

T.C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK
HASTALARINDA HASTALIK EVRESİ İLE
SERUM ENDOTROPHİN DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. ZEYNEP ŞAHİN

İÇ HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. İBRAHİM DOĞAN

ÇORUM

2024



T.C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Bu çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalında Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Doç. Dr. İbrahim DOĞAN

Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Üye: Doç. Dr. Barış ESER

Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Üye: Doç. Dr. Murat DOĞAN

Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Bu tez, Fakülte Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Özgür YAĞAN

Dekan

I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca birebir çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve engin tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarıma saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın başından sonuna her aşamasında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, ilgi ve desteğini gördüğüm danışman hocam Doç. Dr. İbrahim Doğan'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın istatistik kısmında tecrübelerini paylaşan her türlü destek aldığım Prof. Dr. Hüseyin Kayadibi'ne teşekkür ederim.

Çalışmamın görüntüleme kısmında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Doç. Dr. Ersen Ertekin'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığımız, bu zorlu süreçte desteğini gördüğüm tüm asistan arkadaşlarıma ve çalışma arkadaşlarıma sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Bana her zaman destek olan, bugünlere gelmemde büyük emeği olan canım anneciğime ve babacığima çok teşekkür ederim.

Tüm uzmanlık sürecimin başından sonuna kadar bana her konuda destek olan, sonsuz sevgi beslediğim eşim Resul Şahin'e ve hayatımızın anlamı olan evimizin sevgi neşe kaynağı bal oğlum Mehmet Alp Şahin'e çok teşekkür ederim.

II. İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| I. TEŞEKKÜR..... | I |
| II. İÇİNDEKİLER..... | II |
| III. ÖZET..... | IV |
| IV. ABSTRACT..... | VI |
| V. KISALTMALAR..... | VIII |
| VI. TABLO LİSTESİ..... | XIII |
| VII. ŞEKİL LİSTESİ..... | XIV |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı..... | 3 |
| 2.1.1 Epidemiyoloji..... | 3 |
| 2.1.2. Genetik özellikleri..... | 4 |
| 2.1.4. Kistogenez..... | 7 |
| 2.1.5. Tanı..... | 8 |
| 2.1.6. Klinik..... | 10 |
| 2.1.7 Tedavi..... | 16 |
| 2.2. Tip VI Kollagen ve Endotrophin..... | 19 |
| 2.3. Tip VI Kollagen, Endotrophin ve Fibrozis..... | 24 |
| 2.4. Aterosklerozisve Endotel Disfonksiyonu..... | 25 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM..... | 32 |
| 3.1. Çalışma Grubu..... | 32 |
| 3.1.1. Çalışmadan Dışlama Kriterleri..... | 32 |
| 3.1.2. Ofis Kan Basıncı Ölçümü..... | 33 |
| 3.2. Kardiyak Değerlendirme..... | 33 |
| 3.2.1. Karotis Arter İntima Media Kalınlığı Ölçümü..... | 34 |
| 3.2.2. Flow Mediated Vasodilatation Ölçümü..... | 34 |
| 3.3. Laboratuvar Analizi..... | 35 |
| 3.3.1. Endotrophin Ölçüm Yöntemi..... | 35 |
| 3.4. İstatistiksel Analiz..... | 36 |
| 4. BULGULAR..... | 38 |
| 5. TARTIŞMA..... | 50 |

| | |
|--|----|
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 57 |
| 7.KAYNAKÇA..... | 59 |
| 8. EKLER..... | 79 |
| 8. Ek 1: Tez Etik Kurul Onam Formu | 80 |
| 8.2. Ek 2: Bilimsel Çalışma İzin Formu | 80 |



III. ÖZET

Amaç: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) en sık görülen kalıtsal böbrek hastalığıdır. Renal kistlerin parankimal basısı sonucu, endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve renal hasar gelişmektedir. Endotrophin, kollagen tip VI'nın $\alpha 3$ zincirinin C-terminalinden çıkan bir parça olup, renal fibrozis ve kronik böbrek hasarı gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda ODPBH'de serum endotrophin düzeyleri ile total böbrek volümü (TBV), endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve kardiyak morfoloji arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 38'i kadın 70 kişilik ODPBH hastası (yaş ortalaması $45,27 \pm 11,4$ yıl) ve 31'i kadın 55 kişilik sağlıklı kontrol (yaş ortalaması $43,1 \pm 7,1$ yıl) grubu alındı. ODPBH grubu renal fonksiyonu korunmuş (Grup1) ve renal fonksiyonu bozulmuş (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. Çalışma grubunun karotis arter intima-media kalınlığı (KİMK), flow-mediated vasodilatation (FMD) ölçümü ve ekokardiyografi değerlendirilmesi yapıldı. TBV, MRG'de manuel izleme yöntemi ile hesaplandı. Endotrophin düzeyi ELİSA yöntemi ile ölçüldü. Endotrophin, TBV, FMD'nin renal fonksiyonlar, ekokardiyografik parametreler ve inflamatuvar markerler ile ilişkisi korelasyon analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: Endotrophin düzeyi, hasta grubunda ($16,4$ ($14,3-21,2$) ng/ml) kontrol grubuna ($18,2$ ($13,0-48,9$) ng/ml) göre istatistiksel olarak farklı saptanmadı ($P= 0,524$). Hasta grubunda FMD [% $6,3$ ($3,1-10,1$)] kontrol grubuna [% $9,4$ ($6,1-17,9$)] göre düşüktü ($P= 0,001$). KİMK düzeyi hasta grubunda ($0,65 \pm 0,11$ mm) kontrol grubuna göre ($0,53 \pm 0,06$ mm) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($P < 0,001$). Sol ventrikül kitle (LVM) ve sol ventrikül kitle indeksi (LVMI) hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (sırasıyla, $P < 0,001$, $P= 0,013$).

Grup 1 ile Grup 2 hastalar arasında serum endotrophin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı [sırasıyla, 17,3 (14,9-22,5) ng/ml, 16,0 (14,1-19,9) ng/ml, $P= 0,472$]. KİMK, Grup 2 hastalarda ($0,71\pm 0,12$ mm), Grup 1 hastalara ($0,64\pm 0,10$ mm) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, ($P= 0,043$) FMD ise farklı değildi ($P= 0,736$). TBV'nin Grup 2 hastalarda [1299,0 (1124,0-2986,0) mm³], Grup 1 hastalara [933,0 (526,5-1653,0)mm³] göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($P= 0,044$). İki grup arasında LVM ve LVMI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı. Serum endotrophin düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında pozitif anlamlı korelasyon olduğu saptandı ($P= 0,038$). TBV ile yaş ve proteinüri arasında pozitif (sırasıyla $P= 0,017$, $P= 0,013$), eGFH arasında negatif ($P= 0,002$) korelasyon saptandı.

Sonuçlar: ODPBH'de serum endotrophin düzeyi erken evre hastalıktan itibaren yükselmektedir. Serum endotrophin düzeyi ile inflmasyon arasında pozitif anlamlı korelasyon varken; TBV, kardiyak morfoloji ve endotel disfonksiyonu ile subklinik aterosklerozis arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Endotrophin, Endotel disfonksiyonu, Total Böbrek Volümü, Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı

IV. ABSTRACT

Aim: Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common inherited kidney disease. Due to the pressure of renal cysts, endothelial dysfunction, inflammation, and renal damage develop. Endotrophin, a fragment derived from the C-terminal of the $\alpha 3$ chain of collagen type VI, has been shown to be a risk factor for renal fibrosis and the development of chronic kidney damage. In our study, we aimed to evaluate the relationship between serum endotrophin levels in ADPKD patients and total kidney volume (TKV), endothelial dysfunction, inflammation, and cardiac morphology.

Material and Method: A total of 70 ADPKD patients (38 female, mean age $45,27 \pm 11,4$ years) and 55 healthy controls (31 female, mean age $43,1 \pm 7,1$ years) were included in the study. The ADPKD group was divided into two groups: preserved renal functions (Group 1) and impaired renal functions (Group 2). Carotid artery intima-media thickness (CIMT), flow-mediated vasodilation (FMD) measurements, and echocardiographic evaluation were performed. TKV of patients were calculated using the manual tracing method on MR images. Endotrophin levels were measured by ELISA. The correlation analysis between endotrophin, TKV, FMD, renal function, echocardiographic parameters, and inflammatory markers was evaluated.

Results: Endotrophin levels did not differ statistically significantly between the patients [$16,4(14,3-21,2)$ ng/mL] and the controls [$18,2(13,0-48,9)$ ng/mL] ($P= 0,524$). FMD was lower in the patient group [$6,3\%$ ($3,1-10,1$)] compared to the control group [$9,4\%$ ($6,1-17,9$)] ($P= 0,001$). CIMT was statistically significantly higher in the patients ($0,65 \pm 0,11$ mm) compared to the controls ($0,53 \pm 0,06$ mm) ($P < 0,001$). Left ventricular mass (LVM) and left ventricular mass index (LVMI) were statistically significantly higher in the patients compared to the controls ($P < 0,001$, $P= 0,013$ respectively). There was no statistically significant difference in terms of serum endotrophin levels between Group 1 and Group 2 [respectively, $17,3(14,9-22,5)$ ng/ml, $16,0(14,1-19,9)$ ng/ml, $P= 0,472$]. CIMT was statistically significantly higher in

Group 2 ($0,71 \pm 0,12$ mm) compared to Group 1 ($0,64 \pm 0,10$ mm) ($P= 0,043$). There were no differences between two groups according to FMD levels ($P= 0,736$). TKV was statistically significantly higher in Group 2 [1299,0 (1124,0-2986,0) mm³] compared to Group 1 [933,0 (526,5-1653,0)mm³] ($P= 0,044$). There were no statistically significant differences in LVM and LVMI values between the two groups. There was a positive statistically significant correlation between serum endotrophin and CRP ($P= 0,038$). There was a positive statistically significant correlation between TKV and age and proteinuria ($P= 0,017$, $P= 0,013$ respectively), and a negative correlation with glomerular filtration rate ($P= 0,002$).

Conclusion: Serum endotrophin levels increase from the early stages of ADPKD. While there is a positive significant correlation between serum endotrophin levels and inflammation, there is no significant correlation between TKV, cardiac morphology, endothelial dysfunction, and subclinical atherosclerosis.

Keywords: Endotrophin, Endothelial Dysfunction, Total Kidney Volume, Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

V. KISALTMALAR

ARB: Anjiyotensin II Reseptör Antagonistleri

AT1: Anjiyotensin II reseptörü 1

AT2: Anjiyotensin II reseptörü 2

BB: Beta Blokör

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BUN: Kan Üre Azotu

Ca: Kalsiyum

cAMP: 3'5'-siklik adenozin monofosfat

CRP: c-Reaktif Protein

CSPG: Kondroitin Sülfat Proteoglikan

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

DM: Diabetes Mellitus

ECM: Ekstrasellüler matriks

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

EGF: Epidermal Growth Factor

EGFR: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör

FMD: Flow Mediated Vasodilatation

GBM: Glomerüler Bazal Membran

eGFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

HDL: High Density Lipoprotein

HT: Hipertansiyon

ICAM-1: İntrasellüler Adezyon Molekülü -1

IL-1 β : İnterlökin 1 beta

IVST: İnterventriküler Septum Kalınlığı

JAK/STAT: Janus Kinase/Signal Transducer and Activator Transducer

K: Potasyum

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KC: Karaciğer

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

KİMK: Karotis İntima Media Kalınlığı

KKB: Kalsiyum Kanal Blokörü

LAD: Sol Atrium Çapı

LDL: Low Density Lipoprotein

LRP: Lösin-zengin proteoglikanlar

LVEDD: Sol Ventrikül Diyastol Sonu apı

LVESD: Sol Ventrikül Sistol Sonu apı

LVM: Sol Ventrikül Kitlesi

LVMİ: Sol Ventrikül Kitle İndeksi

MAPK: Microtubule Associated Protein Kinase

MCP1: Monosit Kemoatraktan Protein 1

M-CSF: Makrofaj Koloni Stimülan Faktör

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

mTOR: Mammalian Target of Rapamycin

Na: Sodyum

NO: Nitrik Oksit

NSAİD: Nonsteroid Antiinflamatuvar ilaç

ODPBH: Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı

ORPKD: Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı

P: Fosfor

PCNA: Proliferating Cell Nuclear Antigen

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

PGI2: Prostoglandin I2

PKD1: Polycystic Kidney Disease 1

PKD2: Polycystic Kidney Disease 2

PTH: Parathormon

PWT: Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı

RAAS: Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi

RCC: Renal Hücreli Karsinom

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

SKB: Sistolik Kan Basıncı

SVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi

SVO: Serebrovasküler Olay

TBV: Total Böbrek Volümü

TEMPO: Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes

TG: Trigliserit

TGF- α : Transforming Growth Factor Alfa

TGF β -1: Transforming Growth Faktör Beta 1

TRPC: Transient Receptor Potential Channel

USG: Ultrasonografi

VCAM-1: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1

VCİ: Vena Cava İnférieur

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VKİ: Vücut Kitle İndeksleri

vWF: Von Willebrand Faktör

V2R: Vazopressin Reseptör 2

WARP: vWF-A alanı ile ilişkili protein



VI. TABLO LİSTESİ

| | |
|---|-------|
| Tablo 1: Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastaları ve Kontrol Grubunun Demografik Verileri ve Komorbid Hastalıkları..... | 38 |
| Tablo 2: Hasta ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Verileri | 40 |
| Tablo 3: Hasta ve Kontrol Grubunun Ekokardiyografi Verileri..... | 41 |
| Tablo 4: eGFH Korunmuş Hastalar ile eGFH Azalmış Hastaların Verileri | 43-44 |
| Tablo 5: Serum Endotrophin, Total Böbrek Volümü, FMD ve KİMK Korelasyon Analizi Sonuçları..... | 47 |

VII. ŞEKİL LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1: eGFH ve albüminüri kategorilerine göre böbrek hastalığının prognozu..... | 14 |
| Şekil 2: Kollagen VI'nın alan yapısının Şematik gösterimi | 23 |
| Şekil 3: Hasta ve kontrol grubunda endotrophinin düzeyi ortalamaları..... | 49 |
| Şekil 4: Hasta ve kontrol grubunda FMD oranı ortalamaları..... | 49 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH), tüm dünyada en sık görülen kalıtsal böbrek hastalığıdır. Kadın ve erkekte tüm yaş, ırk ve etnik gruplarda rastlanmaktadır (1). Prevalansı 1:400-1:1000 oranında olan bu hastalık, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nedenlerinin %7-10'unu oluşturur (2). Olguların %85-90'ından sorumlu gen 16. kromozomun kısa kolunda yerleşmiştir. PKD1 (polycystic kidney disease 1) geni olarak adlandırılan bu gen polikistin 1 proteinini kodlar. 4. kromozomun uzun kolunda yer alan PKD2 (polycystic kidney disease 2) geni ise olguların % 10-15'inden sorumludur ve polikistin 2 adlı proteinin yapımını kontrol eder (2). ODPBH'de endotele bağımlı relaksasyon bozulmuştur ve endotelial nitrik oksit sentetaz aktivitesi azalmıştır (3). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda inflamasyon, oksidatif stres ve insülin rezistansı gibi süreçler ODPBH progresyonu ve patogenezinde rol oynayabilmektedir (4). Bu süreçler doğrudan veya dolaylı yoldan renal fonksiyon kaybı, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gelişmesine katkıda bulunabilir (5, 6).

Endotrophin, kollagen tip VI'nın $\alpha 3$ zincirinin C-terminalinden çıkan bir parça olup, hücrelerde çeşitli homeostatik fonksiyonlarda yer alan, bütün hücrelerden eksprese edilen bir interstisyel kollagendir. Tip VI kollagen başlangıçta üçlü sarmal bir monomer olarak tanımlanmış olsa da daha sonra üç yeni zincir daha olduğu görülmüştür. Tip VI kollagen $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 6$ zincirlerini taşır. $\alpha 3$, $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ ye göre daha uzundur. $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 6$ ise COLA4, COLA5, COLA6 olarak adlandırılır (7,8). Her bir zincir merkezi bir üçlü sarmal alan içerir. Tekrarlayan gly-x-y aminoasitlerinden oluşmaktadır. Üçlü sarmal monomerlerin oluşumu ilk olarak zincirler arası disülfür bağları ile stabilize edilen antiparalel dimerlerin yapımı ile oluşur (9).

Kollagen VI mikrofibrilleri dokuya özgü bir şekilde büyük ağlar oluşturur. Tip VI kollagen; kas, cilt, sinirler, tendon, kan damarları dahil olmak üzere tüm vücudun

ekstraselüler matriksinde (ECM) bulunan yapısal bir elementtir (7). Tip VI kollagen ayrıca böbrekte interstisyel matriks ile glomerüler bazal membran (GBM) arasında bağlantı sağlayan önemli bir yapısal moleküldür (8). Tip VI kollagen düzeylerinin artmış kardiyovasküler hastalık riski ve mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7). Endotrophinin kronik böbrek hastalığında (KBH) böbrekte depolandığı gösterilmiştir (8). Endotrophin düzeylerinin kronik rejeksiyon döneminde olan renal transplantlı hastalarda yükseldiği de gösterilmiştir (9). 449 KBH hastasının alındığı bir çalışmada endotrophin düzeylerinin renal fibrozis ile ilişkili olduğu, endotrophin/kreatinin oranının KBH gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (10).

Çalışmamızda ODPBH'de endotrophinin hastalık progresyonu sürecindeki düzeyleri ve önemini araştırmayı, ayrıca endotrophin ile endotel disfonksiyonu ve aterosklerozis arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı

2.1.1 Epidemiyoloji

ODPBH; böbreklerde kistik kitlelerin oluşumuyla karakterize genetik bir hastalıktır. Böbreğin en sık görülen kalıtsal kistik hastalığıdır. Bu hastalık genellikle böbreklerde sıvı dolu kistlerin oluşmasına yol açar ve bu kistler zamanla büyüebilir, böbreğin normal dokusunu yer değiştirir ve fonksiyonlarını etkileyebilir. Bu kistler renal tübüllerden köken alır. Hastalık renal kistler öncülünde SDBY'ye gidiş ve ekstrarenal klinik bulgular ile seyrederek (11). Böbrekte görülen kistik hastalıklar unilaterale veya bileterale, herediter veya edinsel olabilir. Kistik böbrek hastalıklarında kaynak genellikle genetikdir (12). Kalıtsal kistik hastalıklarda en sık ODPBH görülürken, Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı (ORPKD) nadir de olsa görülebilir. Genellikle çocukluk döneminde belirir ve böbreklerde geniş kistlerin oluşmasına neden olur. ORPKD, karaciğerde de kist oluşumuna yol açabilir ve solunum problemleri gibi ek sistemleri etkileyebilir (11).

ODPBH genellikle polycystic kidney disease (PKD1) ve polycystic kidney disease (PKD2) adlı genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır. Bu genler, böbreklerin büyümesine ve polikistik böbrek hastalığı olarak bilinen duruma yol açabilen proteinlerin üretiminden sorumludur. ODPBH'nin %80'inden fazlası PKD1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. PKD1, bu hastalığın en yaygın nedenidir ve hastalığın daha şiddetli semptomlarının ve daha erken başlangıcının bir göstergesi olabilir. PKD2 genindeki mutasyonlar ise ODPBH vakalarının yaklaşık %15'ine denk gelir. PKD2 mutasyonları genellikle daha hafif semptomlara veya daha geç başlangıçlı belirtilere yol açar, ancak her vakada durum farklılık gösterebilir (13).

ODPBH genellikle sessiz seyreden bir hastalıktır. Yaşamın 3-4. dekatlarında kistlerin büyümesi ile semptom vermeye başlar. ODPBH tüm ırklarda görülen, kadın

ve erkeklerde eşit sıklıkta izlenen bir hastalıktır (14). Erkeklerde SDBY'ye gidiş biraz daha hızlıdır (15). 1:400-1:1000 oranında görülen bir prevalansa sahiptir (16). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl diyalize başlayan hastalarda, yaklaşık %5'inin nedeni ODPBH'dir. (17).

2.1.2. Genetik Özellikleri

ODPBH, kalıtsal bir hastalıktır ve otozomal dominant geçiş gösterir. Genellikle, etkilenen genin bir kopyasını devralmak hastalığı tetikler. Bu durumda, ebeveynlerden birinde etkilenen gen varsa, hastalık gelişebilir. Gen aktarımı ihtimali her çocuk için %50dir. ODPBH'den sorumlu genler; PKD1 ve PKD2 olup bu genlerdeki heterojen mutasyonlar ODPBH'ye neden olmaktadır. PKD1 geni kromozom 16 (16.p13.3) da bulunur ve polikistin-1 proteinini kodlar. ODPBH'li bireylerin %85'inde PKD1 genindeki mutasyonlar sorumludur. PKD2 geni ise, polikistin-2 proteinini kodlar. PKD2 genindeki mutasyonlar da ODPBH'ye neden olabilir, ancak daha az sıklıkla görülür. PKD2 geni, kromozom 4(4q13-23)'te konumlanmıştır (18). Son yıllarda yapılan çalışmalarla her iki gen de klonlanmıştır. Nadir olarak, bu iki geni de taşımayan ODPBH'ye sahip ailelerin de olduğu gözlenmiştir. Yeni yapılan çalışmalarda ailelerin küçük bir kısmından bilateral küçük böbrek kistleri ile giden kistik böbrek hastalığına sebep olan GANAB, PRKCSH, DNAJB11, ALG8, ALG9, SEC ve SEC 61B, SEC63 gen defektlerine rastlanmıştır (19-20).

PKD 1 ve Polikistin 1

Polikistin-1 geni, hücre zarında bulunan ve birçok hücresel işlevde rol oynayan büyük bir transmembran proteindir. Polikistin-1'in büyük bir ekstrasellüler bölgesi ve kısa bir sitoplazmik karboksi terminali vardır. Ayrıca 11 transmembran segmentten oluşur, bunlar da hücre zarının içinden dışına doğru uzanan protein parçalarıdır. ODPBH'de, polikistin-1 genindeki mutasyonlar hastalığa yol açabilir. Büyük ailelerde yapılan genetik bağlantı (gen-linkage) analizleri, hastalıkla ilişkili genin PKD1 olduğunu göstermiştir. Bu analizler, hastalıklı bireylerde görülen genetik belirtileri ve PKD1 geninin 16. kromozomun kısa kolunda (kromozom 16p13.3) bulunan belirli bir bölgede yer aldığını ortaya koymuştur. Bu bölge, hastalığın oluşumundan sorumlu

genin bulunduğu genetik lokusun konumunu gösterir (21). Polikistin-1, 4303 amino asidin birleşimiyle oluşan önemli bir integral membran proteini olarak bilinir. Bu proteinin ekstrasellüler kısmı, hücreler arası veya hücre-matriks etkileşimlerini düzenleyen çeşitli işlevlere sahip motifleri içerir. Hücre zarından dışa uzanan N-terminal ve hücre içinde sonlanan C-terminal bölgeleri bulunmaktadır. Bu protein, tübül epitel hücrelerinde, primer silialar dışında fokal adezyon, desmozom ve hücreler arası bağlantı bölgelerinde yer alır (22). Polikistin 1 proteininde oluşan herhangi bir anormallik, hücreler arası ve hücre çevre etkileşimlerini bozabilir, bunun sonucunda normalden farklı hücre farklılaşmaları ve fenotipik değişiklikler meydana gelebilir (23).

PKD2 genine sahip hastalarda, PKD1 genini taşıyanlara kıyasla daha az sayıda kist oluştuğu gözlemlenmiştir (24). PKD1 geninde mutasyon olan hastalarda, SDBY başlangıcı ortalama olarak 54 yaşında görülürken, PKD2 mutasyonu olan hastalarda bu yaş 74 olarak saptanmıştır (25). Bazı bireylerde her iki gen mutasyonunun birlikte olduğu görülmüştür. Bu hastalarda, tek gen mutasyonu görülen hastalara göre hastalığın progresyonu daha hızlıdır (26). Bunun yanı sıra ODPBH'li ailelerin %10-15'lik bir kısmında pozitif hastalık öyküsü yoktur. Aynı zamanda, bazı ailelerde yeni oluşan mutasyonların meydana geldiği düşünülmektedir. Bu tür vakalarda, aile içinde görülen farklılıklar, genetik materyalin değişikliği ya da vücudun sadece belirli kısımlarında ortaya çıkan değişiklikler ile açıklanabilir. Bu durum, hipomorfik PKD1 veya PKD 2 genlerinin varlığıyla ilişkilendirilebilir (27-28).

PKD 2 ve Polikistin 2

ODPBH'ye neden olan ikinci genin 4. kromozomda bulunduğu 1993 yılında keşfedildi. Daha sonra, 4q22 bölgesinde yer alan ve 15 eksondan oluşan PKD2 geni klonlandı (29-30). PKD2 geni 4. kromozomun 4q21 bölgesinde yerleşmiş olup 968 aminoasitten oluşur, 6 adet transmembran bölümü vardır. Elde edilen bilgilere göre, polikistin 2, primer silialarda ve endoplazmik retikulumda kalsiyum kanalı ile membran proteini olarak yer alır (30).

2.1.3. Patoloji ve Patogenez

PKD1 ve PKD2 genlerindeki mutasyonlar, ODPBH'nin temel patojenik mekanizmalarını oluşturur. Bu genler normalde sağlıklı hücrelerde böbreklerin gelişim ve işlevinde rol oynayan proteinlerin üretiminden sorumludur. Ancak bu genlerdeki mutasyonlar, hücrelerin normal olarak düzenlenmiş çoğalmasını ve sıvı dengesini kontrol etmelerini engeller. Bunun sonucunda böbreklerde kistler oluşur. PKD1 ve PKD2 genlerindeki bozukluklar, hücrelerin sıvı taşıma ve salınımını düzenleyen yapıları etkiler, bu da kist oluşumuna yol açar. Bu kistler zamanla büyür ve böbreğin normal yapısını bozar.

Polikistin 1 ve polikistin 2 proteinleri, hücrel sinyal yolları olan 3'5'-siklik adozin monofosfat (cAMP), mammalian target of rapamycin (mTOR) ve epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) gibi çeşitli sinyal yollarını düzenleyerek hücre çoğalması, büyümesi ve sıvı salınımı gibi önemli süreçleri kontrol eder. PKD1 ve PKD2 genlerinin ürünü olan bu proteinler, bu sinyallerin anormal aktivasyonu sonucunda böbrekte anormal sıvı salınımına ve ECM oluşumuna yol açarak kist oluşumuna neden olur. Kistler, böbreğin herhangi bir yerinde, nefronlar boyunca gelişebilir (31).

ODPBH'nin önemli bir özelliği değişken bir fenotip sergilemesidir, bu özellik fokal kist oluşumu ve 'ikinci vuruş' hipoteziyle ilişkilidir. ODPBH, hücrelerin tamamının aynı genetik mutasyonu taşımasına rağmen, hastalık sadece böbrek nefronlarının %2'sinde ortaya çıkar ve tübüler yapıdaki kistik dilatasyon genellikle fokaldır (32-33). "Birinci vuruş" defektif PKD geninin ebeveyninden aktarımıdır. (34). İkinci vuruş hipotezinde PKD1 ve PKD2 gen mutasyonuna ait kistler, PKD1 ve PKD2 geninin kalan kopyasının edinilmiş bir mutasyonuna bağlı gelişen durumda olur (35-36). Hastalık, sağlıklı genin varlığının fenotipe katkıda bulunmaması durumunda ortaya çıkar. 'İkinci vuruş' olarak adlandırılan durumda, böbrek epitelyum hücrelerinde işlevsel bir gen hasar görürse, hastalık fenotipik olarak belirgin hale gelir (34-37).

Böbrek gelişimi, diferansiyasyon, apoptozis ve proliferasyon gibi karmaşık olaylar, bir dizi gen tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. Ancak PKD1 ve PKD2 genlerindeki mutasyonlar, polikistin-1 ve polikistin-2 proteinlerinin normal fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilir ve bu durum, böbreklerde çoklu kist oluşumuna yol açabilir. Bu da polikistin proteinlerinin normal böbrek gelişimi ve

sağlığı açısından önemini vurgular (29). Polikistin-1 ve polikistin-2'nin sitoplazmadaki karboksil grubu taşıyan uçları birbirleriyle etkileşim halindedir. Polikistin-1; ara filamanlar, E-cadherin, fokal adezyon proteinleri, catenin ve tüberin gibi bileşenlerle etkileşime geçer. Ayrıca, polikistin-1 ve polikistin-2 birçok diğer proteine de bağlanır ve bu etkileşimlerin her biri polikistin fonksiyonlarını düzenleyici bir etki gösterir. Polikistinler, başlıca böbrek tübüllerinde, pankreas ve safra kanalları dahil olmak üzere birçok doku ve hücre tipinde bulunur (40-41).

Polikistin-1 ve polikistin-2 proteinleri, böbrek tübül epitelyumunun farklı bölgelerinde; özellikle hücre bağlantı bölgeleri, matriks bağlantı bölgeleri ve silia gibi yerlerde bulunur. Bu bölgelerdeki sinyalleri hücre içi mekanizmalara aktararak normal tübül yapısının oluşumunu sağlarlar. Ancak gen mutasyonları, hücre çoğalması ve hücre ölümündeki anormalliklere, ayrıca anormal sıvı salgılanmasına ve farklı bir hücre dışı matriksin oluşumuna yol açabilir. Bunun sonucunda böbrekte kistler meydana gelir. Kistlerin oluşumu, önce interstisyel inflamasyona ve daha sonra interstisyel fibroza ve böbrek yetmezliğine neden olabilir (42-43).

2.1.4. Kistogenez

ODPBH' de böbrekler normalden büyüktür. Kistlerin sayıları ve büyüklükleri değişkenlik gösterir. Kistlerin gelişimi intrauterin dönemde başlar. Nefronun herhangi bir yerinden gelişebilir (44). Kistlerin oluşumunda temel olarak üç faktörün rolü olduğu kabul edilmektedir:

1) Tübülüs Hücre Hiperplazisi

ODPBH'de apoptozis ve hücre proliferasyonundaki artış, hastalığın kist oluşumu üzerindeki etkisini belirlemede önemli bir rol oynar. Kistlerin duvarındaki epitelyal hücreler, hücrelerin büyümesi ve bölünmesini destekleyen belirli proteinlerin artan ifadesine sahiptir. Örneğin, Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) gibi proteinlerin artışı, hücrelerin çoğalmasına katkıda bulunabilir. Benzer şekilde, c-myc, c-fos, c-jun ve c-ras gibi protoonkogenler, hücrelerin büyüme ve bölünme süreçlerinde artışı teşvik edebilir. Ayrıca, transforming growth factor alfa (TGF- α) ve EGFR gibi büyüme faktörlerinin artmış seviyeleri, böbrek tübül hücrelerindeki çoğalma sürecini

etkileyebilir. Bu büyüme faktörleri, laboratuvar ortamında kist oluşumuyla ilişkilendirilmiştir ve kist gelişiminde rol oynayabilecekleri düşünülmektedir. Bu nedenle, apoptozis ve artmış hücre çoğalması gibi hücre sel süreçlerin, ODPBH’de kist oluşumu ve gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (45).

2) Tübülüs Hücrelerinden Aşırı Sekresyon

Kistler büyümeye başladıkça, içeriğinde yer alan "kist aktivasyon faktörü", c-AMP sentezini artırarak sıvı salgılamasını artırır ve hücre çoğalmasını teşvik eder. Polikistin-1 ve polikistin-2, hücre içinde kalsiyum dengesini düzenlemede birlikte rol oynarlar. Polikistin-1, polikistin-2 ile etkileşime girerek hücre sel yolları (G protein, Wnt, JAK/STAT) aktivasyonunu sağlar. Bunun sonucunda endoplazmik retikulum içinde bulunan polikistin-2, transient receptor potential channel (TRPC) 1 ile etkileşime girerek hücre içinde kalsiyum serbest bırakımını artırır (47).

3) Ekstraselüler Matriks Sentezinde ve Metabolizmasında Bozukluk

Oluşan kistlerin bazal membranında laminin, fibronektin ve tip IV kollagen gibi bağ dokusu bileşenlerinde artış, ilerleyen dönemlerde kist duvarının kalınlaşmasına ve kompliyans bozukluğuna yol açar. Bununla birlikte, fibroblast sayısındaki artış, ekstraselüler matriksin birikmesine neden olur. Bu kompliyans bozukluğu, hastalığın böbrek dışı bulgularını açıklayabilir; örneğin, ekstrarenal kist oluşumu, kolon divertikülleri, intrakraniyal anevrizma, herni ve kalp kapak bozuklukları gibi durumları açıklayabilmektedir (48).

2.1.5. Tanı

ODPBH tanısı, aile öyküsünün pozitifliği ve görüntüleme yöntemlerine dayanır. Görüntüleme yöntemlerinin başında düşük maliyetli ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle ultrasonografi (USG) gelir. Ultrasonda görülen tipik bulgular genişlemiş böbrekler, tüm böbrek parankimine yayılmış çok sayıda ve düzensiz kistlerdir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT), küçük kistlerin tespitinde USG yöntemine kıyasla daha duyarlı olabilir. Ancak, bu

görüntüleme yöntemleri bazı durumlarda ulaşılması zor olabilir, ayrıca kontrast maddesi kullanımı veya radyasyon maruziyeti gibi nedenlerden dolayı tanı koymak için ilk tercih olarak kullanılmayabilir (49). Ultrason, ODPBH teşhisini doğrularsa, ilerleme riskini ve hastalığı değiştirici tedaviye (örneğin: Tolvaptan) duyulan ihtiyacı değerlendirmek için boya göre ayarlanmış toplam böbrek hacmini (TBV) hesaplamak amacıyla başlangıçta BT veya MRG çekilmesi uygun olabilir. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFH) azalmış, aile öyküsü pozitif olan hastalarda görüntüleme yöntemi olarak ilk tercih USG yerine BT veya MRG olabilir. BT veya MRG arasındaki seçim, BT ile kontrast maddeye maruz kalma riski göz önüne alındığında, hastanın böbrek fonksiyonuna bağlıdır. eGFH'si ≥ 60 mL/dk/1,73 m² olan hastalarda kontrastsız ve kontrastlı çekilebilir. Kontrastsız BT, TBV'nin hesaplanmasına izin verirken, kontrastın artırılması kistik ve kistik olmayan doku arasında ayırım yapılmasına, kist yükünün değerlendirilmesine ve toplayıcı sistemdeki taşların tanımlanmasına olanak sağlar. eGFH'si < 60 mL/dak/1,73 m² olan hastalarda MRG tercih edilir. MRG ayrıca kistik ve kistik olmayan dokuları ayırt edebilir ancak böbrek taşlarını veya parankimal kalsifikasyonları güvenilir bir şekilde tespit edemez (50).

USG, böbreklerdeki kistleri tanımlamak için etkili bir yöntemdir ve hastalığın teşhisi için "Ravine kriterleri" olarak adlandırılan bazı ölçütler bulunur. Ravine kriterleri şunları içerebilir:

1. Her iki böbrekte üç veya daha fazla kist bulunması
2. Genç bireylerde (30 yaşın altında) tek taraflı böbrekte beş veya daha fazla kist bulunması
3. Herhangi bir yaşta karşı tarafta kistlerin bulunması
4. Herhangi bir yaşta karaciğerde kistlerin varlığı
5. Pozitif aile öyküsü (ODPBH tanılı birinci veya ikinci derece akrabalarda)

30 yaş altında aile öyküsü pozitif olan riskli bireylerde, USG'nin tanı koymadaki etkinliği sınırlıdır. Eğer bu kişiler böbrek verici adayı değillerse, tanı için 6 ile 12 ay aralıklarla USG muayenesinin tekrarlanması önerilmelidir. Genetik test yapılması, tanı koymak için mutlaka gerekliliği olan bir adım değildir. Pozitif aile öyküsü olmayan durumlarda, sendromik özellikleri bulunan kistik böbrek hastaları, şüpheli görüntüleme sonuçları veya böbrek vericisi adayları gibi özel durumlarda genetik testler (linkaj veya direkt DNA sekans analizi) düşünülebilir (51-52).

2.1.6. Klinik

ODPBH, böbrekte iki taraflı kistlerle karakterize renal ve ekstrarenal bulgularla seyreden multisistemik bir hastalıktır. PKD1 veya PKD2 mutasyonlarına sahip hemen hemen tüm bireylerde, USG ile görülebilen böbrek kistleri gelişir (54). Bu hastalığa sahip olan bireylerde hipertansiyon ve SDBY'ye gidiş yaşı, değişkenlik gösterir. PKD1 genine sahip olan bireylerde semptomlar kendini daha erken yaşta gösterirken, PKD2 genine sahip bireylerde daha geç yaşlarda ortaya çıktığı görülmüştür. Yapılan bir çalışmada SDBY ile başvuran hastaların ortalama yaşı, PKD1 için 54 ve PKD2 için 74 olarak saptanmıştır (55). Ancak her iki mutasyona sahip bireylerde hastalık başlangıç yaşı çok daha erken olmaktadır (56).

Renal Bulgular: ODPBH'de hastalar hipertansiyon, hematüri, proteinüri veya böbrek fonksiyon bozukluğu ile başvurabilirler. Hematüri, obstrüktif taş veya idrar yolu enfeksiyonuna bağlı yan ağrısı, hastalar tarafından bildirilen en yaygın semptomdur (57). Çoğu hastada yaşamın 4. dekadına kadar semptom görülmeyebilir. Böbrek fonksiyonları normal olan hastaların çoğunda hastalığa bağlı olarak en sık görülen yakınma hipertansiyondur. SDBY'ye giden hastaların neredeyse tamamında hipertansiyon görülür (57). Hipertansiyon SDBY'ye gidişi hızlandırır. Hipertansiyon ile böbrek boyutlarında artış arasında korelasyon bulunur. Hipertansiyon sol ventrikül hipertrofisine neden olmaktadır, serebral hemorajiye yatkınlık yaratır ve böbrek yetmezliği progresyonunda önemli rol oynamaktadır. ODPBH'de en sık ölüm sebebi kardiyovasküler olaylardır. Erken tanı ve tedavi morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır (58).

Büyüyen kistler intrarenal damarlara bası yaparak iskemiye yol açar. Kist basısına bağlı olarak renin-anjiyotensin-aldosteron (RAAS) sisteminin aktivitesinde artış olur. Anjiyotensin II'nin artışı, böbreklerde sodyumun daha fazla tutulmasına ve renal damar yapısında yeniden düzenlemeye yol açabilir (59). Aynı zamanda, Anjiyotensin II reseptörü 1 (AT1) ve Anjiyotensin II reseptörü 2 (AT2) aracılığıyla tübulointerstisyel fibrozisin artmasına ve inflamatuvar moleküllerin artışına sebep olabilir (60). Büyüme faktörü özelliği taşıdığından, bu molekül doğrudan epitel hücrelerinin çoğalmasına ve kist oluşumuna yol açabilir (61).

ODPBH'de, hipertansiyon gelişiminde rol oynayan mekanizmalar arasında endotelin sisteminin aktivasyonu ve nitrik oksit (NO) sentezinde azalma olduğu

düşünülmektedir. Endotelin, temel olarak endotel hücrelerinde sentezlenen ve vazokonstriksiyon etkisi olan peptid yapılabir hormondur. PKD1 ve PKD2 genlerinin damar düz kasında ve endotel hücrelerinde ekspresse edilmesi, bu sistemde disfonksiyona yol açabilir. Henüz böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda, NO sentezinin ve buna bağlı olarak endotel kaynaklı damar genişlemesinin bozulduğu gözlenmiştir. Bu mekanizmanın erken başlangıçlı hipertansiyonda etkili olduğu düşünülmektedir. ODPBH'de, hipertansiyon gelişiminde endotelin sistemindeki aktivasyonun arttığı ve NO sentezinde azalma olduğu düşünülmektedir. Endotelinin ana üretim ve salgılanma yeri endotel hücreleridir. Bu peptid yapılabir hormonun temel etkilerinden biri vazokonstriksiyondur. Artan endotelin aktivitesi damarların daralmasına ve kan basıncının yükselmesine katkıda bulunabilir. Aynı zamanda, azalan NO sentezi de hipertansiyonun gelişimine katkıda bulunabilir. PKD1 ve PKD2 genlerinin damar düz kasları ve endotel hücrelerinde fazla salınması, normal böbrek fonksiyonlarına sahip hastalarda bile bazı sorunlara yol açabilir. Bu hastalarda, kapillerde NO sentezi bozulmuş ve bu durum endotel hücrelerinin normal olarak gevşeyip genişlemesini engellemiştir. Bu durum, erken yaşta ortaya çıkan hipertansiyonun gelişiminde etkili olabilir. NO, L-arginin adlı bir bileşikden NO sentetaz enzimi aracılığıyla sentezlenir. Bu molekül, böbreğin kanlanması, glomerüler hemodinami ve sodyum salınımı üzerinde etkilidir. NO, vazodilatasyon, trombosit agregasyonunun engellenmesi, inflamatuvar süreçlerin ve immün yanıtların düzenlenmesi gibi önemli işlevlere sahiptir. ODPBH'de, kistik epitel hücrelerinde NO sentetaz düzeylerinin düşük olduğu gözlemlenmiştir. NO seviyelerinin düşük olması, polikistik böbrek hastalığında böbrek fonksiyonlarının bozulması ve hipertansiyon mekanizmasında etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu durum, hastalığın seyrinde nitrik oksitin önemli bir role sahip olabileceğini göstermektedir (62).

Ağrı: ODPBH'de sıkça karşılaşılan semptomlardan biri ağrıdır. Ağrı, genellikle yan, sırt veya karın bölgelerinde ortaya çıkabilir. Hastaların yarısından fazlasında ağrı semptomu gözlemlenir. Ağrı hem akut hem de kronik olabilir. Kistlerin büyümesi, böbrek kapsülünün gerilmesi veya çevreleyen organlara baskı yapması, kist içinde kanama veya kist enfeksiyonları ağrıya yol açabilir. Diğer bir ağrı nedeni ise taş veya pıhtı gibi tıkanıklıklardır. Bu durumlarda ağrı genellikle kolik şeklinde ve akut olarak ortaya çıkar. Kronik ağrı ise sürekli ve daha hafif bir ağrı şeklinde olabilir (63).

Hematüri: Hematüri; mikroskobik veya makroskobik, ağrılı veya ağrısız olarak ortaya çıkabilen sık rastlanan bir klinik belirtidir. Makroskobik hematüri, hastaların yaklaşık %40'ında başvuru sırasında ilk belirti olabilir (64). Kistlerden kaynaklanan hücresel yapılar, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretir. VEGF, kist içinde yeni damar oluşumunu uyararak kanama meydana getirebilir (65). Kistlerin patlaması sonucu gelişen hematüri genellikle 2 ile 7 gün içinde düzelir. Kistlerin patlaması, şiddetli yan ağrısı ve gözle görülür kanamanın ortaya çıkmasına sebep olabilir (66). Hematürinin erken yaşta görülmesi ve sık hematüri ataklarının olması SDBY'ye gidiş hızına katkıda bulunur. Bir haftadan uzun süren hematüri varlığında ya da 50 yaş üzerinde ilk kez hematüri semptomunun görülmesi durumunda, alta yatan bir malignite olabileceği de akla gelmelidir.

Böbrek Taşları: ODPBH'de, üriner sistem taşı oluşumu sıklığında bir artış gözlenir. Olguların %20'sinde böbrek taşları tespit edilir. Bu taşlar genellikle kalsiyum oksalat veya ürik asit içerikli olabilir. Çoğunlukla, bu taşlar mikroskopik hematüri ile ilişkilendirilir (67). Büyüyen kistlerin, toplayıcı sistemi sıkıştırması sonucu oluşan idrar akışında stazın, taş oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca idrarın asidik olması ürik asit taşlarının oluşum sıklığını artırabilir. Bunun yanı sıra, hastalarda sıkça görülen hipositratri, hiperkalsiüri, hiperoksalüri ve hiperürisemi, taş oluşum riskini artırabilir (68).

Proteinüri: Hastaların %25'inde proteinüri mevcuttur ve bu durum, böbreklerde hasara neden olarak tübülointerstisyel dokunun zarar görmesine yol açabilir ve böbrek hastalığının ilerlemesine katkıda bulunabilir (69).

Üriner Sistem Enfeksiyonları: ODPBH'de üriner sistem enfeksiyonları oldukça yaygındır ve enfeksiyonlar vakaların %30 ile %50'sinde görülür. Bu enfeksiyonlar genellikle kadınlarda erkeklere oranla daha sık ortaya çıkar. Alt üriner sistem enfeksiyonları arasında üretrit ve sistit, üst üriner sistem enfeksiyonları arasında kist enfeksiyonu, perinefritik apse ve pyelonefrit gibi durumlar yer alır (70). Patojen ajanlar, sıklıkla gram negatif bakteriler olup çoğunluğunu *Escherichia coli*, *Klebsiella* *Proteus* ve diğer gram negatif enterik bakteriler oluşturur (71). Şiddetli karın ağrısı ve yüksek ateş durumunda kist enfeksiyonu düşünülmelidir. Piyelonefrit ve kist enfeksiyonlarının ayrımı zor olabilir. Ateş ve yan ağrısı ortak bulgudur. Ancak kist enfeksiyonunda semptomların başlangıcı sinsidir ve ateş, piyelonefrite göre daha

düşük derecededir. Ayrıca kist enfeksiyonunda idrar kültürü negatif olarak görülürken, piyelonefritte idrar kültürü çoğunlukla pozitiftir. Kist enfeksiyonlarında uygun antibiyotik tedavisine rağmen yüksek ateşin devam etmesi durumunda ve 5 cm'den büyük kist enfeksiyonlarında perkütan veya cerrahi drenaj gerekebilir. Nadiren böbreğin enfeksiyonlara bağlı nefrektomi gerekebilir (72).

Kronik Böbrek Hastalığı ve Son Dönem Böbrek Yetmezliğine Gidiş: KBH, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) tarafından geliştirilen kılavuzda tanımlanmıştır. Bu hastalık, eGFH'de azalma olsun olmasın böbreklerde yapısal veya işlevsel sorunların üç aydan daha uzun süre devam etmesiyle belirlenen idrar, kan veya görüntüleme yöntemleriyle tespit edilen bir hasar ya da eGFH'nin üç aydan daha uzun bir sürede 60 ml/dk/1,73 m² den daha düşük olması şeklinde tanımlanmıştır.

SDBY'ye ilerleme sürecinde genetik faktörlerin yanı sıra çevresel etmenlerin de etkili olduğu bilinmektedir. ODPBH'de, erkek hastalarda böbrek yetmezliği ve renal replasman tedavisi gerektiren aşamaya ilerleme, kadın hastalara göre genellikle daha hızlı olabilir. Böbrek yetmezliği için risk faktörleri arasında; genetik, siyahi ırk, hastalığın 30 yaşından önce teşhis edilmesi, 35 yaşından önce gözle görülen kanama (makroskobik hematüri) ve hipertansiyon olması, büyük böbrek boyutu, hiperlipidemi, düşük HDL seviyeleri, sickle cell trait varlığı, double deletion ve ACE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) polimorfizmi bulunmaktadır. Ek olarak, proteinüri, hiperürisemi ve sık üriner sistem enfeksiyonlarının görülmesi de hastalığın ilerleyişini etkileyebilecek faktörler arasındadır (73-74).

| Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012 | | | | Persistent albuminuria categories Description and range | | |
|--|-----|----------------------------------|-------|--|-----------------------------|--------------------------|
| | | | | A1 | A2 | A3 |
| | | | | Normal to mildly increased | Moderately increased | Severely increased |
| | | | | <30 mg/g <3 mg/mmol | 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol | >300 mg/g >30 mg/mmol |
| GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range | G1 | Normal or high | ≥90 | Green | Yellow | Orange |
| | G2 | Mildly decreased | 60-89 | Green | Yellow | Orange |
| | G3a | Mildly to moderately decreased | 45-59 | Yellow | Orange | Red |
| | G3b | Moderately to severely decreased | 30-44 | Orange | Red | Red |
| | G4 | Severely decreased | 15-29 | Red | Red | Red |
| | G5 | Kidney failure | <15 | Red | Red | Red |

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

Şekil 1: GFR ve albüminüri kategorilerine göre böbrek hastalığının prognozu

Ekstrarenal Bulgular: ODPBH genellikle böbrek kistleriyle karakterize bir hastalık olmakla beraber, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem başta olmak üzere birçok sistemi etkileyen multisistemik bir hastalıktır. Hastalığın böbrek dışında en çok görülen bulgusu ise karaciğer kistleridir. Karaciğer kistleri; safra kanalları ve peribiliyer glandların aşırı çoğalmasından kaynaklanmaktadır ve kadınlarda daha sık görülür (75). Otozomal dominant polikistik karaciğer hastalığı da genetik olarak heterojendir. Bu hastalıktan sorumlu genler PRKCSH ve SEC63 tür (76). Karaciğer kistlerinin görülmesinde östrojenin etkili olduğu düşünülmektedir. Karaciğerde kistlerin kadınlarda daha erken yaşlarda görülmesi, daha büyük boyutlara ulaşması, gebelikte sayılarının artması ve eksojen östrojen tedavisi alanlarda kistlerin büyümesi ve sayısının artması etiyolojide östrojenin rol oynadığını göstermektedir (77-78). Karaciğer kistleri çoğunlukla asemptomatiktir ve kistlerin ileri derecede arttığı olgularda bile parankim yetersizliği ile nadir karşılaşılır ve karaciğer fonksiyonları genellikle bozulmaz. Yaşla birlikte karaciğer kistlerinin sayısı ve büyüklüğü artar,

böbrek kistlerinde olduğu gibi enfekte olabilir ve kist içine kanama görülebilir. Kistlere bağlı olarak karaciğerin büyümesi veya kistlerin bası etkisi ile erken doyma hissi, karında şişkinlik, gastroözofageal reflü, nefes darlığı, ağrı ve bel ağrısı görülebilmektedir. Budd-Chiari Sendromu ve asit gelişimi olabilir. Kistlerin neden olduğu basınç, vena cava inferior (VCI) ve portal ven üzerinde baskı yapabilir, hepatic venin tıkanmasına veya safra kanallarının sıkışmasına bağlı olarak sarılığa yol açabilir (79). Bu hastalarda, karaciğer dışında dalak ve pankreasta da kistler gözlemlenebilir. Ayrıca, akciğer kistleri, araknoid kistler, testis, prostat, epididim ve vezikula seminalis gibi bölgelerde kistlerin görülme sıklığı, genel popülasyona kıyasla daha fazla rapor edilmiştir. İnguinal herni gelişimi de bu hastalarda genel popülasyona göre daha sık olarak gözlenen bir durumdur (80-81). Pankreas kistleri, asemptomatik seyrederek ve nadiren tekrarlayan pankreatitlere neden olabilir. Bu hastalarda intraduktal papiller müsinöz tümör veya karsinomu pankreas kistlerine eşlik edebilir (81). ODPBH'de pankreas kistleri, karaciğer kistlerinden daha çok görülüyorsa Von Hippel-Lindau Sendromu akla gelmelidir (82).

ODPBH'de kolon divertikülleri de sık görülür. Divertiküller perforasyona ve intraabdominal abse gelişimine neden olabilir. Polikistin fonksiyonundaki değişiklikler, yaşın ilerlemesiyle birlikte düz kaslarda fonksiyon bozukluğu yaratarak divertikül gelişimine katkı sağlar. Bulantı, kusma, karın ağrısı, malabsorbsiyon, safra veya pankreas kanalı tıkanıklığı ile ortaya çıkan duodenumun divertiküler hastalığı da ODPBH ile ilişkili olabilir (83).

Karın duvarı fitikleri ODPBH'li hastaların %45'inde görülmekle birlikte periton diyalizi ile tedavi edilen ODPBH hastaları, muhtemelen patent prosesus vajinalis sıklığının yüksek olması nedeniyle indirekt kasık fitiği açısından da yüksek risk altındadır (84).

ODPBH olan bireylerde, intrakraniyal anevrizma gelişme riski, genel popülasyona göre 5 kat daha fazladır. Anevrizma öyküsü bulunan ailelerde %16 oranında intrakraniyal anevrizma görülürken, bu oran anevrizma öyküsü olmayan bireylerde yaklaşık %6'dır. Genellikle belirti vermezler. Genç erişkinlerde bu oran %5 iken 60 yaş üzerindeki bireylerde %20 civarındadır (85-86). Anevrizmanın çapı ile ilişkili olarak rüptür riski artar; 5 mm'den küçük anevrizmalarda kanama riski yaklaşık %0,5'tir. ODPBH'nin en ciddi komplikasyonlarından biri, serebral anevrizma

rüptürüdür ve bu durum intrakraniyal veya subaraknoid kanamaya yol açabilir. Bu durumun mortalite ve morbidite riski oldukça yüksektir (87-88). Hipertansiyonu olan hastalarda rüptür riskinin daha yüksek olduğu bilinmekle birlikte, normotansif hastalarda da rüptür olabileceği unutulmamalıdır. 50 yaş altında, anevrizması büyük olanlarda da rüptür riski artar (89). ODPBH'de hem hipertansif inme hem de intraserebral kanama, anevrizma rüptüründen daha sık görülür. İntrakranial anevrizmalar dışında, diğer organlarda da anevrizma insidansının artmış olduğu düşünülmektedir. Disekan aort anevrizmaları ve koroner arter anevrizmalarının görüldüğü olgular bildirilmektedir (90).

ODPBH'de kalp kapak hastalıkları da sık izlenir. Yapılan bir çalışmada ekokardiyografik yöntemle değerlendirilen hastalarda, %31 oranında mitral kapak yetmezliği, %15 oranında triküspit kapak yetmezliği, %8 oranında aort kapak yetmezliği %26 oranında mitral kapak prolapsusu, %15 oranında triküspit kapak yetersizliği ve %6 oranında triküspit kapak prolapsusu saptanmıştır. Kapak hastalığı olan hastaların çoğunda duyulabilir bir üfürüm yoktur ve hastalar asemptomatiktir (26,80). Hastalık ilerledikçe kapak replasmanı gerektirecek kadar şiddetli hale gelebilir. Böbrek transplantasyonunu takiben, ODPBH'li bireylerde diğer böbrek transplant alıcılarıyla karşılaştırıldığında kalp kapak fonksiyon bozukluğunda daha fazla artış olduğu görülmüştür (91). ODPBH olan bireylerde sıklıkla perikardiyal efüzyon gözlemlenir, ancak genellikle klinik açıdan önemsizdir (92). ODPBH durumunda, özellikle gebelerde ve doğurganlık çağındaki kadınlarda over kisti görülebilir. Ayrıca, erkeklerde sperm motilite bozuklukları genel popülasyona kıyasla artmıştır. Erkek ODPBH hastalarının %40'ında seminal vezikül kistleri mevcuttur (93).

2.1.7 Tedavi

ODPBH, heterojen ve multisistemik bir hastalıktır. Farklı ailelerde ve hatta aynı aileye mensup bireylerde bile farklı klinik belirtiler gözlemlenebilir. Hastaların %25'inde 50 yaşına kadar, %50'sinde ise yaşamları boyunca SDBY'ye gidiş görülür. Hastalığın ilerleyişini etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır ve SDBY'ye yönelik ilerlemeyi yavaşlatmak için koruyucu önlemler alınmalıdır (71). Bu önlemler arasında

diyette tuz tüketimini kısıtlamak, ideal kiloyu korumak, kan basıncını kontrol altında tutmak, yeterli sıvı alımına dikkat etmek (günde 2-3 litre), sigara kullanımını bırakmak, kafein alımını sınırlamak, nefrotoksik etkileri olan nonsteroidal antiinflatuar ilaçlardan (NSAID) kaçınmak ve yüksek riskli sporlardan kaçınmak bulunabilir. Bu tedbirlerin, hastalığın ilerleyişini yavaşlatabileceği ve SDBY riskini azaltabileceği belirtilmektedir. ODPBH'de, yüksek tansiyon SDBY'ye ilerleme için önemli bir risk faktörüdür. Bu sebepten dolayı, hipertansiyon erken dönemde tespit edilmeli ve tedavi edilmelidir. Bu sayede SDBY riski azaltılabilir (94). Hipertansiyonun etiyolojisinde, RAAS aktivite artışının önemli bir rolü vardır. Bu nedenle hipertansiyon tedavisinde, etkin kan basıncı kontrolü için ilk tercih anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör antagonistleri (ARB) olmalıdır. RAAS aktivitesindeki artış, tübül hücrelerindeki çoğalma ve kist büyümesini hızlandırabilir. RAAS'ın inhibisyonu ile etkin kan basıncı kontrolü sağlanırken, kist oluşumu, proteinüri ve sol ventrikül hipertrofisi azalabilir (95). Araştırmalar, ACE inhibitörleri veya ARB'lerin ODPBH'de hastalık ilerlemesini yavaşlatabileceğini göstermektedir (96). Kan basıncı kontrolünde ACE inhibitörleri veya ARB'ler yetersiz kalırsa, diğer antihipertansif tedaviler de düşünülebilir (97).

ODPBH'de, kist büyümesine bağlı ağrı tedavisinde ilk tercih olarak asetaminofen kullanılabilir. Ancak; taş, tümör veya enfeksiyon gibi durumlarda asetaminofenin etkisiz olduğu için, non-opioid ajanlar, narkotik analjezikler, trisiklik antidepresanlar veya splanknik sinir blokajı gibi alternatifler denenebilir (98). Böbrek fonksiyonlarına zarar vermemek adına NSAID kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Konservatif tedavilerin başarısız olduğu durumlarda, kist aspirasyonu veya skleroterapi gibi prosedürlerle kistin boşaltılması düşünülebilir (99). Ancak, tedaviye rağmen olumsuz semptomlar devam ederse, tekrarlayan kanama, sık üriner sistem enfeksiyonları, erken doyma gibi gastrointestinal semptomlar ve böbrek nakli öncesinde nefrektomi gibi seçenekler de değerlendirilebilir (100). ODPBH'de, üriner sistem enfeksiyonlarının sıklığı artmaktadır ve bu enfeksiyonların etkenleri genellikle gram negatif bakterilerdir. Üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi, normal popülasyonda olduğu gibi standart antibiyotik tedavisi ve uygun hidrasyonu içermektedir. Tedaviye yanıt alınmadığında, kist enfeksiyonu düşünülmelidir. Kist enfeksiyonlarının tedavisinde kinolonlar ve 3. kuşak sefalosporinler kullanılır. Kist

enfeksiyonu şüphesi durumunda görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Ateş ve yan ağrısı varsa şüpheli bulguların görüntüleme testlerinde mevcut olduğu durumlarda, kan ve idrar kültürleri negatifse, kistin içeriğinin aspirasyonu gerekebilir (101). Ayrıca, 5 cm'den büyük böbrek ve karaciğer kistlerinde drenaj yapılması da faydalı olabilir (102).

Hematüri durumunda, tedavi genellikle altta yatan nedenin tedavisini içerir. Kist kanaması ve belirgin kanlı idrar genellikle 2-7 gün içinde kendiliğinden düzelir. Bu durumda yatak istirahati, yeterli sıvı alımı, NSAID dışında analjeziklerle birlikte konservatif tedavi genellikle yeterli olur. Ciddi kanamalarda embolizasyon veya parsiyel nefrektomi gibi cerrahi müdahaleler nadiren gerekebilir (103-104).

ODPBH olan bireylerde, böbrek taşı oluşumu insidansı yüksektir. Böbrek taşı oluşumunun tedavisinde temel strateji, bol miktarda sıvı alımını içeren hidrasyondur. Erken tanı, hematüri ve enfeksiyon gelişimini önlemek için önemlidir. Bu nedenle, böbrek taşı belirtileri olan hastalarda erken tanı ve tedavi, olası komplikasyonların önlenmesinde önemli bir rol oynar (103).

ODPBH geliştiğinde, KBH sürecinde oksidatif stresin arttığı ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) partiküllerinin vasküler endotel üzerinde olumsuz etkiler gösterdiği tespit edilmiştir. Bu durum, yüksek kolesterol düzeylerinin uygun bir şekilde tedavi edilmesini önermektedir. Ancak, LDL seviyelerinin düşürülmesinin hastalığın seyrine etkisi konusunda belirgin veriler bulunmamaktadır. Yani, LDL seviyelerini düşürmenin hastalığın ilerlemesini engellediğine, sağ kalımı artırdığına veya proteinüriyi azalttığına dair somut kanıtlar henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle, LDL seviyelerini düşürmek hastalığın seyrini etkilemek için belirleyici bir faktör olmayabilir (103-105). Bununla birlikte yapılan bir çalışmada pravastatinin erken tedavisinin çocuklarda ve genç erişkinlerde toplam böbrek hacmini azalttığını ve polikistik böbrek hastalığı ilerlemesini azalttığını ortaya koymuştur (106).

ODPBH vakalarında görülen intrakraniyal anevrizma rüptürü, tedavi açısından genellikle genel popülasyonla benzer bir yaklaşım izler. Anevrizmanın boyutlarına göre rüptür riski değerlendirilir ve 1 cm'den daha büyük, semptomatik anevrizmalar genellikle cerrahi müdahale ya da kliplleme gibi yöntemlerle tedavi edilir. 65 yaş üstü bireylerde ise endovasküler coil yöntemi daha sık tercih edilebilir. Bu tedavi yöntemi,

anevrizmanın çapına ve hastanın genel klinik durumuna göre belirlenir ve uygun olabilir (107).

ODPBH'de böbrek volümündeki artış ve kistler arasında böbrek yetmezliğiyle ilişkili olduğu gösterilen birçok çalışma mevcuttur. Bu nedenle, kist oluşumu ve büyümesini önlemeye yönelik tedavi seçenekleri araştırılmaktadır. Bazı tedavi yaklaşımları, cAMP seviyelerinin azaltılmasını, hücre çoğalmasının inhibe edilmesini ve sıvı salınımının azaltılmasını hedefler. Örneğin, somatostatin analogları (oktreotid, lanreotid, pasireotid), mTOR inhibitörleri (sirolimus ve everolimus), vazopressin 2 reseptör (V2R) antagonistlerinden biri olan tolvaptan ve amilorid, metilprednizolon, idrar alkalinizasyonu, taksol grubu ilaçlar, lovastatin, EGFR, tirozin kinaz inhibitörleri, peroksizol proliferator aktivatör reseptör agonistleri, microtubule associated protein kinase (MAPK) inhibitörleri, bosutinib, triptolide ve geleneksel Çin bitkisel ilaçları gibi birçok ajan üzerinde çalışılmaktadır.

Son yıllarda, ODPBH için en umut verici ajanlardan biri V2R inhibitörü olan tolvaptandır. Tolvaptan, antidiüretik hormona bağlı hücre içi cAMP seviyelerini azaltarak kist büyümesini engeller. Tolvaptan'ın etkinliği ve güvenliği, Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes (TEMPO) çalışmasında üç yıllık takip sürecinde gösterilmiştir. Bu çalışma, tolvaptanın böbrek kistlerinin gelişimini %50 oranında azalttığını ve böbrek fonksiyonlarının bozulmasını %33 oranında engellediğini göstermiştir. Tolvaptan, ODPBH tedavisinde birçok ülkede, ülkemiz dahil olmak üzere klinik kullanım için onaylanmıştır (108).

2.2. Tip VI Kollagen ve Endotrophin

Tip VI kollagen, hücrelerde çeşitli homeostatik fonksiyonlarda yer alan, bütün hücrelerden ekspere edilen bir interstisyel kollagendir (104). Ayrıca birçok organın yapısal iskeletinde bulunur. Kollagen VI'nın makromoleküler yapısı oldukça karmaşıktır. Tip VI kollagen başlangıçta üçlü sarmal bir monomer olarak tanımlanmış olsa da daha sonra üç yeni zincir daha olduğu görülmüştür. Tip VI kollagen a1, a2, a3, a4, a5, a6 zincirlerini taşır. A3, a1 ve a2 ye göre daha uzundur (104-105). A4, a5, a6 ise COLA4, COLA5, COLA6 olarak adlandırılır (106). Kollagen VI dört zincirli

karmaşık bir yapıya sahiptir. Her bir zincir, büyük N ve C-terminal globüler alanlar tarafından çevrelenmiştir. Tekrarlayan gly-x-y aminoasitlerinden oluşmaktadır. Toplamda 335-336 aminoasitlik merkezi bir üçlü heliks alanı içerir. Üçlü sarmal monomerlerin oluşumu ilk olarak zincirler arası disülfür bağları ile stabilize edilen antiparalel dimerlerin teşkili ile oluşur (106-108-109). Kollagen VI mikrofibrilleri dokuya özgü bir şekilde büyük ağlar oluşturur. Başlangıçta sistin (30. Gly-x-y), a1 (ekzon 14) veya a2 (ekzon 11) zincirlerinin üçlü heliks yapısı içerisinde, C-globüler alanındaki sistin ile etkileşime girer. Böylelikle dimerleri oluşturur. Daha sonra disülfür bağları aracılığıyla hizalanarak tetramerleri oluşturmak üzere bir araya gelirler (106-108-109). Tetramerler uçtan uca bağlı karakteristik boncuklu lineer mikrofibriller oluşturur (110). Kollagen VI, terminal uçları globüler bölgelerle zenginleştirilmiş kısa bir üçlü heliks içeren kollagenler arasında eşsizdir. Her zincirin C-terminal alanlarının, zincir birleşimi ve seçiminde rol oynadığı düşünülmektedir ve N-terminal von willebrand faktördeki (vWF) mikrofibrillerin bağlanması için gereklidir (111).

Tip VI kollagen; kas, cilt, sinirler, tendon, kan damarları dahil olmak üzere tüm vücudun ECM'sinde bulunan yapısal bir elementtir. Endotrophin diğer ECM proteinleri ve hücre yüzeyi molekülleri ile etkileşime girerek kollagen I, II, III ve IV'ün lifleri ile iplikli bir ağ örgüsü oluşturarak sabitler (112). Tip VI kollagenin karmaşık yapısı ve yapısındaki çeşitlilik ECM'nin birden fazla bileşeniyle etkileşime girmesini sağlar (113). Endotrophin, kollagen VI'nın a3 zincirinin C-terminal globüler bölgesinden türetilen bir peptid fragmanıdır. Bu fragman, proteolitik olarak kesilerek oluşturulur ve fibrozis, inflamasyon ve insülin direnci gibi süreçlerde aktif bir rol oynadığı gösterilmiştir. Endotrophin, hücrede önemli yapısal fonksiyonlarının yanı sıra, hücresel işlevlerin birçoğu üzerinde etkisi vardır. Hücrede adezyon, migrasyon, otofaji, apoptoz ve proliferasyon gibi olaylarda rol oynar (113). Bütün bunlar, tip VI kollagenin fibrozis üzerine olan etkilerini açıklar. Kollagen tip VI sinyalinin fibrozis olayını teşvik ettiği ve bu süreçlerde meydana gelen olaylarda rol oynadığı görülmüştür. Hastalık durumlarında hücrelerdeki protein-protein etkileşimleri ve hücresel fonksiyonlar sıklıkla bozulur. Bu olaylarda tip VI kollageninin büyük önemi vardır. Kollagen VI'nın çoklu yapısı fibronektin dahil olmak üzere birçok proteinde yer alır (114-115).

Biglikan ve dekorin; LÖsin-zengin proteoglikanlar (LRP) dir. Biglikan, proteoglikan ailesine ait bir protein olup bağ dokusu ve ECM'deki yapısal içeriği destekleyen bir bileşendir. Büyük oranda kıkırdak ve tendonlarda bulunur. Kollagen VI, elastin ve diğer matriks proteinleriyle etkileşime girerek matriksin yapısal bütünlüğünü ve dayanıklılığını artırır. Ayrıca biglikan, büyüme faktörlerini ve diğer hücrel sinyal moleküllerini bağlayarak hücrel süreçleri düzenlemeye yardımcı olabilir. Dekorin de bir proteoglikandır ve ECM'de bulunur. Özellikle kollagen fibrillerinin büyümesi ve düzenlenmesinde rol oynar. Bu protein, kollagen liflerinin düzenli bir yapı oluşturmaya yardımcı olur ve dokuların dayanıklılığını artırır. Ayrıca büyüme faktörlerini bağlayarak hücrel sinyal iletimini düzenleyebilir ve hücrel aktiviteleri etkileyebilir. Bu iki protein üçlü heliksin N-terminal bölgesi aracılığıyla kollagen VI ile etkileşime girdikleri gösterilmiştir. Bu LRP proteoglikanları, kollagen II'ye kollagen VI'yı bağlamak için matriks protein olan matrilin-1 ile kompleksler oluşturur. Agrekanlar, ECM içinde altıgen makromoleküler ağları birleştirirler (116-117-118). Transforming Growth Faktör β -1(TGF β -1)de büyük ölçüde kollagen VI ile etkileşime girdiği gösterilen biglikan ve dekorin ile bir kompleks oluşturur. Ayrıca, TGF β -1'in pepsin-kollagen VI tetramerlerinin hızlı bir şekilde büyük moleküler ağırlıklı kompleksler eaggasyonunu indüklediği gösterilmiştir (119-120).

vWF-A alanı ile ilişkili protein (WARP), vWF'nin A alanı ile ilişkilendirilen bir proteindir. WARP, hücre dışı matrikste, özellikle de heparan sülfat, perlekan ve kollagen VI ile etkileşime giren bir proteindir. Bu etkileşimler, periferik sinirler, kıkırdak ve iskelet kasları gibi çeşitli dokularda gözlenir. WARP'nin dokularda gözlenen eksikliklerinin kollagen VI'nın işleyişinde değişikliklere yol açabileceği düşünülmektedir. Yapılan araştırmalar, özellikle WARP eksikliği olan fare modellerinde, kollagen VI'nın periferik sinirlerde belirgin bir şekilde azaldığını ve değişmiş bir yapıya sahip olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, WARP'nin kollagen VI'nın işlenmesi üzerinde potansiyel bir rol oynayabileceğini işaret etmektedir (121).

Kollagen VI, arteriyel subendotelyumda bol miktarda bulunur ve ECM bileşeninde, yüksek kayma kuvvetleri altında vWF'ye bağlı trombosit yapışması ve toplanmasından sorumlu olduğu gösterilmiştir. Bu, kollagen VI'nın kan damarı duvarının hasar görmesi üzerine tetiklenen hemostatik süreçte önemli bir rol

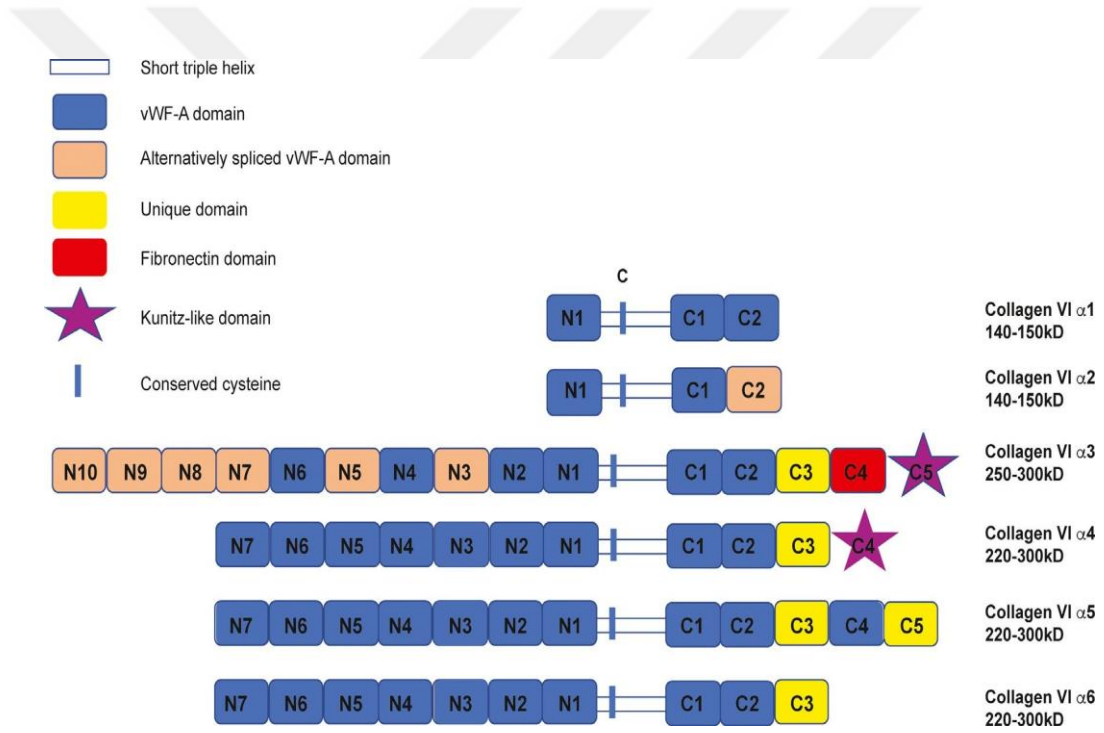
oynadığını göstermektedir (114). Bu etkileşime, sağlam kollagen VI tetramerlerinin a3 zincirinin globüler amino-terminal kısmı aracılık etmektedir. İlk çalışmalar pepsinle çözülmüş kollagen VI'nın üçlü sarmal yoluyla fibronektine bağlandığını göstermiştir ve bu etkileşim kollagen VI tetramerlerinin a3 zincirinin globüler amino-terminal bölümü aracılığıyla gerçekleşir (122). Pepsinle çözünen kollagen VI'nın üçlü heliks aracılığıyla fibronektine bağlandığı gösterilmiştir ve bu etkileşimin doğal kollagen VI tetramerleri kullanılarak da doğrulandığı ortaya konmuştur (123). Kollagen VI'nın bağlanma reseptörleri arasında kondroitin sülfat proteoglikan (CSPG), integrinler ve CMG2/ANTXR2 reseptörü bulunmaktadır (124). CSPG'nin başlangıçta kollagen VI'yı hücre yüzeyine bağladığı ve CSPG eksikliğinde kollagen VI'nın kaybına yol açtığı gösterilmiştir (125). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, CSPG'nin kollagen VI ekseninin tendon fibroblastlarının polarizasyonu ve göçünde kritik bir rol oynadığını ve yara iyileşmesi sırasında etkisi olduğu gösterilmiştir (125).

Kollagen VI'nın transkripsiyonel kontrolü, genetik bilginin RNA'ya kopyalanması olan transkripsiyon sürecini düzenleyen düzenleme mekanizmalarını içerir. Kollagen VI'nın transkripsiyonel kontrolüne katkıda bulunan çeşitli unsurlar bulunmaktadır:

1. Transkripsiyon Faktörleri: Belirli proteinler, transkripsiyon faktörleri olarak adlandırılan DNA dizisindeki düzenleyici bölgelere bağlanır. Bu faktörler, RNA polimerazın, DNA'yı RNA'ya transkribe etmesinden sorumlu olan enzimin bağlanmasını teşvik ederek gen transkripsiyonunu ya destekler ya da engeller.
2. Promotör Bölgeleri: Bunlar, kollagen VI geninin başlangıcında bulunan belirli DNA dizileridir. Çeşitli proteinler ve transkripsiyon faktörleri, bu bölgelere bağlanarak transkripsiyon sürecini başlatır.
3. Epigenetik Modifikasyonlar: DNA'ya veya ilişkili proteinlere yapılan kimyasal modifikasyonlar, kollagen VI'yı değiştirmeden etkileyebilir. Bu modifikasyonlar, DNA metilasyonu veya histon modifikasyonları gibi, genin transkripsiyonu için erişilebilirliğini değiştirebilir.
4. Hücresel Sinyal Yolları: Büyüme faktörleri, hormonlar veya sitokinler gibi hücresel çevreden gelen dış sinyaller, kollagen VI ifadesini düzenleyen sinyal yollarını etkinleştirebilir. Bu sinyaller, gen ifadesini düzenlemede rol oynayan transkripsiyon faktörlerinin aktivitesini etkileyebilir.

5. Geri Bildirim Mekanizmaları: Kollagen VI kendisi veya türevleri, kendi transkripsiyonunu geri bildirim döngüleri aracılığıyla düzenleyebilir, yani genin ürünü, kendi transkripsiyon hızını etkileyebilir (125-126-127).

Kollagen VI'nın karmaşık mekanizmaların anlaşılması, kollagen VI'nın çeşitli fizyolojik süreçlerde ve hastalık durumlarında rolünün çözülmesinde önemlidir ve potansiyel tedavilerin kollagen VI'yı modüle etmeye yönelik hedeflenmesine olanak tanır (122-123). Kollagen VI kas, kıkırdak, yağ dokusunda, tendonlarda, akciğerde, merkezi ve periferik sinir sistemleri de dahil olmak üzere birçok ECM'de bulunur. Kollagen VI'nın en iyi karakterize edilmiş kaynağı fibroblastlardır (125-126-127)



Şekil 2: Kollagen VI'nın alan yapısının şematik gösterimi: Tüm kollagen VI zincirleri, büyük N ve C-terminal globüler bölgeleri içeren, ortasında nispeten kısa bir kollajen üçlü sarmal alanı bulunan Willeband faktör tip A (vWF-A) alanlarına homologdur. $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$ ve $\alpha 6$ zincirleri, $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ zincirlerinden çok daha büyüktür ve N-terminal bölgede (N1–10) en fazla 10 tekrarlayan vWF-A alanı içerirler; bu alanlar mikrofibril montajında önemlidir ve C-terminal bölgede 2 vWF-A alanı daha bulunur. Üç ek alan C2-5, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$ ve $\alpha 6$ zincirlerinde bulunur; $\alpha 3$ zincirinin C5 Kunitz alanı endotrofini serbest bırakmak için kesilir. $\alpha 1$ veya $\alpha 2$ zincirlerinin kollajen üçlü sarmal alanındaki tek bir korunmuş sistin (C) (30. Gly-X-Y), dimerlerin montajı veya stabilitesinden sorumlu olup, $\alpha 3$ zincirindeki bir ana sistin (17. Gly-X-Y) tetramer oluşumunda rol oynar.

2.3. Tip VI Kollagen, Endotrophin ve Fibrozis

Fibrozis, bir dokunun veya organın normal yapısının yerine bağ dokusunun birikimi veya skar dokusu oluşumu ile değiştiği bir durumu ifade eder. Bu durum, genellikle tekrarlayan hasar, iltihap, enfeksiyon veya bir hastalık süreci sonrasında ortaya çıkar. Fibrozis, düzensiz bir şekilde oluşan ve değişen ECM birikimi ve yeniden şekillendirilmesinin sonucudur. Fibroblastlar, bu süreçte ECM homeostazını sağlamak için oldukça önemli bir rol oynarlar. Bunun nedeni, ECM'nin dengeli bir şekilde parçalanması, kollagenlerin ve diğer matriks bileşenlerinin hem yıkımının hem de salınımının kontrol edilmesidir. Ancak fibrozis sırasında, bu denge bozulur ve fibroblastlar sürekli olarak aktive olur ve miyofibroblast adı verilen hücrelere dönüşerek ECM proteinlerinin fazla üretilmesine neden olur. (129). KollagenVI, fibroziste büyük rolü olan miyofibroblastlarla yakın ilişkilidir (130).

Karaciğerde tip VI kollagen sinüzoidlerde bulunur ve fibrozis ile yakın ilişkilidir (131). Tip VI kollagenin, fetal hepatositlerde daha fazla, yetişkin hepatositlerde ise sayıca daha az olduğu görülmüştür. Tip VI kollagen mezankimal aktivasyonun potansiyel bir belirleyicisi olarak kabul edilir ve bu bağlamda sağlıklı ve fibrotik yetişkin karaciğerdeki durumu bize hastalık sürecindeki rolü hakkında ipuçları sağlayabilir. Tip VI kollagenin karaciğer fibrozisinde erken aşamalarında rolü olduğu gösterilmiştir (132-133). Alkolik fibrozis ve siroz vakalarında, nodüler rejenerasyon alanlarını bölen fibroz septalarda yüksek düzeyde kollagen VI tespit edilmiştir. Genellikle, fibrotik bölgelerdeki ECM liflerinde önemli düzeyde kollagen VI içeriği gözlenmiş ve bu proteinin bu yapıları oluşturmada temel bir rol oynadığını göstermiştir (131). Ölen insan karaciğer örneklerinde yapılan analizler, kollagen VI'nın fibroz septalarda, köprü fibrozisi yaşayan bölgelerde ve sirozda görülen yaygın mimari yeniden yapılanma sürecinde ifade edildiğini, sıklıkla kollagen I, III ve V ile birliktelik gösterdiğini onaylamıştır (134). Bu gözlemler, kollagen VI'nın karaciğerdeki çeşitli fibrotik oluşumlarda temel bir çerçeve işlevi gördüğünü ortaya koymaktadır (134).

Akciğerlerde, kollagen VI, bazal membranın önemli bir bileşeni olup bronşiyal ve vasküler duvarlarda ve interstisyel alanda bulunur (135). Solunum epitelyumunun bazal yüzeyinde dağılım gösterir ve *S. pyogenes* ve *S. Pneumoniae* patojenlerinin önemli bir yapışkan substratı olduğuna inanılmaktadır (136). Kollagen VI akciğer

fibrozisinde artmıştır ve seviyeleri fibrozis etiyojisinden bağımsız gibi görünmektedir (135).

Tip VI kollagen, böbrekte çoğunlukla glomerüler bazal membran (GBM) içinde bulunur. Mezangial ECM, GBM'den büyük ölçüde farklılık gösterir ve genellikle fibronectin, tip IV kollagen ve tip V kollagen içerir. Kollagen VI, interstisyel matrikste minimal düzeyde bulunur (137). Farklı etiyojilere sahip böbrek hastalığı olan hastalarda hem tip V hem de VI kollagen birikiminin kontrol hastalarla karşılaştırıldığında önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir (139-140). Tip VI kollagen, diyabetik glomerüllerde belirgin bir şekilde artmış olduğu bildirilmiştir (140). Çalışmalar, fibrozis sürecinde ECM'de bulunan kollagen VI'nın parçalanmış fraksiyonlarının potansiyel serum biyobelirteçleri olarak incelendiğini göstermektedir. Fibrozis sürecinde, ECM'deki kollagen VI'nın parçalanması meydana gelir. Bu parçalanmış kollagen VI fraksiyonları, kan dolaşımına salındığında, çeşitli dokulardaki veya organlardaki fibrozis varlığını veya ilerlemesini yansıtan göstergeler veya biyobelirteçler olarak hizmet edebilir. Yapılan çalışmalar, serumda belirli kollagen VI fraksiyonlarının artmış seviyelerinin farklı hastalıklarda fibrozis durumunun şiddeti veya evresi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, bu kollagen VI fraksiyonlarının kan örneklerinde tespit edilmesi ve ölçülmesi, fibrozisin yaygınlığı veya ilerlemesi hakkında değerli bilgiler sağlayabilir ve hastalık teşhisi, prognozu ve terapötik müdahalelerin etkinliğinin izlenmesine yardımcı olabilir (142-143).

2.4. Aterosklerozis ve Endotel Disfonksiyonu

Aterosklerozis; arterlerin esnekliğini kaybederek kalınlaşması ve ilerleyici arteriyel darlık ve tıkanıklıkların oluştuğu, arter duvarlarının inflamatuvar bir süreçle kalınlaşıp daralması ve antitrombotik özelliklerinin bozulduğu kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Bu süreç, arterlerin iç tabakası olan intima içindeki plaklar nedeniyle oluşur ve genellikle lipitler, makrofajlar, fibroblastlar ve düz kas hücrelerini içerir (144). Aterosklerozis genellikle koroner arterler, iç karotis arterler ve abdominal aortayı etkileyen bir durumdur (145).

Aterosklerozda Rol Alan Hücreler

1. Endotel Hücreleri

Endotel, kan ve damar duvarı arasında bulunan ve hem bir bariyer görevi gören hem de vasküler homeostazda önemli bir rol oynayan fonksiyonel tek tabaka hücrelerden oluşur. Normal bir endotel, antikoagülan, fibrinolitik ve antitrombotik özelliklere sahiptir. Prostoglandin I₂ (PGI₂), NO endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör ve C tipi natriüretik peptid gibi vazoaaktif maddelerin salınımıyla, kasılıp gevşeyerek normal kan akışını sağlar (146). Endotelden salınan PGI₂ ve NO, kuvvetli vazodilatör etkiye sahiptir ve aynı zamanda pıhtı oluşumunu önleyici özellikleri bulunmaktadır. Endotelden salgılanan NO ve PGI₂'ye karşılık olarak, endotelin 1, anjiyotensin 2, tromboksan A₂ gibi vazokonstriktör maddeler de salgılanır (147). NO, intima tabakasına lipid girişini azaltma özelliğine sahiptir. Ateroskleroz durumunda NO salınımı azalırken, adezyon moleküllerinin ekspresyonu artar (147).

2. Monosit ve Makrofajlar

Aterosklerozun gelişimi ve ilerlemesinde, monositler ve makrofajlar önemli bir rol oynarlar. Endotel disfonksiyonu, intrasellüler adezyon molekülü -1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1)'in oluşumuyla monositlerin damar duvarına yapışmasını sağlar. Monositler, monosit kemoatraktan protein1 (MCP-1)'in etkisiyle subendotel bölgeye çekilir ve makrofaj koloni stimulan faktörü (M-CSF) 'in uyarımıyla makrofajlara dönüşürler. Bu makrofajlar, çeşitli kompleman faktörleri, proteazlar, sitokinler ve serbest oksijen radikalleri üretebilirler. Bu serbest oksijen radikalleri, NO üretimini azaltarak vazodilatasyonun azalmasına ve vazokonstriksiyon yanıtının artmasına neden olur. İntimada biriken LDL, serbest oksijen radikalleriyle oksitlenir ve makrofajların LDL'yi hücre içine alması sonucu köpük hücreleri oluşur. Köpük hücreleri, aterosklerozun karakteristik özelliklerinden biridir. Okside LDL, endoteli ve düz kas hücrelerini doğrudan sitotoksik etkilerle etkileyerek endotel disfonksiyonuna yol açabilir (148).

3. Düz Kas Hücreleri

Düz kas hücreleri, damar tonusunun düzenlenmesinde fizyolojik ve farmakolojik uyarılara yardımcı olur. Bu hücreler, uyarıldıklarında çoğalabilirler ve kollagen, elastin, proteoglikan gibi matriks bileşenlerinin sentezini gerçekleştirirler. Ayrıca büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınımına da katkıda bulunurlar (149).

Aterosklerozis Patogenezi

Aterosklerozis, plazma lipidleri ve çeşitli risk faktörlerinin etkisiyle endotel disfonksiyonuna yol açarak başlar. Bu durum, damar duvarında geçirgenlik artışına, lökosit yapışmasına ve tromboza neden olabilir. Lipoprotein birikimi, özellikle LDL'nin damar duvarında birikmesiyle plak oluşumunu başlatır. Monositler, endotel üzerine adezyon gösterir ve damar duvarına göç ederek makrofajlara dönüşür. Bu makrofajlar, LDL gibi maddeleri içine alarak köpük hücrelerine dönüşür. Trombosit yapışması da plak oluşumunu teşvik eder. Düz kas hücreleri, çeşitli hücre uyarıcılar tarafından aktive edilir. Bunun sonucunda, media tabakasından iç tabakaya göç ederek fibrozis oluşturur ve ECM proteinleri salgılar. Bu süreç, aterosklerotik plakların oluşumunu tetikler ve bazen plakların patlaması sonucu damar tıkanıklığı gibi ciddi klinik komplikasyonlara neden olabilir (150).

Aterosklerozis Risk Faktörleri

Aterosklerozisin gelişiminde bir dizi risk faktörü etkilidir. Bu risk faktörleri yaşla birlikte artış gösterir, erkeklerde 45 yaşından, kadınlarda ise 55 yaşından itibaren veya erken menopoz durumunda risk artar. Ayrıca aile öyküsü de önemlidir; birinci derece akrabalarda erken yaşta (erkeklerde 55, kadınlarda 65 yaşından önce) koroner arter hastalığı bulunması riski arttırmaktadır. Sigara kullanımı, hipertansiyon, dislipidemi (total kolesterol ≥ 200 mg/dl, LDL-kolesterol ≥ 130 mg/dl, HDL kolesterol değeri <40 mg/dl, Lipoprotein a yüksekliği), diyabet, obezite, sedanter yaşam tarzı ve subklinik aterosklerotik hastalık da risk faktörleri arasındadır. Ayrıca hiperhomosisteinemi gibi belirli metabolik durumlar da aterosklerozis riskini artırabilir. Bu faktörlerin bir araya gelmesi, aterosklerozis gelişiminde katkıda bulunmaktadır (151).

Endotel disfonksiyonu, aterosklerozun temel mekanizmalarından biri olarak kabul edilir. Hipertansiyon, sigara kullanımı, diyabet, dislipidemi ve benzeri durumlar endotelin normal vazodilatasyon yanıtını bozarak endotelde fonksiyon bozukluklarına yol açar. Genellikle bu durum, NO eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Vazodilatasyon yeteneğinin azalması, endotelin vazokonstriksiyonuna, inflamatuvar hücrelerin ve sitokinlerin artmasına, düz kas hücrelerinin göç etmesine ve sonuç olarak aterosklerotik plakların oluşumuna sebep olur. Ayrıca, endotel disfonksiyonu plak büyümesi, plak rüptürü ve trombojenik komplikasyonların oluşumunda etkili olabilir (152). Endotel disfonksiyonu ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi irdeleyen birçok çalışma yapılmıştır. Erken dönemde endotel disfonksiyonunun tespiti, ateroskleroz için yüksek risk taşıyan bireylerin daha erken tanı ve tedavi imkanı bulmasına yardımcı olabilir. Endotel disfonksiyonu ayrıca hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, ODPBH, diyabet ve obezite gibi pek çok durumla ilişkilendirilmiştir. Bu durumlar endotel disfonksiyonunu artırarak ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabilir (153).

LDL kolesterol ve lipoprotein (a) seviyelerinin yükselmesi, HDL kolesterolün azalması ateroskleroz için önemli risk faktörlerindedir. Bu durumlar, hiperkolesterolemiye yol açarak serbest oksijen radikallerinin oluşumunu tetikleyebilir ve sonuç olarak endotel disfonksiyonuna katkıda bulunabilir (154). Ayrıca, sigara kullanımı da endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur. Sigara içmek, endotel ve trombosit kaynaklı NO seviyelerini azaltarak endotelyal disfonksiyona yol açabilir. Bu durum, damarların sağlıklı fonksiyonlarını bozarak ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabilir. Ateroskleroz, vasküler tonus, geçirgenlik düzenlemesi, anjiogenez ve inflamatuvar tepki gibi birçok hayati mekanizmanın kontrolünde başlayan endotel seviyesinde bir süreçtir. Bu sürecin temelini, endotel disfonksiyonu oluşturur ve ODPBH' nin erken aşamalarından itibaren belirgin hale gelir. ODPBH ilerledikçe, aterosklerozun prevalansı giderek artar (155). ODPBH olan bireylerde kardiyovasküler hastalıklar en ciddi mortalite nedenidir. Bu hastalarda, genel popülasyona kıyasla kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığı 10 ile 20 kat arasında değişirken, SDBY olanlarda bu oran 20 ile 30 kat artmaktadır (156, 157). Kardiyovasküler risk faktörleri, geleneksel risk faktörlerinin ötesinde ODPBH'li hastalarda RAAS ve sempatik aktivite artışı, endotel disfonksiyonu, kronik

inflamasyon, oksidatif stres, hiperfosfatemi ve metabolik kemik hastalığı gibi çok sayıda faktöre bağılı olarak ortaya çıkabilir (158).

Endotel disfonksiyonu hem normotansif hem de hipertansif ODPBH vakalarında, renal fonksiyonlarda herhangi bir bozulma olmadan önce ortaya çıkmaktadır. Bu durum, ODPBH'nin kardiyovasküler hasarının patogenezinde erken evrelerde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, kardiyovasküler hastalık prognozunu iyileştirmek ve erken tedavi için endotel disfonksiyonuna yol açan mekanizmaların belirlenmesi büyük önem taşımaktadır (159-160). Endotel fonksiyonları, klinik uygulamalarda çeşitli yöntemlerle değerlendirilebilmektedir (159-161).

Plazma ve İdrar Analizi:

- Nitrik oksit ve metabolitlerinin ölçümü
- Asimetrik dimetilarginin (ADMA) ölçümü
- VCAM-1, ICAM-1, doku plazminojen aktivatörü (t-PA), pentraksin 3 gibi dolaşımdaki belirteçlerin değerlendirilmesi

İnvaziv Yöntemler:

- Girişimsel koroner test: Asetilkolin, papaverin gibi NO salınımını uyarıcı maddeler veya nitrogliserin enjeksiyonu ile vazodilatasyon yanıtının değerlendirilmesi
- Girişimsel ön kol testi: Ön kola yerleştirilen bir pletismograf ile yapılan testler

Noninvaziv Yöntemler:

- Girişimsel olmayan koroner test: Koroner arterlerin Pozitron Emisyon Tomografi (PET) ile değerlendirilmesi
- Girişimsel olmayan ön kol testi: Brakial arterin ultrasonografik olarak ölçülmesi (Flow mediated vasodilation: FMD)
- KİMK (Karotis İntima ve Media Kalınlığı)
- Arteriograf ile nabız dalga hızı, güçlendirme indeksi ve santral aort basıncı değerlendirilmesi

Bu yöntemler endotel disfonksiyonunu değerlendirmede kullanılır, ancak hangi testlerin uygun olduğunu ve tercih edileceğini belirlemek için duruma bağılı

olarak doktorlar tarafından değerlendirilmelidir. Bu nedenle, spesifik bir klinik durumda hangi testlerin kullanılacağına karar verilir.

Flow Mediated Vasodilatation (FMD)

FMD, akıma göre düzenlenen endotel bağımlı vazodilatasyonu ifade eder. Bu test, non-invaziv olması, kolaylıkla uygulanabilmesi, tekrarlanabilirliği ve güvenilirliği nedeniyle hem temel bilimlerde hem de klinik araştırmalarda en sık kullanılan testlerden biridir (162-163). Endotel disfonksiyonunun tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu test sırasında, üst ekstremitedeki kan akımı, bir manşon yardımıyla kısa bir süreliğine engellenir ve ardından manşon basıncı düşürülerek reaktif hiperemi sağlanır. Damar duvarında meydana gelen bu stres, vazoaaktif mediatörlerin salınımına yol açar ve akıma bağımlı bir vazodilatasyon oluşur. Brakial arterin çapı stres artışı öncesi ve sonrasında ölçülerek vazodilatasyonun derecesi hesaplanır (160). Yapılan çalışmalar, FMD'nin endotel disfonksiyonunu belirlemede etkili bir prediktör olduğunu göstermektedir (162). Bu test, endotel fonksiyonunu değerlendirmek ve hastalık riskini belirlemek için önemli bir araç olarak kabul edilmektedir.

Karotis İntima ve Media Kalınlığı (KİMK)

KİMK, aterosklerozun erken belirtilerinden biridir. İntima tabakasında meydana gelen ateroskleroz, intima kalınlığına yol açarken, media tabakasındaki kalınlaşma ise hipertansiyona bağlı düz kas hipertrofisinden kaynaklanmaktadır. Erken dönemde KİMK'te artış, her iki tabakanın etkilendiğini gösterir ve bu durum hem koroner damarlar hem de periferik arterlerde gözlemlenmektedir (164). Çeşitli araştırmalar, KİMK ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur (165). Hipertansiyon, diyabet, böbrek hastalığı, yaş, obezite, homosistein seviyesi, yüksek kolesterol düzeyi, sigara gibi faktörlerin KİMK artışı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (160, 161). Yaş, LDL, sigara kullanımı, lökosit sayısı ve trombosit birikiminin, KİMK artışı ve ateroskleroz ilerlemesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (166). Bu bağlamda, KİMK değerlendirmesi aterosklerozun ve koroner

arter hastalığının erken tespitinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve hastaların takibinde önemli bir role sahip olabilir (167). Bu yöntem, kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede ve hastaların tedavi sürecinin izlenmesinde kullanışlı bir araç olarak kabul edilmektedir.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

“Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalarında Hastalık Evresi ile Serum Endotrophin Düzeyleri Arasındaki İlişki” isimli tez çalışması, Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan etik kurul onayı ve Çorum Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği’nden çalışma izni onayı alındıktan sonra başlandı. (Etik kurul tarih ve no: 29.11.2023-136). Çalışma, Helsinki Deklarasyonu’na uygun şekilde yürütüldü. Tüm katılımcıların yazılı bilgilendirilmiş onamları alındı. Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı kontrol grubundaki tüm katılımcılara; yapılacak testler, bu testlerde kullanılacak yöntemler hakkında bilgi verildi.

Çalışmaya renal replasman tedavisi almayan 18-70 yaş arası, 38’i kadın olmak üzere 70 kişilik ODPBH hastası ile 31’i kadın olan 55 sağlıklı kontrol grubu alındı. Hasta grubunun yaş ortalaması (45,6±11,4), sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması ise (43,1±7,1) yılı. ODPBH tanısı; pozitif aile öyküsü, üriner sistem USG ve MR görüntüleme bulgular ile konuldu.

3.1.1. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Aktif malignite varlığı, alkol ve intravenöz ilaç kötüye kullanımı, aktif enfeksiyon varlığı, gebelik, ileri düzeyde karaciğer hastalığı, kollagen doku hastalığı, interstisyel akciğer hastalığı, son 6 hafta içerisinde akut koroner sendrom öyküsü, New York Kalp Cemiyeti sınıf 3-4 kalp yetmezliği, akut serebrovasküler olay, son 1 ay içinde yanık, cerrahi ve travma öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Hastaların kullandığı ilaçlar; ACE inhibitörü, ARB, kalsiyum kanal blokörleri (KKB), beta blokörler (BB) kaydedildi. Hastaların ayrıntılı değerlendirilmeleri ve klinik muayeneleri yapıldıktan sonra transtorasik ekokardiyografik değerlendirmeleri

ve KİMK, FMD ölçümleri yapıldı. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun kan basınçları ofis kan basıncı ölçümü ile yapıldı.

3.1.2. Ofis Kan Basıncı Ölçümü

Hasta ve kontrol grubunun klinik değerlendirmede muayene odasında tansiyonları ölçüldü. Ölçümden önce hasta ve kontrol grubu oturur pozisyonda 5 dakika dinlendirildi. Ölçüm öncesi, hastaların çay, kahve, sigara kullanımı, yeni yapılmış fiziksel aktivite ve mesane doluluğu sorgulandı. Hasta ve kontrol grubu sırtı yaslanarak, manşon kalp hizasına gelecek şekilde serbest ve çıplak koldan erişkin tipi manşon kullanılarak kan basınçları ölçüldü. Ölçüm sonucunda, sistolik kan basıncı 140mmHg ve üzerinde veya diyastolik kan basıncı 90 mmHg ve üzerinde olması veya antihipertansif ilaç kullanıyor olması durumunda hasta hipertansif kabul edildi.

3.2. Kardiyak Değerlendirme

Hasta ve kontrol gruplarındaki tüm katılımcılara ekokardiyografi işlemi yapıldı. Bu işlem, Acuson-Siemens (Sequoia-C256) cihazı ve 3.5 MHz transdüser kullanılarak gerçekleştirildi. Hastalar, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin standartlarına uygun olarak sol lateral dekübit pozisyonda değerlendirildi. M-mode ve çapraz kesit çalışmaları için standart görüntüler elde edildi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçümü, biplan Simpson yöntemi ve Teicholz yöntemi kullanılarak yapıldı. Tüm incelemeler kaydedildi. Tüm hastaların EF değerleri %50'nin üzerinde bulundu. Ayrıca, sol ventrikül arka duvar kalınlığı (PWT), interventriküler septum kalınlığı (IVST), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD) ve sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD) tüm hastalarda ölçüldü. Sol ventrikül kitlesi (LVM), Devereux formülü [$LVM = 0,8 (1,04 (IVST + LVEDD + PWT) \times 3 - (LVEDD) \times 3) + 0,6$] ve vücut yüzey alanı, Mosteller formülü [$vücut\ yüzey\ alanı = (boy\ (cm) \times kilo\ (kg) / 3600)^{1/2}$] kullanılarak hesaplandı. Sol ventrikül kitlesinin vücut yüzey alanına bölünmesiyle sol ventrikül kitle indeksi (LVMI) hesaplandı.

3.2.1. Karotis Arter İntima Media Kalınlığı Ölçümü

Hasta ve kontrol gruplarında KİMK ölçümleri, Toshiba SSA-240 (Toshiba, Tokyo, Japonya) Ultrason cihazı ve 7.5 MHz'lik lineer dizilimli transdüser kullanılarak gerçekleştirildi. Katılımcılar sırt üstü pozisyonda yatarken, başları hafif ekstansiyonda olacak şekilde her iki ana karotis arterin bifurkasyonunun yaklaşık 1 cm proksimalinden bilateral olarak anterior ve posterior duvarlarında intima tabakası görüldüğünde, 3 farklı ölçüm alındı. Random olarak seçilen bölgenin üç ölçüm değerinin aritmetik ortalaması alınarak analiz için kullanıldı.

3.2.2. Flow Mediated Vasodilatation Ölçümü

FMD ölçümleri, katılımcıların en az 4 saat aç kalmış oldukları bir öğlen sonrası sessiz odada gerçekleştirildi. Bu süre zarfında katılımcıların en az 6 saat boyunca sigara içmemelerine özen gösterildi. Brakial arter, ölçümler için seçilmiş ve akım aracılı dilatasyon değerlendirilmesi, non-dominant kolun brakial arterinden ultrasonografik ölçüm tekniği kullanılarak yapıldı. Ölçümler öncesi katılımcılardan herhangi bir egzersiz yapmamaları istenmiştir. İşlem öncesinde, hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları, 25 °C sıcaklıkta bir ortamda 10 dakikalık istirahat sonrasında ölçüldü. Katılımcılar sırt üstü pozisyonda yatırılarak, brakial arter antekübital fossa bölgesinde longitudinal düzlemde palpe edildi. Brakial arterin en iyi görüntünün alındığı bölgede, elektrokardiyografi monitörizasyonuna göre, lümen ve damar duvarı arasındaki ön ve arka intimal yüzeylerin net olarak değerlendirilebildiği bir segment seçilmiştir. Brakial arter çapı, diyastol sonunda üç kez ölçülerek bu ölçümlerin ortalaması alınmış ve bu değer bazal brakial arter çapı olarak kaydedildi. Bazal değerler kaydedildikten sonra, arter akımının tam olarak kesilmesi için manşon basıncı 200 mmHg veya hastanın sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine çıkarılarak, manşon 5 dakika boyunca bu pozisyonda tutularak iskemi oluşturulmuştur. Manşon indirildikten 60 saniye sonra, brakial arterin görüntüleri alındı. Üç farklı ölçümün ortalaması, akım sonrası brakial arter lümen çapını (endotel bağımlı vazodilatör cevap = EBVC) temsil etmektedir. FMD, bazal damar çapına (BDÇ) göre yüzde artış olarak

hesaplanmıştır ve $FMD = [(EBVC-BDÇ) / BDÇ] \times 100$ formülü kullanılarak ifade edilmiştir.

3.3. Laboratuvar Analizi

Kan örnekleri 10-12 saatlik açlığı takiben sabah 08:00-11:00 saatleri arasında alındı. Alınan kan pıhtılaşması için 30 dakika oda ısısında bekletildikten sonra 3000 devirde 20 dakika santrifüj edildi. Biyokimyasal parametreler Beckman Coulter AU 5800 cihazı ile tam kan sayımı ise Mindray BC-6800 hematoloji cihazı ile çalışıldı. Tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler [sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), fosfor (P), glukoz, kan üre azotu (BUN), serum kreatinin, ürik asit, lipid profili (Total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit (TG)), total protein, albümin, AST, ALT, ferritin, c-reaktif protein (CRP), sedimentasyon] çalışıldı.

Endotrophin için alınan örnekler santrifüj edildikten hemen sonra serum kısımları ependorf tüplere ayrılarak çalışma gününe kadar -80 C°'de saklandı. eGFH ölçümü, CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) yöntemine göre hesaplandı. Proteinüri düzeyi sabah ilk idrardan alınan spot idrarda protein/spot idrar kreatinin oranına göre hesaplandı. Serum CRP ve sedimentasyon düzeyleri sırasıyla nefelometrik ve Westergreen metodları ile çalışıldı. Vücut Kitle İndeksleri (VKİ): Ağırlık (kg)/boy (m²) formülüne göre hesaplandı.

3.3.1. Endotrophin Ölçüm Yöntemi

Çalışma sırasında Çin menşeli, SL0652 Hukatalog numaralı, Sunlong marka Endothelin/Endotrophin ELISA kitleri kullanıldı. Mikroplaka yıkayıcı olarak USA menşeli BIO-TEK marka, EL x 50 model yıkayıcı kullanıldı. Okumalar ise USA menşeli BIO-TEK marka ELx800 model mikroplaka okuyucuda yapıldı. Tüm parametreler 450 nmdalga boyunda okutuldu ve cihazdan alınan absorbans değerleri kalibrasyon grafiğinde yerine koyularak örneklerin sonuçları elde edildi.

- Çalışma başlamadan önce kit oda ısısında 30 dakika bekletildi.
- Yıkama Solüsyonu 30 kat distile su ile sulandırıldı. Standartlara 50'şer µl hazırlanan standart solüsyonlardan eklendi.

- Numune kuyucuklarına sample dilüent 40 µl eklendi, üzerine 10 µl sample eklendi.
- Üzerini plaka kapatıcısı ile kapatarak hafifçe sallayıp 30 dk, 37 °C’de inkübe edildi.
- Daha sonra plakalardaki sıvı boşaltılıp, plakaları tamamen daha önce hazırlanmış yıkama solüsyonlarıyla doldurup boşaltarak ve iyice kurulayarak 5 kez yıkama yapıldı.
- Yıkama sonrası blank kuyucuğu hariç tüm kuyucuklara 50 µlHRP-Conjugatereagent eklendi.
- Üzerini plaka kapatıcısı ile kapatarak hafifçe sallayıp 30 dk, 37 °C’de inkübe edildi.
- Daha sonra plakalardaki sıvı boşaltılıp, plakaları tamamen daha önce hazırlanmış yıkama solüsyonlarıyla doldurup boşaltarak ve iyice kurulayarak 5 kez yıkama yapıldı.
- Yıkama işleminden sonra Blankdedahiltüm plakalara 50’şer µl Chromogen Solution A and 50 µl Chromogen Solution B eklendi. Substrat Solution B ışığa karşı hassas olduğundan, uzun süreli ışığa maruz bırakılmadı.
- Karıştırmak için hafifçe sallandı. Işıktan uzak 37 °C’de 15 dk inkübe edildi.
- Daha sonra hemen 50 µl her birine stop solüsyonu eklendi. Kuyulardaki renk maviden sarıya döndü.
- 15dk içinde 450 nm’de okutma yapıldı.

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar parametreleri karşılaştırıldıktan sonra hasta grubu eGFH’ye göre 2 gruba ayrıldı. 1. Grup eGFH >60 ml/dk/1,73 m², 2. Grup eGFH=59-15 ml/dk/1,73m²olarak belirlendi. Bu iki grup ve kontrol gruplarının karşılaştırılması yapıldıktan sonra serum endotrophin, KİMK ve FMD’nin renal fonksiyonlar, ekokardiyografik parametreler ve inflamasyon markerleri ile ilişkisi korelasyon analizi ile değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırmanın veri analizi SPSS (Versiyon 23.0, SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) istatistiksel yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıp

dağılmadığını değerlendirmek amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Normal dağılan sürekli değişkenler, ortalama \pm standart sapma ile ifade edilirken, normal dağılmayan sürekli değişkenler median (25-75. çeyreklik) ile gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalar için normal dağılan sürekli değişkenlerde Student's *t*-testi kullanıldı. Normal dağılmayan sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırması için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kesikli değişkenlerin karşılaştırması için ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin korelasyon analizleri için Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin korelasyon analizleri için ise Spearman korelasyon analizi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4.BULGULAR

Çalışmaya 38'i kadın 70 kişilik ODPBH hastası (yaş ortalaması 45,27±11,4 yıl) ve 31'i kadın 55 kişilik sağlıklı kontrol (yaş ortalaması 43,1±7,1 yıl) grubu alındı. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş dağılımı istatistiksel olarak benzerdi (sırasıyla, $P=0,817$, $P=0,133$). Hasta grubunun VKİ ($28,0±4,4$ kg/m²) kontrol grubuna ($26,0±2,7$ kg/m²) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($P= 0.030$). Sistolik ve diastolik kan basınçları, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla $P= <0,001$, $P= <0,001$). Hasta grubunun yandaş hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar Tablo 1'de verilmiştir. Hasta grubunda %78,6'sında HT, %12,9'unda DM vardı ve hastaların %65,7'si ACE inhibitörü/ARB tedavisi almaktaydı. Sağlıklı kontrol grubunda herhangi bir hastalık ve ilaç kullanımı yoktu.

Tablo 1: Otozomal Dominant Polistik Böbrek Hastaları ve Kontrol Grubunun Demografik Verileri ve Komorbid Hastalıkları

| Değişkenler | Hasta(n=70) | Kontrol (n=55) | P |
|--------------------------|-------------|----------------|---------|
| Yaş (yıl) | 45,27±11,4 | 43,1±7,1 | 0,133* |
| Cinsiyet (K/E) | 38/32 | 31/24 | 0,817** |
| VKİ (kg/m ²) | 28,0±4,4 | 26,0±2,7 | 0,030* |
| SKB (mmHg) | 137±17 | 125±8 | <0,001* |
| DKB (mmHg) | 84±14 | 72±6 | <0,001* |
| Sigara n, (%) | 16 (22,9) | - | - |
| DM n, (%) | 9 (12,9) | - | - |
| HT n, (%) | 55 (78,6) | - | - |
| KAH n, (%) | 2 (2,9) | - | - |
| ACE/ARB n, (%) | 46 (65,7) | - | - |
| BB n, (%) | 5 (7,1) | - | - |
| KKB n, (%) | 28(40) | - | - |

K:Kadın, E:Erkek, VKI:Vücut Kitle İndeksi, SKB:Sistolik Kan Basıncı, DKB:Diyastolik Kan Basıncı, DM:Diabetes Mellitus, HT:Hipertansiyon, KAH:Koroner Arter Hastalığı, ACEi/ARB:Angiotensin Converting Enzim İnhibitörü/Angiotensin Reseptör Blokörü, BB:Beta blokör, KKB:Kalsiyum Kanal Blokörü*: Student's t-testi** : Ki-kare testi

Hasta grubunun Endotrophin düzeyi 16,4(14,3-21,2) ng/ml, kontrol grubunun 18,2(13,0-48,9) ng/ml olarak saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı ($P= 0,524$). FMD oranı hasta grubunda [%6,3 (3,1-10,1)] kontrol grubuna [%9.4 (6,1-17,9)] göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük ($P= 0,001$), KİMK düzeyi hasta grubunda (0,65±0,11 mm) kontrol grubuna göre (0,53±0,06mm) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($P< 0,001$), Tablo 2.

Glukoz, BUN, kreatin, Na, Ca, P, total kolesterol, trigliserid, proteinüri, PTH, CRP, sedimantasyon düzeyleri hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Sırasıyla, $P< 0,001$, $P< 0,001$, $P< 0,001$, $P= 0,002$, $P= 0,034$, $P= 0,001$, $P= 0,002$, $P< 0,001$, $P< 0,001$, $P= 0,001$, $P< 0,001$, $P< 0,001$ olarak saptandı. eGFH ise hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($P< 0,001$), Tablo 2.

Hasta ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada serum K, ürik asit, total protein, albümin, AST, ALT, LDL kolesterol, HDL kolesterol, ferritin, HCO₃, WBC, Hemoglobin, Hematokrit ve PLT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı. Sırasıyla, $P= 0,145$, $P= 0,261$, $P= 0,419$, $P= 0,778$, $P= 0,219$, $P= 0,400$, $P= 0,776$, $P= 0,585$, $P= 0,115$, $P= 0,320$, $P= 0,302$, $P= 0,805$, $P= 0,945$, $P= 0,187$ olarak saptandı, Tablo 2.

Tablo 2: Hasta ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Verileri

| Değişkenler | Hasta(n=70) | Kontrol (n=55) | P |
|---------------------------------|----------------------|-----------------------|----------|
| Endotrophin (ng/ml) | 16,4(14,3-21,2) | 18,2(13,0-48,9) | 0,524* |
| FMD (%) | 6,3 (3,1-10,1) | 9,4 (6,1-17,9) | 0,001* |
| KİMK (mm) | 0,65±0,11 | 0,53±0,06 | <0,001** |
| TBV (mm ³) | 1020,5(597,6-1822,5) | - | - |
| Glukoz (mg/dl) | 100,0±22,1 | 89,1±7,6 | <0,001** |
| BUN (mg/dl) | 16(13-22) | 11(8-13) | <0,001* |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,9(0,8-1,3) | 0,7(0,6-0,9) | <0,001* |
| GFH (ml/dk/1.73m ²) | 81,0(59,5-107,3) | 114,0(103,0-120,0) | <0,001* |
| Na (mEq/L) | 140,4±2,2 | 139,2±2,1 | 0,002** |
| K (mEq/L) | 4,5±0,4 | 4,4±0,3 | 0,145** |
| Ca (mg/dl) | 9,8±0,4 | 9,7±0,4 | 0,034** |
| P (mg/dl) | 3,6±0,6 | 3,3±0,4 | 0,001** |
| Ürik Asit (mg/dl) | 5,6±1,4 | 5,3±1,3 | 0,261** |
| Total protein (gr/dl) | 7,3±0,5 | 7,3 ± 0,4 | 0,419** |
| Albümin (g/dL) | 4,5±0,3 | 4,5±0,3 | 0,778** |
| AST (U/L) | 20(16-23) | 21(17-25) | 0,219* |
| ALT (U/L) | 17(14-22) | 17(14-24) | 0,400* |
| Total Kolesterol (mg/dl) | 196±44 | 175±30 | 0,002** |
| LDL kolesterol (mg/dl) | 108±35 | 107±33 | 0,776** |
| Trigliserid (mg/dl) | 141(104-198) | 83(66-150) | <0,001* |
| HDL kolesterol (mg/dl) | 54±12 | 55±12 | 0,585** |
| Proteinüri (g/g) | 0,11(0,07-0,24) | 0,05(0,03-0,07) | <0,001* |
| PTH (pg/ml) | 53(38-83) | 36(32-56) | 0,001* |
| Ferritin (ng/ml) | 59(36-102) | 40(22-104) | 0,115* |
| HCO ₃ (mmol/L) | 23,0±1,8 | 23,3±1,2 | 0,320** |
| WBC (mcL) | 7330±2071 | 7014±1322 | 0,302** |
| Hemoglobin (g/dL) | 14,3±1,8 | 14,4±1,7 | 0,805** |
| Hematokrit (%) | 42,2±4,8 | 42,4±4,3 | 0,945** |
| PLT (10 ³ /L) | 271±56 | 284±54 | 0,187** |
| CRP (mg/dl) | 3(3-4) | 3(3-3) | <0,001* |
| Sedimantasyon (mm/h) | 12(6-22) | 7(5-11) | <0,001* |

FMD:Flow-mediated Vasodilatation, KİMİK:Karotis İntima-media Kalınlığı, TBV:Total Böbrek Volümü, BUN:Blood Urea Nitrogen, eGFH:Glomerül Filtrasyon Hızı, ALT:Alanin aminotransferaz, AST:Aspartat aminotransferaz, LDL: Low Density Lipoprotein, HDL:High Density Lipoprotein, PTH:Parathormon, WBC:White Blood Count, PLT:Trombosit, CRP: c-Reaktif Protein

*: Mann-Whitney U Testi, **: Student's *t*-Testi

Tablo 3: Hasta ve Kontrol Grubunun Ekokardiyografi Verileri

| Değişkenler | Hasta(n=70) | Kontrol (n=55) | P |
|---------------------------|-------------|----------------|----------|
| EF (%) | 61±2 | 62±3 | 0,001** |
| LVEDD (mm) | 45,5±5,6 | 45,0±4,1 | 0,558** |
| LVESD (mm) | 30,6±5,4 | 30,1±5,6 | 0,583** |
| LAD (mm) | 31,9±3,5 | 31,7±6,4 | 0,776** |
| IVST (mm) | 11,0±1,4 | 9,9±1,1 | <0,001** |
| PWT (mm) | 10,9±1,4 | 9,9±1,1 | <0,001** |
| E/A (m/sn) | 1,07±0,37 | 1,1±0,19 | <0,001** |
| LVM (gr) | 182,3±53,4 | 152,4±32,7 | <0,001** |
| LVMI (gr/m ²) | 6,6±1,9 | 5,9±1,3 | 0,013** |

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, LVEDD: SolVentrikül Diastol Sonu Çap, LVESD: SolVentrikül Sistol Sonu Çap, LAD: Sol Atrium Çapı, IVST: İnterventrikülerSeptum Kalınlığı, PWT: Posterior Duvar Kalınlığı, E/A:Mitral kapak inflow oranı, LVM: Sol Ventrikül Kütlesi, LVMI: Sol Ventrikül Kitle İndeksi

*: Mann-Whitney U Testi

** : Student's *t*-Testi

Hasta ve kontrol grubunun tümüne ekokardiyografi işlemi yapıldı. Hasta grubunun EF değeri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($P= 0,001$). Hasta ve kontrol grubunun LVEDD, LVESD, LAD ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı (sırasıyla, $P= 0,558$, $P= 0,583$, $P= 0,776$). IVST ve PWT değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($P< 0,001$), E/A oranı ise düşük saptandı ($P< 0,001$). LVM, hasta grubunda ($182,3\pm 53,4$ gr) kontrol grubuna göre ($152,4\pm 32,7$ gr) ve LVMI hasta grubunda ($6,6\pm 1,9$ gr/m²) kontrol grubuna ($5,9\pm 1,3$ gr/m²) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (sırasıyla, $P< 0,001$, $P= 0,013$).

Tablo 3.



Tablo 4: eGFH Korunmuş Hastalar ile eGFH Azalmış Hastaların Verileri

| Değişkenler | (eGFH>60ml/dk/1.73m ²) Grup 1, (n=56) | (eGFH≤59ml/dk/1.73m ²) Grup 2, (n=14) | P |
|----------------------------------|--|--|----------|
| Yaş (yıl) | 44,0 ± 11,1 | 51,9±10,7 | 0,020** |
| Cinsiyet (K/E) | 30/26 | 8/6 | 0,810*** |
| VKİ (kg/m ²) | 28,0±4,8 | 27,8±2,7 | 0,914** |
| SKB (mmHg) | 137±17 | 139±16 | 0,727** |
| DKB (mmHg) | 85±15 | 82±11 | 0,591** |
| Endotrophin (ng/ml) | 16,0(14,1-19,9) | 17,3(14,9-22,5) | 0,472* |
| FMD (%) | 6,6(3,4-10,3) | 6,6(3,6-9,9) | 0,736* |
| KİMK(mm) | 0,64±0,10 | 0,71±0,12 | 0,043** |
| TBV (mm ³) | 933,0(526,5-1653,0) | 1299,0(1124,0-2986,0) | 0,044* |
| Glukoz (mg/dl) | 99,4±21,8 | 104,0±23,7 | 0,719** |
| BUN (mg/dl) | 15(13-18) | 27(22-37) | <0.001* |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,9(0,7-1,1) | 1,7(1,3-3,1) | <0.001* |
| eGFH (ml/dk/1.73m ²) | 93(69-110) | 37(23-48) | <0.001* |
| Na (mEq/L) | 140,4±1,8 | 140,3±3,6 | 0,957** |
| K (mEq/L) | 4,4±0,4 | 4,6±0,4 | 0,063** |
| Ca (mg/dl) | 9,9±0,4 | 9,7±0,5 | 0,224** |
| P (mg/dl) | 3,5±0,5 | 4,0±0,6 | 0,002** |
| Ürik Asit (mg/dl) | 5,3±1,3 | 6,7±1,1 | <0.001** |
| Total protein (gr/dl) | 7,3±0,5 | 7,4± 0,5 | 0,719** |
| Albümin (g/dL) | 4,5±0,3 | 4,4±0,2 | 0,496** |
| AST (U/L) | 20(16-24) | 18(16-21) | 0,181* |
| ALT (U/L) | 18(14-22) | 16(13-18) | 0,346* |
| T. Kolesterol (mg/dl) | 194±42 | 207±52 | 0,328** |
| LDL kolesterol(mg/dl) | 106±33 | 118±41 | 0,256** |
| Trigliserid (mg/dl) | 146(101-196) | 134(107-201) | 0,797* |
| HDL kolesterol | 53±11 | 57±13 | 0,289** |
| Proteinüri (g/g) | 0,10(0,07-0,20) | 0,30(0,10-1,46) | 0,005* |
| PTH (pg/ml) | 48 (35-70) | 70 (57-169) | 0,003* |
| Ferritin (ng/ml) | 53(29-87) | 96(64-127) | 0,019* |

Tablo 4: eGFH Korunmuş Hastalar ile eGFH Azalmış Hastaların Verileri (Devamı)

| Değişkenler | (eGFH>60ml/dk/1.73m ²) Grup 1, (n=56) | (eGFH≤59ml/dk/1.73m ²) Grup 2, (n=14) | P |
|---------------------------|--|--|---------|
| HCO ₃ (mmol/L) | 23,3±1,7 | 22,0±2,0 | 0.024** |
| WBC (mcL) | 7208±2045 | 7820±2181 | 0.326** |
| Hemoglobin (g/dL) | 14,5±1,8 | 13,6±2,0 | 0.089** |
| Hematokrit (%) | 42,8±4,5 | 40,4±5,8 | 0.099** |
| PLT (10 ³ /L) | 272±53 | 264±70 | 0.640** |
| CRP (mg/dl) | 3(3-4) | 3(3-10) | 0.339* |
| Sedimantasyon(mm/h) | 11(5-19) | 22(11-34) | 0.032* |
| EF (%) | 61±2 | 60±2 | 0.120** |
| LVEDD (mm) | 45,4±5,1 | 45,9±7,6 | 0.768** |
| LVESD (mm) | 30,3±5,1 | 32,0±6,7 | 0.284** |
| IVST (mm) | 10,8±1,4 | 11,6±1,3 | 0.038** |
| LAD (mm) | 31,8±3,2 | 32,3±4,6 | 0,830** |
| PWT (mm) | 10,7±1,4 | 11,6±1,3 | 0.028** |
| E/A (m/sn) | 1,1±0,4 | 0,9±0,4 | 0.157** |
| LVM (gr) | 183,1±56,7 | 178,7±39,4 | 0.786** |
| LVMİ (gr/m ²) | 6,7±2,0 | 6,2±1,5 | 0.734* |

K:Kadın, E:Erkek, VKİ:Vücut Kitle İndeksi, SKB:Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, FMD:Flow-mediated Vasodilatation, KİMK:Karotis İntima-media Kalınlığı, TBV:Total Böbrek Volümü, BUN:Blood Urea Nitrogen, eGFH:Glomerül Filtrasyon Hızı, ALT:Alanin aminotransferaz, AST:Aspartat aminotransferaz, LDL:Low Density Lipoprotein, HDL:High Density Lipoprotein PTH:Parathormon, WBC:White Blood Count, PLT:Trombosit, CRP:c Reaktif Protein, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, LVEDD:Sol Ventrikül Diastol Sonu Çap, LVESD:Sol Ventrikül Sistol Sonu Çap, LAD:Sol Atrium Çapı, IVST:İnterventriküler Septum Kalınlığı, PWT:Posterior Duvar Kalınlığı, E/A:Mitral kapak inflow oranı, LVM:Sol Ventrikül Kütlesi, LVMİ:Sol Ventrikül Kitle İndeksi

*: Mann-Whitney U Testi

** : Student's t-Testi

***: Ki-kare testi

ODPBH hasta grubu renal fonksiyonları korunmuş olan ($eGFH \geq 60$ ml/dk/1.73 m², Grup 1) ve renal fonksiyonları azalmış ($eGFH=59-15$ ml/dk/1.73 m², Grup 2) olarak 2 gruba ayrıldı. Grup 1'de 30'u kadın olmak üzere 56 hasta (ortalama yaşları $44,0 \pm 11,1$ yıl), Grup 2'de 8'i kadın olmak üzere 14 hasta (ortalama yaşları $51,9 \pm 10,7$ yıl) vardı. Grup 2 hastaların yaşları Grup 1 hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($P= 0.020$), Tablo 4.

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı ve VKİ değerleri, sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık yoktu (sırasıyla, $P= 0,810$, $P= 0.914$, $P= 0,727$, $P= 0,591$). Gruplar arasında glukoz, Na, K, Ca, total protein, albümin, AST, ALT, total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol, WBC, hemoglobin, hematokrit, PLT ve CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı. Sırasıyla, $P= 0,719$, $P= 0,957$, $P= 0,063$, $P= 0,224$, $P= 0,719$, $P= 0,496$, $P= 0,181$, $P= 0,346$, $P= 0,328$, $P= 0,256$, $P= 0,797$, $P= 0,289$, $P= 0,326$, $P= 0,089$, $P= 0,099$, $P= 0,640$, $P= 0,339$ saptandı, Tablo 4.

Grup 2 hastalarda BUN, kreatinin, fosfor, ürik asit, proteinüri, PTH, ferritin ve sedimentasyon düzeylerinin Grup 1 hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek (sırasıyla, $P < 0,001$, $P < 0,001$, $P= 0,002$, $P < 0,001$, $P= 0,005$, $P= 0,003$, $P= 0,019$, $P= 0,032$), $eGFH$ ve HCO_3 düzeylerinin ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük ($P < 0,001$ ve $P= 0,024$) olduğu saptandı, Tablo 4.

$eGFH$ azalmış grup ile $eGFH$ korunmuş grup arasında serum Endotrophin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı [sırasıyla, $17,3(14,9-22,5)$ ng/ml, $16,0(14,1-19,9)$ ng/ml, $P= 0,472$]. Ayrıca Grup 2 ile Grup 1 hastaların FMD düzeyleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı, [sırasıyla, $\%6,6(3,6-9,9)$, $\%6,6(3,4-10,3)$, $P= 0,736$]. TBV'nin $eGFH$ azalmış grupta [$1299,0(1124,0-2986,0)$ mm³], $eGFH$ korunmuş gruba [$933,0(526,5-1653,0)$] göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($P= 0,044$). Ayrıca KİMK düzeyinin de Grup 2 hastalarda ($0,71 \pm 0,12$ mm), Grup 1 hastalara ($0,64 \pm 0,10$ mm) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı, ($P= 0,043$). Tablo 4.

Grup 1 ve Grup 2 hastalar ekokardiyografik bulgular açısından karşılaştırıldı. İki grup arasında EF, LVEDD, LVESD, LAD, E/A oranı, LVM ve LVMI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı, (sırasıyla, $P=$

0,120, $P= 0,768$, $P= 0,284$, $P= 0,830$, $P= 0,157$, $P= 0,786$, $P= 0,734$). LVM, Grup 2 hastalarda $178,7\pm39,4$ gr, Grup 1 hastalarda $183,1\pm56,7$ gr, LVMI ise Grup 2 hastalarda $6,2\pm1,5$ gr/m², Grup 1 hastalarda ise $6,7\pm2,0$ gr/m² olarak saptandı. IVST ve PWT değerleri ise Grup 2 hastalarda Grup 1 hastalara göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek olarak saptandı (sirasıyla $P= 0,038$ ve $P= 0,028$), Tablo 4.



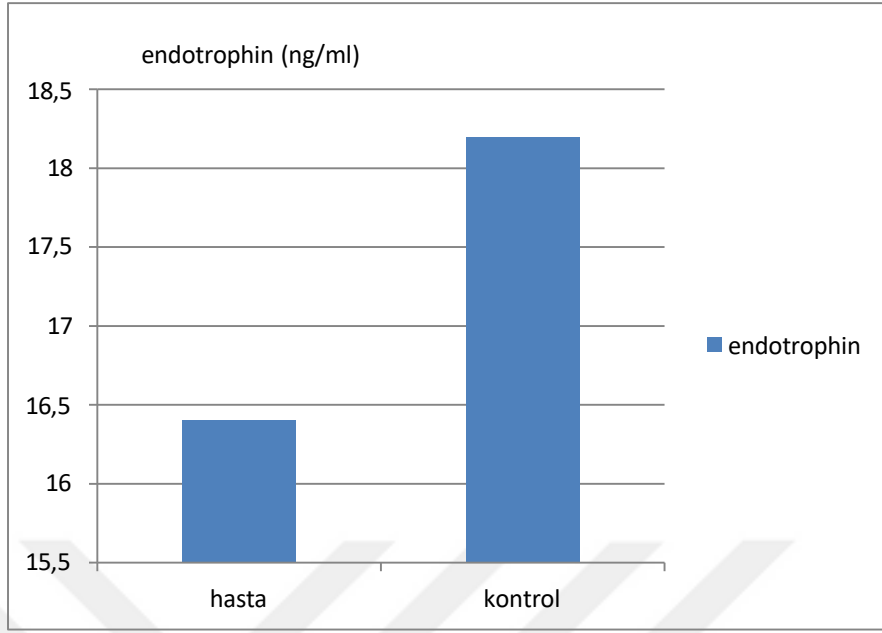
Tablo 5: Serum Endotrophin, Total Böbrek Volümü, FMD ve KİMK Korelasyon Analizi Sonuçları

| | Endotrophin** | TBV** | FMD** | KİMK* |
|---------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| Endotrophin** | 1 | r= 0.066 P=0.614 | r= 0,108 P=0,373 | r= -0.087 P=0.474 |
| Yaş* | r= -0.014 P=0.907 | r= 0,307 P= 0.017 | r= -0,390 P= 0.001 | r=0,283 p=0,018 |
| TBV** | r= 0.066 P=0.614 | 1 | r= -0,055 P=0,675 | r= 0.198 P=0.130 |
| eGFH** | r=-0.004 P=0.971 | r= -0.393 P=0.002 | r= 0.173 P=0,151 | r=-0,266 p=0,026 |
| Proteinüri** | r= 0.029 P=0.813 | r= 0.318 P=0.013 | r= -0.162 P=0,180 | r=0,189 p=0,118 |
| CRP** | r= 0.249 P=0.038 | r= 0.063 P=0.634 | r= -0.120 P=0.322 | r=0,151 p=0,212 |
| FMD** | r= 0,108 P=0,373 | r= -0,055 P=0,675 | 1 | r= 0.147 P=0.225 |
| KİMK* | r= -0.087 P=0.474 | r= 0.198 P=0.130 | r= 0.147 P=0.225 | 1 |
| EF* | r= -0.013 P= 0.916 | r= -0.226 P= 0.083 | r= 0.185 P= 0.126 | r=-0,221 p=0,066 |
| IVS* | r= -0,014 P= 0.911 | r= 0.284 P= 0.028 | r= -0,186 P=0,123 | r=0,449 p=<0,01 |
| PWT* | r=-0.007 P=0.953 | r=0.296 P=0.021 | r=-0.216 P=0.072 | r=0,431 p=<0,01 |
| LVM* | r=-0.165 P= 0.171 | r=-0.069 P= 0.603 | r=0.144 P= 0.235 | r=-0,134 p=0,270 |
| LVMİ* | r= 0.197 P= 0.102 | r= -0.105 P= 0.424 | r=-0.015 P=0,899 | r=-0,124 p=0,308 |
| LAD* | r= -0.083 P= 0.493 | r= 0.182 P= 0.163 | r=0,091 P= 0,456 | r=0,298 p=0,012 |

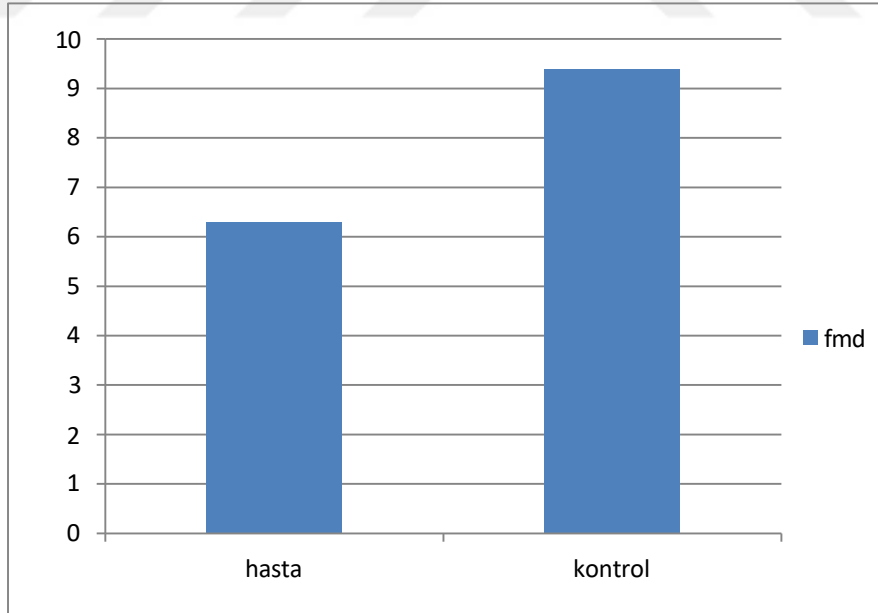
*: Pearson korelasyon analizi, **: Spearman korelasyon analizi

Yapılan korelasyon analizlerinde serum Endotrophin düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında pozitif anlamlı korelasyon olduğu saptandı ($P= 0,038$). Serum Endotrophin düzeyleri ile yaş, TBV, eGFH, proteinüri, FMD, KİMK ve ekokardiyografik parametreler arasında korelasyon saptanmadı.

Korelasyon analizinde TBV ile yaş, proteinüri, IVST, PWT arasında pozitif (sırasıyla $P= 0,017$, $P= 0,013$, $P= 0,028$, $P= 0,021$), eGFH arasında negatif ($P= 0,002$) korelasyon saptandı. Ayrıca FMD ile yaş arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı ($P= 0,001$). KİMK ile yaş, IVST, PWT ve LAD arasında pozitif (sırasıyla $P= 0,018$, $P< 0,001$, $P< 0,001$, $P= 0,012$), eGFH arasında ise negatif anlamlı korelasyon ($P= 0,026$) olduğu saptandı.



Şekil 3: Hasta ve kontrol grubunda Endotrophin düzeyi ortalamaları



Şekil 4: Hasta ve kontrol grubunda FMD oranı ortalamaları

5. TARTIŞMA

Çalışmamız literatürde, ODPBH’de serum endotrophin düzeylerinin incelendiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda, önemli bir fibrozis belirteci olduğu bilinen endotrophin düzeyinin sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında ODPBH’de artmadığı saptandı. ODPBH, renal fonksiyonları korunmuş ve azalmış olarak iki gruba ayrıldığında eGFH’si düşük olan grupta endotrophin düzeyinin sayısal olarak daha yüksek olduğu fakat bu yüksekliğin istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmadığı saptandı. Ayrıca serum endotrophin düzeyi ile kardiyak morfoloji arasında anlamlı bir ilişki olmadığı fakat CRP düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı. Serum endotrophin düzeyi ile eGFH, proteinüri ve TBV arasında anlamlı korelasyon olmadığı saptandı.

Çalışmamızda ODPBH’de, subklinik aterosklerozis ve endotel disfonksiyonunun önemli göstergeleri olarak değerlendirilen KİMK ve FMD düzeyleri çalışıldı. ODPBH hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre KİMK’nin daha yüksek, FMD yüzdesinin ise daha düşük olduğu saptandı. Ayrıca KİMK ile değerlendirilen aterosklerozis ve FMD ile saptanan endotel disfonksiyonunun ODPBH’nin erken evresinden itibaren başladığı saptandı. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte KİMK’nin artmaya devam ettiği ve FMD düzeyinin de düşüklüğünün devam ettiği saptandı. Ayrıca TBV artışı ile birlikte eGFH’de azalma ve proteinüri düzeylerinde artış olduğu saptandı.

Endotrophin, kollagen tip VI’nın $\alpha 3$ zincirinin C-terminalinin parçası olup bütün hücrelerden eksprese edilir (7). Endotrophin, ilk olarak 2012 yılında Park ve Scherer tarafından memede tümör büyümesini arttıran ve akciğer metastazına yol açan patolojik bir sinyal olarak tanımlanmıştır (168). Endotrophin hücre bazal membranının yapısal bir elemanı olup hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını ve göçünü düzenler (8). Kollagen VI böbrekte interstisyel matrixte minimal, glomerüler bazal membranda zayıf olarak eksprese edilmektedir ve glomerüler bazal membran ile interstisyel matrix arasında etkileşim sağlamaktadır (169). Endotrophin ektojik yapımı sonrası TGF- $\beta 1$ salınımı ile birlikte yağ doku fibrozisi, angiogenesis ve

inflamasyonun tetklendiği bilinmektedir (170). alışmalar, endotrophinin birçok hastalığın fibrozis sureci ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Endotrophin tümör teşvik edici faktör olarak keşfedildikten sonra birçok fibroinflamatuvar hastalıkla ilişkilendirildi. Rasmussen ve arkaşlarının yaptığı, Renal Impairment in Secondary Care (RIISC) Cohortunda 499 hasta ile yaptıkları prospektif gözlemsel çalışmalarında idrar endotrophin/kreatinin oranı ile renal fibrozis ve KBH hastalık progresyonu arasında ilişki olduğu (OR (95%CI) 3.68 (1.06-12.83) gösterilmiştir (171). Bu çalışmada endotrophinin esas olarak fibrotik böbreklerdeki interstisyel matriste bulunduğu ve kollagen VI ekspresyonunun yüksek olduğu bölgelerde lokalize olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada primer hastalığı DM olan hastalarda endotrophin/kreatinin oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. İdrar endotrophin düzeyi böbrekte meydana gelen patolojik değişiklikleri yansıtıırken serum endotrophin düzeyi hastalığa bağlı sistemik değişikliklerden etkilenebilmektedir (171).

Ayrıca Fenton ve arkadaşlarının 500 KBH hastası ile yaptıkları çalışmada, serum endotrophin düzeyleri ile mortalite arasında ilişki olduğunu savunmuşlardır. KBH hastalarında hastalık ilerlemesiyle birlikte artan endotrophin düzeylerinin, gelişen fibrozise bağlı olduğu yorumunda bulunulmuştur (172). Başka bir çalışmada ise endotrophin nötralize edici antikor tedavisinin, podosit hasarını ve renal fibrozisi önemli ölçüde iyileştirdiğini gösterdiler (173). Antikor tedavisi grubunda pro-inflamatuar ve pro-fibrotik genlerin ekspresyonunun önemli ölçüde azaldığı, normal böbrek yapılarının restore edildiği, kollagen birikiminin azaldığı ve proteinüri ile birlikte böbrek fonksiyonunun da iyileştiği gösterilmiştir.

Çalışmamızda ise ODPBH hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında serum endotrophin düzeylerinde anlamlı bir farklılık tespit edilemedi. Çalışmamıza alınan hastaların büyük kısmı erken evre ODPBH hastasıydı. Ayrıca ODPBH hastaları eGFH'si korunmuş (eGFH>60 mL/dk/1,73m²) ve eGFH azalmış (eGFH≤59 mL/dk/1,73m²) şeklinde iki gruba ayrıldığında, eGFH'si azalmış grupta serum endotrophin düzeylerinin daha yüksek olduğu fakat bu yksekliliğin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı saptandı. İleri evre ODPBH hasta sayısının arttırıldığı bir çalışmada bu ilişki daha kapsamlı değerlendirilebilir. Ayrıca alışmamızda serum endotrophin düzeyleri çalışılmış olup, idrar endotrophin/kreatinin oranı çalışılması ODPBH'da fibrozis için daha sağlıklı sonuç verebilir.

IgA Nefropati ve antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülit tanılı hastalarda yaptıkları çalışmada, serum ve idrar endotrophin düzeylerinin böbrek fonksiyonları ve renal biyopside interstisyel fibrozis derecesi ile korele olduğu saptanmıştır (174). Aynı çalışmada, hastaların CRP düzeyleri ile endotrophin düzeyleri arasında korelasyon olduğu da tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada, inflamatuvar barsak hastalığında serum endotrophin düzeyi ile CRP arasında yine anlamlı bir ilişki bulunmuştur (175). Bu çalışmada Chron Hastalığı'nın remisyon ve aktiflik durumunu öngörmeye endotrophin düzeylerinin CRP'den daha üstün olduğu savunulmuştur. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak serum endotrophin düzeyleri ile CRP arasında korelasyon saptandı.

Tip 2 DM hastalarında yapılan bir çalışmada serum endotrophin düzeylerinin hastalık progresyonu ve KBH gelişimi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (176). Ancak, sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörü ve RAS inhibisyonu yapan ilaç kullanımı olan hastalarda endotrophin düzeyinin daha düşük olduğu görülmüştür. Bu ilaçların fibrozisi azaltmalarının bir sonucu olabileceği tartışılmıştır. Bizim çalışmamızda da hasta grubunun %70'e yakınında ACEi/ARB kullanımı mevcuttu. ACEi/ARB ve SGLT-2 inhibitörlerinin, DM ve KBH'ta hipertansiyonu kontrol altına almanın yanı sıra, renoprotektif etkili, proteinüri ve SDBY gelişme riskini azalttıkları bilinmektedir (177). Çalışmamızda hasta grubunda endotrophin düzeylerinde yükselme olmamasının bir nedeni de ACEi/ARB kullanımı olabileceği kanısındayız.

ODPBH'de mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (2). Bu hastalıkta kistlerin parankimal ve vasküler basısına sekonder gelişen hipertansiyon, endotel disfonksiyonu ve aterosklerozis hastalık progresyonunu belirleyen en önemli faktörlerdir. Endotel disfonksiyonu hem normotansif hem de hipertansif ODPBH'de böbrek yetmezliği gelişmeden önce dahi saptanmaktadır (172). ODPBH hastalarında KBH evresi ilerledikçe ateroskleroz gelişiminin de arttığı gösterilmiştir (178). Bu süreçte rol oynadığı düşünülen birçok faktör ve belirteç üzerinde çalışmalar sürmektedir. ODPBH progresyonu ve SDBY'ne gidişin engellenmesine yönelik yapılan çalışmalarda bu sürece katkıda bulunan faktörler terapötik hedef olabilirler.

KİMK ve FMD ölçümleri, endotel disfonksiyonu ve subklinik aterosklerozun belirlenmesi için kullanılan noninvaziv yöntemlerdir. Aterosklerozis ve endotrophin

arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan bir çalışmada; endotrophinin metabolik disfonksiyon ve kardiyovasküler risk faktörü belirteçleri ile ilişkisi gösterilmiştir (179). Bu çalışmada endotrophin ile yaş, VKI, CRP ve kreatin arasında ilişki varlığı korelasyon analizlerinde gösterilmiştir. Endotrophin düzeylerinin DM, HT, obezite ve sigara içen hastalarda daha yüksek olduğu ve kardiyovasküler olay, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (178).

Karotis intima-media kalınlığı noninvaziv, kolaylıkla ölçülebilen aterosklerozis varlığı ve progresyonu için güvenilir bir belirteçtir. KİMK kardiyovasküler hastalıkların iyi bilinen bağımsız bir prediktörü olarak kabul edilmektedir (180). 2010 yılında Amerikan Kardiyoloji Derneği (ACCF/AHA), orta düzeyde risk taşıyan ve belirti göstermeyen yetişkinlerde kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmek için KİMK ölçümünü, kılavuzda Sınıf 2a düzeyinde önerilen bir yaklaşım olarak benimsemiştir. ODPBH ve aterosklerozis arasındaki ilişki birçok çalışmada irdelenmiştir. 83 ODPBH hastası ile yapılan bir çalışmada, eGFH≤60 mL/dk/1,73 m² olan hastalarda KİMK düzeylerinin, eGFH>60 mL/dk/1,73 m² olan hastalara göre daha yüksek, FMD oranlarının ise daha düşük olduğu bulunmuştur (181). Yapılan bir metaanalizde; ODPBH'de, FMD'de ciddi düzeyde düşüş ve KİMK'da ciddi bir artış olduğu bildirilmiştir (182). Bu derleme, ODPBH'li bireylerde hastalığın erken evrelerinden itibaren endotel disfonksiyonu ve subklinik ateroskleroz gelişiminin gözlendiğini ortaya koymaktadır.

İyi korunmuş böbrek fonksiyonlarına sahip genç normotansif ODPBH hastalarında KİMK artışı ve FMD'de azalma olması endotel disfonksiyonu ve aterosklerozun bu hastalığın seyrinde erken dönemde geliştiğini düşündürmektedir (183). Kocaman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 15 hipertansif ve 16 normotansif olmak üzere toplam 31 ODPBH hastası, 16 esansiyel hipertansiyon hastası ve 24 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Çalışmada KİMK'nin, hipertansiyonu olan ODPBH hastalarında ve esansiyel hipertansiyon hastalarında, normotansif ODPBH'li ve sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmış. Ayrıca KİMK'nin normotansif ODPBH olanlarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu da saptanmıştır (184).

Bizim alışmamızda KİMK değerleri, ODPBH hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Ayrıca eGFH azalmış grupta, eGFH korunmuş

gruba göre de KİMK'nin daha yüksek olduğu tespit edildi. Endotel disfonksiyonunu gösteren FMD oranının ise hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür. Çalışmamızda endotel disfonksiyonun ve aterosklerozisin belirleyicisi olan KİMK ile endotrophin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon gösterilemedi. Ancak ODPBH'de FMD ve KİMK ölçümü ile değerlendirilen endotel disfonksiyonu ve subklinik aterosklerozun literatür ile uyumlu olarak sağlıklı popülasyona göre renal fonksiyonların henüz bozulmadığı hastalığın erken evrelerinden itibaren geliştiği saptandı.

52 normotansif ve hipertansif ODPBH hasta grubu ve 35 kontrol grubu ile yapmış olduğu çalışmada, hasta ve kontrol grupları arasında KİMK, proteinüri, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü gibi parametrelere bakılmıştır. Hasta grubunda, kontrol grubuna göre KİMK ve proteinüride anlamlı yükseklik saptanmıştır (185). Çalışmamız yine bu çalışmayı destekler nitelikte, ODPBH hastalarında KİMK düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak saptandı. Ayrıca bizim çalışmamızda da hasta grubunda kontrol grubuna göre proteinüri istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak saptandı. Bütün bu çalışmalar ODPBH'nin erken döneminde bile arteriyel ve kardiyak fonksiyonlarda subklinik bozulmayı desteklediğini gösterir.

ODPBH böbrekte kist oluşumu ve bu kistlerin büyümesi ile giden genetik bir hastalıktır. Böbreklerdeki kistlerin büyümesi ve çoğalması, toplam böbrek hacminde artışa yol açar. TBV, ODPBH'li hastalarda genellikle normal bireylere göre belirgin şekilde artar. Ancak bu artış bireyler arasında büyük farklılıklar gösterebilir ve hastalığın ilerleme hızına bağlı olarak değişebilir. TBV, ODPBH'nin ilerlemesini tahmin etmek ve izlemek için en önemli prognostik faktörlerden biridir. Çalışmamızda ODPBH'li hastaların MRG yöntemi ile TBV'leri hesaplandı. eGFH azalmış grupta, eGFH korunmuş gruba göre daha yüksek böbrek volümleri olduğu tespit edildi. Yaptığımız korelasyon analizinde, TBV'nin yaşla korele olarak arttığını, eGFH ile negatif yönde korelasyon olduğunu tespit ettik. Ayrıca, TBV ile proteinüri arasında da pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi.

2385 ODPBH hastasının alındığı bir metaanalizde, TBV'nin artışı ile eGFH'da anlamlı düzeyde düşüş olduğu saptanmış ve renal fonksiyon azalması için total böbrek volümü önemli bir prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (186). Bizim yaptığımız çalışmada da literatür ile uyumlu olarak, TBV ile eGFH arasında negatif

bir korelasyon olduğu saptandı. Metaanalizde TBV'nin, ODPBH progresyonu için güvenli bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için görüntü tekniklerinin standartize edilmesi gerekliliği vurgulanmıştır. Ayrıca metaanalizde TBV ile eGFH azalma hızı arasında da ilişki olduğu ve büyük TBV'nün eGFH'de daha hızlı azalmaya neden olacağı saptanmıştır.

TBV ile yaş ilişkisi, Chapman ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde, yaş arttıkça TBV'nin de arttığı yönünde tespit edilmiştir (187). Ancak ODPBH'de renal fonksiyonlar ve TBV ilişkisinin incelendiği başka bir çalışmada, yaş ile TBV korele bulunmamıştır (188). Literatürde çalışmalarda yaş ve TBV ilişkisi tartışmalıdır.

ODPBH'de total böbrek hacmindeki artışa bağlı olarak, erken evrede hipertansiyon geliştiği bilinmektedir (189). Bu durum sol ventrikül hipertrofisi (SVH) ile sonuçlanabilir ve bu da kardiyovasküler morbidite ve mortalite için önemli bir risk faktörüdür. Erken başlangıçlı hipertansiyon ve SVH, ODPBH'de kardiyovasküler morbidite ve mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (190). Önceki çalışmalarda, normal kan basıncına sahip ODPBH hastalarında bile SVH'nin varlığı gözlemlenmiş ve artmış sol ventrikül kitle indeksinin (LVMI)'nin, bu hastalarda daha kötü renal fonksiyonlarla ilişkilendirildiği bildirilmiştir (191). LVMI, ODPBH'de hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı ile korelasyon göstermektedir

(192). Sol ventrikül kitle (LVM) ve LVMI artışı; ODPBH' de artan ve büyüyen kistlere bağlı olarak RAAS ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu, endotel disfonksiyonu ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ile ilişkili olabilmektedir (193). Artmış LVMI'nin, ODPBH'lerinde daha kötü renal fonksiyonlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

SVH ile ODPBH ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, SVH ile TBV arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur (194). Bu çalışmada ODPBH hasta popülasyonunda, normal popülasyona göre LVM'nin anlamlı şekilde arttığı görülmüştür. 4-21 yaş arasında, renal fonksiyonları korunmuş 85 ODPBH'da yaptıkları çalışmada LVMI ile SKB ve DKB arasında anlamlı korelasyon olduğunu gösterilmişlerdir (195). Çalışmamızda ODPBH hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre IVST, PWT, LVM ve LVMI değerlerinin yüksek, E/A oranının ise düşük olduğu saptandı. eGFH azalmış grupta, eGFH korunmuş gruba göre, IVST, PWT değerlerinin daha yüksek olduğu

tespit edilirken, iki grup arasında LVM, LVMI ve E/A oranında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi. Sistolik ve diastolik kan basıncı ile IVST ve PWT arasında pozitif yönde, E/A oranı ile negatif yönde korelasyonu tespit edildi. Ayrıca çalışmamızda KİMK ile sistolik ve diastolik tansiyonlarda önemli bir ilişki tespit edildi. Çalışmamızda TBV ile LVM ve LVMI arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. ODPBH'nin erken evrelerinde bile tansiyon gelişimi ve buna bağlı olarak gelişen SVH, mortalitenin önemli bir kardiyak nedenidir. SVH sistolik ve diastolik disfonksiyonlarda bozulma, konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, aritmiler ve ani ölüm gibi kötü prognoza neden olur (196). ODPBH'de erken evreden itibaren kan basıncı kontrolü oldukça önemlidir.

Proteinüri, böbrek fonksiyonlarının azalması ve böbrek hasarının ilerlemesi için önemli bir risk faktörüdür. ODPBH'li hastaların %25'inde proteinüri mevcuttur ve bu durum, böbreklerde hasara neden olarak tübülointerstisyel dokunun zarar görmesine yol açabilir ve böbrek hastalığının ilerlemesine katkıda bulunabilir (69). Bu nedenle, ODPBH'li hastalarda düzenli olarak proteinüri seviyelerinin izlenmesi, hastalığın ilerleyişini değerlendirmek ve tedavi stratejilerini belirlemek için önemlidir. ODPBH'de proteinürisi yüksek olan hastalarda, daha yüksek kan basıncına, daha yüksek böbrek volümüne ve daha düşük eGFH'a sahip olduğu görülmüştür (197). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde, proteinüri ile eGFH arasında negatif yönde anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca hastaların böbrek volümleri arttıkça, proteinürinin de arttığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda birtakım kısıtlılıklar mevcuttur. Öncelikle çalışmamız tek merkezli ve hasta sayısının görece az sayıda olduğu kesitsel bir çalışmadır. Ayrıca hastaların çoğunluğu erken evre hastalardan oluşmaktaydı. İleri evre hasta sayısının artırılması sonrası karşılaştırmalar daha anlamlı olabilirdi. Ayrıca çalışmamızda serum endotrophin düzeyi çalışıldı. İdrar endotrophin düzeyinin çalışılması daha uygun olabilirdi.

Sonuç olarak ODPBH'de serum endotrophin düzeyi erken evre hastalıktan itibaren yükselmektedir. Serum endotrophin düzeyi ile inflamasyon arasında pozitif anlamlı korelasyon varken, TBV, kardiyak morfoloji ve endotel disfonksiyonu ve subklinik aterosklerozis arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı hasta grubunda serum endotrophin düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı saptanmadı.
2. Hasta grubunda FMD oranı, kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptandı.
3. KİMK düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı.
4. Sol ventrikül kitle (LVM) ve sol ventrikül kitle indeksi (LVMI) hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı.
5. Renal fonksiyonları azalmış (Grup 1) ve renal fonksiyonları korunmuş (Grup 2) ODPBH hastaları arasında serum endotrophin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı.
6. KİMK, Grup 2 hastalarda, Grup 1 hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. FMD düzeyleri arasında ise benzerlik mevcuttu.
7. TBV'nin Grup 2 hastalarda, Grup 1 hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı.
8. Grup 1 ve Grup 2 hastaları arasında LVM ve LVMI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı.
9. Serum endotrophin düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında pozitif anlamlı korelasyon olduğu saptandı.

10. TBV ile yaş ve proteinüri arasında pozitif, eGFH arasında negatif korelasyon saptandı.



7.KAYNAKÇA

1. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int.* 2009;76(2):149-68.
2. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 1993; 329:332-342.
3. Cornec-Le Gall E, Torres VE, Harris PC. Genetic Complexity of Autosomal Dominant Polycystic Kidney and Liver Diseases. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(1):13-23.
4. Cecil 24th Edition -Chapter 129 - Cystic Kidney Disease by M. Amin Arnaout 2015;794-800. Dalgaard OZ. Bilateral polycystic disease of the kidneys; a follow-up of 284 patients and their families. *Dan Med Bull.* 1957;4(4):128-33.
5. Cecil 24th Edition -Chapter 129 -Cystic Kidney Disease by M. Amin Arnaout 2015;794-800.
6. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int* 2009; 76:149.
7. Harris PC, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Annu Rev Med* 2009; 60:321.
8. Barua M, Pei Y. Diagnosis of autosomal-dominant polycystic kidney disease: an integrated approach. *Semin Nephrol* 2010; 30:356-65.
9. Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, Dillinger EK, Heyer CM, Hopp K, et al. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase IIalpha Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *Am J Hum Genet.* 2016;98(6):1193-207.

10. Le Gall E, Olson RJ, Besse W, Heyer CM, Gainullin VG, Smith JM, et al. Monoallelic Mutations to DNAJB11 Cause Atypical Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Hum Genet.* 2018;102(5):832-44.
11. Reeders ST, Breuning MH, Davies KE. A highly polymorphic DNA marker linked to adult polycystic kidney disease on chromosome 16: *Nature* 1985; 317:542-544.
12. Hughes J, Ward CJ, Peral B, Aspinwall R, Clark K, San Millan JL, et al. The polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene encodes a novel protein with multiple cell recognition domains. *Nat Genet.* 1995;10(2):151-60.
13. 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. 55
14. Rossetti S, Burton S, Strmecki L, Pond GR, San Millan JL, Zerres K, et al. The position of the polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene mutation correlates with the severity of renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(5):1230-7
15. Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N, Coto E, Saggar-Malik AK, San Millan JL, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet.* 1999;353(9147):103-7.
16. Pei Y, Paterson AD, Wang KR, He N, Hefferton D, Watnick T, et al. Bilineal disease and trans-heterozygotes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Hum Genet.* 2001;68(2):355-63
17. Rossetti S, Strmecki L, Gamble V, Burton S, Sneddon V, Peral B, et al. Mutation analysis of the entire PKD1 gene: genetic and diagnostic implications. *Am J Hum Genet.* 2001;68(1):46-63.
18. 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.

19. Hayashi TM, Reynolds T, Wu DM, Characterization of the exonstructure of the polycystic kidney disease 2 gene (PKD2). *Genomics* 1997; 44:131-136.
20. Kimberling WJ, Kumar S, Gabow PA, Kenyon JB, Connolly CJ, Somio S: Autosomal dominant polycystic kidney disease: Localization of the second gene to chromosome 4q13-23. *Genomics* 1993; 18:467-472
21. Akoh JA. Current management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *World J Nephrol.* 2015;4(4):468-79.
22. Gallagher AR, Germino GG, Somlo S. Molecular advances in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17:118.
23. Ong AC, Harris PC. Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex. *Kidney Int* 2005; 67:1234.
24. J FJaF. Autosomal dominant polycystic kiney disease. In: Johnson R, editor. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 3rd ed2007. p. 505-17.
25. 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; 87:979.
26. 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; 99:194.
27. Besse W, Dong K, Choi J, Punia S, Fedeles SV, Choi M, et al. Isolated polycystic liver disease genes define effectors of polycystin-1 function. *J Clin Invest.* 2017;127(9):3558.
28. Gallagher AR HS. Molecular basis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Cell Mol Life Sci* 2002;59(4):682-93.

29. Wilson P.D. Polycystin: New Aspects of structure, Function, and Regulation. *J. Am Soc Nephrol* 2001; 12:834-845.
30. Harris PC, Rosetti S. Molecular diagnostics for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6:197-206
31. Pei Y. Practical genetics for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2011; 118:19-30.
32. Hildebrandt F. Genetic kidney diseases. *Lancet* 2010; 375:1287-95.
33. Grantham JJ. Mechanisms of progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 1997; 63:93-7.
34. Grantham JJ. The etiology, pathogenesis and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:788-803.
35. Murcia NS, W.E. Sweeney Jr, and E.D. Avner. New insights into the molecular pathophysiology of polycystic kidney disease. *Kidney international.* 1999;55(4):1187-97.
36. Ye M, Grantham JJ. The secretion of fluid by renal cysts from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 1993;329(5):310-3. 56.
37. Tsikoas L, Arnould T, Zhu C, Kim E, Walz G, Sukhatme VP. Specific association of the gene product of PKD2 with the TRPC1 channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(7):3934-9.
38. Piontek K, Menezes LF, Garcia-Gonzalez MA, Huso DL, Germino GG. A critical developmental switch defines the kinetics of kidney cyst formation after loss of Pkd1. *Nat Med.* 2007;13(12):1490-5.
39. Pei Y, Hwang YH, Conklin J, et al. Imaging-based diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:746.

40. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(1):205-12
41. Koçyiğit E, Erişkin Polikistik Böbrek Hastalığı Tedavisinde Gelişmeler. *Turkiye Klinikleri Nephrology-Special Topics*. 2019;12(1):51-9.
42. Pei Y, Hwang YH, Conklin J, et al. Imaging-based diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:746.
43. Igarashi P, Somlo S. Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2384.
44. Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet* 1999; 353:103.
45. Rossetti S, Harris PC. Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1374.
46. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007; 369:1287.
47. Fick GM, Johnson AM, Hammond WS, Gabow PA. Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* (1995;5:2048-2056)
48. Lam SY, Leung PS. Chronic hypoxia activates a local angiotensin-generating system in rat carotid body. *Mol Cell Endocrinol*. 2003;203(1-2):147-53.
49. Ding G, Reddy K, Kapasi AA, Franki N, Gibbons N, Kasinath BS, et al. Angiotensin II induces apoptosis in rat glomerular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;283(1): F173-80.
50. Torres VE, Donovan KA, Scicli G, Holley KE, Thibodeau SN, Carretero OA, et al. Synthesis of renin by tubulocystic epithelium in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 1992;42(2):364-73.

51. Merta M, Reiterova J, Rysava R, et al. Role of endothelin and nitric oxide in the pathogenesis of arterial hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Physiol Res* 2003; 52:433-7.
52. Bajwa ZH, Gupta S, Warfield CA, Steinman TI. Pain management in polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2001;60(5):1631-44.
53. Johnson RJ FJ, Floege J. *Comprehensive Clinical Nephrology EBook.* Elsevier Health Sciences 2014
54. Bello-Reuss E, Holubec K, Rajaraman S. Angiogenesis in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2001;60(1):37-45.
55. Gabow PA, Duley I, Johnson AM. Clinical profiles of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 1992;20(2):140-3.
56. Torres VE, Wilson DM, Hattery RR, Segura JW. Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 1993;22(4):513-9.
57. Ng CS, Yost A, Strem SB. Nephrolithiasis associated with autosomal dominant polycystic kidney disease: contemporary urological management. *J Urol.* 2000;163(3):726-9.
58. Remuzzi G, Ruggenenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int.* 1997;51(1):2-15.
59. Lantinga MA, Darding AJ, de Sevaux RG, Alam A, Bleeker-Rovers CP, Bobot M, et al. International Multi-Specialty Delphi Survey: Identification of Diagnostic Criteria for Hepatic and Renal Cyst Infection. *Nephron.* 2016;134(4):205-14.
60. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet.* 2007;369(9569):1287-301.

61. Jouret F, Lhommel R, Devuyst O, Annet L, Pirson Y, Hassoun Z, et al. Diagnosis of cyst infection in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: attributes and limitations of the current modalities. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(10):3746-51.
62. Chebib FT, Torres VE. Assessing Risk of Rapid Progression in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Special Considerations for Disease-Modifying Therapy. *Am J Kidney Dis.* 2021 Aug;78(2):282-292.
63. Chonchol M, Gitomer B, Isakova T, Cai X, Salusky I, Pereira R, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Kidney Disease Progression in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(9):1461-9.
64. Fick-Brosnahan GM ET, Schrier RW. Diseases of the Kidney and Urinary Tract, Polycystic kidney disease. In: RW S, editor. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia. 7th ed 2001. p. 547-88. 60.
65. Reynolds DM, Falk CT, Li A, King BF, Kamath PS, Huston J, 3rd, et al. Identification of a locus for autosomal dominant polycystic liver disease, on chromosome 19p13.2-13.1. *Am J Hum Genet.* 2000;67(6):1598-604.
66. Everson GT. Hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 1993;22(4):520-5.
67. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, et al. Risk factors for the development of hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology* 1990; 11:1033-7.
68. Torres VE. Treatment of polycystic liver disease: one size does not fit all. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(6):725-8.
69. Ecker T, Fick-Brosnahan GM, Schrier RW. Polycystic kidney disease, disease of the Kidney and Urinary Tract, 8th edition, edited by Schrier RW. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, chapter 18, 2007;502-39

70. Belet U, Danaci M, Sarikaya S, Odabas F, Utas C, Tokgoz B, et al. Prevalence of epididymal, seminal vesicle, prostate, and testicular cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Urology*. 2002;60(1):138-41.
71. Torra R, Nicolau C, Badenas C, Navarro S, Perez L, Estivill X, et al. Ultrasonographic study of pancreatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Nephrol*. 1997;47(1):19-22.
72. Kumar S, Adeva M, King BF, Kamath PS, Torres VE. Duodenal diverticulosis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(12):3576-8.
73. Modi KB, Grant AC, Garret A, Rodger RS. Indirect inguinal hernia in CAPD patients with polycystic kidney disease. *Adv Perit Dial* 1989; 5:84.
74. Watson ML. Complications of polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 1997;51(1):353-65.
75. Xu HW, Yu SQ, Mei CL, Li MH. Screening for intracranial aneurysm in 355 patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Stroke*. 2011;42(1):204-6.
76. Fick GM, Gabow PA. Hereditary and acquired cystic disease of the kidney. *Kidney Int*. 1994;46(4):951-64. 61
77. Belz MM, Hughes RL, Kaehny WD, Johnson AM, Fick-Brosnahan GM, Earnest MP, et al. Familial clustering of ruptured intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(4):770-6.
78. Schievink WI, Torres VE, Piepgras DG, Wiebers DO. Saccular intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 1992;3(1):88-95.
79. Ecker T, Schrier RW. Cardiovascular abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2009; 5:221-8.

80. Chedid M, Kaidbay HD, Wigerinck S, et al. Cardiovascular Outcomes in Kidney Transplant Recipients With ADPKD. *Kidney Int Rep* 2022; 7:1991.
81. Chebib FT, Hogan MC, El-Zoghby ZM, Irazabal MV, Senum SR, Heyer CM, et al. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Patients May Be Predisposed to Various Cardiomyopathies. *Kidney Int Rep.* 2017;2(5):913-23.
82. Okada H, Fujioka H, Tatsumi N, et al. Assisted reproduction for infertile patients with immotile spermatozoa associated with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hum Reprod* 1999; 14:110.
83. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Strandgaard S, Kamper AL, Maschio G, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on progression of advanced polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;67(1):265-71.
84. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Kimberling WJ, Lezotte DC, Duley IT, et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 1992;41(5):1311-9.
85. Ecdar ST. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Komplikasyonlar. *Turkiye Klinikleri Journal of Nephrology Special Topics.* 2012;5(1):43-9.
86. Ecdar, T, Schrier, RW. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: Early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:194.
87. Hogan MC, Norby SM. Evaluation and management of pain in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17(3):e1-e16.
88. Bajwa ZH, Gupta S, Warfield CA, Steinman TI. Pain management in polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2001;60(5):1631-44.
89. Akoh JA. Current management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *World J Nephrol.* 2015;4(4):468-79.

90. Harris PC, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Annu Rev Med.* 2009; 60:321-337.
91. Sallee M, Rafat C, Zahar JR, Paulmier B, Grunfeld JP, Knebelmann B, et al. Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(7):1183-9.
92. Fick GM, Gabow PA. Polycystic kidney disease. *Annu Rev Med.* 1994; 45:23-29.
93. Ubara Y, Katori H, Tagami T, Tanaka S, Yokota M, Matsushita Y, et al. Transcatheter renal arterial embolization therapy on a patient with polycystic kidney disease on hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(5):926-31.
94. Mao Z, Xie G, Ong AC. Metabolic abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(2):197-203. 63.
95. Cadnapaphornchai MA, George DM, McFann K, Wang W, Gitomer B, Strain JD, et al. Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(5):889-96.
96. Mariani L, Bianchetti MG, Schroth G, Seiler RW. Cerebral aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease--to screen, to clip, to coil? *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(10):2319-22.
97. Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(1):148-57.
98. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF, Jr., et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;354(20):2122-30.
99. Walz G, Budde K, Mannaa M, Nurnberger J, Wanner C, Sommerer C, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010;363(9):830-40.

100. Bae KT, Zhou W, Shen C, Landsittel DP, Wu Z, Tao C, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2019; 14(6):823-833
101. Cowley BD, Jr., Gudapaty S, Kraybill AL, Barash BD, Harding MA, Calvet JP, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease in the rat. Kidney Int. 1993;43(3):522-34.
102. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, Grantham JJ, Bae K, Watnick TJ, et al. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(10):2499-507.
103. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med. 2012;367(25):2407-18.
104. Stokes DG, Saitta B, Timpl R & Chu ML (1991) Human alpha 3(VI) collagen gene. Characterization of exons coding for the amino-terminal globular domain and alternative splicing in normal and tumor cells. J Biol Chem 266, 8626–8633.
105. Chu ML, Pan TC, Conway D, Kuo HJ, Glanville RW, Timpl R, Mann K & Deutzmann R (1989) Sequence analysis of alpha 1(VI) and alpha 2(VI) chains of human type VI collagen reveals internal triplication of globular domains similar to the A domains of von.
106. Colombatti A, Mucignat MT & Bonaldo P (1995) Secretion and matrix assembly of recombinant type VI collagen. J Biol Chem 270, 13105–13111.
107. Gara SK, Grumati P, Urciuolo A, Bonaldo P, Kobbe B, Koch M, Paulsson M & Wagener R (2008) Three novel collagen VI chains with high homology to the alpha3 chain. J Biol Chem 283, 10658–10670.
108. Engvall E, Hessel H & Klier G (1986) Molecular assembly, secretion, and matrix deposition of type VI collagen. J Cell Biol 102, 703–710.

109. Engel J, Furthmayr H, Odermatt E, von der Mark H, Aumailley M, Fleischmajer R & Timpl R (1985) Structure and macromolecular organization of type VI collagen. *Ann N Y Acad Sci* 460, 25–37.
110. Baldock C, Sherratt MJ, Shuttleworth CA & Kielty CM (2003) The supramolecular organization of collagen VI microfibrils. *J Mol Biol* 330, 297–307.
111. Fitzgerald J, Morgelin M, Selan C, Wiberg C, Keene DR, Lamande SR & Bateman JF (2001) The Nterminal N5 subdomain of the alpha 3(VI) chain is important for collagen VI microfibril formation. *J Biol Chem* 276, 187–193.
112. Godwin ARF, Starborg T, Sherratt MJ, Roseman AM & Baldock C (2017) Defining the hierarchical organisation of collagen VI microfibrils at nanometre to micrometre length scales. *Acta Biomater* 52, 21–32.
113. Cescon M, Gattazzo F, Chen P & Bonaldo P (2015) Collagen VI at a glance. *J Cell Sci* 128, 3525–3531.
114. Specks U, Nerlich A, Colby TV, Wiest I & Timpl R (1995) Increased expression of type VI collagen in lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 151, 1956–1964.
115. Kuo HJ, Maslen CL, Keene DR & Glanville RW (1997) Type VI collagen anchors endothelial basement membranes by interacting with type IV collagen. *J Biol Chem* 272, 26522–26529.
116. Wiberg C, Hedbom E, Khairullina A, Lamande SR, Oldberg A, Timpl R, Morgelin M & Heinegard D (2001) Biglycan and decorin bind close to the interterminal region of the collagen VI triple helix. *J Biol Chem* 276, 18947–18952
117. Wiberg C, Klatt AR, Wagener R, Paulsson M, Bateman JF, Heinegard D & Morgelin M (2003) Complexes of matrilin-1 and biglycan or decorin connect collagen VI microfibrils to both collagen II and aggrecan. *J Biol Chem* 278, 37698–37704.

118. Wiberg C, Heinegard D, Wenglen C, Timpl R & Morgelin M (2002) Biglycan organizes collagen VI into hexagonal-like networks resembling tissue structures. *J Biol Chem* 277, 49120–49126.
119. Reinboth B, Thomas J, Hanssen E & Gibson MA (2006) Beta ig-h3 interacts directly with biglycan and decorin, promotes collagen VI aggregation, and participates in ternary complexing with these macromolecules. *J Biol Chem* 281, 7816–7824.
120. Allen JM, Bateman JF, Hansen U, Wilson R, Bruckner P, Owens RT, Sasaki T, Timpl R & Fitzgerald J (2006) WARP is a novel multimeric component of the chondrocyte pericellular matrix that interacts with perlecan. *J Biol Chem* 281, 7341–7349
121. Allen JM, Zamurs L, Brachvogel B, Schlotzer-Schrehardt U, Hansen U, Lamande SR, Rowley L, Fitzgerald J & Bateman JF (2009) Mice lacking the extracellular matrix protein WARP develop normally but have compromised peripheral nerve structure and function. *J Biol Chem* 284, 12020–12030.
122. Mazzucato M, Spessotto P, Masotti A, De Appollonia L, Cozzi MR, Yoshioka A, Perris R, Colombatti A & De Marco L (1999) Identification of domains responsible for von Willebrand factor type VI collagen interaction mediating platelet adhesion under high flow. *J Biol Chem* 274, 3033–3041.
123. Tillet E, Wiedemann H, Golbik R, Pan TC, Zhang RZ, Mann K, Chu ML & Timpl R (1994) Recombinant expression and structural and binding properties of alpha 1(VI) and alpha 2(VI) chains of human collagen type VI. *Eur J Biochem* 221, 177–185.
124. Burgi J, Kunz B, Abrami L, Deuquet J, Piersigilli A, Scholl-Burgi S, Lausch E, Unger S, Superti-Furga A, Bonaldo P et al. (2017) CMG2/ANTXR2 regulates extracellular collagen VI which accumulates in hyaline fibromatosis syndrome. *Nat Commun* 8, 15861.
125. Nishiyama A & Stallcup WB (1993) Expression of NG2 proteoglycan causes retention of type VI collagen on the cell surface. *Mol Biol Cell* 4, 1097–1108.

126. Sardone F, Santi S, Tagliavini F, Traina F, Merlini L, Squarzone S, Cescon M, Wagener R, Maraldi NM, Bonaldo P et al. (2016) Collagen VI-NG2 axis in human tendon fibroblasts under conditions mimicking injury response. *Matrix Biol* 55, 90–105.
127. Keene DR, Engvall E & Glanville RW (1988) Ultrastructure of type VI collagen in human skin and cartilage suggests an anchoring function for this filamentous network. *J Cell Biol* 107, 1995–2006.
128. Divoux A & Clement K (2011) Architecture and the extracellular matrix: the still unappreciated components of the adipose tissue. *Obes Rev* 12, e494–e503.
129. Gregorio I, Braghetta P, Bonaldo P & Cescon M (2018) Collagen VI in healthy and diseased nervous system. *Dis Model Mech* 11(6), dmm032946.
130. Naugle JE, Olson ER, Zhang X, Mase SE, Pilati CF, Maron MB, Folkesson HG, Horne WI, Doane KJ & Meszaros JG (2006) Type VI collagen induces cardiac myofibroblast differentiation: implications for postinfarction remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290, H323–H330.
131. Magro G, Frassetto F, Colombatti A & Lanzafame S (1997) Myofibroblasts and extracellular matrix glycoproteins in palmar fibromatosis. *Gen Diagn Pathol* 142, 185–190.
132. Loreal O, Clement B, Schuppan D, Rescan PY, Rissel M & Guillouzo A (1992) Distribution and cellular origin of collagen VI during development and in cirrhosis. *Gastroenterology* 102, 980–987.
133. Ji X, Li S, Kong X, Xu G, Chen J & Dai X (1997) Clinical significance of serum 7S collagen and type VI collagen levels for the diagnosis of hepatic fibrosis. *Chin Med J (Engl)* 110, 198–201.
134. Shahin M, Schuppan D, Waldherr R, Risteli J, Risteli L, Savolainen E-R, Oesterling C, Rahman HMA, Sahly AME, Razek SMA et al. (1992) Serum procollagen peptides

and collagen type VI for the assessment of activity and degree of hepatic fibrosis in schistosomiasis and alcoholic liver disease. *Hepatology* 15, 637–644.

135. Mak K & Png C (2015) Type VI collagen: biological functions and its neo-epitope as hepatic fibrosis biomarkers. In *Biomarkers in Liver Disease, Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications* (Preedy VR, ed.), pp. 1–27. Springer, Dordrecht.
136. Specks U, Nerlich A, Colby TV, Wiest I & Timpl R (1995) Increased expression of type VI collagen in lungfibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 151, 1956–1964.
137. Bober M, Enochsson C, Collin M & Morgelin M (2010) Collagen VI is a subepithelial adhesive target for human respiratory tract pathogens. *J Innate Immun* 2, 160–166.
138. Genovese F, Manresa AA, Leeming DJ, Karsdal MA & Boor P (2014) The extracellular matrix in the kidney: a source of novel non-invasive biomarkers of kidney fibrosis? *Fibrogenesis Tissue Repair* 7, 4.
139. Vleming LJ, Baelde JJ, Westendorp RG, Daha MR, van Es LA & Bruijn JA (1995) Progression of chronic renal disease in humans is associated with the deposition of basement membrane components and decorin in the interstitial extracellular matrix. *Clin Nephrol* 44, 211–219.
140. Mason RM & Wahab NA (2003) Extracellular matrix metabolism in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 14, 1358–1373.
141. Groma V (1998) Demonstration of collagen type VI and alpha-smooth muscle actin in renal fibrotic injury in man. *Nephrol Dial Transplant* 13, 305–312.
142. Sun S, Henriksen K, Karsdal MA, Byrjalsen I, Rittweger J, Armbrecht G, et al. Collagen Type III and VI Turnover in Response to Long-Term Immobilization. *PLoS One*. 2015; 10(12):e0144525.

143. Vleming LJ, Baelde JJ, Westendorp RG, Daha MR, van Es LA, Bruijn JA. The glomerular deposition of PAS positive material correlates with renal function in human kidney diseases. *Clin Nephrol.* 1997; 47(3):158.
144. Gimbrone MA, Jr. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 1999;82(2):722-6.
145. Joseph G. Murphy MMAL, MD. *Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook 3th ed* 2005.
146. Önder Remzi BB. *Endotel. İyi İşler Matbaası Ocak 2005.*
147. Hartge MM, Kintscher U, Unger T. Endothelial dysfunction and its role in diabetic vascular disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35(3):551-60, viii-ix.
148. Linton MF, Fazio S. Macrophages, inflammation, and atherosclerosis. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27 Suppl 3:S35-40.
149. Akyol G Gİ, Ekinci Ö. Kan damarları. In: U Ç, editor. *Robbins Temel Patoloji 8ed.* İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri 2008. p. 339-78.
150. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med.* 2011;17(11):1410-22.
151. Türk Kardiyoloji Derneği, <https://tkd.org.tr/kilavuz/k11/4e423>.
152. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004;109(23 Suppl 1): III27-32.
153. Bermudez EA RN, Buring JE, et al. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol.* 2002; 89:1117.
154. Mayhan WG, Sharpe GM. Effect of cigarette smoke extract on arteriolar dilatation in vivo. *J Appl Physiol (1985).* 1996;81(5):1996-2003. 64

155. Yilmaz MI, Saglam M, Caglar K, Cakir E, Sonmez A, Ozgurtas T, et al. The determinants of endothelial dysfunction in CKD: oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(1):42-50.
156. Subbiah AK, Chhabra YK, Mahajan S. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: a neglected subgroup. *Heart Asia.* 2016;8(2):56-61.
157. Sharabas I, Siddiqi N. Cardiovascular disease risk profiles comparison among dialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016;27(4):692-700.
158. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension.* 2003;42(5):1050-65.
159. Kleinbongard P, Dejam A, Lauer T, Jax T, Kerber S, Gharini P, et al. Plasma nitrite concentrations reflect the degree of endothelial dysfunction in humans. *Free Radic Biol Med.* 2006;40(2):295-302.
160. Esper RJ, Nordaby RA, Vilarino JO, Paragano A, Cacharron JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol.* 2006;5:4.
161. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(8):1983-92.
162. Yoshida T, Kawano H, Miyamoto S, Motoyama T, Fukushima H, Hirai N, et al. Prognostic value of flow-mediated dilation of the brachial artery in patients with cardiovascular disease. *Intern Med.* 2006;45(9):575-9.
163. Arnett DK EG, Riley WA Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor. . *Am J Epidemiol* 1994; 140:669–82.

164. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J*. 2002;144(5):753-9.
165. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke*. 1999;30(4):841-50.
166. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, et al. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: 65 baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens*. 1998;16(7):949-61.
167. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis*. 1990;81(1):33-40.
168. Park, Jiyoung, and Philipp E Scherer. "Adipocyte-derived endotrophin promotes malignant tumor progression." *The Journal of clinical investigation* vol. 122,11 (2012): 4243-56
169. Magro G, Grasso S, Colombatti A & Lopes M (1996) Immunohistochemical distribution of type VI collagenin developing human kidney. *Histochem J* 28, 385–390.
170. Park J, Morley TS & Scherer PE (2013) Inhibition of endotrophin, a cleavage product of collagen VI, confers cisplatin sensitivity to tumours. *EMBO MolMed* 5, 935–948
171. Rasmussen DGK, Fenton A, Jesky M, Ferro C, Boor P, Tepel M, et al. Urinary endotrophin predicts disease progression in patients with chronic kidney disease. *Sci Rep* 2017;7(1):17328.
172. Fenton, Anthony et al. "Serum endotrophin, a type VI collagen cleavage product, is associated with increased mortality in chronic kidney disease." *PloS one* vol. 12,4 e0175200. 12 Apr. 2017

173. An YA, Xiong W, Chen S, Bu D, Rutkowski JM, Berger JP, Kusminski CM, Zhang N, An Z, Scherer PE. Endotrophin neutralization through targeted antibody treatment protects from renal fibrosis in a podocyte ablation model. *Mol Metab.* 2023 Mar; 69:101680.
174. Sparding, Nadja et al. "Endotrophin, a collagen type VI-derived matrikine, reflects the degree of renal fibrosis in patients with IgA nephropathy and in patients with ANCA-associated vasculitis." *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* vol. 37,6 (2022): 1099-1108
175. Lindholm, Majken. "Endotrophin and C6Ma3, serological biomarkers of type VI collagen remodelling, reflect endoscopic and clinical disease activity in IBD." *Scientific reports* vol. 11,1 14713. 19 Jul. 2021
176. Møller, Alexandra Louise et al. "Combination Therapy of RAS Inhibition and SGLT2 Inhibitors Decreases Levels of Endotrophin in Persons with Type 2 Diabetes." *Biomedicines* vol. 11,11 3084. 17 Nov. 2023.
177. Tesař, Vladimír. "Current options for slowing the progression of chronic kidney disease." "Současné možnosti zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin." *Vnitřní lékařství* vol. 68,7 (2022): 420-424 188.
178. Coban M, Inci A, Yilmaz U, Asilturk E. The Association of Fibroblast Growth Factor 23 with Arterial Stiffness and Atherosclerosis in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(4):1160-73
179. Holm Nielsen, S et al. "The novel collagen matrikine, endotrophin, is associated with mortality and cardiovascular events in patients with atherosclerosis." *Journal of internal medicine* vol. 290,1 (2021): 179-189
180. Turkmen K, Oflaz H, Uslu B, Cimen AO, Elitok A, Kasikcioglu E, et al. Coronary flow velocity reserve and carotid intima media thickness in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: from impaired tubules to impaired carotid and coronary arteries. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(4):986-91.

181. Ekinci, İskender et al. "Endothelial Dysfunction and Atherosclerosis in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease." *Cureus* vol. 13,2 e13561. 25 Feb. 2021.
182. Bellos I, Kontzoglou K, Perrea DN. Markers of endothelial dysfunction and arterial stiffness in patients with early-stage autosomal dominant polycystic kidney disease: A meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2021;75(4): e13721
183. Turkmen K, Oflaz H, Uslu B, Cimen AO, Elitok A, Kasikcioglu E, et al. Coronary flow velocity reserve and carotid intima media thickness in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: from impaired tubules to impaired carotid and coronary arteries. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(4):986-91.
184. Kocaman O, Oflaz H, Yekeler E, Dursun M, Erdogan D, Demirel S, et al. Endothelial dysfunction and increased carotid intima-media thickness in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(5):854-60.
185. Akpınar, Timur Selcuk et al. "Subclinic arterial and left ventricular systolic impairment in autosomal dominant polycystic kidney disease with preserved renal functions." *The international journal of cardiovascular imaging* vol. 38,2 (2022): 271-278.
186. Jo, Woo Ri et al. "Correlations between renal function and the total kidney volume measured on imaging for autosomal dominant polycystic kidney disease: A systematic review and meta-analysis." *European journal of radiology* vol. 95 (2017): 56-65.
187. Chapman, Arlene B et al. "Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort." *Kidney international* vol. 64,3 (2003): 1035-45.
188. Higashihara, Eiji et al. "Kidney volume and function in autosomal dominant polycystic kidney disease." *Clinical and experimental nephrology* vol. 18,1 (2014): 157-65.

189. Chapman AB, Johnson A, Gabow PA, Schrier RW. The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 1990;323(16):1091-6.
190. Ecker T. Cardiovascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Curr Hypertens Rev.* 2013;9(1):2-11.
191. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Kimberling WJ, Lezotte DC, Duley IT, et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 1992;41(5):1311-9.
192. Chapman AB, Johnson AM, Rainguet S, Hossack K, Gabow P, Schrier RW. Left ventricular hypertrophy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(8):1292-7.
193. Ecker T, Schrier RW. Hypertension and left ventricular hypertrophy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2004;2(3):369-74.
194. Chen, Huanwen et al. "Left ventricular hypertrophy in a contemporary cohort of autosomal dominant polycystic kidney disease patients." *BMC nephrology* vol. 20,1 386. 25 Oct. 2019.
195. Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, Masoumi A, Schrier RW. Increased left ventricular mass in children with autosomal dominant polycystic kidney disease and borderline hypertension. *Kidney Int.* 2008;74(9):1192-6.
196. Kahan T, Bergfeldt L. Left ventricular hypertrophy in hypertension: its arrhythmogenic potential. *Heart.* 2005;91(2):250-6.
197. Gansevoort, RT, Meijer E, Chapman AB, Czerwiec FS, Devuyst O, Grantham JJ et al. "Albuminuria and tolvaptan in autosomal-dominant polycystic kidney disease: results of the TEMPO 3:4 Trial." *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* vol. 31,11 (2016): 1887-18948.





