR İNDEKS

2.2.1. Tanım

SII, vücuttaki sistemik inflamasyon ve immün yanıt durumunun kapsamlı bir değerlendirmesini sağlamak için trombosit, nötrofil ve lenfosit sayılarını değerlendiren yeni bir biyobelirteçtir. Trombosit ve nötrofil sayılarının çarpımının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır.(93)

$$\frac{\text{Trombosit sayısı} \times \text{Nötrofil sayısı}}{\text{Lenfosit sayısı}}$$

2014 yılında Hu ve arkadaşları tarafından, hepatoselüler karsinomlu hastaların rezeksiyon sonrası prognozunu ön görmek üzere geliştirilmiştir (94). Daha önce kullanılan nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit/lenfosit oranı (PLO) ve C-reaktif protein/albumin oranı gibi diğer inflamatuvar belirteçlerle karşılaştırıldığında, bağışıklık yanıtı hakkında daha net bilgiler sağladığı gözlemlenmiştir (95). Bu indeks, çeşitli tıbbi durumlarda klinik sonuçların önemli bir belirleyicisi olarak ortaya çıkmış ve hastalık şiddeti, prognoz ve potansiyel tedavi yanıtlarının değerlendirilmesindeki faydasını göstermiştir. Koroner arter hastalıklarında, özellikle ST-segment elevasyonlu miyokard enfarktüsünde SII, artmış rezidüel SYNTAX skoru gibi olumsuz klinik sonuçların bağımsız bir belirleyicisi olarak tanımlanmış ve koroner arter hastalıklarının ciddiyetinin değerlendirilmesindeki önemini göstermiştir (96). Benzer şekilde, aort darlığı olan hastalarda, yüksek SII seviyeleri, kardiyovasküler koşullarda prognostik özelliğinin altını çizerek, artmış kısa ve uzun dönemde tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkilendirilmiştir (97). SII, sepsisli kritik hastalarda önemli bir prognostik biyobelirteç olarak tanımlanmıştır ve bu hasta popülasyonunda mortalite riskini öngörmeye potansiyel faydasını göstermektedir. Jiang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, SII seviyeleri ile mortalite riski arasında J şeklinde bir ilişki bulunmuş hem düşük hem de yüksek SII seviyeleri artmış kısa vadeli mortalite ile ilişkilendirilmiş, bu da sepsis hastalarında en düşük mortalite riski ile korelasyon gösteren optimal bir SII seviyesinin mevcut olduğunu düşündürmüştür (98).

Araştırmalar daha yüksek bir SII'nin farklı malignite türlerinde daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir.

Örneğin, yüksek SII seviyeleri, bir dizi kanserde kötü sağkalım, kansere spesifik sağkalım, nükse kadar geçen süre ve düşük progresyonsuz sağkalım ile ilişkilendirilmiş ve değerli bir prognostik biyobelirteç olarak kullanılabileceğinin altını çizmiştir. Küçük hücreli akciğer kanserinde, tedavi öncesi hesaplanan SII, etoposid ve platin bazlı kemoterapi uygulanan hastalar için güçlü bir prognostik gösterge olarak tanımlanmıştır ve yüksek SII seviyeleri, ileri tümör evreleri ve daha kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (99). Dahası, SII'nin prognostik değeri solid tümörlerin ötesinde genel olarak sağlıklı bireylerde kanser gelişme riskine kadar uzanmaktadır. Rotterdam kohortunda yapılan bir çalışmada, daha yüksek bir bazal SII'nin solid kanser geliştirme riskinde %30'luk bir artışla ilişkili olduğu bulunmuş ve SII'nin kanser gelişimi için güçlü ve bağımsız bir risk göstergesi olarak rolü vurgulanmıştır (100). alışmalar, daha yüksek SII değerlerinin daha yüksek Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) insidansı ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (101). Bu durum, SII'nin özellikle ODPBH gibi kronik enflamasyonun rol oynadığı durumlarda böbrek sağlığının bozulmasının erken bir göstergesi olarak hizmet edebileceğini düşündürmektedir. Bu ilişki, özellikle ODPBH hastalarında KBH'nin ilerlemesinin sıklıkla sistemik enflamasyonla ilişkili olması nedeniyle önemlidir. Bu nedenle, SII'nin izlenmesi, ODPBH hastalarında böbrek hastalığının ilerlemesinin öngörülmesine ve yönetilmesine potansiyel olarak yardımcı olabilir, bu bulguları doğrulamak amacıyla çalışmamızı tasarladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI

Retrospektif, gözlemsel klinik çalışmaya Ocak 2021 ile Ocak 2024 tarihleri arasında Prof. Dr. Süleyman Yalçın Göztepe Şehir Hastanesi nefroloji polikliniklerine başvuran ve polikliniğimizde ODPBH tanısı ile takip edilen 18 yaş ve üzeri hastalar alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (tarih: 09.05.2024 – karar no: 498).

Çalışmaya Alınma Kriterleri: 18 yaşından büyük olan daha önce ODPBH tanısı olan hastalar.

Çalışmanın Dışlanma Kriterleri: Çalışmaya katılmak için rıza göstermeyen hastalar, böbreklerin dört boyutlu ölçülerin elde edilmesi için gerekli olan BT veya MR görüntüleri mevcut olmayanlar, medikal kayıtlarına ulaşamayan hastalar ve aktif otoimmün, oto-inflamatuvar veya malignitesi olan hastalar.

Bu çalışmaya nefroloji polikliniğimizde ODPBH tanısı ile takip edilen dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan 18 yaş ve üzeri hastalar alındı. Ocak 2021 ile Ocak 2024 tarihleri arasında takipleri yapılan hastaların tüm bilgileri hastanemizin otomasyon sisteminden taranarak elde edildi. Bu hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), aile öyküsü, komorbid durumları (hipertansiyon, nefrolitiazis, hepatik kist, pankreas kisti), antropometrik ölçüleri (boy, kilo), vital değerleri (kan basıncı), tanı yaşı, hastalık süresi, sigara alışkanlığı, kullandıkları tedaviler ve dosyalarındaki mevcut laboratuvar verileri (açlık kan şekeri, insülin, HOMA-IR, hemoglobin A1c (HbA1c), LDL kolesterol, HDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid, BUN, kreatinin, ürik asit, spot idrar protein/kreatinin oranı, AST, ALT, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, albümin, CRP, ferritin, hemoglobin, hematokrit, nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit) kaydedildi. Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) denklemi kullanılarak tahmini glomerüler filtrasyon hızı (tGFH) hesaplandı. Ek olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçlarındaki böbrek boyutları veri dosyasına kaydedildi. Hastaların MRG ile tespit edilen böbrek boyutları

bilgisayar ortamında hesaplayıcılara yüklenerek toplam böbrek hacimleri (TBH), boya göre ayarlanmış toplam böbrek hacimleri (bTBH) ve Mayo sınıflaması (1A- 1B, 1C, 1D ve 1E) elde edildi.

MR çekimlerinin yapıldığı tarihte alınan tam kan sayımı parametrelerindeki mutlak lenfosit (L), mutlak nötrofil (N) ve trombosit sayıları (P) kullanılarak $[(P \times N)/L]$ formülü ile sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) hesaplandı. Nötrofil lenfosit oranı (NLO); periferik kandaki mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplandı. Trombosit-lenfosit oranı (TLO); periferik kandaki trombosit sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edildi. C-reaktif protein (CRP) sayısının albümine bölünmesi ile CRP/Albümin oranı hesaplandı.

3.2. TANIMLAMALAR

Aile öyküsü: Birinci derece yakınlarından en az bir kişide hastalık varlığı olarak kabul edildi.

Sigara Kullanımı: Hasta dosyalarından aktif sigara kullanıyor musunuz sorusunu evet olarak cevaplamış hastalar alındı.

Hipertansiyon: 2019 Türk Hipertansiyon Uzlaş Raporu baz alınarak sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olması ve/veya en az bir anti-hipertansif ilaç kullanıyor olması hipertansiyon varlığı olarak kabul edilmiştir (102).

Nefrolitiazis: Görüntülemelerde nefrolitiazisi olması veya taş düşürme öyküsü olması.

Hepatik Kist, Pankreatik Kist: Radyolojik görüntülemelerde hepatik kist ve/veya pankreas kistin varlığının gösterilmiş olması.

MAYO Sınıflaması: Her bir hasta için sadece araştırma amaçlı kullanıma açık olan ‘<https://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754>’ internet sitesinden hesaplandı. 1A ve 1B düşük riskli, 1C, 1D ve 1E yüksek riskli grup olarak sınıflandırıldı (85).

Tolvaptan kullanımı: Hastaların reçeteleri ve/veya raporları incelenerek ilaç kullanıyor olduğu dökümente edilmiş olması.

3.3. ÖLÇÜMLER

Antropometrik Ölçümler: Kan basıncı, boy, vücut ağırlığı hasta dosyalarından elde edildi. Beden kütle indeksi (BKI), hastanın vücut ağırlığının metre cinsinden boyunun karesine bölünmesiyle (kg/m^2) elde edildi.

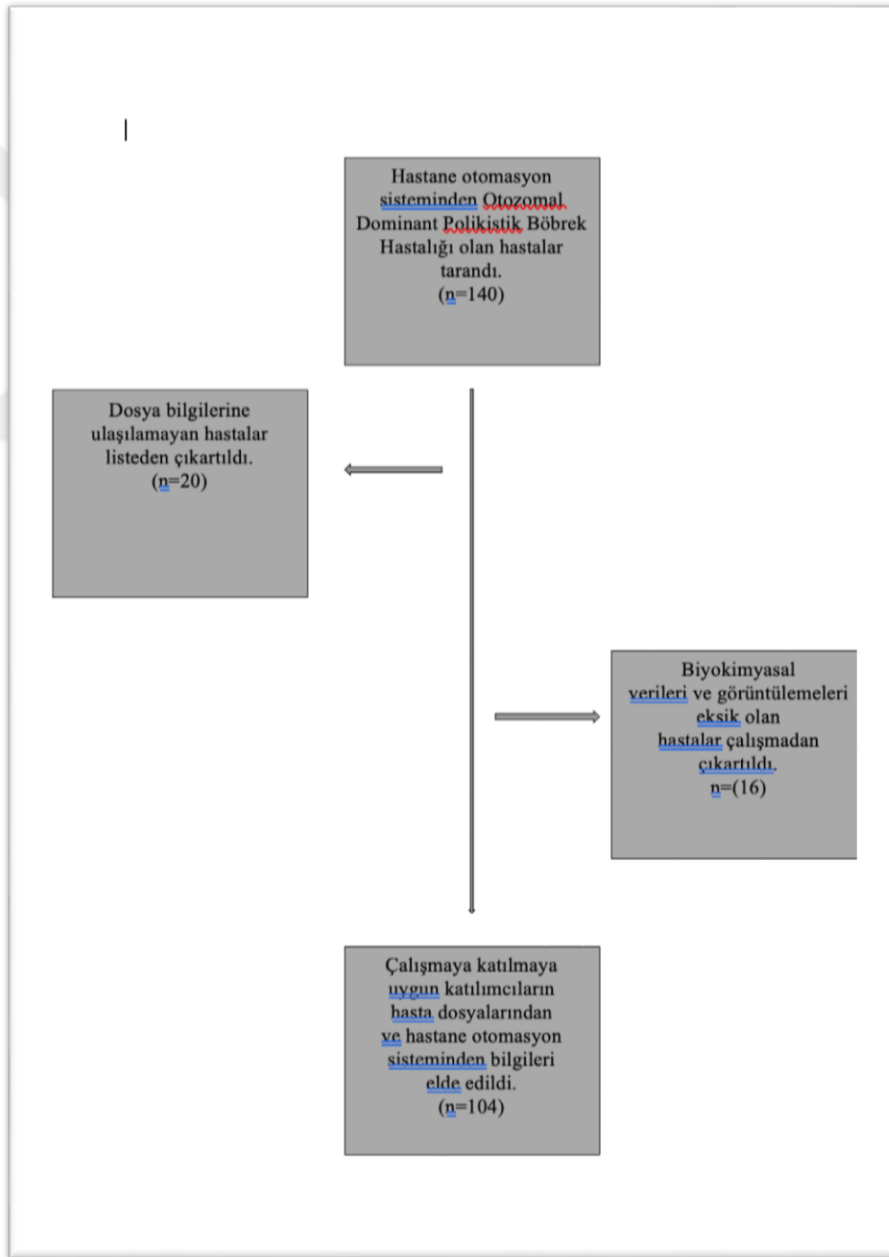
Biyokimyasal Ölçümler: Açlık glukozu, heksokinaz metodu ile ölçüldü. İnsülin seviyeleri sandwich immunassay yöntemi kullanılarak belirlendi. HbA1c, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile analiz edildi. Kreatinin, kolorimetrik Jaffe metodu ile ölçüldü. AST ve ALT düzeyleri, nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) absorbansı kullanılarak kolorimetrik yöntemle tespit edildi. Albumin, mavi-yeşil bromkromozol (BCG) metodu ile kolorimetrik olarak ölçüldü. Total kolesterol ve HDL-K ve LDL-K düzeyleri, enzimatik ve kolorimetrik yöntemler kullanılarak belirlendi. Trigliserid seviyeleri sandwich immunassay yöntemi ile ölçüldü. C-reaktif protein (CRP) türbidimetrik yöntem ile analiz edildi. Beyaz kan hücreleri (WBC) üç boyutlu lazer ve patentli floresan analiz kombinasyonu (3D SF cube metodu) ile değerlendirildi. Hemoglobin (HGB), kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Trombosit (PLT) sayımı ise sheath fluid empedans yöntemi kullanılarak Mindray BC-6800 cihazı ile yapıldı. İnsülin direnci, HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) modeli kullanılarak, insülin ve glukoz değerleri 405'e bölünerek hesaplandı (103). HOMA-IR değeri ≥ 2.5 olan bireyler insülin direncine sahip olarak değerlendirildi.

34. İSTATİSTİK

Veriler, SPSS 25.0 sürümü kullanılarak değerlendirildi. Değişkenler, frekans, ortalama değer, standart sapma, ortanca değer ve minimum-maksimum değerler kullanılarak tanımlandı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildikten sonra; normal dağılıma uyan sürekli değişkenler Student-T testi, normal dağılıma uymayan değişkenler ise Mann-Whitney-U testi kullanılarak analiz edildi. Farklı değişkenlerin birbirleriyle olan ilişkileri Spearman korelasyon testi kullanılarak değerlendirildi. r değeri 0.00-0.19 arasında çok zayıf, 0.20-0.39 arasında zayıf, 0.40-0.59 arasında orta, 0.60-0.79 arasında güçlü ve 0.80-1.0 arasında çok güçlü bir ilişki olarak yorumlandı(104). Kategorik değişkenler ki-kare testi ile değerlendirildi. tTBH değerleri, ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrileri kullanılarak değerlendirildi. ROC eğrileri altında kalan alanlar, tGFH 30 ml/dk/1,73m^2 ve GFR 60 ml/dk/1,73m^2 sınırlarından iki grup için analiz edildi. Optimal kesim noktaları Youden indeksi ile belirlendi. P değeri 0,05'in altında olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastane otomasyon sisteminden ODPBH hastalığı olan 140 hasta incelendi, dosya bilgilerine ulaşamayan 20 hasta ve biyokimyasal veri ve görüntülemeleri eksik olan 16 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya uygun 104 hastanın verileri analiz edilmek üzere derlendi. (Şekil 4.1.)



Şekil 4.1. Hasta Akış Şeması.

Bu çalışmada %49'u (n=51) kadın ve %51'i (n=53) erkek olan toplam 104 hasta incelendi. Hastaların yaş ortalaması $43,9 \pm 11,0$ yıl olarak hesaplandı. Hastaların tanı aldıkları yaş ortalaması $29,2 \pm 11,8$ yıldır. Boy ortalaması $1,71 \pm 0,09$ metre, kilo ortalaması ise $77,3 \pm 15,5$ kilogramdır. Beden Kitle İndeksi (BKİ) kategorik olarak değerlendirildiğinde hastaların %39,2'si (n=40) 18,0-24,9 aralığında, %45,1'i (n=46) 25,0-29,9 aralığında ve %15,7'si (n=16) 30,0 ve üzeri idi. Aile öyküsü bulunmayan hastaların oranı %15,4 (n=16) idi. Sigara kullanımı ise hastaların %29,4'ünde (n=30) mevcuttu. Hastaların %82,5'inde (n=85) hipertansiyon bulunmaktaydı. KBH evrelerine göre dağılım şu şekildeydi: %35,6 (n=37) G1, %30,8 (n=32) G2, %25,0 (n=26) G3 ve %8,7 (n=9) G4 evresindeydi. Mayo sınıflamasına göre hastaların %5,8'i (n=6) 1A, %24,0'ı (n=25) 1B, %36,5'i (n=38) 1C, %21,2'si (n=22) 1D ve %12,5'i (n=13) 1E grubundaydı. Nefrolitiazis varlığı hastaların %39,6'sında (n=40) mevcutken, hepatik kist varlığı %89,3 (n=92), pankreas kisti %7,8'inde (n=8) bulunmaktaydı. Hastaların %29,7'si (n=30) tolvaftan kullanılmaktaydı (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Çalışmaya Alınan ODPBH Hastalarının Demografik Ve Klinik Özellikleri.

		n	%
Cinsiyet	Kadın	51	49,0
	Erkek	53	51,0
Yaş (yıl)	Ort±SD	43,9±11,0	
Tam Yaşı (yıl)	Ort±SD	29,2±11,8	
Boy (m)	Ort±SD	1,71±0,09	
Kilo (kg)	Ort±SD	77,3±15,5	
VKİ (kg/m²)	18-24.9	40	39,2
	25-29.9	46	45,1
	≥30	16	15,7
Aile Öyküsü	Var	88	84,6
	Yok	16	15,4
Sigara Kullanımı	Var	30	29,4
	Yok	72	70,6
Hipertansiyon	Var	85	82,5
	Yok	18	17,5
KBH Evresi	G1	37	35,6
	G2	32	30,8
	G3	26	25,0
	G4	9	8,7
Mayo sınıflaması	1A	6	5,8
	1B	25	24,0
	1C	38	36,5
	1D	22	21,2
	1E	13	12,5
Nefrolitiazis	Var	40	39,6
	Yok	61	60,4
Hepatik Kist	Var	92	89,3
	Yok	11	10,7
Pankreas Kisti	Var	8	7,8
	Yok	95	92,2
Tolvaptan Kullanımı	Var	30	29,7
	Yok	71	70,3

VKİ; Vücut Kitle İndeksi, **KBH;** Kronik Böbrek Hastalığı.

Çalışmada incelenen ODPBH hastalarının biyokimyasal ve böbrek hacim özellikleri Tablo 4.2.'de özetlenmiştir. Hastaların BUN ortalaması $19,3 \pm 8,9$ mg/dL olup, medyan değeri 16,3 mg/dL, kreatinin ortalaması $1,2 \pm 0,6$ mg/dL, medyan değeri 1,04 mg/dL, tGFH ortalaması $76,25 \pm 30,42$ ml/dk/1,73m², medyan değeri 78,97 ml/dk/1,73m², ürik asit ortalaması $5,48 \pm 1,68$ mg/dL, medyan değeri ise 5,45 mg/dL, idrar protein/kreatinin oranı (iPKO) ortalaması $0,16 \pm 0,15$ mg/g kreatinin, medyan değeri 0,09 mg/g kreatinin, serum albümin ortalaması $4,46 \pm 0,3$ gr/L, medyan değeri 4,5 gr/L, CRP ortalaması $2,64 \pm 4,66$ mg/L, medyan değeri 1,4 mg/L, ferritin ortalaması $108,44 \pm 94,81$ ng/L, medyan değeri 75,0 ng/L, hemoglobin ortalaması $13,75 \pm 1,58$ g/dL, medyan değeri 13,7 g/dL, hematokrit ortalaması $40,66 \pm 4,30\%$, medyan değeri 41,0%, nötrofil ortalaması $4,17 \pm 1,38$ 10³/μL, medyan değeri 4,11 10³/μL, lenfosit ortalaması $2,08 \pm 0,51$ 10³/μL, medyan değeri 2,0 10³/μL, monosit ortalaması $0,44 \pm 0,2$ 10³/μL, medyan değeri 0,40 10³/μL, PLT ortalaması $260,54 \pm 69,33$ 10³/μL, medyan değeri 260,5 10³/μL olarak hesaplanmıştır. Boya göre ayarlanmış total böbrek hacmi (bTBH) ortalaması $972,29 \pm 757,6$ mL/m, medyan değeri 694,05 mL/m olarak tespit edilmiştir. SII ortalaması $550,39 \pm 272,61$, medyan değeri 485,42 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.2. Çalışmadaki ODPBH Hastalarının Biyokimyasal Ve Böbrek Hacim Özelliklerinin Değerlendirilmesi.

Parametre	Ort±SD	Medyan	(Min-Maks)
BUN (mg/dL)	19,3±8,9	16,3	7,4-52,8
Kreatinin (mg/dL)	1,2±0,6	1,04	0,46-4,07
t-GFH (ml/dk/1.73m ²)	76,25±30,42	78,97	19,9-131,49
Ürik asit (mg/dL)	5,48±1,68	5,45	2,2-9,6
iPKO (g/g)	0,16±0,15	0,09	0,0-0,75
Albümin (gr/L)	4,46±0,3	4,5	3,3-5,3
CRP (mg/L)	2,64±4,66	1,4	0,14-39,33
Ferritin (ng/L)	108,44±94,81	75,0	4,0-601,0
Hemoglobin (g/dL)	13,75±1,58	13,7	10,5-16,9
Hematokrit (%)	40,66±4,30	41,0	31,0-52,0
Nötrofil (10 ³ /ul)	4,17±1,38	4,11	2,16-9,9
Lenfosit (10 ³ /ul)	2,08±0,51	2,0	1,08-3,3
Monosit (10 ³ /ul)	0,44±0,2	0,40	0,19-1,13
PLT (10 ³ /ul)	260,54±69,33	260,5	134,0-487,0
bTBH (mL/m)	972,29±757,6	694,05	125,2-3619,0
SII	550,39±272,61	485,42	145,28-1623,6

BUN; Kan Üre Azotu ,**tGFH;** Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı, **CRP;** C-Reaktif Protein, **PLT;** Trombosit Sayısı, **bTBH;** Boya Göre Ayarlanmış Total Böbrek Hacmi, **SII;** Sistemik İnflamasyon İndeksi.

Mayo sınıflamasına göre düşük ve yüksek riskli gruplar arasında çeşitli demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 4.3.'te belirtilmiştir. Düşük riskli olan grupta kadın cinsiyet sıklığının [%64,5'e (n=20) karşılık; %42,5 (n=31), p=0,04] yüksek riskli gruba göre daha fazla, hipertansiyon sıklığının [%53,3'e (n=16) karşılık; %94,5 (n=69), p<0,001] ise daha düşük olduğu istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Mayo Sınıflamasına Göre Düşük Ve Yüksek Riskli Gruplar Arasındaki Demografik Ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması.

Özellik		Mayo Sınıflaması		
		Düşük Risk	Yüksek Risk	P Değeri
Hasta Yaşı		45,2±14,8(19,0-80,0)	43,4±9(24,0-75,0)	0,457
Tanı Yaşı		31,1±14,66	28,4±10,4	0,293
Cinsiyet (n, %)	Kadın	20 (64,5)	31 (42,5)	0,04
	Erkek	11 (35,5)	42 (57,5)	
Aile Öyküsü (n, %)	Var	26 (83,9)	62 (84,9)	0,891
	Yok	5 (16,1)	11 (15,1)	
Sigara Kullanımı (n, %)	Var	6 (20,0)	24 (33,3)	0,178
	Yok	24 (80,0)	48 (66,7)	
Nefrolitiazis (n, %)	Var	11 (35,5)	29 (41,4)	0,573
	Yok	20 (64,5)	41 (58,6)	
Hepatik Kist (n, %)	Var	25 (80,6)	67 (93,1)	0,061
	Yok	6 (19,4)	5 (6,9)	
Pankreas Kisti (n, %)	Var	2 (6,5)	6 (8,3)	0,743
	Yok	29 (93,5)	66 (91,7)	
KBH Evre (n, %)	G1	15 (48,4)	22 (30,1)	0,099
	G2	10 (32,3)	22 (30,1)	
	G3	3 (9,7)	23 (31,5)	
	G4	3 (9,7)	6 (8,2)	
Hipertansiyon (n, %)	Var	16 (53,3)	69 (94,5)	<0,001
	Yok	14 (46,7)	4 (5,5)	
VKİ (n, %)	18-24,9	16 (53,3)	24 (33,3)	0,157
	25-29,9	11 (36,7)	35 (48,6)	
	≥30,0	3 (10,0)	13 (18,1)	

KBH; Kronik Böbrek Hastalığı, **VKİ;** Vücut Kitle İndeksi

Mayo sınıflamasına göre düşük ve yüksek riskli grupların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 4.4. 'te belirtilmiştir. Mayo sınıflamasına göre düşük riskli grupta olanların HbA1c ortalamaları (%5,3±0,3'e karşılık %5,5±0,4, p=0,004) ve ALT ortalamaları (17,9±11 U/L'ye karşılık 20,1±15,0 U/L, p=0,039) yüksek riskli olanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ek olarak tGFH ortalamala değerleri düşük riskli grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (85,57±31,22 ml/dk/1,73m²'e karşılık; 73,3±29,4 ml/dk/1,73m², p= 0,041).

Tablo 4.4. Mayo Sınıflamasına Göre Düşük Ve Yüksek Riskli Grupların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması.

Özellik		Mayo Sınıflaması		
		Düşük Risk	Yüksek Risk	P Değeri
HOMA-IR	n	28	72	0,157
	Ort±SD	1,8±0,9	2,7±3,3	
HbA1c (%)	n	31	69	0,004
	Ort±SD	5,3±0,3	5,5±0,4	
BUN (mg/dL)	n	31	73	0,252
	Ort±SD	18,1±8,8	19,9±9,0	
iPKO (g/g)	n	31	71	0,103
	Ort±SD	0,11±0,08	0,18±0,2	
Albümin (gr/L)	n	31	72	0,142
	Ort±SD	45,0±0,3	44,0±0,3	
AST (U/L)	n	30	73	0,512
	Ort±SD	18,7±7,6	18,4±4,8	
ALT (U/L)	n	30	73	0,039
	Ort±SD	17,9±11,0	20,1±15,0	
CRP (mg/L)	n	31	71	0,226
	Ort±SD	2,6±3,9	2,7±4,9	
Ferritin (ng/L)	n	31	71	0,095
	Ort±SD	99,2±121,1	112,5±81,4	
Lenfosit (10 ³ /ul)	n	31	73	0,066
	Ort±SD	2,0±0,4	2,1±0,5	
Monosit (10 ³ /ul)	n	31	73	0,972
	Ort±SD	0,43±0,18	0,45±0,15	
Nötrofil (10 ³ /ul)	n	31	73	0,125
	Ort±SD	3,9±1,3	4,3±1,4	
Kreatinin (mg/dL)	n	31	31	0,05
	Ort±SD	1,1±0,7	1,3±0,6	
tGFH (ml/dk/1.73m ²)	n	31	73	0,041
	Ort±SD	85,57±31,22	73,3±29,39	
Ürik asit (mg/dL)	n	31	73	0,187
	Ort±SD	5,1±1,7	5,6±1,7	
Hemoglobin (g/dL)	n	31	73	0,73
	Ort±SD	13,67±1,57	13,78±1,6	
Hematokrit (10 ³ /ul)	n	31	73	0,803
	Ort±SD	40,5±4,61	40,73±4,2	
PLT (10 ³ /ul)	n	31	73	0,678
	Ort±SD	256,19±72,43	262,39±68,39	

iPKO; İdrar Protein Kreatinin Oranı, **AST;** Aspartat Aminotransferaz, **ALT;** Alanin Aminotransferaz, **CRP;** C-Reaktif Protein, **tGFH;** Tahmini Glomerüler Filtrasyon hızı, **PLT;** Trombosit Sayısı.

Mayo sınıflamasına göre düşük ve yüksek riskli grupların kan basıncı değerleri Tablo 4.5.'te belirtilmiştir. Düşük riskli hastaların sistolik kan basıncı ($132,24 \pm 13,85$ mmHg'ye karşılık $143,4 \pm 17,73$ mmHg, $p=0,003$), diastolik kan basıncı ($80,0 \pm 10,12$ mmHg'ye karşılık $89,19 \pm 10,25$ mmHg, $p=0,002$) ve ortalama arter basıncı ortalamaları ($97,41 \pm 9,92$ mmHg'ye karşılık $105,93 \pm 11,59$ mmHg, $p=0,001$) yüksek riskli olanlara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu görülmüştür.

Tablo 4.5. Mayo Sınıflamasına Göre Düşük Ve Yüksek Riskli Grupların Kan Basıncı Ortalamalarının Karşılaştırılması.

Özellik		Mayo Sınıflaması		
		Düşük Risk	Yüksek Risk	P Değeri
	n	29	72	
SKB (mmHg)	Ort±SD	132,24±13,85	143,4±17,73	0.003
	Medyan (Min-Maks)	132 (105-165)	144 (105-182)	
	n	29	72	
DKB (mmHg)	Ort±SD	80±10,12	89,19±10,25	0.002
	Medyan (Min-Maks)	82 (59-103)	86,5 (60-110)	
	n	29	72	
OAB (mmHg)	Ort±SD	97,41±9,92	105,93±11,59	0.001
	Medyan (Min-Maks)	95 (83-122)	105,8 (78-130)	
	n	29	72	

SKB; Sistolik Kan Basıncı, **DKB;** Diyastolik Kan Basıncı **OAB;** Ortalama Arter Basıncı

Tablo 4.6.'da Mayo sınıflamasına göre düşük ve yüksek riskli grupların bTBH ortalamalarının karşılaştırılmış olup düşük risk grubunda ($n=31$), bTBH ortalaması $415,8 \pm 234,2$ mL/m iken yüksek risk grubunda ($n=73$), bTBH ortalaması $1208,61 \pm 780,0$ mL/m olarak tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$).

Tablo 4.6. Mayo Sınıflamasına Göre Düşük Ve Yüksek Riskli Grupların bTBH Ortalamalarının Karşılaştırılması.

Özellik		Mayo Sınıflaması		
		Düşük Risk	Yüksek Risk	P Değeri
	n	31	73	
bTBH (mL/m)	Ort±SD	415,8±234,2	1208,61±780	<0.001
	Medyan	353,5	971,0	
	(Min-Maks)	(125,2±1136,20)	(370,2±3619,0)	

bTBH; Boya Göre Ayarlanmış Total Böbrek Hacmi

İnflamatuvar indekslerin tüm hasta grubu için kendi aralarında kıyası Tablo 4.7.'de verilmiştir. SII ile NLO ve TLO arasında yüksek derecede pozitif bir korelasyon ($r = 0,795$, $p < 0,001$, $r=0,698$, $p<0,001$) ve NLO ve TLO arasında orta derecede pozitif bir korelasyon ($r = 0,422$, $p < 0,001$) bulunmuştur.

Tablo 4.7. İnflamatuvar İndekslerin Tüm Hastalar İçin Kendi Aralarındaki İlişki.

Kategori	SII		NLO		TLO		CRP/Albümin	
	r	p	r	p	r	p	r	p
SII	1	-	0,795	<0,001	0,698	<0,001	0,112	0,266
NLO	0,795	<0,001	1	-	0,422	<0,001	0,009	0,931
TLO	0,698	<0,001	0,422	<0,001	1	-	0,016	0,874
CRP/Albümin	0,112	0,266	0,009	0,931	0,016	0,874	1	-

SII; Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeks, **NLO;** Nötrofil Lenfosit Oranı, **TLO;** Trombosit Lenfosit Oranı, **CRP/ALB;** C- Reaktif Protein Albümin Oranı

Evre 1 KBH olan ODPBH hastalarda inflamatuvar indikatörlerin arasındaki ilişki Tablo 4.8.'de incelenmiştir. Elde edilen sonuçlarda SII ile NLO arasında yüksek derecede pozitif bir korelasyon ($r = 0,792$, $p < 0,001$) bulunmuştur. Bu, SII arttıkça NLO'nun da arttığını göstermektedir. Ayrıca, SII ile TLO arasında da yüksek derecede pozitif bir korelasyon ($r = 0,628$, $p < 0,001$) bulunmuştur, bu da SII ile TLO'nun birlikte arttığını göstermektedir. NLO ile TLO arasında ise orta derecede pozitif bir korelasyon ($r = 0,336$, $p = 0,042$) tespit edilmiştir, bu da NLO'nun artışı ile TLO'nun da arttığını göstermektedir. Diğer yandan, CRP/Albümin oranı ile SII, NLO ve TLO arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$)

Tablo 4.8. Evre 1 KBH Olan ODPBH Hastalarda İnflamatuvar İndikatörlerin Arasındaki İlişki.

	SII		NLO		TLO		CRP/ALB	
KBH Evre G1	r	P	r	p	r	p	r	p
SII	1	-	0,792	<0,001	0,628	<0,001	0,089	0,60
NLO	0,792	<0,001	1	-	0,336	0,042	0,134	0,428
TLO	0,628	<0,001	0,336	0,042	1	-	-0,007	0,969
CRP/ALB	0,089	0,60	0,134	0,428	-0,007	0,969	1	-

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, **G1;** tGFH ≥ 90 , **SII;** Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeks, **NLO;** Nötrofil Lenfosit Oranı, **TLO;** Trombosit Lenfosit Oranı, **CRP/ALB;** C- Reaktif Protein Albümin Oranı

Evre 2 KBH olan ODPBH hastalar için SII ile NLO arasındaki ($r = 0,818$, $p < 0,001$) ve SII ile TLO arasında yüksek derecede pozitif bir korelasyon ($r = 0,756$, $p < 0,001$), NLO ile TLO arasında orta derecede pozitif bir korelasyon ($r = 0,614$, $p < 0,001$) tespit edildiği Tablo 4.9. 'da gösterilmiştir. Ayrıca, NLO ile CRP/Albümin oranı arasında negatif bir korelasyon ($r = -0,487$, $p = 0,006$) bulunmuştur. Ancak, CRP/Albümin oranı ile SII ($r = -0,166$, $p = 0,382$) ve TLO ($r = -0,177$, $p = 0,350$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu bulgular, KBH evre 2 hastalarında SII, NLO ve TLO arasındaki ilişkilerin belirgin olduğunu, ancak CRP/Albümin oranının bu parametrelerle ilişkili olmadığını göstermektedir.

Tablo 4.9. Evre 2 KBH Olan ODPBH Hastalarda İnflamatuvar İndikatörlerin Arasındaki İlişki.

	SII		NLO		TLO		CRP/ALB	
KBH Evre G2	r	P	r	p	r	p	r	p
SII	1	-	0,818	<0,001	0,756	<0,001	-0,166	0,382
NLO	0,818	<0,001	1	-	0,614	<0,001	-0,487	0,006
TLO	0,756	<0,001	0,614	<0,001	1	-	-0,177	0,350
CRP/ALB	-0,166	0,382	-0,487	0,006	-0,177	0,350	1	-

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, **G2;** tGFH 60-89, **SII;** Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeks, **NLO;** Nötrofil Lenfosit Oranı, **TLO;** Trombosit Lenfosit Oranı, **CRP/ALB;** C- Reaktif Protein Albümin Oranı

Evre 3 KBH olan ODPBH hastalarda SII ile NLO arasında yüksek derecede pozitif bir korelasyon ($r = 0,763$, $p < 0,001$), SII ile TLO arasında yüksek derecede pozitif bir korelasyon ($r = 0,843$, $p < 0,001$), NLO ile TLO arasında ise orta derecede pozitif bir korelasyon ($r = 0,562$, $p = 0,003$), CRP/Albümin oranı ile SII ($r = 0,271$, $p = 0,190$), NLO ($r = 0,109$, $p = 0,603$) ve TLO ($r = 0,140$, $p = 0,504$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu bulgular, KBH evre 3 hastalarında SII, NLO ve TLO arasındaki ilişkilerin belirgin olduğunu, ancak CRP/Albümin oranının bu parametrelerle ilişkili olmadığını göstermektedir. (Tablo 4.10.)

Tablo 4.10. Evre 3 KBH Olan ODPBH Hastalarda İnflamatuvar İndikatörlerin Arasındaki İlişki.

	SII		NLO		TLO		CRP/ALB	
KBH Evre G3	r	P	r	p	r	p	r	p
SII	1	-	0,763	<0,001	0,843	<0,001	0,271	0,190
NLO	0,763	<0,001	1	-	0,562	0,003	0,109	0,603
TLO	0,843	<0,001	0,562	0,003	1	-	0,140	0,504
CRP/ALB	0,271	0,190	0,109	0,603	0,140	0,504	1	-

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, **G3;** tGFH 30-59, **SII;** Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeks, **NLO;** Nötrofil Lenfosit Oranı, **TLO;** Trombosit Lenfosit Oranı, **CRP/ALB;** C- Reaktif Protein Albümin Oranı

Evre 4 KBH olan ODPBH hastalarda SII ile NLO arasında yüksek derecede pozitif bir korelasyon ($r = 0,683$, $p = 0,042$) bulunmuştur. Ancak, SII ile TLO ($r = -0,017$, $p = 0,966$) ve CRP/Albümin oranı ($r = 0,367$, $p = 0,332$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. NLO ile TLO ($r = -0,533$, $p = 0,139$) ve NLO ile CRP/Albümin oranı ($r = 0,200$, $p = 0,606$) arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Aynı şekilde, TLO ile CRP/Albümin oranı ($r = 0,533$, $p = 0,139$) arasında da anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Bu bulgular, KBH evre 4 hastalarında SII ve NLO arasındaki ilişkinin belirgin olduğunu, ancak diğer parametreler arasındaki ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermektedir. (Tablo 4.11.)

Tablo 4.11. Evre 4 KBH Olan ODPBH Hastalarda İnflamatuvar İndikatörlerin Arasındaki İlişki.

	SII		NLO		TLO		CRP/ALB	
KBH Evre G4	r	p	r	p	r	p	r	p
SII	1	-	0,683	0,042	-0,017	0,966	0,367	0,332
NLO	0,683	0,042	1	-	-0,533	0,139	0,200	0,606
TLO	-0,017	0,966	-0,533	0,139	1	-	0,533	0,139
CRP/ALB	0,367	0,332	0,200	0,606	0,533	0,139	1	-

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, **G3;** tGFH 15-29, **SII;** Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeks, **NLO;** Nötrofil Lenfosit Oranı, **TLO;** Trombosit Lenfosit Oranı, **CRP/ALB;** C- Reaktif Protein Albümin Oranı

Evreler arasında tutarlı olan en belirgin ilişki, SII ile NLO arasındaki yüksek pozitif korelasyondur. Bu korelasyon, tüm evrelerde anlamlı ve yüksek derecede kalmaktadır. Bunun yanı sıra, SII ve TLO arasındaki ilişki de evre 1, 2 ve 3'te tutarlı ve anlamlıdır, ancak evre 4'te bu ilişki kaybolmuştur. NLO ve TLO arasındaki ilişki de evre 1, 2 ve 3'te pozitif ve anlamlı iken, evre 4'te anlamlı bir ilişki görülmemiştir. CRP/Albümin oranı genel olarak diğer parametrelerle anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Bu sonuçlar, SII ve NLO'nun KBH evrelerinde birbirleriyle tutarlı bir ilişki içerisinde olduğunu, ancak ilerleyen evrelerde diğer parametrelerle olan ilişkilerin zayıfladığını göstermektedir.

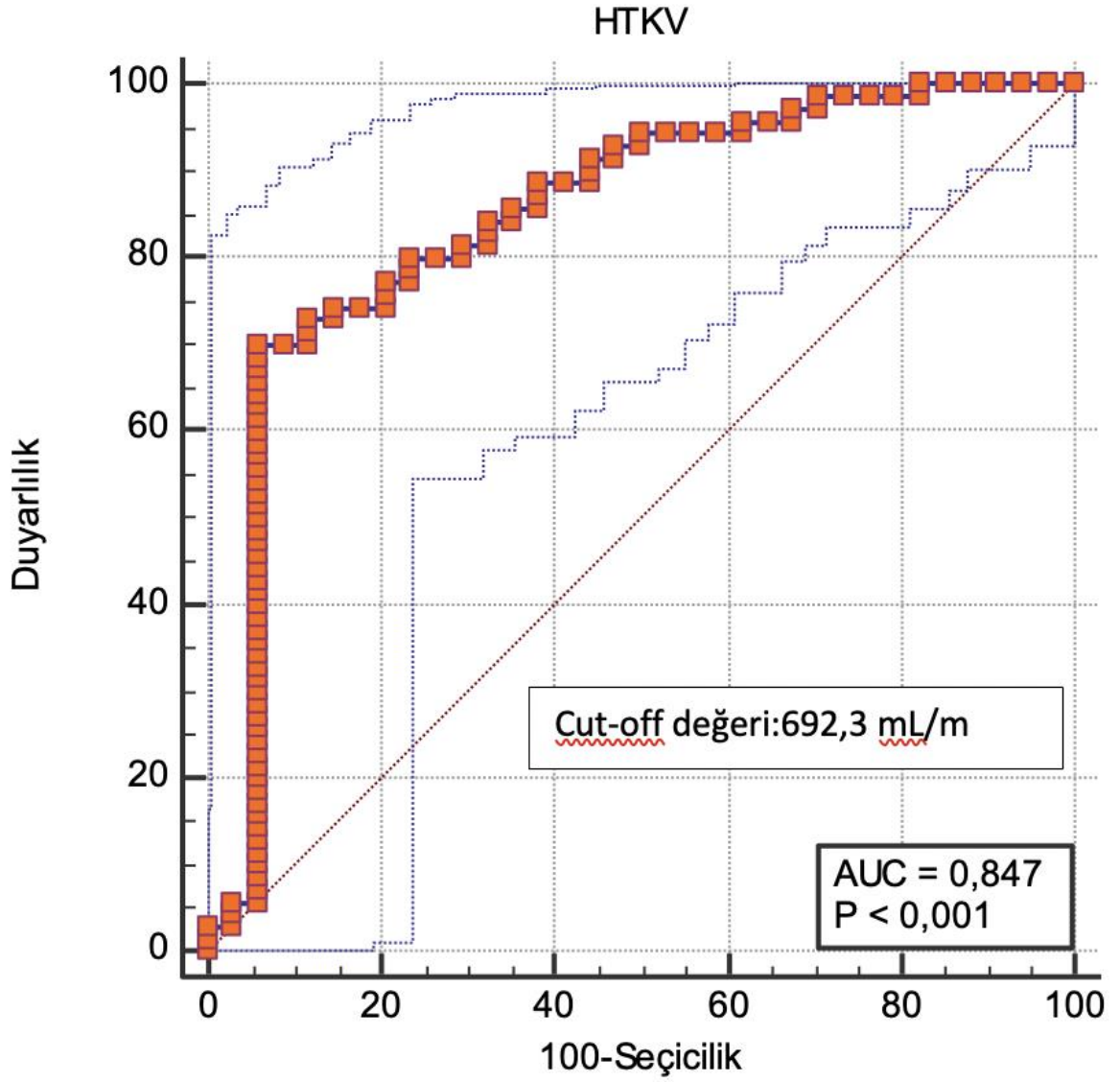
Tablo 4.12.'de çeşitli klinik ve biyokimyasal parametrelerin birbirleriyle ve diğer faktörlerle olan ilişkileri incelenmiştir. SII ile aile öyküsü arasında ($r = 0,212$, $p = 0,031$), CRP/Albümin oranı ile aile öyküsü arasında ($r = 0,22$, $p = 0,027$), CRP/Albümin oranı ile sistolik kan basıncı arasında ($r = 0,223$, $p = 0,027$) pozitif korelasyon görülürken, CRP/albümin oranı ile nefrolitiazis arasında ($r = -0,255$, $p = 0,011$), CRP/Albümin oranı ile tGFH arasında ($r = -0,267$, $p = 0,007$) negatif korelasyon izlenmiştir. NLO ile ürik asit arasında ($r = 0,232$, $p = 0,018$), CRP/albümin oranı ile ürik asit arasında ($r = 0,264$, $p = 0,008$) ve CRP/Albümin oranı ile HTKV arasında ($r = 0,249$, $p = 0,012$) pozitif korelasyon görülürken, TLO ile ürik asit arasında negatif korelasyon ($r = -0,199$, $p = 0,042$) izlenmiştir. CRP ile CRP/albümin oranı arasında çok yüksek derecede pozitif korelasyon ($r = 0,996$, $p < 0,001$) bulunmuştur.

Tablo 4.12. Klinik Ve Biyokimyasal Parametrelerin Birbirleriyle Ve Diğer Faktörlerle Olan İlişkileri.

Kategori	SII		NLO		TLO		CRP/Albümin	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Aile Öyküsü	0,212	0,031	0,173	0,079	0,101	0,307	0,22	0,027
Hasta Yaşı	-0,240	0,809	0,124	0,211	-0,43	0,662	0,174	0,082
SKB	-0,057	0,570	0,021	0,832	-0,159	0,113	0,223	0,027
DKB	-0,069	0,495	-0,021	0,832	-0,166	0,098	0,163	0,109
OAB	-0,074	0,465	-0,008	0,933	-0,176	0,078	0,208	0,04
Sigara Kullanımı	0,102	0,306	-0,795	<0,001	0,698	<0,001	0,112	0,266
Nefrolitiyazis	-0,097	0,337	-0,146	0,146	-0,19	0,057	-0,255	0,011
Hepatik Kist	0,050	0,618	0,004	0,966	0,017	0,865	0,097	0,337
Pankreas Kisti	-0,033	0,741	-0,073	0,462	0,032	0,750	0,158	0,117
Hipertansiyon	-0,118	0,236	-0,153	0,123	-0,016	0,873	-0,014	0,143
tGFH	-0,097	0,325	-0,136	0,168	0,021	0,834	-0,267	0,007
Ürik Asit	0,076	0,444	0,232	0,018	-0,199	0,042	0,264	0,008
CRP	0,116	0,247	0,009	0,932	0,022	0,827	0,996	<0,001
Ferritin	0,029	0,776	0,126	0,206	-0,142	0,156	0,127	0,210
bTBH	0,120	0,225	0,163	0,099	-0,085	0,392	0,249	0,012

SII; Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeks, **NLO**; Nötrofil Lenfosit Oranı, **TLO**; Trombosit Lenfosit Oranı, **CRP/ALB**; C- Reaktif Protein Albümin Oranı, **SKB**; Sistolik Kan Basıncı, **DKB**; Diyastolik Kan Basıncı **OAB**; Ortalama Arter Basıncı, **tGFH**; Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı, **CRP**; C-Reaktif Protein, **bTBH**; Boya Göre Ayarlanmış Total Böbrek Hacmi

ODPBH tanısı olan 104 hasta için tGFH<60 ml/dk/1,73² içim bTBH cut- off değerini öngörmek amaçlı ROC eğrisinin altında kalan alanı (AUC) 0,847 olarak hesaplandı. Optimum kesim noktası olan 692,3 mL/m 'nin duyarlılığı % 70, seçiciliği % 94'tür. (p=<0,001). (Şekil 4.2.)



Şekil 4.2. tGFH 60 ml/dk/1,732 'ye Denk Gelen Total Böbrek Hacminin Cut-Off Değerinin ROC Analizi.

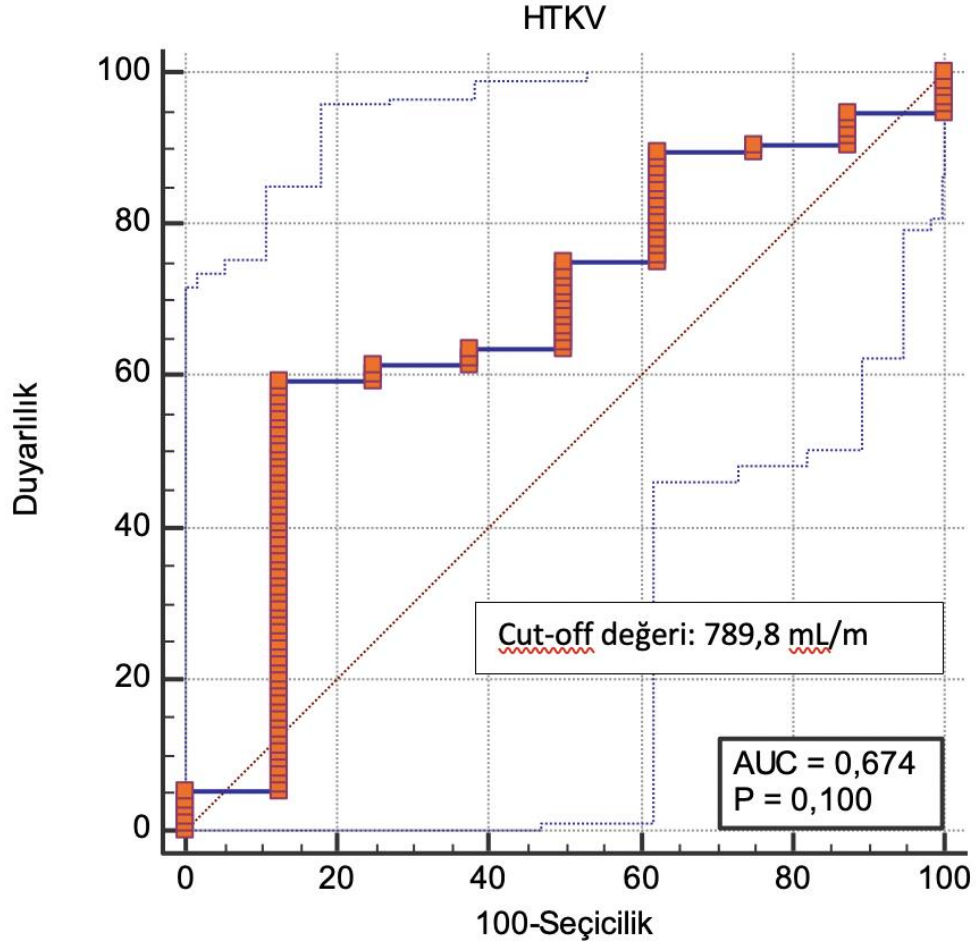
Tablo 4.13.'de böbrek hacmi sınırına göre hastaların belirteçleri karşılaştırılmış olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunan tek değişken CRP/Albümindir ($p = 0,018$). Bu bulgu, CRP/Albümin oranının böbrek hacmi 692,3 mL/m² ve üzeri olan hastalarda, bu hacmin altında olan hastalara göre anlamlı derecede farklı olduğunu göstermektedir. Diğer belirteçler (SII, NLO, TLO) arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 4.13. Gfr 60 Sınır Belirlenerek Böbrek Hacmi Cut-Off 'una Göre Hastaların Belirteçlerinin Karşılaştırılması.

	bTBH	n	Ort ± SD	p
SII	<692,3 mL/m	34	531,91±240,96	0,950
	≥692,3 mL/m	73	559,36±287,96	
NLO	<692,3 mL/m	34	2,09±0,72	0,953
	≥692,3 mL/m	73	2,09±0,78	
TLO	<692,3 mL/m	34	128,26±43,23	0,658
	≥692,3 mL/m	73	132±38,82	
CRP/Albümin	<692,3 mL/m	34	1±1,67	0,018
	≥692,3 mL/m	73	0,4±0,44	

SII; Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeks, **NLO;** Nötrofil Lenfosit Oranı, **TLO;** Trombosit Lenfosit Oranı, **CRP/ALB;** C- Reaktif Protein Albümin Oranı, **bTBH;** Boya Göre Ayarlanmış Total Böbrek Hacmi

ODPBH tanısı olan 104 hasta için tGFH<30 ml/dk/1,73² içim bTBH cut- off değerini öngörmek amaçlı ROC eğrisinin altında kalan alanı (AUC) 0,847 olarak hesaplandı. Optimum kesim noktası olan 789,8 mL/m'nin duyarlılığı % 59,4, seçiciliği % 87,6'dır. (p=<0,001). (Şekil 4.3.)



Şekil 4.3. tGFH 30 ml/dk/1,732 'ye Denk Gelen Total Böbrek Hacminin Cut-Off Değerinin ROC Analizi.

Tablo 4.14.'te böbrek hacmi sınırına göre hastaların belirteçleri karşılaştırılmış olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır, bu sonuçlar böbrek hacmi 789,8 mL/m² ve üzeri olan hastalar ile bu hacmin altında olan hastalar arasında bu belirteçlerde anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir.

Tablo 4.14. Gfr 30 Sınır Belirlenerek Böbrek Hacmi Cut-Off 'una Göre Hastaların Belirteçlerinin Karşılaştırılması.

	bTBH	n	Ort ± SD	p
SII	<789,8mL/m	8	533,03±257,64	1
	≥789,8 mL/m	96	551,83±275,06	
NLO	<789,8mL/m	8	2,23±0,74	0,542
	≥789,8 mL/m	96	2,08±0,76	
TLO	<789,8mL/m	8	120,27±40,75	0,443
	≥789,8 mL/m	96	131,66±40,18	
CRP/Albümin	<789,8mL/m	8	0,89±1,11	0,321
	≥789,8 mL/m	96	0,57±1,04	

SII; Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeks, **NLO;** Nötrofil Lenfosit Oranı, **TLO;** Trombosit Lenfosit Oranı, **CRP/ALB;** C- Reaktif Protein Albümin Oranı, **bTBH;** Boya Göre Ayarlanmış Total Böbrek Hacmi

bTBH ve SII ile çeşitli biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar Tablo 4.15.'te incelenmiştir. bTBH ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulunanlar yani böbrek hacmi arttıkça değeri artanlar sırası ile BUN ($r = 0,506$, $p < 0,001$), Kreatinin ($r = 0,633$, $p < 0,001$), Ürik Asit ($r = 0,354$, $p < 0,001$), Protein/Kreatinin oranı ($r = 0,342$, $p < 0,001$), CRP ($r = 0,239$, $p = 0,015$), Ferritin ($r = 0,29$, $p = 0,003$), Monosit ($r = 0,23$, $p = 0,014$) iken h-GFH ($r = -0,614$, $p < 0,001$) böbrek hacmi ile negatif korelasyon göstermeke yani bTBH arttıkça h-GFH düzeylerinin azaldığını göstermektedir. SII ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterenler sırası ile nötrofil ($r = 0,71$, $p < 0,001$), monosit ($r = 0,27$, $p = 0,004$), PLT ($r = 0,609$, $p < 0,001$) iken lenfosit ($r = -0,216$, $p = 0,028$) negatif korelasyon göstermiştir. SII ile bTBH arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir.

Tablo 4.15. Parametrelerin bTBH Ve SII İle Aralarındaki İlişkinin İncelenmesi

Parametreler	bTBH		SII	
	r	p	r	p
BUN (mg/dL)	0,506	<0,001	0,066	0,508
Kreatinin (mg/dL)	0,633	<0,001	0,096	0,335
tGFH (ml/dk/1.73m ²)	-0,614	<0,001	-0,097	0,325
Ürik asit (mg/dL)	0,354	<0,001	0,076	0,444
iPKO (g/g)	0,342	<0,001	-0,040	0,686
Albümin (gr/L)	-0,163	0,100	0,097	0,331
CRP (mg/L)	0,239	0,015	0,116	0,247
Ferritin (ng/L)	0,290	0,003	0,029	0,776
Hemoglobin (g/dL)	0,043	0,665	-0,003	0,972
Hematokrit (%)	0,078	0,434	-0,012	0,902
Nötrofil (10 ³ /ul)	0,188	0,056	0,710	<0,001
Lenfosit (10 ³ /ul)	0,023	0,818	-0,216	0,028
Monosit (10 ³ /ul)	0,230	0,014	0,270	0,004
PLT (10 ³ /ul)	-0,162	0,099	0,609	<0,001
bTBH (mL/m)	1	-	0,120	0,225
SII	0,120	0,225	1	-

BUN; Kan Üre Azotu, **tGFH;** Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı, **iPKO;** İdrar Protein Kreatinin Oranı, **CRP;** C Reaktif Protein, **PLT;** Platelet Sayısı, **SII;** Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeks, **bTBH;** Boya Göre Ayarlanmış Total Böbrek Hacmi

5. TARTIŞMA

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında (ODPBH) serum, idrar ve kist sıvılarında artmış inflamatuvar belirteçler tespit edilmiştir(105). ODPBH böbrek fonksiyonu korunmuş olsa bile inflamasyon ve oksidatif stres erken dönemde dahi belirgindir(106). ODPBH’da patogeneze tam olarak bilinmemekle beraber, öncelikle hem lokal hem de sistemik inflamatuvar süreçleri etkileyen immün düzensizliğin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. SII bugüne kadar pek çok çalışmada hem malignite, hem otoimmün-otoinflamatuvar hem de enfeksiyon hastalıklarında inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabileceği kanıtlanmıştır(107-110). (107-110). Bu çalışma ile 104 ODPBH incelenerek bTBH’nin başta SII olmak üzere NLO, TLO ve CRP/albumin oranı gibi inflamatuvar indeksler ile arasındaki ilişkinin varlığını ortaya koymayı amaçladık. Çalışmanın sonucunda bTBH ile SII’nin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermediğini bulduk. Ayrıca hastalarımızı KBH evrelerine (G1-G5) göre gruplandırarak alt grup analizlerini yaptığımızda yine bTBH ile SII arasında anlamlı ilişki olmadığını gördük.

tGFH 60 ml/dk/1.72m² ‘ye denk gelen bTBH’nin cut off (kesim) değerinin tespiti için yapmış olduğumuz ROC analizinde, kesim değerini 692,3 mL/m olarak tespit ettik. Vakaları bu kesim noktasının (692,3 mL/m) altında ya da üstünde olan hastalar olarak kategorize ederek incelediğimizde yine bTBH’nin SII, NLO ve PLO arasında bir ilişki olmadığını gördük. bTBH>692,3’ün üzerinde olanların CRP/albumin oranı, böbrek hacmi daha küçük olanlara nazaran anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla 0,85±1,4’e karşın 0,34±0,04; p=0,016)

Benzer olarak tGFH 30 mL/dak/1,73m²’ye denk gelen bTBH’nin cut off (kesim) değerinin tespiti için yapmış olduğumuz ROC analizinde, kesim değeri 789,8 mL/m olarak tespit ettik. Yine hastaları yeni kesim değeri olan 789,8 mL/m’ye göre kategorize ederek incelediğimizde bTHB ile SII ve CRP/albumin oranı dahil diğer inflamatuvar indeksler arasında bir ilişki bulamadık (p>0,05).

Çoğu çalışmada SII, NLO ve TLO gibi indekslerin CRP, ferritin ve albumin gibi bir akut faz reaktanı olarak kullanılabileceği bildirilmesine rağmen bu çalışmamızda SII, NLO

ve TLO'nun CRP, albümin ve ferritin gibi bilindik akut faz reaktanları ile aralarında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p>0,05$).

Çoğu çalışmada SII, NLO ve TLO gibi indekslerin CRP, ferritin ve albümin gibi bir akut faz reaktan olarak kullanılabileceği bilinmesine rağmen bu çalışmamızda SII,NLO ve TLO'nun CRP, albümin ve ferritin gibi bilindik akut faz reaktanları ile arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($p>0,05$) (108, 111).

Menon ve arkadaşlarının ODPBH da yapmış oldukları çalışmada GFR değeri 25-60 arasında olan hastalardaki CRP ve IL6 düzeyinin GFR >60 olan hastalara nazaran daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir(106). Benzer olarak bizim çalışmada tGFH <60 olanların ortalama CRP değerleri ($4,37\pm7,39$ mg/dL), tGFH >60 olanların ortalama CRP değerlerinden ($1,81\pm2,09$ mg/dL) anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). tGFH 60 mL/dak/1,73m²'ye denk gelen bTBH'nin kesim noktası olan 692,3 mL/m²'ye göre hastalar kategorize edildiğinde, TBH $>692,3$ 'ün üzerinde olan hastaların CRP değeri ($3,70\pm6,23$ mg/dL), kesim değerin altında kalan grubun ortalama CRP değerine ($1,54\pm1,37$) nazaran anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ancak SII ile bTBH arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ($t=-3,46$; $p=0,73$). Benzer olarak NLO ve TLO ile (tGFR için kesi değeri olan 692,3 mL/m için) bTBH arasında anlamlı ilişki bulunmaz (sırası ile $p=0,21$ ve $p=0,45$) iken CRP/albümin oranı ile bTBH arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($t=-2,49$; $p=0,016$).

Demografik veriler için baktığımızda çalışmamızda erkek cinsiyet oranı %51 iken 110 kişinin dahil edildiği Lassen ve arkadaşlarının çalışmasında %48 olarak saptanmıştır (112). Ortalama hasta yaşı 43,9 yıl tanı yaşı 29,2 yıl iken, Seliger ve arkadaşlarının 97 hastayla yaptıkları çalışmalarında bu oran sırasıyla 41,9 yıl ve 29,9 yıl olarak tespit edilmiş (113). Aile öyküsü çalışmamızda %84,6 iken, aynı çalışmada bu oran %74 oranının daha düşük olarak tespit edilmiş (113). ODPBH hastalarımızın %40'ı normal, %46'sı fazla kilolu, %16'sı ise obez olarak değerlendirilirken, Nowak ve arkadaşlarının çalışmasında %51'i normal, %33'ü fazla kilolu, %16'sı obez olarak saptanmıştır (114). Gül ve arkadaşlarının çalışmasında sigara kullanma oranı %37 iken, bizim çalışmada %30 olarak bulunmuştur (115).

Çalışmamızda hastaların %82,5'inde hipertansiyon öyküsü mevcuttu. Benzer olarak Koçyiğit ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptıkları çalışmada, ODPBH'ların %78'inde hipertansiyon saptamışlardır(116). Hastalarımızın BUN, kreatinin, tGFH, ürik asit, idrar protein/kreatinin oranı, hemoglobin ve CRP ortalamaları, Koçyiğit ve arkadaşlarının çalışmasındaki değerlerle benzerlik göstermektedir. Bu iki çalışma arasında biyokimyasal

parametreler açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ancak, hipertansiyon prevalansının bizim çalışmamızda daha yüksek olduğu bulunmuştur (116).

Naranjo ve arkadaşlarının İspanya merkezli çalışmasında, ODPKBH olan hastaların %29.3'ü G1, %32.8'i G2, %36'sı G3, %12.8'i G4 ve %3'ü G5 evresinde bulunmuştur (117). Buna karşın, bizim çalışmamızda hastaların %35,6'sı G1, %30.8'i G2, %25'i G3, %8.7'si G4 evresinde izlenmiş olup, G5 evresinde olan hastamız bulunmamaktadır.

Seliger ve arkadaşlarının çalışmasında (113) nefrolitiazis varlığı %22, hepatik kisti %55 olguda saptanmış iken, bizim çalışmamızda nefrolitiazis sıklığı %35,5 ve hepatik kist sıklığı ise %80,6'sında saptanmıştır. Karaciğer kist varlığı ve böbrek taşı varlığı ile tGFH, bTBH yada SII arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Park ve arkadaşlarının 178 hastada yaptıkları çalışmada Mayo sınıflamasına göre katılımcılarının %38,2'si düşük riskli (grup 1A ve 1B) buna karşın %61,8'i ise yüksek riskli (1C,1D ve 1E) olarak tespit edilmiş(118). Benzer olarak bizim hasta popülasyonunun % 29.8'i düşük riskli iken yüksek riskli sınıfta olanların oranı %70,2 olarak bulundu. Çalışmamızda Mayo sınıflamasına göre hastalar kategorik olarak değerlendirildiğinde mayo sınıfları ile SII ve diğer inflamatuvar indeksler arasında bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Yüksek riskli grupta sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve ortalama arter kan basınçları düşük riskli gruba nazaran anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırası ile $p=0,003$; $p=0,002$; $p=0,001$).

Yine Park ve arkadaşlarının çalışmasında, Mayo sınıflamasına göre düşük ve yüksek risk grupları arasında önemli farklılıklar gözlemlenmiştir. Düşük risk grubundaki hastalar daha yaşlı olup, yüksek risk grubunda erkeklerin oranı daha yüksektir(118). Bizim çalışmada düşük ve yüksek risk gruplarındaki yaş ortalamaları benzer olmasına rağmen (yaş ortalaması sırası ile; 45,19 ve 43,42 yıl, $p>0,05$), yüksek risk grubunun çoğunluğu erkeklerden oluşuyordu (%57.5; $p=0,04$). Park ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak bizim çalışmamızda da yüksek risk grubunda hipertansiyon sıklığı anlamlı olarak daha fazlaydı (%94.5; $p=0,000$).

ODPBH'da Mayo Klinik Görüntüleme Sınıflandırması (MKGS) sistemine göre hastalar sınıf 1 (tipik) ve sınıf 2 (atipik) olarak sınıflandırılmıştır (119). Tipik veya MKGS sınıf 1 tipi, klasik genişlemiş böbrekler ve kistlerin iki taraflı yaygın dağılımı ile ilişkilidir. Sınıf 1 tipi, hızlı bir tGFR düşüşüyle ilişkilidir. Atipik veya sınıf 2 tip, asimetrik kist dağılımı ve daha yavaş bir tGFR düşüş hızı ile ilişkilidir (120). Yüksekliğe göre ayarlanmış toplam böbrek hacminin (bTBH), ODPBH'da gelecekteki böbrek fonksiyonu düşüşünün ve böbrek yetmezliğinin kuvvetli bir göstergesi olduğu ortaya konmuştur (119). Boyu ayarlanmış TBH

daha büyük olan hastalar (yani MKGS 1C-E), son dönem böbrek hastalığına ilerleme açısından yüksek risk altındadır (119). Nitekim bizim çalışmamızda yüksek riskli grubun bTBH, düşük riskli grubun bTBH'den anlamlı olarak daha fazlaydı (Sırası ile $1208,6 \pm 779,9$; $415,81 \pm 234,3$; $p=0,000$). Çalışmamızda serum kreatinin düzeyleri açısından aralarından anlamlı bir fark olmasada ($p=0,101$), yüksek risk grubunun tGFH daha düşüktü (sırası ile tGFH ($85.6 \text{ mL/dak/1,73m}^2$ 'ye karşın $72,3 \text{ mL/dak/1,73m}^2$; $p=0,049$).

Pietrzak-Nowacka ve arkadaşlarının böbrek fonksiyonları korunmuş ODPBH'da yapmış oldukları çalışmada metabolik sendromun hipertansiyon, abdominal obezite ve yüksek açlık glisemisi gibi bileşenleri ile arasında anlamlı ilişki ortaya konmuştur. Aynı çalışmada HbA1C değeri ile sınırdan anlamlılık tespit edilmiş (121). Bizim çalışmada ise yüksek riskli grup ile düşük riskli grup arasında açlık glukoz değeri ve HOMA-IR açısından aralarında anlamlı bir ilişki bulunmaz iken yüksek riskli grubun HbA1C değeri anlamlı olarak daha yüksek bulundu (HbA1C; sırası ile $5,51$ 'e karşın $5,27$; $p=0,002$).

Çalışmamızda tGFH ile SII, NLO ve TLO arasında anlamlı bir korelasyon bulunmaz iken ($p>0,05$), CRP ve CRP/albumin oranı arasında anlamlı bir korelasyon tespit edildi ($r=-0,278$, $p=0,005$). Ancak yüksek riskli grup ve düşük riskli grup arasında hem CRP hem de CRP/Albumin düzeyleri açısından aralarında bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Aile öyküsü olanlarla olmayanlar karşılaştırıldığında her iki grup arasında CRP, CRP/Albumin oranı, SII, NLO ve TLO açısından aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Yine aile öyküsü olanlarla olmayanlar mukayese edildiğinde iki grup arasında tGFH ve bTBH açısından aralarında bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Lipit profili açısından yüksek riskli hastalar ile düşük riskli hastalar karşılaştırıldığında total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmaz iken ($p>0,05$), yüksek riskli grupta HDL kolesterol anlamlı olarak daha düşük bulundu (MAYO 1C-E için HDL kolesterol $50,21 \text{ mg/dL}$; 1A-B için $62,34 \text{ mg/dL}$; $p=0,031$).

Ürik asit ile SII ve CRP/Albumin oranı arasında anlamlı bir korelasyon bulunmaz iken ($p>0,05$), TLO ve tGFR arasında negatif bir korelasyon bulundu (sırası ile $r=-0,202$, $p=0,04$; $r=-0,503$, $p=0,000$). Yine ürik asit ile NLO arasında anlamlı olarak bir korelasyon tespit edildi ($r=0,217$; $p=0,027$).

Liu ve ark. tarafından yapılan çalışmada düşük tGFH'a sahip ODPBH'larının, normal tGFH düzeyine sahip hastalara göre daha yüksek düzeyde NLO ve TLO düzeylerine sahip oldukları ve KBH'nın evresi arttıkça bu seviyenin yükseldiği saptanmıştır (6). Ancak bizim çalışmamızda tGFH 60 ml/dk/1,73² 'ye denk gelen bTBH'nin kesim değerine göre hastaların inflamatuvar belirteçleri karşılaştırılmış olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunan tek değişken CRP/Albümindir (p = 0,016). TBH 692,3 mL/m ve üzeri olan hastalarda CRP/Albümin oranının, bu hacmin altında olan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu (sırası ile CRP/Alb oranı; 0,85'e karşın 0,34; p=0,016).



6. SONUÇ

Bu çalışmaya İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Göztepe Şehir Hastanesi nefroloji polikliniğimizde ODPBH tanısı ile takip edilen dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan 18 yaş ve üzeri 104 hasta alındı. Ocak 2021 ile Ocak 2024 tarihleri arasında takipleri yapılan hastaların tüm bilgileri hastanemizin otomasyon sisteminden taranarak elde edildi. MRG ile tespit edilen böbrek boyutları bilgisayar ortamında hesaplayıcılara yüklenerek TBH, bTBH ve Mayo sınıflamaları tespit edilip hastalar bu değerlere göre kategorize edildi. MR çekimlerinin yapıldığı tarihte yapılan tam kan sayımlarındaki parametreler kullanılarak SII, NLO, TLO ve CRP/Albümin indeksleri hesaplandı ve ayrıca biyokimyasal parametreleri kıyaslandı.

Literatür incelendiğinde SII ile ODPBH'nin ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanamamıştır. SII'nin ilk kullanımı Hu ve arkadaşları tarafından yapılmış olup malignite prognozu üzerinedir ve sıklıkla aynı şekilde çalışmalarda bu indeks incelenmiştir, yüksekliği sıklıkla kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (94).

Bu çalışmada SII ile CRP, CRP/albümin oranı, ferritin, ürik asit, tGFH, TBH ve bTBH arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p>0,05$). SII ile NLO ve TLO arasında anlamlı bir korelasyon vardı ancak bu hesaplamaların aynı parametreleri kullanmasına bağlandı. tGFH 60 mL/dak/1,73m² ve 30 mL/dak/1,73m²ye denk gelen bTBH'nin kesim değerleri bulunup hastalar kategorize edilerek incelendiğinde yine SII ile TBH arasında herhangi anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Çalışmamızın tek merkezli olması, retrospektif verilere dayanması, hastaların ek hastalıkları ve özellikle immun durumlar hakkında bilgi sahibi olunmaması, hipertansif ilaçları dışında kullandığı ilaçların bilinmemesi, ve baktığımız inflamatuvar parametrelerin dinamik oluşları göz önüne alındığında sadece kesitsel bir zaman dilimi için inceleme yapmış olmamız, bu değerlerin yıllar içindeki değişimini incelememiş olmamız kısıtlılıklarımızdı.

SII, 2014 yılından itibaren gündemimize hızla giren, klinik pratiğimizde kullanım alanı oluşturmaya çalıştığımız bir parametre olarak, bu alanda daha fazla çok merkezli çalışmaya ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Torra R. Autosomal dominant polycystic kidney disease, more than a renal disease. *Minerva Endocrinol.* 2014;39(2):79-87.
2. Iliuta IA, Kalatharan V, Wang K, Cornec-Le Gall E, Conklin J, Pourafkari M, et al. Polycystic Kidney Disease without an Apparent Family History. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(9):2768-76.
3. Balbo BE, Sapienza MT, Ono CR, Jayanthi SK, Dettoni JB, Castro I, et al. Cyst infection in hospital-admitted autosomal dominant polycystic kidney disease patients is predominantly multifocal and associated with kidney and liver volume. *Braz J Med Biol Res.* 2014;47(7):584-93.
4. Papanicolaou N, Pfister RC, Yoder IC. Spontaneous and traumatic rupture of renal cysts: diagnosis and outcome. *Radiology.* 1986;160(1):99-103.
5. Pirson Y. Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17(2):173-80.
6. Liu J, Fujikura K, Dev H, Riyahi S, Blumenfeld J, Kim J, et al. Pericardial Effusion on MRI in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Clin Med.* 2022;11(4).
7. Kataoka H, Akagawa H, Yoshida R, Iwasa N, Ushio Y, Akihisa T, et al. Impact of kidney function and kidney volume on intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Sci Rep.* 2022;12(1):18056.
8. Haemmerli J, Morel S, Georges M, Haidar F, Chebib FT, Morita A, et al. Characteristics and Distribution of Intracranial Aneurysms in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Compared with the General Population: A Meta-Analysis. *Kidney360.* 2023;4(4):e466-e75.
9. Kimura T, Kawano H, Muto S, Muramoto N, Takano T, Lu Y, et al. PKD1 Mutation Is a Biomarker for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Biomolecules.* 2023;13(7).
10. Reiterová J, Tesář V. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: From Pathophysiology of Cystogenesis to Advances in the Treatment. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6).
11. Çakır A, Sener K, Guven R. Diagnostic Value Of Systemic Immune–Inflammation Index (SII) in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Contemporary Medicine.* 2023;13:1-6.
12. Xue C, Zhou CC, Wu M, Mei CL. The Clinical Manifestation and Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in China. *Kidney Dis (Basel).* 2016;2(3):111-9.
13. Perrone RD. Extrarenal manifestations of ADPKD. *Kidney Int.* 1997;51(6):2022-36.
14. Cortinovis R, Dordoni C, Mescia F, Mazza C, Rigato M, Corradi V, et al. #5542 THE ITALIAN REGISTRY OF POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE (RIRP): DESIGN, PATIENT CHARACTERISTICS AND INITIAL RESULTS. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2023;38(Supplement_1).
15. Gkika V, Louka M, Kanellopoulou K, Fokas S, Tigka E, Tsagkatakis M, et al. MO007: Clinical and Laboratory Profile of Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2022;37(Supplement_3).
16. Fick GM, Duley IT, Johnson AM, Strain JD, Manco-Johnson ML, Gabow PA. The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *J Am Soc Nephrol.* 1994;4(9):1654-60.
17. Bengtsson U, Hedman L, Svalander C. Adult type of polycystic kidney disease in a new-born child. *Acta Med Scand.* 1975;197(6):447-50.
18. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int.* 2009;76(2):149-68.
19. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 1993;329(5):332-42.

20. Chebib FT, Torres VE. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(5):792-810.
21. Derneği TN. genetik böbrek hastalıkları. In: Özkan Güngör S, editor. *genetik böbrek hastalıkları* 2022. p. 100.
22. Taktak A, Çakar N. Approach To Inherited Cystic Kidney Disease. *J Cur Pediatrics.* 2015;13(1):0-.
23. Carone FA, Nakamura S, Bacallao R, Nelson WJ, Khokha M, Kanwar YS. Impaired tubulogenesis of cyst-derived cells from autosomal dominant polycystic kidneys. *Kidney Int.* 1995;47(3):861-8.
24. Sedman A, Bell P, Manco-Johnson M, Schrier R, Warady BA, Heard EO, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease in childhood: a longitudinal study. *Kidney Int.* 1987;31(4):1000-5.
25. Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2004;350(2):151-64.
26. Grantham JJ. The etiology, pathogenesis, and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease: recent advances. *Am J Kidney Dis.* 1996;28(6):788-803.
27. Ong AC, Harris PC. Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex. *Kidney Int.* 2005;67(4):1234-47.
28. Gallagher AR, Germino GG, Somlo S. Molecular advances in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17(2):118-30.
29. Qian F, Watnick TJ, Onuchic LF, Germino GG. The molecular basis of focal cyst formation in human autosomal dominant polycystic kidney disease type I. *Cell.* 1996;87(6):979-87.
30. Brasier JL, Henske EP. Loss of the polycystic kidney disease (PKD1) region of chromosome 16p13 in renal cyst cells supports a loss-of-function model for cyst pathogenesis. *J Clin Invest.* 1997;99(2):194-9.
31. Lu W, Peissel B, Babakhanlou H, Pavlova A, Geng L, Fan X, et al. Perinatal lethality with kidney and pancreas defects in mice with a targeted Pkd1 mutation. *Nat Genet.* 1997;17(2):179-81.
32. Pei Y, Watnick T, He N, Wang K, Liang Y, Parfrey P, et al. Somatic PKD2 mutations in individual kidney and liver cysts support a "two-hit" model of cystogenesis in type 2 autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(7):1524-9.
33. Watnick TJ, Torres VE, Gandolph MA, Qian F, Onuchic LF, Klinger KW, et al. Somatic mutation in individual liver cysts supports a two-hit model of cystogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Mol Cell.* 1998;2(2):247-51.
34. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, Xenophontos SL, Veldhuisen B, Saris JJ, et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science.* 1996;272(5266):1339-42.
35. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet.* 2007;369(9569):1287-301.
36. Nicolau C, Torra R, Badenas C, Vilana R, Bianchi L, Gilabert R, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease types 1 and 2: assessment of US sensitivity for diagnosis. *Radiology.* 1999;213(1):273-6.
37. Raj S, Singh R, Das P. Mutational screening of PKD1 and PKD2 in Indian ADPKD patients identified 95 genetic variants. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* 2020;821:111718.
38. Demetriou K, Tziakouri C, Anninou K, Eleftheriou A, Koptides M, Nicolaou A, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease-type 2. Ultrasound, genetic and clinical correlations. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(2):205-11.
39. Barua M, Pei Y. Diagnosis of autosomal-dominant polycystic kidney disease: an integrated approach. *Semin Nephrol.* 2010;30(4):356-65.
40. Gradzik M, Niemczyk M, Gołbiowski M, Pączek L. Diagnostic Imaging of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Pol J Radiol.* 2016;81:441-53.
41. Gabow PA, Kimberling WJ, Strain JD, Manco-Johnson ML, Johnson AM. Utility of ultrasonography in the diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(1):105-10.

42. Bae KT, Grantham JJ. Imaging for the prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(2):96-106.
43. Liebau MC, Serra AL. Looking at the (w)hole: magnet resonance imaging in polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(9):1771-83.
44. Agarwal R, Brunelli SM, Williams K, Mitchell MD, Feldman HI, Umscheid CA. Gadolinium-based contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(3):856-63.
45. Harris PC, Rossetti S. Molecular diagnostics for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(4):197-206.
46. Mario Codreanu LHD. Genetic diagnosis of ADPKD. *Practica veterinara.* 2022;4:8-.
47. Soroka S, Alam A, Bevilacqua M, Girard LP, Komenda P, Loertscher R, et al. Updated Canadian Expert Consensus on Assessing Risk of Disease Progression and Pharmacological Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Can J Kidney Health Dis.* 2018;5:2054358118801589.
48. Lantinga M, Gevers T, Drenth J. Evaluation of hepatic cystic lesions. *World journal of gastroenterology : WJG.* 2013;19:3543-54.
49. Reddy BV, Chapman AB. The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(1):31-42.
50. Tsirpanlis G, Palaiologou D, Lazaros L, Louka M, Evangelou E, Gkalitsiou D, et al. #3593 COEXISTENCE OF 2 (DE NOVO) MUTATIONS IN 2 DIVERSE GENES (PKD1, LRP5) IN A PATIENT WITH RENAL AND LIVER POLYCYSTIC DISEASE. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2023;38.
51. Chou YH, Lai TS, Lin YC, Chiang WC, Chu TS, Lin SL, et al. Age-Dependent Effects of Acute Kidney Injury on End-Stage Kidney Disease and Mortality in Patients with Moderate to Severe Chronic Kidney Disease. *Nephron.* 2023;147(6):329-36.
52. Gittus M, Harris T, Ong AC. Patient Perspectives on ADPKD. *Adv Kidney Dis Health.* 2023;30(3):294-302.
53. Catapano F, Pancaldi S, Pace Napoleone C, De Sanctis LB, Gargiulo G, Emiliani G, et al. An unusual cardiac manifestation in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Case Rep Nephrol.* 2012;2012:978170.
54. Nishiura JL, Eloi SR, Heilberg IP. Pain determinants of pain in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2013;35(3):242-3.
55. Winterbottom J, Simms RJ, Caroli A, Gall EC, Demoulin N, Furlano M, et al. Flank pain has a significant adverse impact on quality of life in ADPKD: the CYSTic-QoL study. *Clin Kidney J.* 2022;15(11):2063-71.
56. Sans-Atxer L, Torra R, Fernández-Llama P. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Clin Kidney J.* 2013;6(5):457-63.
57. De Almeida EA, Prata MM. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease: observational study in 207 patients with a mean follow-up of 107 months. *Rev Port Cardiol.* 2007;26(11):1173-82.
58. Schrier RW. Decade in review--polycystic kidney disease: Slowing progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(11):638-9.
59. Garimella PS, Miskulin DC. Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibition in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. In: Cowley JBD, Bissler JJ, editors. *Polycystic Kidney Disease: Translating Mechanisms into Therapy.* New York, NY: Springer New York; 2018. p. 209-18.
60. Covic A, Gusbeth-Tatomir P. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in renal artery stenosis, renovascular hypertension, and ischemic nephropathy: diagnostic implications. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;52(3):204-8.
61. Kim HJ, Jeong J. Renal diseases causing hematuria. *Journal of the Korean Medical Association.* 2023;66:348-54.
62. Chasan O, Ucar A, Gursu M, Mirioglu S, Kazancioglu R, Elcioglu O. MO128: Predisposing Metabolic Factors to Urinary System Stone Formation in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease2022.

63. Duriseti P, Radhakrishnan Y, Chedid M, Hanna C, Potrezke TA, Chebib FT. Life-Threatening Retroperitoneal Hemorrhage Following Cyst Rupture in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD): A Case Report. *Am J Case Rep.* 2023;24:e938889.
64. X. J, W. H. The mechanics involved in ADPKD and nephrolithiasis interaction: SPIE; 2023.
65. Koorevaar IW, Gansevoort RT, Leliveld AM, Casteleijn NF. Renal stones in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease, a treatment challenge? *Clin Exp Nephrol.* 2020;24(11):1088-9.
66. Lanktree MB, Chapman AB. New treatment paradigms for ADPKD: moving towards precision medicine. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(12):750-68.
67. Nishiura JL, Neves RF, Eloi SR, Cintra SM, Ajzen SA, Heilberg IP. Evaluation of nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(4):838-44.
68. Grampsas SA, Chandhoke PS, Fan J, Glass MA, Townsend R, Johnson AM, et al. Anatomic and metabolic risk factors for nephrolithiasis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(1):53-7.
69. Lee CU, Choi DK, Chung JH, Song W, Kang M, Sung HH, et al. Comparison of Risk Factors for the Development of Proteinuria After Radical Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma. *Res Rep Urol.* 2021;13:407-14.
70. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA, Schrier RW. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1994;5(6):1349-54.
71. Kola K, De Rosa L, Catania M, Vespa M, Bucci R, Joli G, et al. #6841 IS NEPHRECTOMY ALWAYS USEFUL IN ADPKD? A CASE REPORT OF HEPATIC FIBROSIS WITH SPLENOMEGALY AND PANCYTOPENIA AS LATE CONSEQUENCE. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2023;38.
72. Arjune S, Grundmann F, Todorova P, Hendrix C, Pfister R, Ten Freyhaus H, et al. Cardiac Manifestations in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD): A Single-Center Study. *Kidney360.* 2023;4(2):150-61.
73. Liebau MC. Is There a Functional Role of Mitochondrial Dysfunction in the Pathogenesis of ADPKD? *Front Med (Lausanne).* 2021;8:739534.
74. Senum SR, Li YSM, Benson KA, Joli G, Olinger E, Lavu S, et al. Monoallelic IFT140 pathogenic variants are an important cause of the autosomal dominant polycystic kidney-spectrum phenotype. *Am J Hum Genet.* 2022;109(1):136-56.
75. Edelstein C. Other Extrarenal Manifestations of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. 2018. p. 197-206.
76. Carbone V, Gazzin M, Bursi R, Magistroni R, Corsi C. #3390 ADPKD PREDICTOR: A CLOUD-BASED PROGNOSTIC TOOL FOR AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2023;38.
77. Li H, Wang C, Che R, Zheng B, Zhou W, Huang S, et al. A Potential Therapy Using Antisense Oligonucleotides to Treat Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *J Clin Med.* 2023;12(4).
78. Gallo G, Volpe M, Savoia C. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:798958.
79. Chapman AB, Torres VE, Perrone RD, Steinman TI, Bae KT, Miller JP, et al. The HALT polycystic kidney disease trials: design and implementation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(1):102-9.
80. Steele CN, Nowak KL. Nonpharmacological Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Adv Kidney Dis Health.* 2023;30(3):220-7.
81. Ackley W, Dahl NK, Park M. Pharmacologic Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Adv Kidney Dis Health.* 2023;30(3):228-35.
82. Zhou JX, Torres VE. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Therapies on the Horizon. *Adv Kidney Dis Health.* 2023;30(3):245-60.
83. Shrestha BM. Surgical Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Principles and Current Practice. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2023;61(261):485-91.
84. Patel SJ, Sadowski CK. An update on treatments for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Jaapa.* 2023;36(6):11-6.

85. Kremer LE, Fosso B, Groothuis L, Chapman A, Armato SG, editors. Radiomics-based classification of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) Mayo imaging classification (MIC) and the effect of gray-level discretization. 3rd International Conference on Laser, Optics, and Optoelectronic Technology (LOPET 2023); 2023 April 01, 2023.
86. Oikonomaki D, Liatsos A-N, Paikopoulou A, Avgikos D, Choulitoudi V, Christodoulidou C. #4209 A COMPARATIVE RETROSPECTIVE STUDY OF PATIENTS WITH ADPKD: FIRST RESULTS RELATING TO THE USE OF TOLVAPTAN. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2023;38.
87. Gkika V, Louka M, Evangelou E, Vasileiou K, Gkalitsiou D, Kanellopoulou K, et al. #2845 TOLVAPTAN TREATMENT FOR THREE YEARS SIGNIFICANTLY IMPROVED RENAL PROGNOSIS IN AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE (ADPKD) PATIENTS. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2023;38(Supplement_1).
88. Gkika V, Evangelou E, Gkalitsiou D, Liaveri P, Louka M, Drakopoulos A, et al. #2841 AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE (ADPKD) PATIENT CHARACTERISTICS ASSOCIATED WITH BETTER RESPONSE TO TOLVAPTAN TREATMENT. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2023;38(Supplement_1).
89. Todorova P, Arjune S, Hendrix C, Oehm S, Schmidt J, Krauß D, et al. #4377 IMPACT OF TOLVAPTAN ON 24H-URINE VOLUME AND OSMOLALITY DURING THE UP-DOSING PHASE IN ADPKD PATIENTS: A SINGLE-CENTER STUDY. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2023;38.
90. Bakaj I, Pocai A. Metabolism-based approaches for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Front Mol Biosci*. 2023;10:1126055.
91. Gopala Rangan AW, Alexandra Munt, Irene Sangadi, Sayan Saravanabavan, Jennifer Zhang. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. In: Jonathan C. Craig MBChB D, MMed(Clin Epi), PhD, FAHMS, Donald A. Molony MD, Giovanni F.M. Strippoli MD, PhD, MPH, MM (Epi), editor. *Evidence-Based Nephrology, Second Edition* 2022. p. 288-304.
92. Chebib FT, Perrone RD. Drug Development in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Opportunities and Challenges. *Adv Kidney Dis Health*. 2023;30(3):261-84.
93. Guo W, Song Y, Sun Y, Du H, Cai Y, You Q, et al. Systemic immune-inflammation index is associated with diabetic kidney disease in Type 2 diabetes mellitus patients: Evidence from NHANES 2011-2018. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1071465.
94. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(23):6212-22.
95. Hirahara N, Matsubara T, Fujii Y, Kaji S, Kawabata Y, Hyakudomi R, et al. Comparison of the prognostic value of immunoinflammation-based biomarkers in patients with gastric cancer. *Oncotarget*. 2020;11(27).
96. Altunova M, Karakayalı M, Kahraman S, Avcı Y, Demirci G, Sevinç S, et al. Systemic Immune-Inflammatory Index Is Associated with Residual SYNTAX Score in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Anatol J Cardiol*. 2023;27(8):472-8.
97. Tang Y, Zha L, Liu Z, Chen Q, Feng Y, Juaiti M, et al. Systemic immune-inflammation index predicted clinical outcome in patients with aortic stenosis 2023.
98. Jiang D, Bian T, Shen Y, Huang Z. Association between admission systemic immune-inflammation index and mortality in critically ill patients with sepsis: a retrospective cohort study based on MIMIC-IV database. *Clin Exp Med*. 2023;23(7):3641-50.
99. Wang C, Jin S, Xu S, Cao S. High Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Represents an Unfavorable Prognostic Factor for Small Cell Lung Cancer Treated with Etoposide and Platinum-Based Chemotherapy. *Lung*. 2020;198(2):405-14.
100. Fest J, Ruiter R, Mulder M, Groot Koerkamp B, Ikram MA, Stricker BH, et al. The systemic immune-inflammation index is associated with an increased risk of incident cancer-A population-based cohort study. *Int J Cancer*. 2020;146(3):692-8.
101. Li L, Chen K, Wen C, Ma X, Huang L. Association between systemic immune-inflammation index and chronic kidney disease: A population-based study. *PLoS One*. 2024;19(2):e0292646.
102. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü, Abacı A, et al. [2019 Turkish Hypertension Consensus Report]. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2019;47(6):535-46.

103. Timóteo AT, Miranda F, Carmo MM, Ferreira RC. Optimal cut-off value for homeostasis model assessment (HOMA) index of insulin-resistance in a population of patients admitted electively in a Portuguese cardiology ward. *Acta Med Port.* 2014;27(4):473-9.
104. Papageorgiou SN. On correlation coefficients and their interpretation. *J Orthod.* 2022;49(3):359-61.
105. Zheng D, Wolfe M, Cowley BD, Jr., Wallace DP, Yamaguchi T, Grantham JJ. Urinary excretion of monocyte chemoattractant protein-1 in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(10):2588-95.
106. Menon V, Rudym D, Chandra P, Miskulin D, Perrone R, Sarnak M. Inflammation, oxidative stress, and insulin resistance in polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(1):7-13.
107. Liu B, Wang J, Li YY, Li KP, Zhang Q. The association between systemic immune-inflammation index and rheumatoid arthritis: evidence from NHANES 1999-2018. *Arthritis Res Ther.* 2023;25(1):34.
108. Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, Wu KM, Xu JB, Peng JJ, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2017;23(34):6261-72.
109. Agus HZ, Kahraman S, Arslan C, Yildirim C, Erturk M, Kalkan AK, et al. Systemic immune-inflammation index predicts mortality in infective endocarditis. *J Saudi Heart Assoc.* 2020;32(1):58-64.
110. Karaaslan T, Karaaslan E. Predictive Value of Systemic Immune-inflammation Index in Determining Mortality in COVID-19 Patients. *J Crit Care Med (Targu Mures).* 2022;8(3):156-64.
111. Sena Ulu SK, Elif Dizen Kazan, Onur Tunca. Systemic Immune-Inflammation Index as a marker of subclinical Inflammation in Patients with Familial Mediterranean Fever. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences.* 2020;7(2):60-5.
112. Lassen MCH, Qasim AN, Biering-Sørensen T, Reeh JLT, Watnick T, Seliger SL, et al. Cardiac function assessed by myocardial deformation in adult polycystic kidney disease patients. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):324.
113. Seliger SL, Watnick T, Althouse AD, Perrone RD, Abebe KZ, Hallows KR, et al. Baseline Characteristics and Patient-Reported Outcomes of ADPKD Patients in the Multicenter TAME-PKD Clinical Trial. *Kidney360.* 2020;1(12):1363-72.
114. Nowak KL, Steele C, Gitomer B, Wang W, Ouyang J, Chonchol MB. Overweight and Obesity and Progression of ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(6):908-15.
115. Gul CB, Yildiz A, Sag S, Oruc A, Ersoy A, Gullulu S. The Effect of Smoking on Endothelial Dysfunction in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients with Preserved Renal Function. *Ren Fail.* 2021;43(1):1124-9.
116. Kocyigit I, Eroglu E, Orselik O, Unal A, Gungor O, Ozturk F, et al. Pentraxin 3 as a novel bio-marker of inflammation and endothelial dysfunction in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Nephrol.* 2014;27(2):181-6.
117. Naranjo J, Furlano M, Torres F, Hernandez J, Pybus M, Ejarque L, et al. Comparative analysis of tools to predict rapid progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2022;15(5):912-21.
118. Park HC, Hong Y, Yeon JH, Ryu H, Kim YC, Lee J, et al. Mayo imaging classification is a good predictor of rapid progress among Korean patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: results from the KNOW-CKD study. *Kidney Res Clin Pract.* 2022;41(4):432-41.
119. Odedra D, Sabongui S, Khalili K, Schieda N, Pei Y, Krishna S. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Role of imaging in diagnosis and management. *Radiographics.* 2022;43(1):e220126.
120. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Osborn SL, Harmon AJ, Sundsbak JL, 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):160-72.
121. Pietrzak-Nowacka M, Safranow K, Byra E, Bińczak-Kuleta A, Ciechanowicz A, Ciechanowski K. Metabolic syndrome components in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2009;32(6):405-10.

EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : E-10840098-202.3.02-3040
Konu : Etik Kurulu Kararı

20/05/2024

Sayın Zeyneb Nehar Toprak

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz ‘Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalarında Böbrek Hacmi ile Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeks Arasındaki İlişki’ isimli başvurunuz Etik Kurulumuzca değerlendirilerek uygun görülmüş olup Etik Kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evracınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden A185607FX9 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

Medipol Üniversitesi Kavacık Yerleşkesi (Ana Yerleşke Rektörlük)
Kavacık Mah. Ekinçiler Cad. No: 19, Kavacık Kavşağı, 34810 Beykoz, İstanbul
T: 444 85 44 F: 0212 531 75 55
E-Posta: bilgi@medipol.edu.tr İnternet Adresi: www.medipol.edu.tr
Kep Adresi: medipoluniversitesi@hs03.kep.tr

Ayrıntılı Bilgi İçin: Esra KAN
Tel: 5461 E-Posta: esra.kan@medipol.edu.tr



İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalarında Böbrek Hacmi ile Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeks Arasındaki İlişki			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Zeyneb Nehar Toprak			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
Karar Bilgileri	Karar No: 498	Tarih: 09.05.2024		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “oybirliği” ile karar verilmiştir.			

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evracınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden A185607FX9 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Prof. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Neziha HACIHASANOĞLU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Erman GEDİKLİ	Sağlık Yönetimi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır

* :Toplantıda Bulunma

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evracınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden A185607FX9 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

OTOZOMAL DOMİNANT
POLİKİSTİK BÖBREK
HASTALARINDA BÖBREK
HACMI İLE SİSTEMİK İMMÜN
İNFLAMATUVAR İNDEKS
ARASINDAKİ İLİŞKİ

Yazar Zeyneb Nehar Toprak

Gönderim Tarihi: 08-Haz-2024 12:34AM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 2397864763

Dosya adı: TEZ_DÜZENLENMİŞ..docx (1.28M)

Kelime sayısı: 14046

Karakter sayısı: 89055

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALARINDA BÖBREK HACMI İLE SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMATUVAR İNDEKS ARASINDAKİ İLİŞKİ

ORİJİNALLIK RAPORU

% 16	% 13	% 10	% 7
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 3
2	Submitted to Eskisehir Osmangazi University Öğrenci Ödevi	% 1
3	tipfakultesiklinikleri.aydin.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi Öğrenci Ödevi	% 1
5	www.utsakcongress.com İnternet Kaynağı	% 1
6	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	Submitted to Istanbul Medeniyet Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1

www.researchgate.net