T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TOLVAPTAN TEDAVİ ALAN OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALARINDA İDRAR DANSİTESİNİN HASTA TAKİBİ, PROGRESYONU VE İLAÇ DOZ TİTRASYONUNDAKİ ÖNEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ertuğrul SEVER

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TOLVAPTAN TEDAVİ ALAN OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALARINDA İDRAR DANSİTESİNİN HASTA TAKİBİ, PROGRESYONU VE İLAÇ DOZ TİTRASYONUNDAKİ ÖNEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ertuğrul SEVER

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Taner BAŞTÜRK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini eksik etmeyen başta tez danışmanım Prof. Dr. Taner BAŞTÜRK hocam'a,

Bilgi ve desteğini esirgemeyen, saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ, Prof. Dr. Hüseyin ALKIM, Prof. Dr. Abdulkadir ÜNSAL, Prof. Dr. Canan ALKIM, Prof. Dr. Tamer SAKACI, Prof. Dr. Elbis AHBAP, Prof. Dr. Feyza YENER ÖZTÜRK, Doç. Dr. Muhammet Masum CANAT, Doç. Dr. Rümeysa Selvinaz EROL, Doç. Dr. Esra Çil ŞEN, Doç,. Dr. İlker ŞEN, Doç,. Dr. Elmas KESKİN, Uzm. Dr. Emrullah ERDEM, Uzm. Dr. Halil Onur Özarı, Uzm. Dr. Çiğdem ERSOY, Uzm. Dr. Ayda DAMAR, Uzm. Dr. Mehmet Yavuz GÜRLER, Uzm. Dr. Aslıhan ÇALIM hocalarıma,

Ve bu yolda sevgi ve cesaretle beni destekleyen sevgili eşim Elif Sever ve oğlum Esat Sever'e teşekkür ediyorum.

Dr. Ertuğrul SEVER

İstanbul, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

KISALTMALAR ..... **iv**

TABLOLAR ..... **v**

ŞEKİLLER ..... **vi**

ÖZET ..... **vii**

ABSTRACT ..... **ix**

1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1. OTOZOMAL DOMİNANT POLİKSİTİK BÖBREK HASTALIĞI 2

2.1.1. Epidemiyoloji 2

2.1.2. Genetik 2

2.1.3. Kist Oluşumu 3

2.1.4. Klinik Bulgular 4

2.1.5. Tanı 6

2.1.6. Tedavi 7

2.2. TOLVAPTAN TEDAVİSİ 8

3. GEREÇ VE YÖNTEM **11**

4. BULGULAR **14**

5. TARTIŞMA **27**

6. SONUÇLAR **31**

7. KAYNAKÇA..... 32

KISALTMALAR

ACEİ **:** Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

ALT **:** Alanin aminotransferaz

ANP : Atrial natriüretik peptit

ARB **:** Anjiotensin reseptör blokeri

AST **:** Aspartat aminotransferaz

cAMP **:** Siklik adenozin monofosfat

DM **:** Diabetes Mellitus

EGF **:** Epidermal Büyüme Faktörü

eGFR **:** Tahminin glomerüler filtrasyon hızı

FDA **:** U.S. Food and Drug Administration

HT **:** Hipertansiyon

HTKV **:** Boya göre düzeltilmiş total böbrek hacmi

MRG **:** Manyetik rezonans görüntüleme

NPV **:** Negatif prediktif değer

ODPBH **:** Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı

PC-1 **:** Polikistin-1

PC-2 **:** Polikistin-2

PKD-1 **:** Polycystic kidney disease 1

PKD-2 **:** Polycystic kidney disease 2

PPV **:** Pozitif prediktif değer

SDBY **:** Son dönem böbrek yetmezliği

TKV **:** Total böbrek hacmi

TABLOLAR

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri 14

Tablo 2. Hastaların mevcut ek hastalıklarına göre dağılımı 14

Tablo 3. Hastaların ölçümlerinin dağılım özellikleri 15

Tablo 4. Hastaların kullanılan ilaç dozlarının ve böbrek fonksiyon testlerinin değişiminin karşılaştırılması 15

Tablo 5. Hastalarda ölçüm zamanına göre böbrek fonksiyon testlerinin değişimi 16

Tablo 6. İlk yılda TKV değişimi ile ilişkili faktörlerin incelenmesi 17

Tablo 7. İkinci yılda TKV değişimi ile ilişkili faktörlerin incelenmesi 18

Tablo 8. İlk yılda GFR değişimi ile ilişkili faktörlerin incelenmesi 19

Tablo 9. İkinci yılda GFR değişimi ile ilişkili faktörlerin incelenmesi 20

Tablo 10. İlk yılda hızlı progresyon ile ilişkili faktörlerin incelenmesi 21

Tablo 11. İkinci yılda hızlı progresyon ile ilişkili faktörlerin incelenmesi 22

Tablo 12. Hastaların böbrek fonksiyonu ölçümleri arasındaki korelasyonun incelenmesi 23

Tablo 13. Hastalarda TKV ve GFR değişimi ile belirlenen progresyonun birinci yıl ve ikinci yıl idrar dansitesi değerleri ile ilişkisinin incelenmesi 24

ŞEKİLLER

Şekil 1. İdrar dansitesi değişiminin birinci yıldaki progresyonu öngörmedeki gücünün incelenmesi 25

Şekil 2. İkinci yılın sonundaki idrar dansitesi değişiminin ikinci yıldaki progresyonu öngörmedeki gücünün incelenmesi 25

Şekil 3. Birinci yılın sonundaki idrar dansitesi değişiminin ikinci yıldaki progresyonu öngörmedeki gücünün incelenmesi 26

ÖZET

Amaç: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı dünyada en sık görülen kalıtsal olarak aktarılan ve ilerleyici bir böbrek hastalığıdır. FDA onaylı tolvaptan tedavisi ise birçok çalışmada hastalığın progresyonunu yavaşlattığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda tedavi başlangıç dozu 60 mg/gün olarak başlanması ve hastanın tolere edebileceği maksimum 120 mg /gün dozuna çıkarılması önerilmiştir. Çalışmamızda tedavi başlangıcından sonra hasta gruplarında doz artırımında ortak bir parametre ileri sürülmemiş olup doz artışında klinik pratikte kolay ve uygulanabilir bir parametre araştırılmıştır. Literatürde idrar osmolalitesi ve idrar dansitesi pozitif korelasyon göstermekte olup, çalışmamızda idrar dansitesinin tolvaptan doz artışında, hastalık takibindeki ve hastalık progresyonundaki önemini ortaya koymak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniğinden takipli, görüntüleme yöntemleri ile otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı tanısı konulmuştur. 26 hasta iki yıl süreyle tolvaptan tedavisi almıştır. Çalışmamıza 18-55 yaş arası ve MAYO sınıflamasında yüksek riskli 1D ve 1E grubundaki hastalar dahil edilmiştir. Kontrast nefropatisi, malignitesi, bağ doku hastalığı, kronik karaciğer hastalığı olan ve gebeler dahil edilmemiştir. Çalışma süresince tolvaptan tedavisi alan 26 hastanın her üç ayda bir kontrolleri sağlanmıştır. Hastaların demografik verileri, glomerül filtrasyon hızı, tolvaptan dozları, total böbrek volümleri, ortalama idrar dansiteleri, elektrolit değerleri, karaciğer fonksiyon testleri, kilo takibi, beden kitle indeksi, eşlik eden böbrek dışı tutulumları, tolvaptan dozunun kilo ve beden kitle indeksine oranı kaydedilmiştir.

Bulgular: Hastaların başlangıç değerlerine göre birinci ve ikinci yıl idrar dansitesi değerlerinin düştüğü görüldü ($p<0,001$). Bununla birlikte, birinci ve ikinci yıl idrar dansitesi değerleri arasında anlamlı fark bulunmadığı saptandı ($p>0,05$). Başlangıç ve birinci yıl TKV ve GFR değerlerinde anlamlı fark görülmedi ($p=0,497$, $p=0,133$). Hastaların birinci yılda: idrar dansitesi değişimi ile GFR değişimi arasında pozitif yönlü, ikinci yıldaki GFR ile orta düzeyde korelasyon saptandı ($r=0,594$, $p=0,001$). Bunula birlikte, birinci yılda idrar dansitesi değişimi ile ikinci yıl TKV

değişimi arasında negatif yönlü güçlü korelasyon saptandı (r=-0,569, p=0,002). Birinci ve ikinci yılın sonunda ölçülen idrar dansite değişimlerinin hastalarda progresyonu öngörmedeki gücünün yetersiz olduğu belirlendi (AUC: 0,653, p=0,197, AUC:0,681, p=0,316). Birinci yılın sonundaki idrar dansite değişimi ikinci yılın sonundaki progresyonu saptamada yetersiz olduğu saptandı (AUC:0,609, p=0,547).

Sonuç: İdrar dansitesi değişiminin hızlı hastalık progresyonunu öngeremediği saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: ODPKBH, İdrar Dansitesi, Total Böbrek Volüm, GFR

ABSTRACT

Aim: Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common inherited progressive kidney disease worldwide. Tolvaptan, an FDA-approved treatment, has been shown in numerous studies to slow disease progression. The recommended starting dose for treatment in these studies is 60 mg/day, with a gradual increase to the maximum tolerable dose of 120 mg/day. In our study, there was no common parameter proposed for dose escalation after treatment initiation, and we aimed to investigate a clinically practical and feasible parameter for dose increase. Literature shows a positive correlation between urine osmolality and urine specific gravity, and in our study, we aimed to demonstrate the importance of urine specific gravity in dose escalation, disease monitoring, and disease progression.

Materials and Methods: Our study included patients diagnosed with autosomal dominant polycystic kidney disease through imaging methods at the Nephrology Department of Şişli Hamidiye Etfal Education and Research Hospital. Twenty-six patients received tolvaptan treatment for two years. Patients aged 18-55 years and classified as high-risk 1D and 1E according to the Mayo classification were included. Patients with contrast-induced nephropathy, malignancy, connective tissue diseases, chronic liver disease, or pregnancy were excluded. During the study, the 26 patients receiving tolvaptan treatment were followed up every three months. Demographic data, glomerular filtration rate (GFR), tolvaptan doses, total kidney volumes (TKV), average urine specific gravity, electrolyte values, liver function tests, weight tracking, body mass index (BMI), extra-renal involvement, and the ratio of tolvaptan dose to weight and BMI were recorded.

Results: A decrease in urine specific gravity values was observed in the first and second years compared to baseline ($p<0.001$). However, no significant difference was found between urine specific gravity values in the first and second years ($p>0.05$). No significant difference was observed in baseline and first-year TKV and GFR values ($p=0.497$, $p=0.133$). In the first year, a positive correlation was found between changes in urine specific gravity and GFR changes ($r=0.594$, $p=0.001$).

Additionally, in the first year, a strong negative correlation was found between changes in urine specific gravity and TKV changes in the second year (r= -0.569, p=0.002). The ability of urine specific gravity change measured at the end of the first year to predict progression was found to be insufficient (AUC: 0.653, p=0.197). Similarly, changes in urine specific gravity in the second year were found to be insufficient for predicting progression in the second year (AUC: 0.681, p=0.316). The change in urine specific gravity at the end of the first year was insufficient to predict progression at the end of the second year (AUC: 0.609, p=0.547).

Conclusion: It was determined that changes in urine specific gravity do not predict rapid disease progression.

Keywords: ADPKD, Urine Specific Gravity, Total Kidney Volume, GFR

1. GİRİŞ ve AMAÇ

ODPKB hastalığı; mendelian kalıtım gösteren, son dönem böbrek yetmezliğine gidişata neden olan dünyada en sık dördüncü böbrek yetmezliği nedenidir (1). Patogenezinde polikistin 1 ve polikistin 2 önemli rol oynamaktadır. Genetik olarak 100 üzerinde mutasyon raporlanmıştır (4). Hastalığın otozomal dominant seyir göstermesi nedeniyle birçok sistemik komponenti mevcuttur. Karaciğer kist, pankreas kistleri mitral kapak prolapsusu vb. durumlar eşlik etmektedir (2). Tolvaptan tedavi FDA onayı olan ve hastalık progresyonunu yavaşlattığı gösterilmiş tek tedavi rejimidir. Hastalık takibinde birçok parametre bulunmakta olup yaşa göre düzeltilmiş total böbrek hacmi, eGFR ve idrar osmolalitesi hastalık takibinde kullanılmaktadır (1).

Tolvaptan tedavisinde idrar osmolalitesinin yaklaşık olarak 300 mOsm/L hedeflenmesi önerilmiş olup, 250 mOsm/L altındaki idrar osmolalitesinin tedavide ek faydasının olmadığı gösterilmiştir (31). İdrar osmolalitesi ve idrar dansitesi arasında pozitif bir korelasyon olduğu bilinmektedir. Tolvaptan tedavisi alan hastaların takibinde, doz titrasyonun planlanmasında ve hastalık progresyonunu göstermede idrar dansitesinin önemi değerlendirilmiştir. Tam idrar tahlili günümüzde kolay ulaşılabilen bir tahlildir. Bu parametre ile hastaların poliklinik şartlarında 24 saatlik idrar biriktirmesine gerek kalmadan kolay bir şekilde idrar dansitesinin hasta takibi, hastalık progresyonu ve ilaç titrasyonundaki öneminin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OTOZOMAL DOMİNANT POLİKSİTİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1. Epidemiyoloji

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, genetik kalıtım gösteren, her iki böbrekte kistlerle karakterize ve erken dönemde son dönem böbrek yetmezliğine gidiş gösteren progresif bir böbrek hastalığıdır (1,2). Amerika Minnesota'da yapılan çalışmalarda tıbbi ODPKBH prevalansı normal toplumlarda 1/1000 oranında saptanmış, otopsi raporları dahil edildiğinde ise oranın 1/400 civarında olduğu raporlanmıştır. Aynı çalışmanın içeriğinde 40 yaşın üstünde hastalığın daha sık görüldüğü ifade edilmiştir. Genel popülasyon içinde yüzde 1-2 civarında görüldüğü belirtilmiştir. Hastalığın dünya genelinde 10 milyondan fazla insanı etkileyebileceği düşünülmekte olup ve bu nedenle önemli bir halk sağlığı problemi oluşturabileceği ifade edilmiştir (5). Genetik hastalıkların yaygınlığını belirlemede birçok faktör göz önünde bulundurulması önerilmiştir ve nüfusun büyüklüğü, etnik yapısı, coğrafi konumu, tarama politikaları, kullanılan hastalık tanı yöntemleri, çalışmaya yetersiz katılımın nedenleri gibi birçok faktör dikkate alınması tavsiye edilmiştir (6).

2.1.2. Genetik

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığının genetik tanısı genetik heterojenite, büyük hekzon genleri, PKD 1 duplikasyonu ve yüksek sınıflandırılmamış varyantlar nedeniyle karmaşıktır (8). ODPKBH ile ilişkili iki ana gen bulunmaktadır. Bunlar PKD1 ve PKD2 genleridir. Bununla beraber ilişkili olduğu başka genlerde tanımlanmıştır. Bunlar PRKCSH, SEC63, LRP5, ALG8, SEC61B genleridir (14). PDK 1 tarafından üretilen polikistin 1 100-400 Dalton ağırlığında olan plazma zarı, hücre iskeleti ve matriks arasında etkileşimi düzenleyen büyük bir multiprotein kompleksidir (9,10,11).

Yapılan çalışmalarda PKD 1(%80) ve PKD 2 (%15) mutasyonları toplamda %90-95 civarında mutasyon atfedilmiştir. PKD 1 ve PKD 2 genetik kodlarında çoklu genetik polimorfizm saptanmıştır (8). PKD 1 ve PKD 2 tarafından eksprese edilen polikistin genetik ve moleküler olarak sadece renal tübüler hücrelerde bulunmayıp

aynı zamanda hepatik safra kanallarında ve pankreas kanallarında, kistik değişikliklerin olduğu tüm bölgelerde cilt altında da olduğu çalışmalarda saptanmıştır (10). ODPKB hastalığının altta yatan patogenezinde bir çeşit siliyopati olarak tanımlanmaktadır (3). PC1 ve PC2 deki genetik anormallikler büyümenin negatif olarak düzenlenmesine, G protein aktivasyonuna, WNT yolaklarında anormal sinyalleşmesine neden olduğu ifade edilmiştir (13).

2.1.3. Kist Oluşumu

Kistler böbrek distal nefron ve toplayıcı epitelinden kaynaklanan içi sıvı dolu oluşumlardır. Çalışmalarda kist oluşumunun fokal olarak başlayabileceği daha sonrasında zamanla geniş bölgelere yayılabileceği ifade edilmiştir (15). ODPKBH hastalar genellikle PKD1 ve PKD 2 genlerinde alel seviyesinde genetik mutasyon taşırlar. Kist oluşumunun başlaması için sağ kalan PKD1 ve PKD2 alellerinde somatik inaktivasyon ve heterozigozite kaybına neden olan ikinci bir olay gerekmektedir. Bu olaya iki vuruş modeli denilmiştir (16).

Polikistin proteinleri apikal ve bazolateral plazma membranda, desmozomlarda, primer siliyumlarda ve birçok yerde lokalize olur (10). PKD1 ve PKD 2 proteinlerinin membran veziküllerinde yer aldığı ve ekzozom benzeri veziküllerde bulunması, veziküllerin hücreler arası sinyal iletiminde hastalık patogenezi ile ilişkisinde rol oynayabileceği gösterilmiştir (17). PK2 endoplazmik retikulumda lokalize olur ve bu organelden kalsiyum salınımını sağlamaktadır. Kalsiyum girişinin azalması cAMP seviyesinin artmasına ve daha sonrasında RAS-RAF-ERK sinyalleşmesinin anormal aktivasyonuna neden olur ve kist büyümesinin önemli bir yolağını oluşturmaktadır (18). Polikistin molekülleri aynı zamanda mTOR, WNT, PI3K, JAK2, VEGF, STAT1-3-6, nfK-b gibi sinyal yolaklarını da düzenler. Bunlara ek olarak yapılan çalışmalarda kist genişlemesinde aerobik glikolize geçiş ve bozulmuş yağ asidi oksidasyonu gibi hücresel değişiklerde ifade edilmiştir (18).

Fonksiyonel PC1 ve PC2 seviyesi kritik eşiğin altına düştüğünde kist oluşumu ihtimali arttığı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu bilgiler eşliğinde polikistin seviyesi ve mutasyon tipi hastalığın progresyonu ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (19). Böbreklerde su dengesinin önemli bir parçası da vazopressindir. Normal işlevi su geri

emilimini sağlamaktır. ODPKB hastalarında vazopressin seviyesinin anormal artışı hücre içi kalsiyum sinyalizasyonuna neden olarak kist oluşum ve büyümesine neden olabileceği vurgulanmıştır (18).

2.1.4. Klinik Bulgular

Hipertansiyon, otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında klinik bulgu ve semptomlardan önce histolojik değişiklikler meydana gelmekte ve hastaların %50-75'inde bulgu vermektedir (20). Hipertansiyon ilerleyici böbrek yetmezliği ile ilişkili olup, son dönem böbrek yetmezliği için bağımsız risk faktörüdür. Polikistin 1 ve Polikistin 2 ekspresyon seviyesi büyük damarlarda daha fazladır. Ek olarak endotel hücrelerinde ve vasküler düz kas hücrelerinde de bulunmaktadır. Azalmış polikistin 1 ve polikistin 2 düzeyleri anormal vasküler yapı ve fonksiyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hipertansiyonun oluşumunda renin anjiotensin aktivitesi, nitrik oksit miktarında azalma, bilateral kist genişlemesi ve intrarenal iskemi etyolojide yer aldığı belirtilmiştir (21).

Kist oluşumu ve büyümesi ile renin anjiotensin sisteminin aktive edip kan basıncında artışa sebep olmaktadır. Artan kan basıncı ise hipertansiyon ve kist büyümesi arasında kısır bir döngü oluşturmaktadır. Bu döngünün kırılmasında ve hipertansiyonu kontrol altına alınmasında ACE inhibitörleri ve RAS blokörleri kullanılması önerilmektedir. ODPKBH hipertansiyon gelişiminden önce histopatolojik olarak karotis intimal duvar kalınlaşması ve sol ventrikül duvar kalınlaşması gibi kardiyak patolojiler raporlanmıştır (21).

Böbrek taşları otozomal dominant polikistik böbrek hastalarının %20 sinde görülmektedir. Kalsiyum okzalat ve ürik asit taşlarının oluşumu daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Patogenezinde ise idrar pH düşüklüğü, anormal amonyum oluşumu ve hipositratüri metabolik faktörlerin başında gelmektedir (22). Hastaların büyük bir kısmı asemptomatiktir fakat yan ağrısı şikayeti tarifleyen hastalar da ODPKB hastalığı ön tanılar arasında olmalıdır. ODPKBH polikistlere bağlı bozulmuş bir anatomi vardır ve kist duvar oluşumları nedeniyle renal taşların görünümünü engelleyebilmektedir. Bu nedenle bilgisayarlı tomografi, böbrek taşı göstermede en hassas yöntemlerden biri olarak kullanılmaktadır (22). Yapılan çalışmalarda total böbrek boyutu büyük olan ve

böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda kist ve taş oluşumunun daha sık olduğu görülmektedir. Erken tanı ve tedavi böbrek taşına bağlı komplikasyonların önüne geçilmesinde önemli bir basamaktır (23).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında hematüri sık görülen bulguların arasındadır. Hastalığın seviyesi ve progresyonuna bağlı olarak makroskobik ve mikroskobik olarak görülebilmektedir. Hematürinin oluşum nedenleri arasında enfeksiyonlar, böbrek taşları ve kist rüptürü sık karşılaşılan nedenlerdendir. Hematüri orta ve ileri yaşlarda, daha büyük kistleri olanlarda daha sık görülmektedir. Kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalarda vasküler patolojilere bağlı hematüri görülebilmektedir. Hematürinin varlığı doğrudan böbrek yetmezliğinin göstergesi olarak değerlendirilmemiştir (24). Hematürinin tıbbi olarak genel yaklaşımı semptomatik tedavidir. Kanama kontrolünü sağlamada ağrı tedavisi, intravenöz sıvı tedavisi ve istirahat önerilmektedir. Seçici vakalarda traneksamik asit gibi anti fibrinolitik ajanlar kullanılabilmektedir (25).

Proteinüri otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında yaygın olarak görülen renal bulgulardandır. Hastaların büyük bir kısmında mikro ve makro proteinüri ve albuminüri saptanmıştır. Proteinüri hastalığın progresyonu ile korelasyon göstermektedir. Yapılan çalışmalarda proteinüri miktarında artışın eGFR de azalmaya neden olduğu ve eşlik eden yüksek hipertansiyonun proteinüriyi kötüleştirdiği saptanmıştır (26). Eşlik eden PKD 1 mutasyonu daha şiddetli proteinüri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada yaşlanma sekonder olarak da protein atılımının arttığı da ifade edilmiştir. (26).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında en kötü komplikasyon son dönem böbrek yetmezliğidir. Hastaların büyük bir kısmı altmış yaşından önce renal replasman tedavileri ile karşı karşıya gelmektedir. Son dönem böbrek yetmezliğine gidişi hızlandıran birçok faktör belirtilmiştir. Özellikle PKD1 geninde mutasyona sahip olanlar PKD2 geninde mutasyon olanlara göre daha şiddetli hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (27). Cinsiyet son dönem böbrek yetmezliğinde önemli faktörlerden birisi olarak değerlendirilmekte ve erkeklerde daha şiddetli olduğu ifade edilmiştir. Fakat eşlik eden karaciğer kistlerinin varlığında kadın cinsiyeti daha belirgin olduğu ifade edilmiştir. Bu sonuca göre hormonların rolü tartışılmaktadır (28).

Eşlik eden erken başlangıçlı hipertansiyon, kalp yetmezliği, idrarda protein atılımı ve büyük böbrek hacmi son dönem böbrek yetmezliğine gidişi etkileyen faktörler olarak değerlendirilmiştir (27).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı sistemik bir hastalıktır. Böbrek patolojilerine ek olarak karaciğer ve safra kistleri, pankreas kistleri, seminal veziküllerde kistler, kolon kistleri, subaraknoid kistler, akciğer kistleri ve kardiyovasküler anormallikler eşlik edebilmektedir (29).

2.1.5. Tanı

ODPKBH kardiovasküler patolojiler mortalite nedenlerinin başında gelmektedir. Birçok vasküler tutulumun eşlik ettiği bildirilmiştir. Bunlar hipertansiyon, aort kökünde genişleme, kalp kapak bozuklukları, mitral kapak prolapsusu, sol ventrikül genişlemesi, arteriyel anevrizmalar ve intrakraniyal anevrizmalardır (30). Bu patolojilerin altta yatan mekanizması da çoğu kan damarında ve vasküler düz kas hücrelerinde azalmış polikistin proteinleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda polikistin, vasküler büyüme faktörü ve nitrik oksit sentaz ile etkileşerek damar yapısının kasılma ve gevşemesi üzerine de etkisi olduğu gösterilmiştir (31). Polikistin 1 hücreler arası basıncı düzenleyen ve mekanoreseptör özelliği olan bir proteindir. Polikistin 2 ise basıncın hücresel yüzeyde algılanması ve gerçekleşmesi için gerekli bir kanal proteinidir. PC1 ve PC2'nin işlev görmesi mekanik sinyallerin algılanması ve yanıt verilmesinde önemli proteinlerdir. Bu proteinlerin azalması veya işlev bozukluğunda uygun cevaplar verilememektedir. Bunun sonucu olarak vasküler tonusun kaybına ve anevrizma gibi vasküler patolojilerin oluşumuna katkıda bulunabileceği ifade edilmiştir (32).

ODPKBH anne rahminden başlayıp yaşam boyunca progresif seyredebilen ilerleyici bir hastalıktır (33). Hastalığın tanısı detaylı fizik muayene, anemnez, laboratuvar ve görüntüleme ile konulmaktadır. En son yapılan genetik çalışmalar tanıda önemli bir yer edinmektedir. Hastalık, semptomatik olmadan önce tarama amacıyla yapılan görüntülemelerde saptanabilmektedir. Bilateral kistlerin varlığı otozomal dominant polikistik böbrek hastalığını yüksek oranda desteklemektedir.

Ultrasonografi ilk basamakta uygulanabilecek kolay ulaşılabilir ve ucuz bir görüntüleme yöntemidir (34).

Kist gelişimi genetik, yaş, pozitif aile öyküsü gibi faktörlere bağlı olarak gelişebileceğinden risk altındaki bireyler için Pei ve arkadaşları tarafından ultrason tanı kriterler geliştirilmiştir (34,35).

2.1.6. Tedavi

ODPKBH için başlangıç tedavisi olarak hidrasyonun artırılması, diyette tuz kısıtlaması, tansiyon kontrolü, kilo kontrolünün sağlanması ve protein alımının sınırlandırılması önerilmektedir (1). Diyetle tuz alımına bağlı gelişen hipertansiyon, kardiyovasküler ve kronik böbrek yetmezliğinin ilerlemesi kolaylaştırıcı bir faktör olarak dikkat çekmiştir. Tuz tüketimini de ODPKB hastalarında ilerlemeyi hızlandırabileceği ifade edilmiştir (36). Bunlara ek olarak CRISP (The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease) çalışmasında tuz alımının ODPKBH hızlı ilerlemesi ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (37).

Diyet ve tuz alımının ODPKBH ilerlemesi üzerine etkilerini izlemek amacıyla Kramers ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yüksek tuz alımının böbrek fonksiyon kaybına neden olduğu ve daha hızlı kist büyümesine neden olduğu ortaya konulmuştur. Aynı çalışmada sodyum kısıtlanan hastalarda hastalık ilerlemesi yavaşlamıştır. Protein alımının ise böbrek fonksiyonları üzerine etkisi bulunmamıştır (38).

Arjinin vazopressin ODPKB hastalarında kist büyümesini teşvik etmekte olup yüksek oral su alımının vazopressin ve idrar osmolalitesini azaltarak kist büyümesinin azaltabileceği ifade edilmiştir fakat 2022 de yapılan bir çalışmada 3 yıl boyunca takip edilen hastalarda su alımının yıllık değişim oranlarında herhangi ek bir faydası saptanmamıştır (39). ODPKBH kalori kısıtlaması ve kilo kontrolü önerilmektedir. Aşırı kilolu ve obezitenin hastalık progresyonu ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada orta düzeyde kalori ve gıda alımının hastalığı önemli ölçüde engellediği ve beden kitle indeksi yüksek (BMI>25) ve obez (BMI>30) kişilerde, beden kitle indeksi normal olan kişilere kıyasla kötü hastalık progresyonu, hızlı GFR düşüşü ve daha büyük kistler ile ilişkilendirilmiştir (40).

2.2. TOLVAPTAN TEDAVİSİ

Kist oluşumunda temel patolojik olay epitel hücre çoğalması ve kist içine sıvı sekresyonu olmasıdır. ODPKB hastalarında vazopressin hormonu kist büyümesinde önemli bir yere sahiptir ve temel görevi böbreklerden suyun geri emilimini sağlamaktır. Tolvaptan bir arjinin vazopressin (AVP) antagonisti olup kist büyümesini ve su geri emilimini engelleyen bir tedavi olarak son yıllarda onay almıştır. Temel etkisini vazopressin 2 reseptörleri üzerinden kist büyümesinde önemli bir yolak olan cAMP' yi inhibe ederek göstermektedir. Bu reseptörlerin antagonize edilmesi böbrek kistlerinin büyümesini engellediği gösterilmiştir. Fare modellemesi üzerinden yapılan bir çalışmada tedavi öncesi ve sonrası yapılan analizlerde kist büyümesinin yavaşladığı, böbrek değerlerinin daha iyi korunduğu ortaya konulmuştur (42).

Torres ve arkadaşları tarafından yapılan 1145 hastanın 3 yıllık takip edildiği TEMPO 3:4 çalışmasında tolvaptan tedavisi alan hastaların almayan hastalara kıyasla yıllık total böbrek hacminde ilerleme daha düşük olarak saptanmıştır. Çalışmanın ikincil sonlanım noktalarında ise plasebo grubuna göre daha düşük bir klinik ilerleme, böbrek ağrısı, yan etki profiline sahip olduğu görülmüştür. Çalışmada tolvaptan alan gruptan otozomal polikistik böbrek hastalığına bağlı daha az komplikasyon görülmüş fakat elektrolit, sıvı dengesizliğine ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik gibi yan etkiler daha sık görüldüğü ifade edilmiştir. Yan etkilere bağlı bırakan hastaların tekrardan tedaviye devam etme yüzdesi düşük olarak bildirilmiştir (41). Bu çalışmanın devamı niteliğinde olan tedavi alan hastalarda etkinlik ve güvenlik açısından tasarlanan TEMPO 4:4 çalışması ise tolvaptan tedavisi ve plasebo grubunun iki yıl boyunca tedavi alması sağlanmıştır. Çalışmanın primer sonlanımında tolvaptan tedavisin GFR üzerinde hastalığı modifiye edici etkisinin devam ettiği fakat total böbrek hacmi artışı konusunda anlamlı bir sonuca varılamamıştır (43).

Tolvaptan tedavisinin uzun dönem etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği faz 3 REPRİSE çalışması yapılmıştır. Bu çalışmaya 18-55 yaş arasında olup eGFR 25-65 ml/dk/1,73 m² aralığında olan hastalar ile 56-65 yaş arasında olup eGFR 25- 44 ml/dk/1,73 m² aralığında olan hastalar dahil edilmiştir. 1 yıl boyunca takiplerinde tolvaptan alanlarda GFR düşüş hızında yavaşlama saptanmıştır. Hastaların takiplerinde tolvaptan alanlarda plasebo grubuna göre %5 hastada karaciğer fonksiyon testlerinde

artış daha sık görülmüştür. İlaç bırakıldıktan sonra karaciğer fonksiyon testleri normal aralığa geldiği gözlemlenmiştir. Bilirubin seviyesinin ise iki katından fazla yüksekliği saptanmamıştır (44). Tolvaptan tedavisinin kullanımında hastaların büyük bir kısmında susama hissinde artış, idrar miktarında ve sıklığında artış, ağız kuruluğu, gece sık idrara çıkma, baş ağrısı gibi advers etkiler görülebildiği bildirilmiştir (41).

Genel itibariyle; 18-55 yaş arasında, GFR 25 ml/dk/1,73 m²'nin üzerinde olan ve hızlı hastalık progresyonu görülen yüksek riskli hastalar tolvaptan tedavisi için uygun görülmüştür (45). REPRİSE çalışmasının tasarımı gereği 55 yaşın altı ve üstündeki hastaların dahil edilmesi, etki ve sonuçlarının etkin ve benzer bulunması 55-65 yaş grubunun tedaviye dahil edilmesinin faydalı olabileceğini düşündürmüştür (44). Fakat ODPKBH son dönem böbrek yetmezliği ve renal replasman tedavisi başlangıç yaşının ortalama 58 olması tedavi grubunu kısıtlanmasına neden olmaktadır.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında kist gelişimi ve büyümesi tanı ve tedavide önemli bir yere sahiptir. Kistlerin oluşumu ana rahminden başlayıp erişkin yaşam boyunca devam etmektedir (33). ODPKB hastalarında herhangi bir laboratuvar bulgusu saptanmasa bile kist oluşumu erken yaşlarda meydana gelmekte ve böbrek hacimleri artmaktadır. Bundan kaynaklı progresyonu ve hasta takibinde böbrek hacminin değerlendirilmesi önem kazanmıştır. Erken dönemdeki ODPKB hastaların böbrek yapısının incelenmesi ve yapısal değişikliklerinde değerlendirilmesi amaçlanan ve 240 hastanın dahil edildiği CRIPS (Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease) çalışması yapılmıştır. Çalışmaya 18-45 yaş aralığında hastalar dahil edilmiş ve çalışmaya katılan hastaların böbrek fonksiyonları normal veya minimal etkilenmiş olanlar kabul edilmiştir. Böbrekleri MR ve BT ile değerlendirilmiş, böbrek hacminin artışı ve büyümesinin erken yaşlardan itibaren ortaya çıktığı saptanmıştır. Kist büyümesinin ve böbrek yapısındaki değişikliklerin tedavi stratejisi için önemli bir marker ve prognostik faktör olarak değerlendirilmesi önerilmiştir (47).

Mayo skorlaması da yaşa göre düzeltilmiş total böbrek volümü hesaplamasını yaparak hızlı ilerleyen ODPKB hastalarının belirlenmesini hedeflemiştir. Bu durumun klinik çalışmaları ve tedavi seçimini kolaylaştırması amaçlanmıştır. Çalışmada böbrekler manyetik rezonans görüntüsü ile değerlendirilmiş olup koronal ve sagittal

düzlemlerin en geniş yerleri baz alınmıştır. Genişlik ve derinlikleri de hesaplandıktan sonra ortaya çıkan sonuçlar ve görüntüler Sınıf 1 olarak adlandırılmıştır. Sınıf 1 kendi içinde 1A,1B,1C,1D,1E olarak beş kategoriye ayrılmıştır. 1D,1E hızlı ilerleyici ve son dönem böbrek yetmezliği açısından yüksek riskli sınıf olarak tanımlanmıştır (46). Kılavuzlar TEMPO 3:4 ve REPRISE çalışmalarını baz alarak GFR>25 ml/dk/1,73 m^2 ve 18-55 yaş grubu hastaları uygun hasta profili olarak değerlendirmiştir.

Tolvaptan etki mekanizması gereği idrar osmolalitesi vazopressin blokajının derecesini yansıtmaktadır. TEMPO 3:4 çalışmasında hastalar maksimum 120 mg tolvaptan tedavisini tolere edebildiği ifade edilmiştir. Maksimum dozda ve en fazla faydayı idrar osmolalitesinin 300 mOsm/L altına indiği gösterilmiştir. TEMPO 3:4 post hoc analiz alt grubu bulgusuna dayanarak idrar osmolalitesinin <250 mOsm/L altında olmasının ek faydası olmadığını ifade etmiştir. İlacın farmakokinetiği gereği bölünmüş dozlarda ve günde iki kez alınması önerilmiştir. Doz aralığı en az 8 saat olarak belirlenmiştir. Hastaların ilaca karşı tolere edebilmesi için tolvaptan dozu günlük 60 mg dan başlanıp 120 mg maksimum doza çıkarılması önerilmiştir (48). TEMPO 3:4 çalışmasında tolvaptan tedavisi alan hastaların yaklaşık %75'i çalışmayı tamamlamış olup bu hastalarında %55 i tolere edilebilen maksimum dozda (90/30) çalışmayı tamamladığı ifade edilmiştir (41).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Eylül 2020 – Eylül 2024 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniğine başvuran ve takip edilen otozomal dominant polikistik böbrek hastaları ile yapılmıştır. Çalışmamız tek merkezli ve retrospektif olarak planlanmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırma Etik Kurulu onamı 2024/05/14 tarihinde alınmıştır. Helsinki Bildirisine uygun olarak gerçekleştirilen çalışmamıza katılan tüm hastalar çalışmanın içeriği hakkında sözlü olarak bilgilendirilmiş ve sözlü onamları alınmıştır.

Çalışmaya, görüntüleme yöntemleri ile ODPKBH tanısı konulan,18 yaşından büyük, 55 yaşından küçük, MAYO sınıflamasına göre yüksek riskli grupta yer alan (1D ve 1E), tolvaptan tedavisi alan ve tedavi başlangıcından itibaren ulaşılabilir tedavinin 1. ve 2. yılında MR görüntülemelerine sahip hastalar dahil edilmiştir. Çalışamaya tolvaptan tedavisi almayan, 18-55 yaş aralığında olmayan, tedavi süresinde akut böbrek yetmezliği, cerrahi operasyon, iskemik kalp hastalığı, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik nedeniyle tedaviye ara veren, aktif kanser, bağ doku hastalığı, kontrast nefropatisi ve kronik karaciğer hastalığı olanlar, gebeler ve çalışmaya katılmayı reddeden hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastalar 2 yıllık takiplerinde her üç ayda bir genel fizik muayene, tam idrar tahlili, hemogram ve biyokimya sonuçları ile değerlendirilmiştir. Birinci yıl sonunda, yıl içinde 4 kontrol muayenesi yapılmıştır. Yapılan kontrollerde biyokimya sonuçlarının ortalaması alınarak yıllık GFR, idrar dansitesi, serum sodyum ve potasyum, ast, alt, bilirubin, total böbrek hacimleri hesaplanarak çalışmaya veri girişi yapılmıştır. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında hızlı progresyon olarak GFR değerinde ≥5 ml/dk/1.73 m2 yıl düşüş veya bir yıl içinde boya göre hesaplanmış toplam böbrek hacminde ≥ %5'ten fazla artış esas alınmıştır.

Böbrek hacimleri, yüksek riskli hastaların belirlenmesi amacıyla MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) kullanılarak hesaplanmıştır. Görüntüler koronal planda en geniş düzlemde ölçülen uzunluk, sagittal planda en geniş düzlemde ölçülen

uzunluk, aksiyal planda ölçülen derinlik ve genişlik gibi verilerle elipsoid denklem kullanılarak hacim hesaplamaları yapılmıştır.

Bu hesaplamalar, Mayo Klinik tarafından sağlanan çevrimiçi hesaplayıcı ile gerçekleştirilmiştir. Hesaplayıcıda hastaların yaş ve boy bilgileri de dikkate alınarak, Mayo Klinik Görüntüleme Sınıflamasına göre her hastanın hangi evrede olduğu belirlenmiştir. 1D ve 1E grubunda yer alan hastalar, yüksek riskli hastalar olarak kabul edilmiştir. Tedavi sonrası, böbrek hacimleri aynı yöntemle yeniden hesaplanarak TKV (Toplam Böbrek Hacmi) ve HTKV (Hedeflenen Toplam Böbrek Hacmi) değerleri hesaplanmıştır. Çalışmamızda yıllık %5 ve üzerinde TKV artışı "C", %5 altındaki TKV değişimleri "D" olarak tanımlanmıştır. "C" grubu hastalar hızlı hastalık progresyonu, "D" grubu hastalar yavaş hastalık progresyonu olarak değerlendirilmiştir.

Sistolik kan basıncı 140 mmHg veya diastolik kan basıncı 90 mmHg'nin üzerindeki değerler yüksek tansiyon olarak değerlendirilmiştir. Hastalarımıza primer olarak diyabet tanısı konulmamış olup OAD ve insülin kullananlar diyabet mellitus kabul edilmiştir. Hastaların GFR değerleri CKD-EPI formülü kullanılarak hesaplanmıştır. GFR'nin yılda 5 ve üzerinde azalması hızlı hastalık progresyonu olarak değerlendirilmiş olup bu grup hastalar "A" olarak tanımlanmıştır. Yıllık GFR değişimi 5 birimin altında olan hastalar ise yavaş hastalık progresyonu olarak değerlendirilmiştir ve bu grup hastalar "B" olarak tanımlanmıştır.

Hastaların serum kreatinin (mg/dl), plazma sodyum (mmol/L), ALT (U/L), AST (U/L), Bilirubin(mg/dl), idrar dansitesi, kilo(kg) ve beden kitle endeksi(kg/m2) düzeyleri ve eşlik eden hastalıkları değerlendirilmiştir. Hastalarda hastalık komplikasyonu olarak hepatik kist, mitral kapak prolapsusu (MKP), diyabet mellitus (DM), iskemik kalp hastalığı (İKH), abdominal herni (ABD hernisi) değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiksel sonuçlar yüzdelik, standart sapma ve medyan ortalaması ile verilmiştir.

Araştırmada elde edilen veriler Statistical Package for Social Science (SPSS) 21.0 programı ile analiz edildi. İstatistiksel kararlarda anlamlı farklılığın göstergesi olarak $p<0.05$ düzeyi kabul edildi. Kategorik verilerin sıklık ve dağılımları sayı ve

yüzde ile; sürekli değişkenler ise ortalama ±standart sapmayla ve ortanca, en küçük ve en büyük değerler şeklinde sunuldu. Kategorik verilerin bağımlı değişken ile ilişkisinin incelenmesi için Ki-kare testi kullanıldı. Ki-kare testinin uygulanmasında, katılımcı sayısı göz önünde bulundurularak (n=26) Fisher Kesin Ki-kare yöntemi kullanıldı.

Kolmogorov Smirnov testinde normal dağılım varsayımının sağlanmadığı tespit edildiğinden bağımsız gruplar için yürütülen iki değişkenli analizlerde Mann Whitney U testi ve bağımlı gruplar için yürütülen üç değişkenli analizlerde Friedman testi kullanıldı. Ayrıca, katılımcıların böbrek fonksiyon testlerinden elde edilen sonuçlar arasındaki korelasyon ilişkisi Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Korelasyon katsayılarının yorumlanmasında; r=0-0,24: zayıf korelasyon, r=0,25-0,49: orta düzeyde korelasyon, r=0,50-0,74: güçlü korelasyon ve r=074-1,0: çok güçlü korelasyon olarak değerlendirildi (56).

Başlangıç idrar dansitesinin ve idrar dansitesi değişiminin progresyonu öngörmedeki gücü Receiver operating characteristic (ROC) analizi ile incelendi. İnceleme için; yıllık olarak %5 ve üzeri TKV artışı veya GFR'de 5 birim ve üzeri düşme saptananlar hızlı progresyon ve %5 altı TKV artışı veya GFR'de 5 birim altı düşme saptananlar yavaş progresyon bulunan hastalar olarak gruplandırıldı.

4. BULGULAR

Hastaların %61,5'i erkek ve %38,5'i kadındı. Yaş ortalaması 42,85±7,61 yıl olarak saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

		Sayı	**Yüzde**	**Ortalama**	**±SS**
Cinsiyet	Erkek	16	61,5		
	Kadın	10	38,5		
Yaş				42,85	7,61

Hastaların mevcut ek hastalıkları incelendiğinde; %88,52'inde hepatik kist, %7,7'sinde abdominal herni ve %76,9'unda HT bulunduğu görüldü. Ayrıca, %3,8 kişide MVP ve %3,8 kişide İKH bulunuyordu. Çalışma grubunda KKH, KCFT yüksekliği veya DM bulunan hasta yoktu (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların mevcut ek hastalıklarına göre dağılımı

		Sayı	**Yüzde**
Hepatik kist	Yok	3	11,5
	Var	23	88,5
Abdominal herni	Yok	24	92,3
	Var	2	7,7
MVP	Yok	25	96,2
	Var	1	3,8
KKT	Yok	26	100,0
	Var	0	0,0
İKA	Yok	25	96,2
	Var	1	3,8
KCFT yüksekliği	Yok	26	100,0
	Var	0	0,0
DM	Yok	26	100,0
	Var	0	0,0
HT	Yok	6	23,1
	Var	20	76,9
Toplam		26	100

Hastaların tedavi başlangıcındaki ölçümleri incelenerek Tablo 3'te sunulmuştur. Hastalarda ortanca BKİ değeri 27,0 (21-45) iken başlangıç TVP/vücut ağırlığı 0,7 (0,5-1,0) ve başlangıç TVP/BKİ değeri 2,2 (1,3-2,80) olarak saptandı. Ayrıca, hastaların başlangıç sodyum değeri 140,0 (137,0-142,0) olarak belirlendi.

Tablo 3. Hastaların ölçümlerinin dağılım özellikleri

	Ortalama	**±SS**	**Ortanca**	**Minimum**	**Maksimum**
BKİ	28,92	5,55	27,0	21,0	45,0
TVP/Kilo	0,71	0,12	0,7	0,5	1,0
TVP/BKİ	2,12	0,39	2,2	1,3	2,80
Sodyum	139,58	1,21	140,0	137,0	142,0

Hastaların böbrek fonksiyon testlerinin değişimi incelenerek sonuçlar Tablo 5'te sunulmuştur. İstatistiksel analizde, hastaların birinci ve ikinci yıl idrar dansitesi değerlerinin başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak düştüğü görüldü ($p<0,001$). Bununla birlikte, birinci ve ikinci yıl idrar dansitesi değerleri arasında anlamlı fark bulunmadığı saptandı ($p>0,05$). Ayrıca, başlangıç ve birinci yıl TKV değerleri arasında anlamlı fark bulunmadığı görüldü ($p=0,497$). Benzer olarak, başlangıç ve birinci yıl GFR değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,133$).

Tablo 4. Hastaların kullanılan ilaç dozlarının ve böbrek fonksiyon testlerinin değişiminin karşılaştırılması

		Başvuru (a)	**Birinci yıl (b)**	**İkinci yıl (c)**	**p değeri***
İlaç dozu	*Ort.±SS*	60	61,73±8,83		0,317
	Ortanca (min-maks)	60	60 (45-75)		
İdrar dansitesi	*Ort.±SS*	1011,73±4,04	1004,35±1,79	1004,58±1,77	$\mathbf{p^{a-b}<0,001}$
	Ortanca (min-maks)	1011 (1007-1027)	1004 (1002-1008)	1004,5 (1002-1008)	$\mathbf{p^{a-c}<0,001}$ $p^{b-c}=1,000$
TKV	*Ort.±SS*	1350,23±738,35	1485,77±855,95	1599,62±923,89	$p^{a-b}=0,497$
	Ortanca (min-maks)	1151,5 (421-3089)	1135,5 (430-3765)	1198,5 (486-3975)	$\mathbf{p^{a-c}<0,001}$ $\mathbf{p^{b-c}=0,001}$
GFR	*Ort.±SS*	79,92±27,51	77,15±28,36	71,31±29,89	$p^{a-b}=0,133$
	Ortanca (min-maks)	81 (39-129)	75 (36-128)	68,5 (27-120)	$\mathbf{p^{a-c}<0,001}$ $\mathbf{p^{b-c}=0,007}$

*Friedman iki yönlü varyans analizi

Hastaların 0-1. yıl TKV değişimi %5,15 (-8,74-52,48) iken 1-2. yıl TKV değişimi ise %5,39 (-7,69-26,54) olarak saptandı. Takibin sürdüğü iki yılda toplam TKV değişiminin %10,41 (-7,69-77,28) olduğu görüldü. Ayrıca, Hastaların 0-1. yıl GFR değişimi -1 ml/dk/1,73m^2 (-16,00-8,00) iken 1-2. yıl GFR değişimi ise -5,50 ml/dk/1,73m^2 (-23,00-3,00) olarak saptandı. Takibin sürdüğü iki yılda toplam GFR değişiminin -7,00 ml/dk/1,73m^2 (-22,00-1,00) olduğu görüldü (Tablo 4).

Tablo 5. Hastalarda ölçüm zamanına göre böbrek fonksiyon testlerinin değişimi

	Ortalama	**±SS**	**Ortanca**	**Min.**	**Maks.**
0-1. Yıl TKV değişimi (%)	9,04	15,85	5,15	-8,74	52,48
1-2. Yıl TKV değişimi (%)	7,83	9,11	5,39	-7,69	26,54
Toplam TKV değişimi (%)	17,75	21,34	10,41	-7,69	77,28
0-1. Yıl GFR değişimi (ml/dk/1,73m^2)	-2,77	5,48	-1,00	-16,00	8,00
1-2. Yıl GFR değişimi (ml/dk/1,73m^2)	-5,85	6,27	-5,50	-23,00	3,00
Toplam GFR değişimi (ml/dk/1,73m^2)	-8,62	7,65	-7,00	-22,00	1,00

Hastalarda ilk yılda %5 ve üzeri TKV artışı ile ilişkili olası faktörler incelenerek sonuçlar Tablo 6'da sunuldu. İstatistiksel analizde, cinsiyet (p=0,536), HT varlığı (p=0,052), yaş (p=0,347), başlangıç idrar dansitesi (p=0,560) ve TVP/kilo (p=0,860), TVP/BKİ (p=0,820) ve sodyum (p=0,118) değerleri ile %5 ve üzeri TKV artışı arasında anlamlı ilişki bulunmadığı belirlendi.

Tablo 6. İlk yılda TKV değişimi ile ilişkili faktörlerin incelenmesi

		%5 altı TKV artışı				**%5 ve üzeri TKV artışı**				**p değeri**
		Sayı	**Yüzde**	**Ort.**	**±SS**	**Sayı**	**Yüzde**	**Ort.**	**±SS**	
Cinsiyet	Erkek	7	43,8			9	56,3			0,536[a]
	Kadın	5	50,0			5	50,0			
HT	Yok	5	83,3			1	16,7			0,052[a]
	Var	7	35,0			13	65,0			
Yaş				40,92	8,15			44,50	6,99	0,347[b]
Başlangıç idrar dansitesi				1012,33	4,92			1011,21	3,19	0,560[b]
İlk yıl TVP/vücut ağırlığı				0,71	0,12			0,71	0,13	0,860[b]
İlk yıl TVP/BKİ				2,10	0,34			2,13	0,44	0,820[b]
Ortalama sodyum				140,00	1,04			139,21	1,25	0,118[b]

[a]Fisher kesin Ki-kare testi, [b]Mann Whitney U testi

Hastalarda ikinci yılda %5 ve üzeri TKV artışı ile ilişkili olası faktörler incelenerek sonuçlar Tablo 7'de sunuldu. İstatistiksel analizde, cinsiyet (p=0,293), HT varlığı (p=0,580), yaş (p=0,816), başlangıç idrar dansitesi (p=0,241) ve TVP/kilo (p=0,623), TVP/BKİ (p=0,391) ve sodyum (p=0,776) değerleri ile %5 ve üzeri TKV artışı arasında anlamlı ilişki bulunmadığı belirlendi.

Tablo 7. İkinci yılda TKV değişimi ile ilişkili faktörlerin incelenmesi

		%5 altı TKV artışı				**%5 ve üzeri TKV artışı**				**p değeri**
		Sayı	**Yüzde**	**Ort.**	**±SS**	**Sayı**	**Yüzde**	**Ort.**	**±SS**	
Cinsiyet	Erkek	5	31,3			11	68,8			0,293[a]
	Kadın	5	50,0			5	50,0			
HT	Yok	2	33,3			4	66,7			0,580[a]
	Var	8	40,0			12	60,0			
Yaş				43,40	4,62			42,50	9,14	0,816[b]
Başlangıç idrar dansitesi				1012,20	3,29			1011,44	4,52	0,241[b]
İkinci yıl TVP/vücut ağırlığı				0,77	0,15			0,71	0,15	0,623[b]
İkinci yıl TVP/BKİ				2,25	0,35			2,15	0,47	0,391[b]
Ortalama sodyum				139,50	1,08			139,63	1,31	0,776[b]

[a]Fisher kesin Ki-kare testi, [b]Mann Whitney U testi

Hastalarda ilk yılda 5 birim ve üzeri GFR artışı ile ilişkili olası faktörler incelenerek sonuçlar Tablo 8'de sunuldu. İstatistiksel analizde, cinsiyet (p=0,438), HT varlığı (p=0,471), yaş (p=0,778), başlangıç idrar dansitesi (p=0,395) ve TVP/kilo (p=0,169), TVP/BKİ (p=0,866) ve sodyum (p=0,461) değerleri ile 5 birim ve üzeri GFR artışı arasında anlamlı ilişki bulunmadığı belirlendi.

Tablo 8. İlk yılda GFR değişimi ile ilişkili faktörlerin incelenmesi

		5 birim altı GFR düşüşü				**5 birim ve üzeri GFR düşüşü**				**p değeri**
		Sayı	**Yüzde**	**Ort.**	**±SS**	**Sayı**	**Yüzde**	**Ort.**	**±SS**	
Cinsiyet	Erkek	11	68,8			5	31,3			0,438[a]
	Kadın	8	80,0			2	20,0			
HT	Yok	5	83,3			1	16,7			0,471[a]
	Var	14	70,0			6	30,0			
Yaş				42,63	8,69			43,43	3,78	0,778[b]
Başlangıç idrar dansitesi				1012,32	4,50			1010,14	1,77	0,395[b]
İlk yıl TVP/vücut ağırlığı				0,77	0,16			0,65	0,09	0,169[b]
İlk yıl TVP BKİ				2,24	,47			2,06	,23	0,866[b]
Ortalama sodyum				139,68	1,25			139,29	1,11	0,461[b]

[a]Fisher kesin Ki-kare testi, [b]Mann Whitney U testi

Hastalarda ikinci yılda 5 birim ve üzeri GFR artışı ile ilişkili olası faktörler incelenerek sonuçlar Tablo 9'da sunuldu. İstatistiksel analizde, cinsiyet (p=0,464), HT varlığı (p=0,052), yaş (p=0,940), başlangıç idrar dansitesi (p=0,742) ve TVP/kilo (p=0,940), TVP/BKİ (p=0,940) ve sodyum (p=0,527) değerleri ile 5 birim ve üzeri GFR artışı arasında anlamlı ilişki bulunmadığı belirlendi.

Tablo 9. İkinci yılda GFR değişimi ile ilişkili faktörlerin incelenmesi

		5 birim altı GFR düşüşü				**5 birim ve üzeri GFR düşüşü**				**p değeri**
		Sayı	**Yüzde**	**Ort.**	**±SS**	**Sayı**	**Yüzde**	**Ort.**	**±SS**	
Cinsiyet	Erkek	8	50,0			8	50,0			0,464[a]
	Kadın	4	40,0			6	60,0			
HT	Yok	5	83,3			1	16,7			0,052[a]
	Var	7	35,0			13	65,0			
Yaş				42,00	9,14			43,57	6,30	0,940[b]
Başlangıç idrar dansitesi				1012,25	4,92			1011,29	3,22	0,742[b]
İkinci yıl TVP/vücut ağırlığı				0,75	0,12			0,72	0,18	0,940[b]
İkinci yıl TVP/BKİ				2,26	0,36			2,13	0,47	0,940[b]
Ortalama sodyum				139,75	1,29			139,43	1,16	0,527[b]

[a]Fisher kesin Ki-kare testi, [b]Mann Whitney U testi

Hastalarda ilk yılda hızlı progresyon ile ilişkili olası faktörler incelenerek sonuçlar Tablo 10'da sunuldu. İstatistiksel analizde, ilk yılda cinsiyet (p=0,609), HT varlığı (p=0,128), yaş (p=0,363), başlangıç idrar dansitesi (p=0,452) ve TVP/kilo (p=0,660), TVP/BKİ (p=0,979) ve sodyum (p=0,201) değerleri ile hızlı progresyon arasında anlamlı ilişki bulunmadığı belirlendi.

Tablo 10. İlk yılda hızlı progresyon ile ilişkili faktörlerin incelenmesi

		Yavaş progresyon				**Hızlı progresyon**				**p değeri**
		Sayı	**Yüzde**	**Ort.**	**±SS**	**Sayı**	**Yüzde**	**Ort.**	**±SS**	
Cinsiyet	Erkek	6	37,5			10	62,5			0,609[a]
	Kadın	4	40,0			6	60,0			
HT	Yok	4	66,7			2	33,3			0,128[a]
	Var	6	30,0			14	70,0			
Yaş				40,60	8,95			44,25	6,57	0,363[b]
Başlangıç idrar dansitesi				1012,7	5,31			1011,13	3,03	0,452[b]
İlk yıl TVP/vücut ağırlığı				0,74	0,12			0,70	0,12	0,660[b]
İlk yıl TVP/BKİ				2,12	0,33			2,11	0,43	0,979[b]
Ortalama sodyum				140,00	1,15			139,31	1,20	0,201[b]

[a]Fisher kesin Ki-kare testi, [b]Mann Whitney U testi

Hastalarda ikinci yılda hızlı progresyon ile ilişkili olası faktörler incelenerek sonuçlar Tablo 11'de sunuldu. İstatistiksel analizde, ikinci yılda cinsiyet (p=0,617), HT varlığı (p=0,562), yaş (p=0,705), başlangıç idrar dansitesi (p=1,000) ve TVP/kilo (p=0,940), TVP/BKİ (p=0,821) ve sodyum (p=1,000) değerleri ile hızlı progresyon arasında anlamlı ilişki bulunmadığı belirlendi.

Tablo 11. İkinci yılda hızlı progresyon ile ilişkili faktörlerin incelenmesi

		Yavaş progresyon				**Hızlı progresyon**				**p değeri**
		Sayı	**Yüzde**	**Ort.**	**±SS**	**Sayı**	**Yüzde**	**Ort.**	**±SS**	
Cinsiyet	Erkek	2	12,5			14	87,5			0,617[a]
	Kadın	1	10,0			9	90,0			
HT	Yok	1	16,7			5	83,3			0,562[a]
	Var	2	10,0			18	90,0			
Yaş				45,33	8,02			42,52	7,69	0,705[b]
Başlangıç idrar dansitesi				1010,67	0,58			1011,87	4,28	1,000[b]
İkinci yıl TVP/vücut ağırlığı				0,70	0,10			0,71	0,13	0,940[b]
İkinci yıl TVP/BKİ				2,17	0,35			2,11	0,40	0,821[b]
Ortalama sodyum				139,67	1,15			139,57	1,24	1,000[b]

[a]Fisher kesin Ki-kare testi, [b]Mann Whitney U testi

Hastaların böbrek fonksiyonu ölçümleri arasındaki korelasyon incelenerek sonuçlar Tablo 12'de sunuldu. Hastaların birinci yılda idrar dansitesi değişimi ile birinci yılda GFR değişimi arasında pozitif yönlü güçlü korelasyon saptandı (r=0,594, p=0,001). Bunula birlikte, birinci yılda idrar dansitesi değişimi ile ikinci yıl TKV değişimi arasında negatif yönlü güçlü korelasyon saptandı (r=-0,569, p=0,002). Ayrıca, başlangıç GFR ve birinci yıldaki GFR değişimi ile ikinci yılda idrar dansitesi değişimi arasında orta düzeyde pozitif yönlü ilişki bulunduğu belirlendi (sırasıyla; r=0,443, p=0,024 ve r=0,490, p=0,011). Ek olarak, başlangıç idrar dansitesi ile birinci yıl GFR değişimi arasında orta düzeyde pozitif yönlü ilişki bulunduğu belirlendi (r=0,457, p=0,019).

Tablo 12. Hastaların böbrek fonksiyonu ölçümleri arasındaki korelasyonun incelenmesi

		Başlangıç idrar dansitesi	**Birinci yılda idrar dansitesi değişimi**	**İkinci yılda idrar dansitesi değişimi**
Başlangıç TKV	r	-0,206	-0,093	-0,345
	p	0,312	0,653	0,084
Birinci yıl TKV değişimi	r	-0,007	-0,060	-0,331
	p	0,974	0,771	0,098
İkinci yıl TKV değişimi	r	-0,355	**-0,569****	-0,297
	p	0,075	**0,002**	0,141
Başlangıç GFR	r	0,268	0,130	**0,443***
	p	0,186	0,528	**0,024**
Birinci yıl GFR değişimi	r	**0,457***	**0,594****	**0,490***
	p	**0,019**	**0,001**	**0,011**
İkinci yıl GFR değişimi	r	-0,105	0,044	0,178
	p	0,610	0,832	0,384

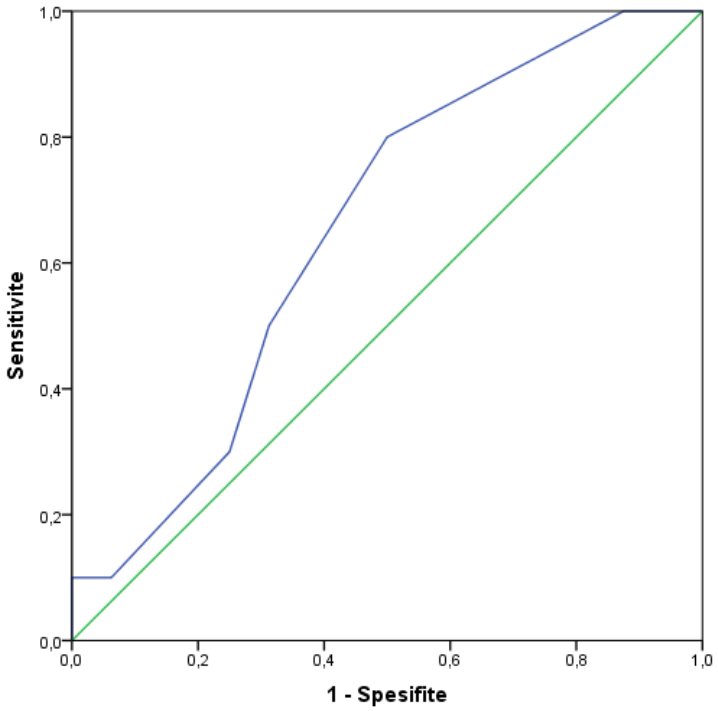
Hastalarda TKV ve GFR değişimi ile belirlenen progresyonun birinci yıl ve ikinci yıl idrar dansitesi değerleri ile ilişkisi incelenerek Tablo 13'te sunuldu. İstatistiksel analizde, birinci ve ikinci yıldaki idrar dansitesi değerleri ile progresyon arasında anlamlı ilişki bulunmadığı belirlendi (p>0,05).

Tablo 13. Hastalarda TKV ve GFR değişimi ile belirlenen progresyonun birinci yıl ve ikinci yıl idrar dansitesi değerleri ile ilişkisinin incelenmesi

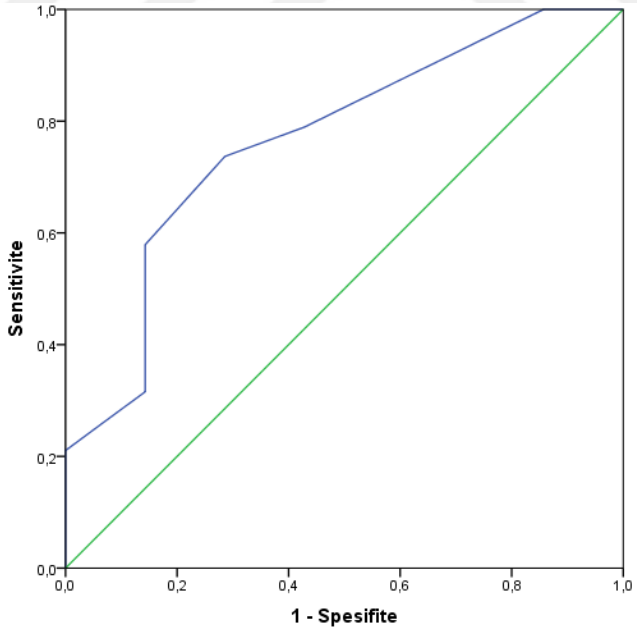
		Progresyon		**p değeri**
		Yavaş	**Hızlı**	
Birinci yıl idrar dansitesi	1002-1004	3 (18,8)	13 (81,3)	0,215
	1005-1008	0 (0)	10(100,0)	
İkinci yıl idrar dansitesi	1002-1004	3 (23,1)	10 (76,9)	0,110
	1005-1008	0 (0)	13 (100,0)	

[a]Fisher kesin Ki-kare testi
Hızlı progresyon: %5 ve üzeri TKV artışı veya 5 birim ve üzeri GFR düşüşü

Çalışma grubunda, idrar dansitesi değişiminin birinci ve ikinci yıldaki progresyonu öngörmedeki gücü ROC analizi ile incelendi. Yıllık %5 ve üzeri TKV artışı veya 5 birim ve üzeri GFR düşüşü hızlı progresyon olarak değerlendirildi. İstatistiksel analizde, birinci yılın sonunda ölçülen idrar dansitesi değişiminin hastalarda progresyonu öngörmedeki gücünün yetersiz olduğu belirlendi (AUC: 0,653, p=0,197) (Şekil 1). Bununla birlikte, ikinci yılın sonundaki idrar dansitesi değişiminin ikinci yıldaki progresyonu öngörmede yetersiz olduğu saptandı (AUC: 0,681, p=0,316) (Şekil 2).

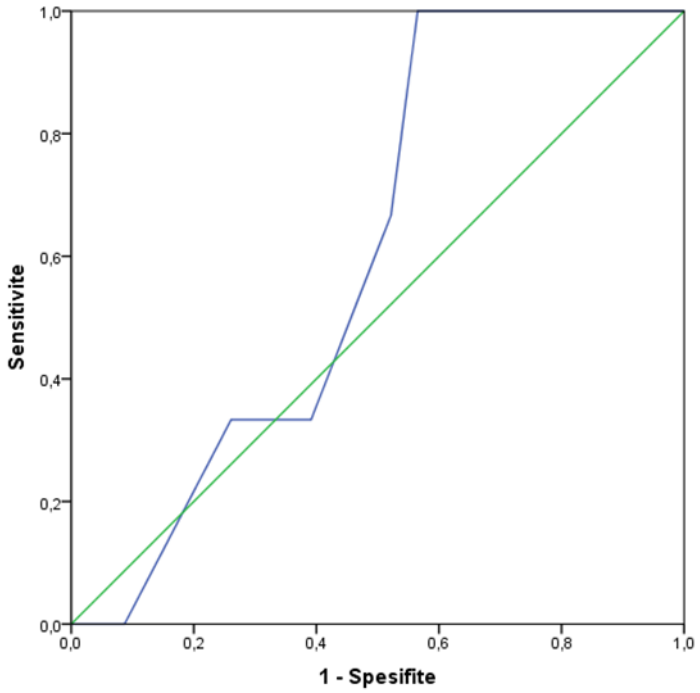


Şekil 1. İdrar dansitesi değişiminin birinci yıldaki progresyonu öngörmedeki gücünün incelenmesi



Şekil 2. İkinci yılın sonundaki idrar dansitesi değişiminin ikinci yıldaki progresyonu öngörmedeki gücünün incelenmesi

Birinci yılın sonundaki idrar dansitesi değişiminin ikinci yılın sonundaki progresyonu saptamada yetersiz olduğu saptandı (AUC: 0,609, p=0,547) (Şekil 3).



Şekil 3. Birinci yılın sonundaki idrar dansitesi değişiminin ikinci yıldaki progresyonu öngörmedeki gücünün incelenmesi

5. TARTIŞMA

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, çok sayıda bilateral böbrek kistinin eşlik ettiği genetik faktörlerin etkin rol oynadığı son dönem böbrek yetmezliğine giden progresif bir böbrek hastalığıdır (1). ODPKB hastalarında hastalığın takip ve progresyonunda farklı parametreler kullanılmıştır. Hastalık takibinde total böbrek hacmi, idrar osmolalitesi, eGFR ve MAYO sınıflandırılması en sık kullanılan parametrelerdir.

İdrar osmolalitesi idrar konsantrasyon yeteneğinin gösterilmesinde altın standarttır. Torres ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada aç karnına bakılan üriner osmolalitesinin doğru ölçülmesinin tam ANP baskılanmasını sağlamaktan geçtiği ifade edilmiştir. Tam baskılanma sağlanması için üriner osmolalitesinin <300 mOsm/kg hedeflenmesinin tedavide dozaj kararları için rehberlik sağladığını belirtmektedir. Aynı çalışmada hastalarda idrar osmolalitesinin <250 mOsm/kg altına düşürülmesinin hastalık progresyonuna ek bir faydasının olmadığı belirtilmiştir. Hastalarda tolvaptan tedavisine rehberlik etmesi amacıyla idrar osmolalite kullanılması önerilmiştir (48).

Souza ve arkadaşları tarafından yapılan 97 sağlıklı kişinin ve 319 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında idrar osmolalitesi ve idrar dansitesi arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın devamında kronik böbrek hastalığa bağlı konsantrasyon bozukluğu nedeniyle idrar dansitesine karşılık spesifik bir üriner osmolalite belirlenmesinin zorluğu ifade edilmiştir. Her üriner dansitesinin karşılığı olarak geniş bir üriner osmolalite ile ilişkilendirilmiştir. İdrar yoğunluğunun değerlendirilmesinde üriner osmolalite kullanılması önerilmiştir (52). Vidal ve arkadaşları tarafından yapılan düzeltme faktörlerinin kullanıldığı 205 kişinin dahil edildiği bir çalışmada, refraktometre ile ölçülen üriner dansite, ozmometre ile ölçülen üriner osmolaliteyi göstermede yeterli performans gösterdiği belirtilmiştir (53). Taranan literatürde idrar dansitesinin hastalık takip ve progresyondaki yeri ile ilgili örnek çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda bütün hastalara başlangıç dozu 60 mg tolvaptan başlanmıştır. Birinci yılda bütün hastalara tolere edebileceği uygun dozda tedavi revizyonu yapılmıştır. Çalışmamızda hastaların başlangıç idrar dansitesi ortanca değeri 1011,

birinci yıl sonunda 1004, ikinci yıl sonunda 1004,5 olarak sonuçlanmıştır. Birinci ve ikinci yıl idrar dansitesi değerinin başlangıç değerine göre anlamlı olarak düştüğü görülmüştür ($p<0,01$). İdrar dansitesi değişimlerine göre hastalar 1002-1004 ve 1005-1008 olarak iki grup halinde incelendiğinde hızlı ve yavaş progresyonu göstermesi açısından iki grup arasında anlamlı bir sonuca varılamamıştır. İstatistiksel olarak birinci yılın sonunda idrar dansitesi değişimi ile birinci yılın sonunda GFR değişimi arasında yavaş progresyonu gösterme açısından pozitif güçlü bir korelasyon saptanmıştır. İkinci yılda idrar dansitesi ile ikinci yıl GFR değişimi arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur ancak hızlı progresyonu öngöremediği saptanmıştır.

Çalışmamızda idrar dansitesinin birinci ve ikinci yıldaki progresyonu öngörmedeki gücü ROC analizi ile incelendiğinde istatistiksel olarak birinci ve ikinci yılın sonunda hastalardaki progresyonu öngörmedeki gücünün yetersiz olduğu saptanmıştır. Birinci yılın sonundaki idrar dansitesinin ikinci yıldaki progresyonu öngörmede yetersiz olduğu ve bu sebeple idrar dansitesinin renal progresyonu ve hızlı progresyonu göstermede iyi bir parametre olmadığı görülmüştür. Hastalık progresyonunun değerlendirilmesinde daha iyi bir parametreye ihtiyaç vardır.

ODPKB hastaları ile yapılan çalışmalarda hastalarının yaş ortalaması 40'ın üstünde olarak ifade edilmiştir (5). Çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalaması 42,85±7,61 olarak saptanmıştır ve sonuçları literatürü destekler niteliktedir. ODPKB hastalığı birçok böbrek dışı birçok tutulumu olup yapılan çalışmalarda en sık eşlik eden bulgusu hepatik kistlerdir (29). Çalışmamızda hastalarımızın 23 hastada hepatik kist eşlik ettiği görülmüştür. Buna ek olarak iki hastada abdominal herni ve bir hastada mitral kapak prolapsusu tespit edilmiştir. Taranan literatür çalışmaları ile benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Çalışmamıza katılan hastalarda tanı ve tedavi sürecinde diyabet tanısı konulmamıştır.

Yapılan çalışmalarda GFR düşüşü saptanmadan önce hipertansiyon bulgu verebilmektedir. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında %50-70 civarında hipertansiyon eşlik ettiği gösterilmiştir. Tolvaptanın V2 reseptörleri üzerindeki etkilerine ek olarak ENaC kanalı inhibisyonu ve V1a reseptörü üzerindeki etkileri nedeniyle yüksek dozlarda hipotansif etkisi görülebildiği çalışmalarda bildirilmiştir (20). Çalışmamızda 20 hasta da hipertansiyon eşlik ettiği saptanmış olup hastalarımız

ACE ve ARB grubu ilaçlarla tedavi edilmiştir. Tedavi sırasında tansiyon regülasyonu sağlanmış olup, hipotansiyon gözlenmemiştir.

TEMPO 3:4 ve REPRISE çalışmalarında tolvaptan tedavisine bağlı yan etkiler raporlanmış olup %10 hastanın tedaviyi bırakmak zorunda olduğu ifade edilmiştir. En sık yan etkisi akuaretik etkilere bağlı semptomlar olup doz artışı ile şikayetlerin arttığı ifade edilmiştir (41). Çalışmamızda iki yıl süreyle tedavi alan hastalarda sıvı kaybına bağlı semptomlar görülmüş olup, en sık yakınma sık idrara çıkma olarak değerlendirilmiştir. Sıvı kaybına bağlı tedaviyi bırakan hasta olmamıştır.

Tolvaptan tedavisinin en ciddi yan etkilerinden birisi de karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmadır. TEMPO 3:4 çalışmasında 957 hastanın 40 tanesinde AST, ALT ve BİLİRUBİN yüksekliğine bağlı medikal tedavi sonlandırıldığı bildirilmiştir (41,43). Çalışmamıza katılan hastaların üç ayda bir karaciğer fonksiyon testleri değerlendirilmiş olup takip süresince AST, ALT ve BİLİRUBİN yüksekliği saptanmamıştır. Tolvaptan tedavisinin başlangıç dozlarda olması olası daha düşük yan etki ve daha az hepatoselüler hasar ile ilişkilendirilebilir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2022 yılında yapılan Polikistik Böbrek Çalışması HALT A' da katılımcıların %62,7 sinin aşırı kilolu ve obez olduğu ifade edilmiştir. HALT çalışmasında ortalama beden kitle indeksi 27,1 kg/m2 olarak raporlanmıştır. Kilo ve obezite hastalığın ilerlemesini hızlandırarak metabolik işlev bozukluğunu arttırabileceği ifade edilmiştir (57). Nowalk ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir araştırmada da periferal yağ doku artışının hızlı böbrek büyümesi ile ilişkili olabileceğini, normal beden kitle indeksi olan hastalarda hızlı ilerlemenin sınıflandırmasını iyileştirebileceğini ve tolvaptan etkinliğinin periferal yağ doku artışı ile azalabileceğini ifade etmiştir (54). Çalışmamıza katılan hastaların ortanca beden kitle indeksi 27 olarak hesaplanmış olup hastalık progresyonu ile ilişkisi saptanmamıştır. Başlangıç tolvaptan tedavi dozunun kilo ve beden kitle indeksine oranını ise hızlı hastalık progresyonu gösteren ve göstermeyen gruplarda anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır.

TEMPO 3:4 çalışmasında tolvaptan tedavisi alan hastalarda GFR de yılda ortalama -2,6, plasebo grubunda -3,8 düşüşün eşlik ettiği belirtilmiştir (41). Çalışmamızda birinci yılda GFR değişimi ortalama -2,77, ikinci yılda ise -5,62 değişim saptanmıştır. TEMPO 3:4 çalışmasında 3 yıl süreyle takip edilen hastalarda ortalama htTKV hacmi 979 (±515) ml, total böbrek hacmindeki artış yılda yüzde 2,8, plasebo grubunda ise %5,5 olarak sonuçlanmıştır (41). Cantarelli ve arkadaşları tarafından tolvaptan tedavisinin etkinliğinin değerlendirmesiyle ilgili 22 hastanın 3 yıl boyunca takip edildiği tek merkezli çalışmada tolvaptan tedavisinden orta düzeyde faydanın görüldüğü fakat hızlı renal progresyonun önüne geçilemediği ifade edilmiştir (55). Çalışmamıza katılan hastaların başvuru esnasında yaşa göre düzeltilmiş böbrek hacmi ortancası 1157,5 ml olarak hesaplanmıştır. İlk bir yılda total böbrek hacmindeki değişimin %5,15, ikinci yılda ise %5,39 olarak saptanmıştır. Hastalarda 2 yıllık süreyle tolvaptan tedavisi ile TKV ve GFR deki hızlı progresyonun önüne geçilememiştir. İki yıllık hasta takibimizde 3 hastanın tedavisinde doz artışının yapılmıştır. Tolvaptan doz artışının GFR ve TKV üzerindeki etkilerinin gözlemlenmesi ve doza bağımlı bir sonuca varılabilmesi için daha fazla hastanın yüksek dozlarda tolvaptan tedavisini tolere etmesi gerekmekte olup çalışmamızın kısıtlılıkları arasında değerlendirilmiştir.

Çalışmanın tolvaptan almayan grup ile karşılaştırılmaması, yıllar arasındaki takipte beden kitle indeksinin değerlendirilmemesi, tolvaptan tedavisi alan hasta gruplarında ikinci yılda doz artışının yapılamaması çalışmanın sonuçlarını kısıtlayan ve etkileyen faktörler arasında değerlendirilebilir.

6. SONUÇLAR

2 yıllık süreyle takip edilen hastaların tolvaptan tedavisi ile birinci ve ikinci yılda idrar dansitesinde anlamlı bir düşüş elde edilmiştir fakat idrar dansite düşüşüyle hastalığın progresyon arasında ilişki saptanmamıştır.

eGFR ve TKV değişimlerinin hipertansiyon varlığı (p=0,052), yaş (p=0,940), TVP/kilo (p=0,940), TVP/BKİ (p=0,940) ve sodyum (p=0,527) değerleri ile arasında anlamlı ilişkisinin bulunmadığı belirlenmiştir.

İkinci yılda doz artışı yapılan hasta sayısının yetersiz olması tolvaptan tedavisinin TKV ve GFR üzerine etkilerinin değerlendirilmesinde kısıtlılığa sebep olmuş olup, tolvaptan doz artışının değerlendirilmesinde daha fazla çalışmaya ve veriye ihtiyaç duyulmaktadır.

İdrar dansitesinin klinik pratikte kullanımının hastaların takip ve progresyonunu öngörmede yetersiz olduğu ve tolvaptan tedavi rejiminde daha iyi bir parametre kullanılmasını önermekteyiz.

7. KAYNAKÇA

1. GABOW, Patricia A. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 1993, 329.5: 332-342.
2. PAUL, B. M.; VANDEN HEUVEL, G. B. Kidney: polycystic kidney disease. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*, 2014, 3.6: 465-487.
3. GHATA, J.; COWLEY Jr, B. D. Polycystic kidney disease. *Comprehensive Physiology*, 2011, 7.3: 945-975.
4. ROSSETTI, S. et al. Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2007, 18.7: 2143-2160.
5. IGLESIAS, C. G. et al. Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota: 1935–1980. *American Journal of Kidney Diseases*, 1983, 2.6: 630-639.
6. LEVY, M.; FEINGOLD, J. Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure. *Kidney International*, 2000, 58.3: 925-943.
7. AUNG, T. T. et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease prevalence among a racially diverse United States population, 2002 through 2018. *Kidney360*, 2021, 2.12: 2010-2015.
8. WATNICK, T.; GERMINO, G. G. Molecular basis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Seminars in Nephrology*, 1999, 19.4: 327-343.
9. GENG, L. et al. Identification and localization of polycystin, the PKD1 gene product. *The Journal of Clinical Investigation*, 1996, 98.12: 2674-2682.
10. PALSSON, R. et al. Characterization and cell distribution of polycystin, the product of autosomal dominant polycystic kidney disease gene 1. *Molecular Medicine*, 1996, 2: 702-711.
11. WILSON, P. D. et al. The PKD1 gene product, "polycystin-1," is a tyrosine-phosphorylated protein that colocalizes with alpha2beta1-integrin in focal clusters in adherent renal epithelia. *Laboratory Investigation*, 1999, 79.10: 1311-1323.
12. KIM, Do Yeon; PARK, Jong Hoon. Genetic mechanisms of ADPKD. *Cystogenesis*, 2016, 13-22.
13. CORNEC-LE GALL, E.; TORRES, V. E.; HARRIS, P. C. Genetic complexity of autosomal dominant polycystic kidney and liver diseases. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2018, 29.1: 13-23.
14. QIAN, F. et al. The molecular basis of focal cyst formation in human autosomal dominant polycystic kidney disease type I. *Cell*, 1996, 87.6: 979-987.

15. PEI, Y. et al. Somatic PKD2 mutations in individual kidney and liver cysts support a “two-hit” model of cystogenesis in type 2 autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1999, 10.7: 1524-1529.

16. HOGAN, M. C. et al. Characterization of PKD protein-positive exosome-like vesicles. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2009, 20.2: 278-288.

17. CHEBIB, F. T. et al. Vasopressin and disruption of calcium signalling in polycystic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 2015, 11.8: 451-464.

18. LEEUWEN, I. S. L. V. et al. Lowering of Pkd1 expression is sufficient to cause polycystic kidney disease. *Human Molecular Genetics*, 2004, 13.24: 3069-3077.

19. YAMAGUCHI, T. et al. cAMP stimulates the in vitro proliferation of renal cyst epithelial cells by activating the extracellular signal-regulated kinase pathway. *Kidney International*, 2000, 57.4: 1460-1471.

20. GABOW, P. A. et al. Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney International*, 1990, 38.6: 1177-1180.

21. CHAPMAN, A. B., et al. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 2010, 17(2): 153-163.

22. TORRES, V. E., et al. Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 1993, 22(4): 513-519.

23. LEVINE, E., & GRANTHAM, J. J. Calcified renal stones and cyst calcifications in autosomal dominant polycystic kidney disease: clinical and CT study in 84 patients. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 1992, 159(1): 77-81.

24. GABOW, P. A., et al. Clinical profiles of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 1992, 20(2): 140-143.

25. PECES, R., et al. Medical therapy with tranexamic acid in autosomal dominant polycystic kidney disease patients with severe haematuria. *Nefrología (English Edition)*, 2012, 32(2): 160-165.

26. CHAPMAN, A. B., et al. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1994, 5(6): 1349-1354.

27. HEYER, C. M., et al. Predicted mutation strength of nontruncating PKD1 mutations aids genotype-phenotype correlations in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2016, 27(9): 2872-2884.

28. CHEBIB, F. T., et al. Effect of genotype on the severity and volume progression of polycystic liver disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2016, 31(6): 952-960.

29. GRANTHAM, J. J. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 2008, 359(14): 1477-1485.

30. ECDER, T., & SCHRIER, R. W. Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 2009, 5(4): 221-228.

31. GRIFFIN, M. D., et al. Vascular expression of polycystin. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1997, 8(4): 616-626.

32. SHARIF-NAEINI, R., et al. Polycystin-1 and -2 dosage regulates pressure sensing. *Cell*, 2009, 139(3): 587-596.

33. REEDERS, S. T., et al. Prenatal diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease with a DNA probe. *The Lancet*, 1986, 328(8497): 6-8.

34. PEI, Y., et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2009, 20(1): 205-212.

35. BELIBI, Franck A.; EDELSTEIN, Charles L. Unified ultrasonographic diagnostic criteria for polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2009, 20.1: 6-8.

36. SANDERS, P. W. Vascular consequences of dietary salt intake. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*,2009, 297(2): F237-F243.

37. TORRES, V. E., et al. Potentially modifiable factors affecting the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2011, 6(3): 640-647.

38. KRAMERS, B. J., et al. Salt, but not protein intake, is associated with accelerated disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney International*, 2020, 98(4): 989-998.

39. RANGAN, G. K., et al. Prescribed water intake in autosomal dominant polycystic kidney disease. *NEJM Evidence*,2022, 1(1): EVIDoa2100021.

40. NOWAK, K. L., et al. Overweight and obesity are predictors of progression in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2018, 29(2): 571-578.

41. TORRES, V. E., et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 2012, 367(25): 2407-2418.

42. GATTO, V. H., et al. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nature Medicine*, 2003, 9(10): 1323-1326.

43. TORRES, V. E., et al. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4: 4 Trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2018, 33(3): 477-489.

44. TORRES, V. E., et al. Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 2017, 377(20): 1930-1942.

45. CHEBIB, F. T., et al. A practical guide for treatment of rapidly progressive ADPKD with tolvaptan. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2018, 29(10): 2458-2470.

46. IRAZABAL, M. V., et al. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2015, 26(1): 160-172.

47. CHAPMAN, A. 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*, 2003, 64(3): 1035-1045.

48. DEVUYST, O., et al. Urine osmolality, response to tolvaptan, and outcome in autosomal dominant polycystic kidney disease: results from the TEMPO 3: 4 trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2017, 28(5): 1592-1602.

49. BOERTIEN, W. E., et al. Relationship of copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin, with change in total kidney volume and GFR decline in autosomal dominant polycystic kidney disease: results from the CRISP cohort. *American Journal of Kidney Diseases*, 2013, 61(3): 420-429.

50. CAROLI, A., et al. Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*, 2013, 382(9903): 1485-1495.

51. SERRA, A. L., et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 2010, 363(9): 820-829.

52. SOUZA, A. C. P., et al. Is urinary density an adequate predictor of urinary osmolality?. *BMC Nephrology*, 2015, 16:1-6.

53. DE JESÚS VIDAL-MAYO, J., et al. Calculated versus measured urine osmolarity: accuracy of estimated urine density. *Revista de Investigación Clínica,* 2018, 70(6): 310-318.

54. NOWAK, K. L., et al. Visceral adiposity and progression of ADPKD: A cohort study of patients from the TEMPO 3: 4 Trial. *American Journal of Kidney Diseases*, 2024.

55. CANTARELLI, L., et al. Long-term effectiveness and safety of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Medicina Clínica,* 2024.

56. AKSAKOĞLU, Gazanfer. *Sağlıkta araştırma ve çözümleme*. Dokuz Eylül Üniversites, 2006.

57. CHAPMAN, Arlene B., et al. The HALT polycystic kidney disease trials: design and implementation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2010, 5.1: 102-109.