

T.C
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOKİMYA VE GENETİK/(TIP) ANABİLİM DALI



**OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞINDA
KALLİSTATİN, VEGF-A, TNF- α VE Nf- κ B İLE OKSİDATİF STRES
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Burçin KIRCA

Danışman

Dr.Öğr. Üyesi Serdar DOĞAN

Hatay-2021

T.C
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOKİMYA VE GENETİK/(TIP) ANABİLİM DALI

**OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞINDA
KALLİSTATİN, VEGF-A, TNF- α VE Nf- κ B İLE OKSİDATİF STRES
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Burçin KIRCA

Danışman

Dr.Öğr. Üyesi Serdar DOĞAN

Bu tez, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
20.YL.030 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

Hatay-2021

Kabul ve Onay

T.C

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER BİYOKİMYA VE GENETİK/(TIP) ANABİLİM DALI

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞINDA KALLİSTATİN, VEGF-A, TNF- α VE Nf- κ B İLE OKSİDATİF STRES ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Yüksek Lisans Tezi

Burçin KIRCA

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 15/06/ 2021 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oyçokluğu/oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Jüri başkanı: Dr.Öğr.Üyesi Serdar DOĞAN

Üye: Doç.Dr Oğuzhan ÖZCAN

Üye: Dr.Öğr.Üyesi Fatih DAVRAN

Bu tez, Enstitümüz Moleküler Biyokimya ve Genetik Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

Enstitü Müdürü

Prof.Dr. İbrahim Halil ÇERÇİ

TEŞEKKÜR

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki yüksek lisans eğitimim süresince tecrübe ve bilgi birikimiyle bana yol gösteren, manevi desteğini esirgemeyen değerli hocam, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Abdullah ARPACI'ya,

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteğiyle çalışmalarına yön veren, bilgisiyle, titizliğiyle örnek aldığım, aynı zamanda mesleki, akademik ve sosyal her konuda benim için gerçek bir yol gösterici olan birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Serdar DOĞAN'a,

Yüksek Lisans eğitimim boyunca her aşamasında bilgi birikimini ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Oğuzhan ÖZCAN'a,

Tez çalışmam boyunca her zaman her koşulda benden yardımını esirgemeyen, değerli arkadaşım Dr. Hazal Fatma ERDOĞAN ve Süreyya ERTÜRK'e

Yüksek lisans eğitimim boyunca, birlikte çalışmaktan keyif aldığım, destek ve güler yüzleri ile yanımda olan değerli Moleküler Biyokimya ve Genetik ailesine,

Tüm hayatım boyunca en büyük sevgi ve desteği vererek beni bugünlere getiren, her konuda yanımda duran, gerek maddi gerekse manevi varlıkları ile huzur bulduğum kıymetli anneme, babama ve kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı	3
2.2. ODPBH Epidemiyolojisi	3
2.3. ODPBH'nin Genetik Özellikleri.....	4
2.3.1. PKD1 Geni.....	4
2.3.2. PKD1 Gen Ürünü: Polikistin 1	5
2.3.3. PKD2 Geni.....	5
2.3.4. PKD2 Gen Ürünü: Polikistin 2	6
2.3.5. GANAB ve DNAJB11 Genleri.....	6
2.4. İki Vuruş (Two-Hit) Hipotezi	7
2.5. ODPBH Patogenezi	8
2.6. ODPBH ve Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi	12
2.7. Anjiyogenez	12
2.8. TNF- α	14
2.9. Nf- κ B	14
2.10. Kallistatin.....	16
2.11. ODPBH'da Tanı	18
2.12. Klinik Bulgular	19
2.12.1. Renal Bulgular	20
2.12.1.1. Ağrı	20
2.12.1.2. Hematüri	20
2.12.1.3. Hipertansiyon.....	20

2.12.1.4. Nefrolitiazis	21
2.12.1.5. Üriner Sistem Enfeksiyonları.....	21
2.12.2. Ekstrarenal Bulgular	21
2.12.2.1. Polikistik Karaciğer Hastalığı.....	22
2.12.2.2. İntrakranial Anevrizmalar.....	22
2.12.2.3. Kardiyavasküler Sistem Tutulumu	22
2.13. ODPBH’da Tedavi.....	23
2.14. ODPBH ve Oksidatif Stres	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM	25
3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması ve Etik Onay	25
3.1.1. Dışlama Kriterleri	25
3.2. Numunelerin Toplanması ve Hazırlanması	26
3.3. Kullanılan Cihazlar	26
3.4. Numunelerin Çalışılması	26
3.4.1. Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Ölçülmesi	26
3.4.2. Serum Total Antioksidan Status Ölçümü	27
3.4.3. Serum Total Oksidan Status Ölçümü.....	27
3.4.4. Oksidatif Stres İndeksinin Hesaplanması	28
3.5. ELISA Yöntemi İle Ölçülen Parametreler.....	28
3.5.1. Serum VEGF-A	28
3.5.2. Serum TNF- α	28
3.5.3. Serum Kallistatin.....	29
3.5.4. Serum Nf- κ B	29
3.6. Serum Nf- κ B Düzeylerinin Western Blot Yöntemi ile Çalışılması.....	29
3.6.1. SDS-PAGE İçin Jel Hazırlanması, Örneklerin Yüklenmesi Ve Yürütülmesi	29
3.6.2. Poliyviniliden Diflorür Membran Transfer.....	30
3.6.3. İmmünoiblotlama.....	31
3.6.4. Primer Antikor Solüsyonu Hazırlama.....	31
3.6.5. Sekonder Antikor Solüsyonu Hazırlama	31
3.6.6. Görüntüleme ve Analiz	32
3.7. VERİLERİN İSTATİKSEL ANALİZİ	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. Çalışma Gruplarına ait demografik Özellikler.....	33
4.2. Çalışma Gruplarına Ait Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması.....	34

4.3. Çalışma Gruplarına Ait TBH Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	36
4.4. Çalışma Gruplarına Ait VEGF-A, Nf-κB, Kallistatin ve TNF-α Verilerine İlişkin Karşılaştırma.....	37
4.5. Çalışma Gruplarına Ait TBH, VEGF-A, Nf-κB, Kallistatin ve TNF-α ile Rutin Biyokimyasal Parametler Arasındaki Korelasyonlar.....	40
4.6. Çalışma Gruplarına Ait TBH, VEGF-A, Nf-κB, Kallistatin ve TNF-α Arasındaki Korelasyonlar.....	42
4.7. Çalışma Gruplarına ait TAS, TOS ve OSİ Verileri Arasındaki İlişki.....	43
4.8. Serum Nf-κB Düzeylerinin Western Blot Yöntemi İle Analizi.....	45
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ.....	55
7. KAYNAKLAR	57
EKLER.....	62
EK-1.....	62
EK-2.....	63
EK-3.....	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 PKD1 geninin yapısı ve transkripti	5
Şekil 2.2 PKD2 gen yapısı ve transkripti.....	6
Şekil 2.3 ODPBH oluşumunda iki vuruş (two-hit) hipotezi	7
Şekil 2.4 PC1 ve PC2'nin hücre zarında yerleşimi.....	9
Şekil 2.5 ODPBH patogenezinde rol alan başlıca hücre içi mekanizmalar.....	10
Şekil 2.6 ODPBH'de inflamasyon ve fibrozisin şematik olarak özeti	15
Şekil 2.7 Kallistatinin angiyojenezde çift taraflı rolü	17
Şekil 4.8 Serum VEGF-A düzeyinin kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması ..	38
Şekil 4.9 Serum Nf- κ B düzeylerinin kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması...	38
Şekil 4.10 Serum Kallistatin düzeylerinin kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması	39
Şekil 4.11 Serum TNF- α düzeylerinin kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması	39
Şekil 4.12 Nf- κ B ve β -Actin protein düzeylerinin Western Blot görüntüsü	45
Şekil 4.13 Nf- κ B ve β -Actin protein düzeylerinin analizi.....	46

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 ODPBH'nın Radyolojik Tanı Kriterleri	19
Çizelge 3.2 GFR hesaplamasında kullanılan CKD-EPI formülü	27
Çizelge 3.3 SDS-PAGE jel hazırlamak için kullanılan kimyasallar.....	30
Çizelge 4.4 Kontrol ve hasta gruplarının demografik özellikleri	33
Çizelge 4.5 Kontrol ve hasta gruplarında biyokimyasal parametrelerin düzeyleri.....	35
Çizelge 4.6 ODPBH (evre 1-2) ve ODPBH (evre 3-4) hasta gruplarında TBH düzeylerinin karşılaştırılması	36
Çizelge 4.7 Kontrol ve Hasta gruplarında VEGF-A, Nf- κ B, Kallistatin ve TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması	37
Çizelge 4.8 TBH, VEGF-A, Nf- κ B, Kallistatin ve TNF- α ile Klinik Parametreler Arasındaki Korelasyonlar	41
Çizelge 4.9 TBH, VEGF-A, Nf- κ B, Kallistatin ve TNF- α arasındaki korelasyonlar.....	42
Çizelge 4.10 Hasta ve kontrol grupları arasında TAS, TOS ve OSI parametrelerinin karşılaştırılması	43
Çizelge 4.11 TBH, VEGF-A, Nf- κ B, Kallistatin ve TNF- α ile TAS, TOS ve OSI arasındaki korelasyon.....	44

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABTS	2,2'-azinobis (3-etil-bezotiazolin 6 sulfonat)
AC6	Adenilat siklaz 6
ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ALB	Albümin
ALT	Alanin aminotransferaz
AP-1	Aktivatör protein 1
APS	Amonyum persülfat
AQP-2	Aquaporin-2
ARB	Anjiotensin reseptör engelleyiciler
AT-I	Anjiotensin I
AT-II	Anjiotensin II
BT	Bilgisayarlı tomografi
bTHB	Boya göre hesaplanmış total böbrek hacmi
BUN	Kan üre azotu
Ca	Kalsiyum
cAMP	Siklik adenosin monofosfat
CFTR	Kistik fibroz transmembran reseptörü
cGMP	Siklik guanosin monofosfat
CRISP	Polikistik böbrek hastalığı radyolojik görüntüleme çalışmaları konsorsiyumu
CKD-EPI	Kronik böbrek hastalığı epidemiyolojisi işbirliği
DNAJB11	DNAJ 1s1 şok protein aile (Hsp40) üyesi B11
EDTA	Etilen diamin tetra asetik asit
EGF	Epidermal büyüme faktörü
ELISA	Enzim bağlı immünosorbent yöntem

EPC	Endotel progenitör hücre
Erb B1	GFR ailesinde yer alan reseptör tirozin kinaz 1
Erb B2	GFR ailesinde yer alan reseptör tirozin kinaz 2
ERK	Ekstrasellüler sinyalle düzenlenen kinaz
FIB	Fibrilasyon yolağı
GANAB	Glukozidaz II alfa alt birimi
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
GPRCs	G protein bağlantılı reseptör hücreler
Hb	Hemoglobin
HMGB1	Yüksek hareketlilik grubu kutu proteini 1
HT	Hipertansiyon
IL-10	İnterlökin-10
IL-13	İnterlökin-13
IL-1 α	İnterlökin-1 α
IL-2	İnterlökin-2
IL-4	İnterlökin-4
JAK-STAT	Janus ailesi kinazlar - sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü
JNK	c-Jun N terminal kinaz
MAPK	Mitojen aktive edici protein kinaz
MCP-1	Monosit kemoatraktan protein-1
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
mTNF- α	Transmembran tümör nekroz faktörü-alfa
mTOR	Rapamisin'in memeli hedefi
NEMO	Nükleer faktör kappa B temel modulator
Nf- κ B	Nükleer faktör kappa B
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
ODPBH	Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı

OSİ	Oksidatif stres indeksi
PC1	Polikistin 1
PC2	Polikistin 2
pH	Hidrojenin gücü
PKA	Protein kinaz A
PKD-1	Polikistik böbrek hastalığı – 1
PKD-2	Polikistik böbrek hastalığı – 2
PLT	Platelet
RAS	Renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi
RRT	Renal replasman tedavisi
SBDY	Son dönem böbrek yetmezliği
STAT-3	Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü-3
sTNF- α	Çözünür tümör nekroz faktörü-alfa
TACE	Tümör nekroz faktör- α dönüştürücü enzim
TAS	Total antioksidan status
TBH	Toplam böbrek hacmi
TBS-T	Tris-Buffered Saline With Tween 20 (TBS-T) Tampon
TEMPO	Tolvaptan otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı sonuçlarının tedavisinde güvenlik ve etkinlik
TGF- β	Tümör dönüştürücü büyüme faktörü beta
Th1	T yardımcı hücresi 1
Th2	T yardımcı hücresi 2
TNFR-1	Tümör nekrozis faktör reseptör 1
TNFR-2	Tümör nekrozis faktör reseptör 2
TNF- α	Tümör nekroz faktör- α
TOS	Total oksidan status
USG	Ultrasonografi
V2R	Vazopressin reseptör 2
VEGF-A	Vasküler endotelial büyüme faktör-A

VEGF-R1	Vasküler endotelyal büyüme faktör reseptör 1
VEGF-R2	Vasküler endotelyal büyüme faktör reseptör 2
VKİ	Vücut kitle indeksi
WSC	Hücre duvarı bütünlüğü ve stres cevap komponenti



ÖZET

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığında Kallistatin, VEGF-A, TNF- α ve Nf- κ B İle Oksidatif Stres Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) böbrek parankimini etkileyen çoklu kistik lezyonlarla ve proteinlerdeki mutasyonlarla karakterize bir hastalıktır. ODPBH patogenezinde kist oluşumu nefronun herhangi bir yerinden gelişebilir ve başlangıçta tübül ile bağlantılıyken zamanla otonomi kazanır.

Bu çalışmada amacımız ODPBH hastalarında kallistatin, TNF- α , VEGF-A, Nf- κ B ve oksidatif stres arasındaki ilişkisinin incelenmesi ve hastalık patogenezindeki rolünün araştırılmasıdır.

Çalışmaya glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değerlerine göre 25 erken evre ODPBH (evre 1-2) ve 18 ileri evre ODPBH (evre 3-4) hasta ile 26 sağlıklı birey kontrol grubu olarak dahil edildi. Hastalarda manyetik rezonans görüntüleme yöntemi ile toplam böbrek hacmi ölçüldü. Rutin biyokimyasal parametreler, idrar mikroalbumin ve kreatinin düzeyleri spektrofotometrik yöntemle Total Antioksidan Status (TAS), Total Oksidan Status (TOS) düzeyleri ise kolorimetrik yöntemle otoanalizörde ölçüldü. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) TOS/TAS*100 şeklinde hesaplandı. Serum Kallistatin, VEGF-A, TNF- α ile Nf- κ B protein düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı. Ayrıca serum Nf- κ B protein düzeyleri Western Blot yöntemi ile de çalışıldı.

Serum Kallistatin, VEGF-A ve TNF- α düzeyleri ile hesaplanmış OSİ değerleri ODPBH (evre 1-2) ve ODPBH (evre 3-4) hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Kallistatin değerleri, TAS, GFR, idrar kreatinin ile negatif korelasyon; serum kreatinin, idrar albumin, spot idrarda protein/kreatinin değeri, Nf- κ B, TNF- α ve VEGF-A ile pozitif korelasyon göstermiştir. Benzer şekilde Nf- κ B ve TNF- α arasında pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca serum Nf- κ B protein düzeyleri Western Blot yöntemi ile tayin edildi. Hem enzim bağlı immünosorbent yöntem (ELISA) hem de Western Blot sonuçlarına göre serum Nf- κ B düzeyleri ODPBH (evre 1-2) ve ODPBH (evre 3-4) gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu.

Bu çalışma ODPBH olan kişilerde serum kallistatin düzeylerini gösteren ilk çalışmadır. Tüm bu bulgular dikkate alındığında kallistatinin ODPBH patogenezinde anjiyogenezis, apoptozis ve inflamasyon süreçlerinde rol oynadığı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, kallistatin, VEGF-A, Nf- κ B, oksidatif stres, anjiyogenez

ABSTRACT

Investigation of the Relationship Between Kallistatin, VEGF-A, TNF- α and Nf- κ B with Oxidative Stress in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is a disease characterized by multiple cystic lesions affecting the kidney parenchyma and mutations in proteins. In ADPKD pathogenesis, cyst formation can develop from any part of the nephron and while initially connected with the tubule, it gains autonomy over time.

Our aim in this study is to examine the relationship between kallistatin, TNF- α , VEGF-A, Nf- κ B and oxidative stress in ADPKD patients and to investigate their role in disease pathogenesis.

According to the glomerular filtration rate (GFR) values, 25 early-stage ADPKD (stage 1-2) and 18 advanced stage ADPKD (stage 3-4) patients and 26 healthy individuals as a control group were included in the study. Total renal volume was measured by magnetic resonance imaging method. Routine biochemical parameters, urine microalbumin and creatinine levels were measured by spectrophotometric method, Total Antioxidant Status (TAS) and Total Oxidant Status (TOS) levels were measured by colorimetric method in autoanalyzer. Oxidative Stress Index (OSI) was calculated as $TOS / TAS * 100$. Serum Kallistatin, VEGF-A, TNF- α and Nf- κ B protein levels were measured by ELISA method. Serum Nf- κ B protein levels were also studied by Western Blot method.

OSI values calculated with serum Kallistatin, VEGF-A and TNF- α levels were found to be significantly higher in ADPKD (stage 1-2) and ADPKD (stage 3-4) patient groups compared to the control group. Kallistatin values, were negatively correlated; with TAS, GFR, urinary creatinine, serum creatinine, urine albumin, protein / creatinine value in spot urine, Nf- κ B, TNF- α and VEGF-A were positively correlated. Similarly, a positive correlation was found between Nf- κ B and TNF- α . In addition, serum Nf- κ B protein levels were determined by western blot method. According to both ELISA and Western Blot results, serum Nf- κ B levels were found to be significantly higher in ADPKD (stage 1-2) and ADPKD (stage 3-4) groups compared to the control group.

This is the first study to show serum kallistatin levels in people with ADPKD. Considering all these findings, it can be said that kallistatin plays a role in angiogenesis, apoptosis and inflammation processes in ADPKD pathogenesis.

Keywords: Autosomal dominant polycystic kidney disease, kallistatin, VEGF-A, Nf- κ B, oxidative stress, angiogenesis

1. GİRİŞ

Böbreğin kistik hastalıkları farklı etyoloji ve patogeneze sahip çok sayıda değişik hastalıkları kapsar ve bu hastalıkları çeşitli şekillerde sınıflandırmak mümkündür (Tuğlular 2005). Son on beş yıldır bu hastalık grubu ile ilgili önemli gelişmeler kaydedilse de sınıflandırma açısından fikir birliğine varılamamıştır. Ancak klinik açıdan sınıflandırmanın kalıtsal veya edinsel olabilen şekilde yapılması önerilmektedir. Böbreğin kalıtsal kistik hastalıkları içerisinde en yaygın tipi sistemik bir hastalık olan otozomal dominant polikistik böbrek hastalığıdır (ODPBH) (Chebib ve Torres 2016).

ODPBH, 1000 ile 2500 erişkinde 1 görülen ve her iki böbrekte de kistlerin yaygın olarak görüldüğü kronik progresif bir hastalıktır (Cornec-Le Gall ve ark. 2019). ODPBH çoğunlukla asemptomatik olup semptomatik olgularda ise en sık karşılaşılan ekstrarenal bulgular; birden fazla böbrek kisti oluşumu, kist içi kanamaya ve enfeksiyona bağlı karın ağrısı, böbrek fonksiyon bozukluğu, böbrek taşı oluşumu ve hipertansiyondur (Perumareddi ve Trelka 2020). ODPBH ayrıca birçok hastada böbrek dışında pek çok sistemi de etkilemekte olup karaciğer, dalak, pankreas gibi organlarda kist oluşumuna neden olabilir. Kist oluşması ve büyümesinden kaynaklanan kist enfeksiyonları, kronik ağrı, hematüri, nefrolitiazis ve hipertansiyon gibi komplikasyonlara bağlı olarak bireylerin yaşam kalitesi çeşitli derecelerde etkilenebilmektedir (Chapman ve ark. 2015).

ODPBH tüm dünyada yaygın görülmesi, ekstrarenal bulgulara sahip olması ve nadiren de olsa son dönem böbrek yetmezliğine yol açması nedeniyle günümüzde sıklıkla karşılaştığımız önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. ODPBH son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) olgularının yaklaşık %8-10'unu kapsamaktadır. SDBY, nadiren 40 yaşın altında, 50 yaşına kadar hastaların %25'inde, 60 yaşına kadar ise hastaların %50'sinde görülmektedir. ODPBH hastalar için önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (Ergin 2005).

Tüm dünyada ODPBH 12.5 milyondan fazla kişiyi etkilemekte ve genellikle 60'lı yaşlarda %50 sıklıkla SDBY'ye girerek renal replasman tedavisine ihtiyaç duymaktadır. Amerika'da SDBY nedeni ile diyaliz tedavisi gören hastaların %5-8'i, Avrupa'da ise %8-10'nundan ODPBH'nın sorumlu olduğu bilinmektedir. Ülkemizde Türk Nefroloji

Derneğinin 2019 yılında yaptığı raporlamaya göre son dönem böbrek hastalığında renal replasman tedavisine (RRT) ihtiyaç duyan hastaların nokta prevelansı milyon nüfus başına 1007.6 iken insidansı 150.5 olarak saptanmıştır (Derneği 2019).

ODPBH'nın patofizyolojisinde rol alan genetik mekanizma ve kist oluşum yolları hakkında önemli çalışmalar ortaya konulmasına rağmen halen özgül tedavisi bulunamamıştır. Son yıllarda renal ve ekstrarenal komplikasyonların önlenmesi, morbitide ve mortalitenin azaltılması için güncel tedavi yaklaşımları denenmektedir. Ancak ODPBH'nın halen kesin tedavisi bulunamamıştır (Altıparmak 2007).

Bu çalışmada amacımız ODPBH olan bireylerde Kallistatin, VEGF-A, TNF- α ve Nf- κ B ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin araştırılması ve hastalık patogenezindeki rolünün araştırılmasıdır. Ayrıca Nf- κ B protein düzeylerinin western blot yöntemi ile tayin edilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı

ODPBH, bilateral böbrekte kistlerin gelişmesi ve büyümesi ile karakterize en yaygın monejenik böbrek hastalığıdır (Cornec-Le Gall ve ark. 2019). Bu hastalık, ilk zamanlarda “erişkin” tip böbrek hastalığı olarak adlandırılmıştır ancak çocukluk yaşlarda, hatta bebeklik çağı ve intrauterin dönemde bile görülebileceği saptandıktan sonra eski isim terk edilmiştir. ODPBH tüm dünyada en yaygın kalıtsal böbrek hastalığı olması dışında kalıtsal hastalıklar içinde en sık karşılaşılan genetik hastalıklardan birisidir (Fick-Brosnahan GM 2001).

Genellikle kist çocuklukta veya intrauterin dönemde tespit edilebilir ancak klinik bulgular yaşamın 3. ve 4. dekatlarında ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık %50’sinde tipik olarak yaşamın 5. veya 6. dekatlarında SDBY gelişmektedir (Zhang ve ark. 2019). Genç hastalarda böbrek yetmezliğinin ne zaman gelişeceğini tahmin etmek zordur ancak risk faktörleri daha hızlı tespit edilebilmektedir. Bu risk faktörleri; hipertansiyon (HT), glomerüler filtrasyon hızında (GFR) düşüş, intrakranial anevrizmalar, nefrolitiazis, abdominal ağrı, kist enfeksiyonu ve ayrıca anemi, sekonder hiperparatiroidizm, metabolik kemik hastalığı, yetersiz beslenme, artmış kardiyovasküler risk gibi azalan glomerüler filtrasyon hızının olağan komplikasyonları ortaya çıkabilir (Cornec-Le Gall ve ark. 2019).

2.2. ODPBH Epidemiyolojisi

Polikistik böbrek hastalığı ilk olarak 1841 yılında Pierre Rayer tarafından tanımlandıktan sonra 1888 yılında Felix Jecars tarafından “polikistik böbrek hastalığı” resmi olarak kayıtlara geçirilmiştir (Gates B. Colbert 2020). Daha sonra bu hastalık, Dalgaard tarafından 1957 yılında otozomal dominant geçişli genetik bir hastalık olarak tanımlanmıştır (Kimberling ve ark. 1991).

Nüfus temelli epidemiyolojik çalışmalar ODPBH'nin dünya çapında 400 ila 1000 canlı doğumdan 1'ini veya 12,5 milyon insanı etkilediğini tahmin etmektedir (Hu ve ark. 2019). ODPBH'na tüm etnik kökenlerde rastlanılmakta olup kadın ve erkekte görülme sıklığı açısından belirgin bir fark bulunmamaktadır. SDBY'ne ilerleme oranı erkeklerde

daha yüksek olup, kadınlara göre daha ağır seyretmektedir (Chebib ve Torres 2016). ODPBH, Amerika Birleşik Devletleri'nde SDBY olgularının %5-10'unu, Avrupa ve Avustralya'da %8-10'nu, Japonya'da ise %5'ini oluşturur (Lanktree ve Chapman 2017). Ülkemizde ise Türk Nefroloji Derneğinin (TND) 2019 yılında yayınladığı rapora göre SDBH nokta prevalansı milyon nüfus başına 1007.6 olarak belirlenmiştir. Bu hastalık diyabetes mellitus, hipertansiyon ve glomerülonefritten sonra dördüncü sırada gelmektedir (Suleymanlar 2019).

Amerika Birleşik Devletlerin'de her yıl yaklaşık 2100 ODPBH'na sahip hasta SDBY ilerleyerek renal replasman tedavisine (RRT) ihtiyaç duymaktadır. Türkiye'de ise TND 2019 yılı içinde yayınladığı rapora göre ilk RRT başlayan hastaların (çocuk hastalar dahil) insidansı milyon nüfus başına 151 olarak hesaplanmıştır.

2.3. ODPBH'nın Genetik Özellikleri

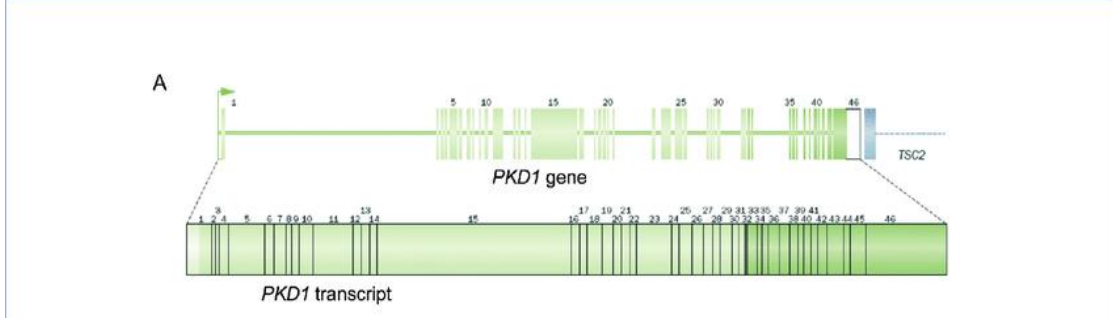
ODPBH polikistin-1 (PC1) proteinini kodlayan PKD1 (polikistik böbrek hastalığı-1) geni ve polikistin-2 (PC2) proteinini kodlayan PKD2 (polikistik böbrek hastalığı-2) geni tarafından meydana gelen mutasyonlar sonucu oluşmaktadır (Kim ve Park 2016). Bu genlerin dışında ek olarak ODPBH kliniğinden kesin olmamakla birlikte sorumlu 2 gen daha tanımlanmıştır. Bunlar; 2016 yılında izole edilen ~ % 0,3 oranında ilişkili olabileceği düşünülen GANAB ve 2018 yılında izole edilen ~ % 0,1 oranında ilişkili olabileceği düşünülen DNAJB11 genleridir (Besse ve ark. 2017).

2.3.1. PKD1 Geni

ODPBH olgularının yaklaşık % 85'i PKD1 mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. İlk defa 1985 yılında Reeders ve arkadaşları gen-linkage analizi ile ODPBH'lı kalabalık bir ailede kromozom 16'da (16p13.3) α hemoglobin genine komşu, 750 kb uzunluğa sahip bir bölgede PKD1 geninin lokalize olduğunu göstermişlerdir (Corradi ve ark. 2017).

Rosetti ve arkadaşları PKD1 mutasyonuna sahip olan 80 aileyi genotipik-fenotipik özelliklerine göre analiz etmiştir. PKD1 mutasyonlu ailelerin yaklaşık üçte ikisini etkileyen PKD1 trunkat mutasyonlarının (çerçeve, nonsense, splice mutasyonları ve büyük boyutta

yeniden düzenlenme), trunkat olmayan mutasyonlara (in frame ve missense mutasyon) göre daha erken SDBY başlangıç yaşı ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır (sırasıyla, 55.6 ve 67.9, $p < 0.001$). Bununla birlikte, PKD1'in 5 bölgesinde mutasyonu olanlarda ortalama yaşı daha düşük ve hastalığın daha şiddetli seyir gösterdiği öne sürülmüştür (Rossetti ve ark. 2002).



Şekil 2.1 PKD1 geninin yapısı ve transkripti (111)

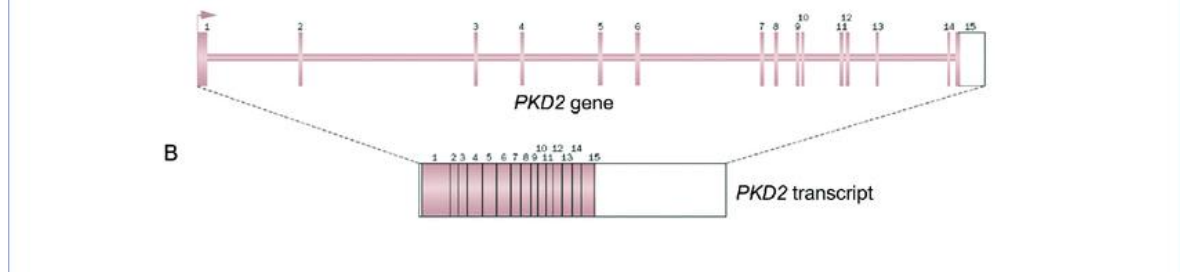
2.3.2. PKD1 Gen Ürünü: Polikistin 1

PKD1 gen ürünü olan 14 kb uzunluğundaki polikistin-1, 4303 aminoasit sayısına sahip polipeptid yapıda kompleks bir proteindir. PC1, lipid, karbonhidrat ve birçok proteini bağlama yeteneği olan membran reseptörüdür (Kim ve Park 2016). PC1 hücre dışından aldığı sinyallerle hücre proliferasyon, diferansiyasyon, migrasyon ve apoptozis koordinasyonunda rol oynamaktadır. PC1, kist oluşum bölgeleri olan böbrek tübül epiteli, plazma membranı ve pankreatik kanallarda yerleşimli bir proteindir (Berbari ve ark. 2009).

2.3.3. PKD2 Geni

1993 yılında ODPBH'lı iki ailede PKD1 geninin lokalize olduğu kromozom 16'yla bağlantı kurulamaması ikinci bir genin var olma olasılığını akıllara getirmiş ve Kimberling ile arkadaşlarının çalışmaları sonucu 4. kromozoma lokalize 4q22 bölgesinde, 15 ekzondan oluşan PKD2 geninin varlığı saptanmıştır (Kimberling ve ark. 1993). Plazma membran proteini olan PKD2 geni ODPBH sebep olan mutasyonlarla %15 ilişkilidir. Torra ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise renal replasman tedavisi gören yaşlı hastalarda PKD2 mutasyonlarının prevalansı %40 idi.

PKD2 mutasyonu taşıyan hastalar PKD1 mutasyonu taşıyan hastalara göre kıyaslandığında; tanı yaşı daha geç, hipertansiyon gelişme riski daha az, böbrek yetersizliği gelişme riski daha düşük ve yaşam süresi daha uzundur (Chang ve ark. 2006).



Şekil 2.2 PKD2 gen yapısı ve transkripti (111)

2.3.4. PKD2 Gen Ürünü: Polikistin 2

Polikistin 2, aminoasit dizilimi bakımından PC1'e benzerlik göstermektedir (Igarashi ve Somlo 2002). İntegral membran proteini olan PC2, 968 aminoasit içermektedir ve molekül ağırlığı 110 kilodalton'dur. Hücre içi kalsiyum kanallarının alt ünitesini oluşturan "kalsiyum kanalı $\alpha 1E$ " ile benzerliğinden dolayı PC2'nin intrasellüler kalsiyum hemeostazını düzenlediği düşünülmektedir (Pei ve ark. 2001).

PC1 ve PC2'nin karboksi terminalleri, hücre içi sinyalleme kaskadlarını başlatabilen heterotrimerik bir G-protein bağlama alanı oluşturur. Ancak PC2'nin endoplazmik retikulumda sentezlenmesi ve PC1'in hücre içi dağılımından dolayı aynı sinyal iletim yolunda olsalar bile aralarındaki etkileşimin dolaylı olduğu düşünülmektedir.

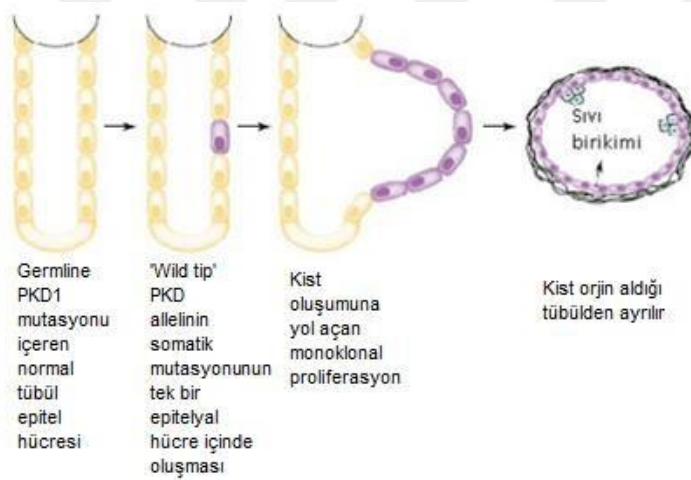
2.3.5. GANAB ve DNAJB11 Genleri

Son yıllarda yapılan çalışmalarda genetik olarak çözümlenmemiş ODPBH'ında GANAB (11q12.3) geni mutasyonunun varlığı saptanmıştır. GANAB, endoplazmik retikulumda PC1'in siliyer lokalizasyonu için gerekli olan endoplazmik retikulumda N-bağlı glikozilasyonda görevli glukozidaz 2'nin α subunitini kodlamaktadır. N-bağlı glikolizasyon sekrete edilen proteinlerin katlanmasında ve membran trafiğinde rol oynamaktadır (Cornec-Le Gall ve ark. 2019).

Yeni bir gen olan DNAJB11 (3q27.3), 2018 yılında ODPBH'nın atipik formu olan yedi ailede tanımlanmıştır (Cornec-Le Gall ve ark. 2019). Bu gen mutasyonunun her iki böbrekte de küçük boyutlu çoklu kistlere neden olduğu görülmüştür (Rossetti ve ark. 2009).

2.4. İki Vuruş (Two-Hit) Hipotezi

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında her ne kadar genetik mutasyonlar etkili olsa da hastalık tablosunun ortaya çıkabilmesi için ek genetik ve çevresel faktörler gereklidir (Gallagher ve ark. 2010). Böbreklerin bütün hücrelerinde aynı mutasyon var olduğuna göre neden yalnızca kistler tübüllerin %1-5'inde gelişmektedir; bu sorunun cevabı hastalığın patogenezinde 'ikinci vuruş' hipotezi ile açıklanmak istenmiştir (Braunwald E ve Kasper DL 2001).



Şekil 2.3 ODPBH oluşumunda iki vuruş (two-hit) hipotezi (67)

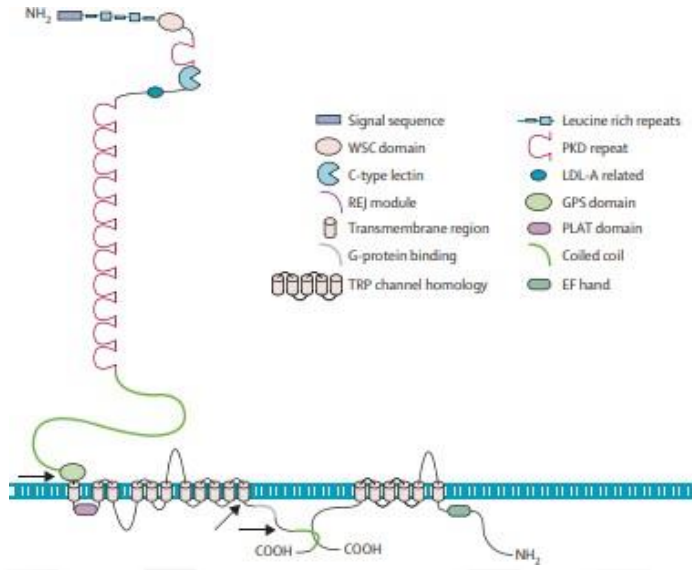
Yukarıda ki şekilde görüldüğü üzere birinci vuruş germline PKD1 geninin mutasyonunu (anne ya da babadan gelen mutasyon) içerirken, ikinci vuruş ise sağlam gende yaşam süresince çevresel faktörlerden edinilen mutasyonlar sonucunda genin hasara uğramasıdır (Pei 2001). Bu modele göre sistogenez, PKD1 veya PKD2'nin her iki allelinde fonksiyon kaybı veya ciddi oranda azalma gerektirir. Dolayısıyla genetik mutasyon tüm hücrelerde olmasına rağmen kistik yapı oluşturan renal tübüler epitel hücrelerinin sayısı oldukça azdır. İkinci vuruşun gelişme hızı, hastalığın ilerleyişi ve morbitidesinin belirlenmesinde önemli faktörler arasındadır (Bastos and Onuchic 2011).

2.5. ODPBH Patogenezi

ODPBH böbrek parankimini tehlikeye atan çoklu kistik lezyonlarla ve proteinlerdeki mutasyonlarla karakterize bir hastalıktır. Kist oluşumu ve büyümesi genellikle intrauterin dönemde başlar ve sürekli, ancak böbrek fonksiyonları yaşamın 3. ve 4. dekatlarına kadar korunur (Perumareddi ve Trelka 2020). Kistik olmayan tübüllerin bulunduğu glomerüller tarafından kompansatuar hiperfiltrasyon sayesinde hastaların GFR değerleri uzun süre normal aralıkta kalır. Bu dönemi anjiyogenetik, fibrotik ve inflamatuvar değişiklikler ile karakterize ilerleyici ve böbrek fonksiyonlarının hızla bozulduğu hastalığın sonraki aşamaları takip eder (Grantham ve ark. 2011).

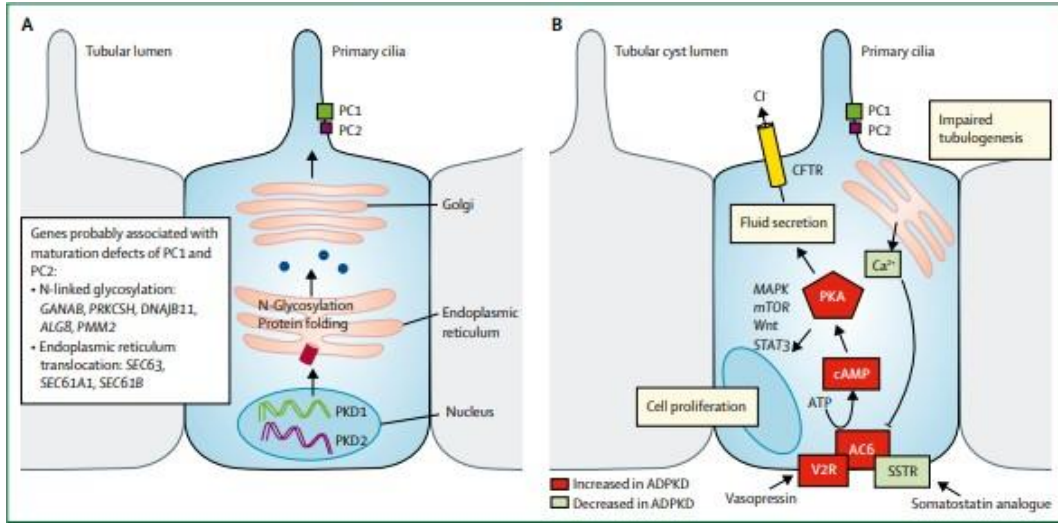
Kistler nefronun herhangi bir yerinden sadece %1-5'lik bir oranla gelişebilir ve başlangıçta tübül ile bağlantılıyken zamanla otonomi kazanır (Chebib ve Torres 2016). Kist oluşumu böbrek tübüllerinde genişleme ile başlar ve büyüme gerçekleştikçe interstisyel fibrozis ile ilişkili olarak tübülden ayrılarak sıvı dolu keseler halini alır. Kist oluşumunun erken dönemlerinde nefron ile bağlantılı olarak kist içi sıvı akışı glomerüler filtrasyon ile gerçekleşir. Zamanla bağlantı kaybolur ve kist sıvısı oluşumunda glomerüler filtrasyonun etkisi azalır dolayısıyla kistin içine sıvı sekresyonu çeşitli mekanizmalar ile sağlanır (Chapin ve Caplan 2010). ODPBH tanısında kistik displastik böbreklerden kesin ayırım yapılabilmesi için mutlaka normal yapıda parankim dokusunun ayrıntılı olarak incelenmesi ve gösterilmesi gerekir (Qian ve ark. 1996).

Polikistin-1 birçok protein ve karbonhidrat molekülü ile etkileşime giren bir N-terminal hücre dışı kısım, 11 transmembran protein ve polikistin-2'yi düzenleyen, onunla etkileşime giren bir C-terminal hücre içi kısımdan oluşan membran glikoproteinidir. (Theodorakopoulou ve ark. 2019). PC2, PC1'in son 6 transmembran bölgesi ile homologtur ve kalsiyum iyonlarını (Ca^{2+}) taşıyabilen seçici olmayan bir katyon kanalıdır (Lantinga-van Leeuwen ve ark. 2004). PC1 ve PC2 C-terminal kuyrukları aracılığıyla kompleks oluşturur. PC1/PC2 kompleksi, hücre içi Ca^{2+} ve cAMP seviyelerini düzenleyen akışa bağlı bir mekanosensördür (Chebib ve ark. 2015).



Şekil 2.4 PC1 ve PC2'nin hücre zarında yerleşimi (111)

PC1 ve PC2 epitel hücrelerde, vasküler düz kasta ve kardiyak miyositlerde yaygın olarak eksprese edilir. PC1 ve PC2 kaybının hücre içi kalsiyum düzeylerinde azalışa, siklik adenosin monofosfatta (cAMP) artışa ve protein kinaz A'nın (PKA) aktivasyonuna sebep olduğu düşünülmektedir. Düşük kalsiyum düzeyleri adenil siklaz 5 ve 6 aktivitesinde artışa ve Ca/kalmodulin bağımlı fosfodiesteraz 1'i direk olarak, cGMP üzerinden fosfodiesteraz 3'ü indirek olarak inhibe ederek aktivitesinde azalışa neden olur ve ortamda cAMP konsantrasyonunu artırır (Chebib ve Torres 2016), (Cornec-Le Gall ve ark. 2019). Ca^{+2} 'un hücre içinde azalışı ve cAMP'nin birikmesi kist epitel hücreleri için güçlü bir mitojenik uyarıcıdır. Bu durum bozulmuş tubulogenez, hücre proliferasyonu, artmış sıvı sekresyonu ve interstisyel inflamasyonun aktivasyonu yoluyla sistogenezin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Sonuç olarak kist hücrelerinde apikal-bazal ve planar hücre polaritesinde değişiklikler, artan hücre dışı matris üretimi, hücrede sıvı sekresyonu, proliferasyon, apoptozis, hücre adezyonu ve farklılaşması gibi çok çeşitli hücresel olaylar gerçekleşir (Li 2015).



Şekil 2.5 ODPBH patogenezinde rol alan başlıca hücre içi mekanizmalar (29)

ODPBH olan hastaların epitel hücrelerinde cAMP, mitojenle aktive olan protein kinaz A (PKA)'yı uyarır. PKA tubulogenezi bozar, klorür ve sıvı salgılanmasını uyarır ve MAPK/ERK (Mitojen aktive edici protein kinaz / Ekstrasellüler sinyalle düzenlenen kinaz), mTOR (Rapamisin'in memeli hedefi) ve β -katenin sinyalleri dahil olmak üzere proliferatif sinyal yollarını aktive eder. Ek olarak PC1'in en önemli etkisi, protein translasyonunu, hücre proliferasyonunu ve hücre büyümesini düzenleyen mTOR kaskadının inhibisyonunu içerir (Chebib ve Torres 2016).

Ayrıca epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptörlerinden ErbB1 ve ErbB2 ekspresyonunu ve apikal lokalizasyonunu artırır. Bu reseptörlerin kist sıvısında bulunan EGF ile aktivasyonu MAPK / ERK yolağının uyarılmasını sağlar ve hücre proliferasyonunu destekler (Torres ve ark. 2007).

ODPBH kistleri ve PC1-boş hücreler, Wnt yolağının aktive olmasını sağlayan belirteçlerin up-regülasyonunu gösterir, bu da PC1'in bu sistem üzerinde olumsuz bir etki yarattığını düşündürür. Wnt yolları gen transkripsiyonunu, sitoplazma-iskelet yapısını, hücre polaritesinin büyümesini, farklılaşmasını ve oluşumunu etkiler (Kim ve ark. 2009). Doğrudan ya da dolaylı olarak PC1 β -katenin'e bağlanır ve Wnt sinyal yollarından biri olan kanonik olmayan düzlemsel hücre polaritesi yolunu düzenler. Lal ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada β -katenin'i ifade eden transgenik fare modelin de PKD gelişiminin gerçekleştiği ve kistik yapıli hücrelerde Wnt sinyal aktivitesinin PKD hastalarında arttığı

raporlanmıştır (Lal ve ark. 2008). Ayrıca PC2'nin de Wnt yolağında ki bazı bileşenlerin ifadesini düzenlediği bildirilmiştir (Kim ve ark. 2009).

Kist büyümesinde rol oynayabilecek diğer mekanizmalar arasında G proteinler (somatostatin ve vazopressin reseptörleri), GPRCs aracılığıyla hücre çoğalmasını, farklılaşmasını, hücre döngüsünü, apoptozis ve enfeksiyonu düzenleyen c-Jun N-terminal kinaz (JNK) ve aktivatör protein-1 (AP-1) sinyal yollarının aktivasyonunu düzenler (Lantinga-van Leeuwen ve ark. 2004).

Kist oluşumuna katkıda bulunan PKA'nın tetiklediği bir diğer mekanizma da anormal epitel klorür sekresyonu olup, CFTR geni tarafından kodlanan cAMP'ye bağlı klor kanalıdır ve kist epitelinin apikal yüzeyinde varlığı gösterilmiştir. Bu mekanizma ODPBH'da sıvı dolu kistlerin oluşmasında ve korunmasında önemli bir rol oynar (Chebib ve Torres 2016). Ayrıca PKA aktivasyonu aquaporin-2 (AQP-2) fosforilasyonu ile apikal membranda AQP-2 kanal sayısını arttırarak da kist içine sıvı sekresyonuna sebep olur (Ong ve Harris 2015).

PKA sinyal artışı ile aktive edilen STAT3 sitokinlerin, kemokinlerin ve büyüme faktörlerinin transkripsiyonunu indükler, bu da interstisyel bölgede aktive edilen M2 makrofajlarında STAT3 sinyallemesini arttırır ve kist epitel hücreleri ile M2 makrofajları arasında birbirlerini aktive eden bir etkileşime neden olur (Chebib ve Torres 2016).

Kist epitel hücrelerinde sinyal yollarının ve transkripsiyon faktörlerinin (örn. STAT3, NF- κ B) aktivasyonu kemokinlerin (örn. MCP-1, osteopontin) üretimini ve salınmasını uyarır. Kemokinler kandaki monositlerin ve dokudaki makrofajların proinflamatuvar faza geçişini ve Th1 lenfositlerini aktive ederek daha fazla sitokin salınımına ve doku hasarına sebep olurlar. Apoptotik hücrelerin pentraksin-2 ile opsonizasyonu ayrıca IL-10 (İnterlökin 10) ve TGF- β 'nin immünsüpresif regülatör T hücreleri tarafından salgılanması, makrofajların pro-proliferatif bir faza dönüşümünü sağlayarak hücre proliferasyonunu indükleyen anti inflamatuvar sitokinleri serbest bırakır. Devam eden tübüler hasara bağlı oluşan eksik epitel iyileşmesi ve Th2 (T yardımcı hücre 2) lenfositlerden salınan IL-4 (İnterlökin 4) ve IL-13 (İnterlökin 13) makrofajların profibrotik faza dönüşümünü sağlar. Makrofajlardan fibroblastların kollajen salgılayan miyofibroblastlara farklılaşmasını indükleyen TGF- β (Tümör Büyüme Faktörü-Beta) ve CTGF (bağ dokusu büyüme faktörü) salgılanır (Harris ve Torres 2014).

ODPBH'nın moleküler ve hücresel patofizyolojisinin araştırılması, kistik epitelin spesifik anormalliklerini hedef alarak yeni terapötik ajanların ortaya çıkarılmasına yardımcı olacaktır.

2.6. ODPBH ve Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

ODPBH, böbrek fonksiyonunu olumsuz etkileyen çok sayıda böbrek kisti oluşumu ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), plazma sodyum konsantrasyonunu, arteriyel kan basıncını ve hücre dışı hacmi koruduğu için vücudumuzda hayati bir öneme sahiptir (Patel ve ark. 2017). Böbrekte juxtaglomerular hücreler tarafından üretilen renin, kan dolaşımına salgılanır ve RAAS olarak bilinen bir enzimatik-hormonal kademelerin aktivasyonu başlatılarak anjiyotensinojen salınımı gerçekleşir. Dolaşıma geçen bir α 2-globulin olan anjiyotensinojen, renin ve katepsin G aracılığıyla daha küçük molekül olan anjiyotensin I'e (AT-I) dönüştürür. Anjiyotensin dönüştürücü enzim sayesinde (ACE) anjiyotensin I, damar düz kas hücrelerine direkt etki ederek güçlü bir şekilde vazokonstriksiyona yol açan anjiyotensin II'ye (AT-2) dönüştürür. Ayrıca anjiyotensin II Nf- κ B'yi aktive eder ve bazı profibrotik ve proinflamatuvar sitokinlerin (CTGF ve TGF- β) sentezini uyarır. Anjiyotensin II düzeyinin dokularda artması; endotel hasarına, oksidatif stres ürünlerinin sentezine neden olur ve bu süreç inflamasyon, vazokonstriksiyon ve distal tübül ile toplayıcı kanallarda Na⁺ emilimini artırarak kist büyümesi ile sonuçlanır (Atlas 2007).

2.7. Anjiyogeneze

ODPBH, böbreğin normal parankiminde kist oluşumu ve büyümesi ile karakterizedir. Tıpkı tümör patolojisinde olduğu gibi kist büyümesi de enerji sağlamak için oksijen, besin ve büyüme etmenlerini gerektiren aktif bir süreçtir. ODPBH hastalarında böbrek yapısındaki kist duvarlarında geniş, düzensiz ve kıvrımlı vasküler ağlar yer almaktadır. Ayrıca anjiyogeneze özgü damar yapılarından kılcal filizlenmeye de rastlanmaktadır (Bello-Reuss ve ark. 2001).

Var olan damar yapılarından filizlenme yoluyla meydana gelen anjiyogeneze, anjiyogenik uyarıyla komşu stromaya göç eden bazal membranla çevreli endotelial

hücrelerin enzimatik degradasyonunu ve proliferasyonunu kapsar. Anjiyogenez oluşumunda bir denge söz konusu olup bu denge bozulduğunda yeni kan damarlarının oluşumu ile kanser gelişmesi, inflamatuvar hastalıklar, iskemi ve bağışıklık sistemi bozukluklarına sebebiyet verir (Pober ve Sessa 2007)

Anjiyogenez prognozu sırasıyla; proteazlar tarafından hücre dışı matriksin ve bazal membranın yıkılması, endotel hücrelerinin anjiyogenik stimülasyona migrasyonu ve lümen oluşumu, endotel hücrelerin sayıca hızlı bir şekilde çoğalması ve maturasyonu ile gerçekleşen kompleks bir süreç tarafından düzenlenir (Carmeliet 2003).

Anjiyogenez hem pro hem de anti-anjiyojenik düzenleyiciler tarafından düzenlenir. Bununla birlikte, yeni kan damarlarına ihtiyaç duyulduğunda, pro-anjiyojenik aktivatörlerin sayısı artar ve inhibitörler azalır, vasküler endotel hücrelerinin büyümesini ve bölünmesini ve bunun sonucunda yeni kan damarlarının oluşumunu uyarır (Bello-Reuss ve ark. 2001).

Anjiyogenez oldukça kompleks ve halen tam olarak açıklığa kavuşturulamamış karmaşık bir mekanizmaya sahiptir. Son yıllarda tanımlanan bazı uyaranlar inflamasyon prognozunda rol alan bağ doku hücrelerini ve tümör hücrelerini uyarak yapısal farklılık gösteren anjiyogenezin başlamasında rol oynayan moleküllerin (VEGF, TGF- β , TNF- α ve IL-8 gibi) ve pro-anjiyogenik sitokinlerin oluşmasını sağlar (Wang 2012). Bu sitokinler ve faktörlerden bazıları endotel hücrelerin reseptörlerine bağlanarak proliferasyon ve migrasyonu indüklemek için direk etki ederken, bazıları da aktif bölgesi veya heparin bağlama bölgesi yoluyla inflamatuvar hücrelere etki eder ve anjiyogenezi tetikler (Rundhaug 2005).

Anjiyogenezin temel pro-anjiyogenik faktörü VEGF'dir. VEGF, reseptör-1 (VEGF-R1) ve VEGF-A reseptör-2 (VEGF-R2) ile endotel hücrelere doğrudan etki ederek anjiyogenezi indükler (Bhisitkul 2006). VEGF, tümör anjiyogenezinin merkezi aracısı olarak hareket eder, yakındaki kılcal damarlardan yeni kan damarlarının büyümesini uyarır ve tümörlerin büyümek için ihtiyaç duyduğu oksijene ve besinlere ulaşmasına izin verir. VEGF bu nedenle, kan damarı büyümesini ve yeniden şekillenme süreçlerini kolaylaştırdığı ve endotel hücreleri için mitojenik ve hayatta kalma uyarısı sağladığı için anjiyogenezin önemli bir aracısıdır (Gabrilovich ve ark. 1998). Ayrıca VEGF-A kapiller permeabilite artışından ve dolayısıyla sıvı sekresyon artışıyla kist büyümesinden de sorumludur (Bello-Reuss ve ark. 2001).

2.8. TNF- α

Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), büyük sitokin ailesinin üyelerinden biridir. TNF ailesi, alfa ve beta dahil olmak üzere 19 ligand ve 29 reseptörden oluşan, makrofajlar tarafından üretilen endotoksin ile indüklenen, tümörü yok etmek dahil pek çok fizyolojik işlevde görev alır. Bu işlevler; apoptozis, proliferasyon, pro-inflamatuar etkinlik, morfogenetik farklılaşma ve değişiklikler olarak sıralanabilir (Willrich ve ark. 2015). TNF- α pro-inflamatuar etkisinden dolayı in vivo olarak yeni damarların oluşmasına yol açar (Hotamisligil ve ark. 1995).

TNF- α , fibrozis ve inflamasyon ile ilgili olan ve makrofajlar tarafından düzenlendiği bilinen bir sitokindir. TNF-a, iki tip reseptöre bağlanabilir. TNF reseptörü-1 (TNFR-1) çoğu dokuda bulunurken, TNFR-2 sadece bağışıklık sistemi ve endotel hücrelerde bulunmaktadır. TNFR-1 sinyali pro-inflamatuar ve apoptotik olarak rol alırken, TNFR-2 sinyali anti-inflamatuar olarak rol alır ve hücre proliferasyonunu düzenler (Li ve ark. 2008).

TNF- α , TNF- α dönüştürücü enzim (TACE) ile aktive olur. TNF- α , transmembran (mTNF- α) ve çözünür form (sTNF- α) olarak bulunur. mTNF- α ve sTNF- α , TNFR ile bağlanır ve çeşitli sinyal yollarını etkinleştirir; Nf-kB, MAPK ve JNK yolları. TNF- α , insan PKD hastalarının kistik sıvısında TNF- α dönüştürücü enzim (TACE) ve TNFR-1 ve 2 ile birlikte bulunur. TNF- α , TACE, FIP ve TNFR-1 ekspresyonunu artırır, ayrıca TNFR-1, TNF- α aktivitesini pozitif olarak düzenler. TNF- α , TSC1'i baskılayarak, mTOR yolunun aktivasyonunda rol oynar. Ayrıca TNF- α , makrofaj infiltrasyonunu indükleyerek, ID2 (DNA bağlayıcı protein inhibitörü 2) proteininin indüksiyonu yoluyla Akt / mTOR ve MAPK / CDK2 yollarını aktive eder ve PC1 ve PC2 arasındaki etkileşimi inhibe eder. Sonuç olarak, TNF- α artışı ile kistin boyutu büyür ve buna bağlı olarak ODPBH'nın ilerlemesi şiddetlenir (Mun ve Park 2016).

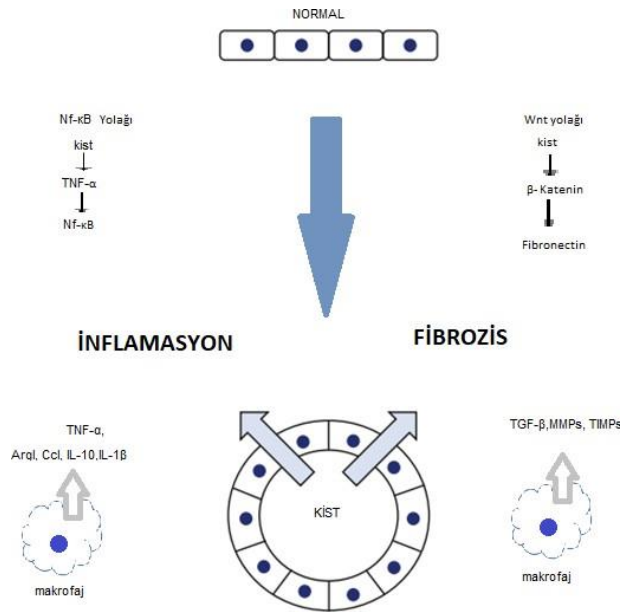
2.9. Nf- κ B

Nükleer faktör kappa B (Nf- κ B), 1986 yılında Sen ve Baltimore tarafından B lenfosit hücrelerinin çekirdeğinde, immünoglobulin kappa hafif zincirinin promotörüne lokalize şekilde bulunmuştur. Nf- κ B, immün yanıt, inflamasyon ve hücre döngüsü ile sağ kalımını düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. VEGF-A ve anjiyopoetini aktive ederek

anjyogenezi uyarır. C-Jun ve p53 gibi bazı proteinleri doğrudan ya da dolaylı olarak regüle ederek, hücreleri nekroz ve apoptozise dirençli hale getirir (Vallabhapurapu ve Karin 2009).

Nf- κ B aktivasyonu, I κ B kinaz (IKK) komplekslerinin aracılığıyla kanonikal yolak (Nf- κ B esansiyel modülatör (NEMO)-bağımlı yolak) ve nonkanonikal yolak (NEMO-bağımsız yolak) olmak üzere 2 farklı şekilde gerçekleşir. Kanonikal yolak öncelikli olarak TNF- α , IL-2 veya lenfositler gibi pro-inflamatuar reseptörlerin uyarılması aracılığıyla aktive edilir (Arkan ve Greten 2011). Bu reseptörler IKK kompleksini fosforiller ve IKK kompleksi I κ B poliubikütinasyonuna neden olur. Ubikitinelen I κ B bir proteozom tarafından degrade olur ve Nf- κ B p50/p65 dimerlerini serbest bırakır. Nükleusa transloke olur ve genlerinin transkripsiyonunu aktive eder (Birbrair ve ark. 2014).

Nf- κ B, TNF- α , IL-1 α ve MCP1 gibi pro-inflamatuar mediyatörlerini düzenler. Polikistin 1, Nf- κ B aktivasyonunu artırarak apoptozisa karşı koruma ve hücre proliferasyonunda artışa yol açar. Nf- κ B bazı durumlarda pro-inflamatuar ya da anti-inflamatuar düzenleyici olarak karşıt roller oynayabilmektedir. Birçok çalışma PKD1 hücrelerinde, Nf- κ B aktivitesinin ve p65 fosforilasyonunun pro-inflamatuar yolla aktive olduğunu bildirmiştir. Nf- κ B inhibisyonun, PKD için terapötik bir strateji olduğu düşünülmektedir ancak Nf- κ B'nin inhibe edilmesi apoptozisi teşvik eder ve PKD'nin inflamasyona ilerlemesini yavaşlatır (Mun ve Park 2016)



Şekil 2.6 ODPBH'de inflamasyon ve fibrozisin şematik olarak özeti

2.10. Kallistatin

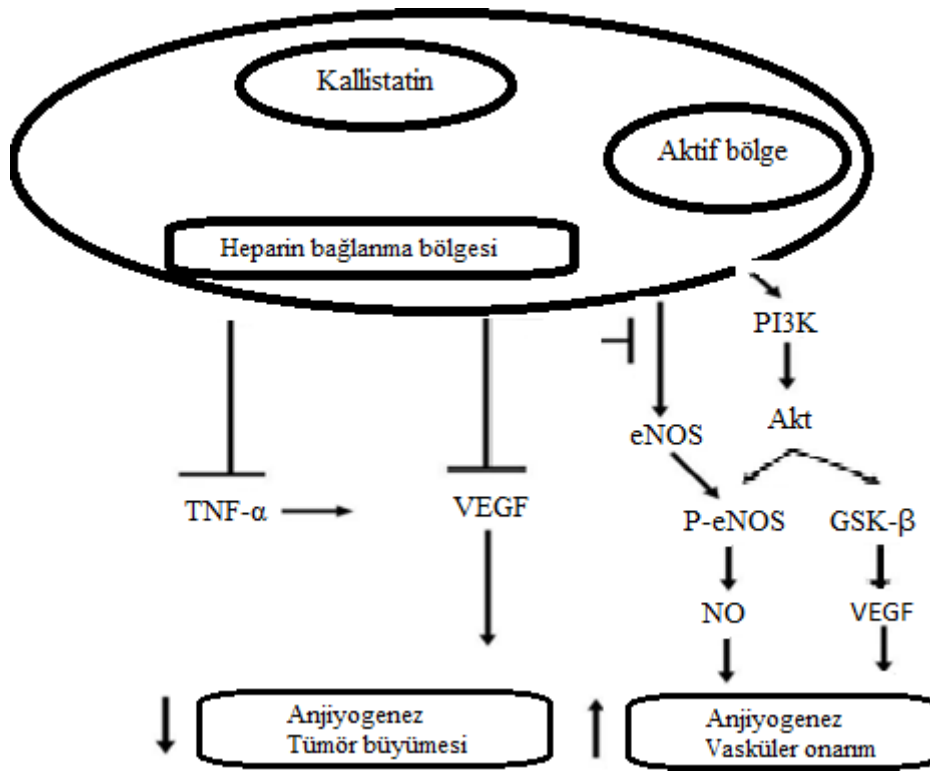
Kallistatin ilk olarak insan plazmasında bir doku kallikrein bağlayıcı protein (KBP) ve benzersiz bir serin proteinaz inhibitörü olarak keşfedilmiştir (Shiau ve ark. 2010). Kallistatin 14. kromozomun uzun kolunda, 5 ekzon ve 4 intron bölgesi içermektedir. Kallistatin, α 1-antitripsin ve α 1-antikimotripsin içeren serpin ailesine aittir. Kallistatin esas olarak karaciğerde sentezlendiği gibi kalp, böbrek, endotel hücreler ve kan damarlarının vasküler düz kas hücrelerinde de eksprese edilmektedir (Chen ve ark. 1995).

Kallistatin, aktif bölge ve heparin bağlama bölgesi olmak üzere sinyal yollarını ve biyolojik aktiviteleri düzenleyen iki yapısal elemana sahiptir (Shen ve ark. 2008). Kallistatinin aktif bölgesi sayesinde endotel hücrelerinde ve endotel progenitör hücrelerinde (EPC) endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) ekspresyonunun ve aktivasyonunun uyarılması, hücre yüzeyi tirozin kinazı ile etkileşime girilmesi ve doku kallikreinin enzimatik aktivitesinin ve biyoyararlanımının inhibisyonu gibi birçok biyolojik fonksiyonları düzenler (Miao ve ark. 2002, Shen ve ark. 2010, Guo ve ark. 2015). Ayrıca kallistatin doku kallikrein ile etkileşiminden bağımsız olarak, çeşitli biyolojik işlevlerde koruma sağlamasının yanı sıra anjiyogenez, apoptoz ve oksidatif strese de çift taraflı rollere sahiptir. Kısacası kallistatin üzerinde bulunan yapısal elemanların bağlanma durumuna göre hem pro hem de anti-anjiyogenik, hem apoptotik hem de anti-apoptotik, hem pro-oksidan hem de anti-oksidan etki göstermektedir (Chao ve ark. 2018).

Bu etkiler sırasıyla; Birincisi, kallistatin VEGF'nin neden olduğu büyüme ve endotelial hücrelerin göçünü bloke ederek anjiyogenezi inhibe ederken bir taraftan da EPC göçünü, çoğalmasını, canlılığını ve tüp oluşumunu teşvik ederek anjiyogenez ile vasküler onarımı arttırmaktadır (Miao ve ark. 2002).

İkincisi ise, kallistatinin apoptozda halen kesinleşmemiş aktivitelere sahip olduğu yönündeki bilgilerdir (Chao ve ark. 2018). Bu konuyla ilgili yapılan bir çalışmada tuz kaynaklı HT olan sıçanlara uygulanan kallistatinin apoptozu, kardiyovasküler ve böbrek hasarını hafiflettiği gözlemlenmiştir (Shen ve ark. 2008). Ayrıca kallistatinin, polimikrobiyal sepsisli farelerde ve akciğer epitel hücrelerinde apoptozu ve inflamasyonu önlediği bildirilmiştir (Li ve ark. 2008). Bunlara ek olarak kallistatinin, endotelial hücrelerde ve EPC'lerde TNF- α aracılı apoptozu bloke ederken tam tersi bir şekilde retinal endotelial ve meme kanseri hücrelerinde apoptozu uyardığı görülmüştür.

Üçüncüsü ise, kallistatinin bir pro ve antioksidan ajan olarak hareket edebilmesidir. Yapılan bir çalışmada kallistatinin, kardiyomiyositlerde, miyofibroblastlarda, endotel hücre ve EPC'lerde NO oluşumunu arttırarak oksidatif stresi baskıladığı ve bu etkinin NOS aktivitesinin inhibisyonu ile tersine çevrildiği gözlemlenmiştir (Gao ve ark. 2014). Diğer yandan bu çalışmaya karşıt olarak kallistatin tedavisinin, streptokok enfeksiyonu ve polimikrobiyal sepsisli farelerde, belirgin bir şekilde peritoneal nötrofillerde oksidatif stresi artırarak bakteriyel öldürme aktivitesi sergilediği görülmüştür. Sonuç olarak kallistatin, hücre tiplerine ve patolojik koşullara bağlı olarak anjiyogenez, apoptoz ve reaktif oksijen türlerinde çift taraflı etki gösterebilmektedir (Shen ve ark. 2010).



Şekil 2.7 Kallistatinin anjiyogenezde çift taraflı rolü (19 no'lu kaynaktan Türkçeleştirilmiştir)β

Kallistatin, çoklu proteinlere veya hücre dışı moleküllere bağlanarak birkaç sinyal yolağını (doku kallikrein, heparan sülfat proteoglikanlar, Wnt koreseptörü düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ile ilgili protein 6 ve tirozin kinaz) modüle eder. Kallistatin, aktif bölgesi aracılığıyla doku kallikreinine bağlanır ve enzimatik aktivitesini inhibe eder (Zhou ve ark. 1992). Heparin bağlama bölgesi aracılığıyla ise, VEGF'nin endotelial hücre yüzeylerinde heparan sülfat proteoglikanlarına bağlanarak rekabet eder ve VEGF'nin neden olduğu anjiyogenezi önler, böylece VEGF aracılı endotelial hücre proliferasyonu, göç ve

tüp oluşumu baskılanmaktadır. Benzer şekilde kallistatin, heparin bağlama bölgesi ile TNF- α ve HMGB1 (yüksek hareketlilik grubu kutu proteini 1) aracılı inflamatuvar gen ekspresyonunu antagonize etmektedir (Miao ve ark. 2002).

Kallistatin seviyelerinin HT, kardiyovasküler ve renal hasar, septik şok ve diabetes mellitus gibi farklı patolojilere sahip hayvan modellerinde azaldığı görülmüştür (Shen ve ark. 2010). Benzer şekilde insan kallistatin seviyelerinin de farklı patolojik durumlarda (septik sendrom, karaciğer hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, siroz ve akut solunum sıkıntısı) önemli ölçüde azaldığı bilinmektedir. Ayrıca diyabetik retinopatili hastaların vitreus sıvılarında da kallistatin seviyeleri azalırken diyabetik vasküler komplikasyonları ve romatoid eklemleri olan hastalarda dolaşımdaki veya dokulardaki kallistatin seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu gözlemler, kallistatinin obezite, kardiyovasküler ve metabolik bozukluklar da yeni bir biyobelirteç olarak rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Ma ve ark. 2016).

Chen ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı bir çalışma sonucunda, kallistatini aşırı eksprese eden transgenik farelerin kontrol farelere kıyasla düşük kan basıncına sahip olduğu gösterilmiş ayrıca lipopolisakarit kaynaklı inflamasyon ve mortaliteye karşı daha dirençli oldukları tespit edilmiştir (Chen ve ark. 1997).

Leu ve arkadaşları kemirgenlere kallistatin geni ve proteini verildiğinde hipertansiyon, böbrek hasarı, tümör büyümesi ve yayılması, karaciğer fibrozisi, bakteriyel veya viral enfeksiyon ve septik şokun patolojik koşullarını hafiflettiğine dair sonuçlar elde etmişlerdir (Leu ve ark. 2015).

Kallistatinin 2014 yılında Gao ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya göre kardiyak iskemi-miyokard infarktüsü ve böbrek hasarı oluşturan fare modellerinde oksidatif stresi, apoptozisi ve doku remodellingini azalttığı, eNOS salınımını artırarak vasküler koruyucu bir ajan olduğunu göstermişlerdir (Gao ve ark. 2014).

2.11. ODPBH'da Tanı

ODPBH uzun yıllar klinik açıdan asemptomatik seyir gösteren bir hastalık olduğundan tanıda aile hikâyesi önemli bir bulgudur. Ancak olguların sadece %60'ında aile hikâyesi vardır. Gen analiz yöntemlerinin pahalı ve zaman alıcı olması nedeniyle tanıda

görüntüleme yöntemlerine başvurulur. Ultrasonografi (USG), çocuk ve gebelerde rahatlıkla kullanılabilmesi, non-invaziv ve düşük maliyet gibi avantajlara sahip olması açısından ODPBH tanısında ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ancak USG çapı 10 mm veya daha küçük olan kistlerin saptanması için yetersizdir. Bu durumda 1 cm'den daha küçük çaplı kistleri görüntülemeye sensitivitesi çok daha yüksek olan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi tercih edilir (Cornec-Le Gall ve ark. 2019).

Ravine ve arkadaşları tarafından 1994 yılında PKD1 mutasyonu olan hastaların tanı kriterleri tanımlanmıştır. Daha sonra Pei ve arkadaşları tarafından bu kriterler 2009 yılında PKD1 ve PKD2'yi kapsayacak şekilde yeniden düzenlenmiştir (Çizelge 1) (Gaur ve ark. 2019).

Çizelge 2.1 ODPBH'nın Radyolojik Tanı Kriterleri

Ailede bilinen PKD1 mutasyonu	YAŞ	KİST SAYISI	YÖNTEM
	15-29	Her iki böbrekte 3 veya daha fazla	USG
	30-59	Her iki böbrekte 2	USG
	> 60	Her iki böbrekte 4	USG
Ailede bilinen PKD2 mutasyonu	16-40	Her iki böbrekte 10 veya daha fazla	MRG
	40-59	Her iki böbrekte 2	USG
	> 60	Her iki böbrekte 4	USG
USG: Ultrasonagrafik görüntüleme, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, PKD1: Polikistik böbrek hastalığı-1, PKD2: Polikistik böbrek hastalığı-2			

2.12. Klinik Bulgular

ODPBH, multisistemik bir bozukluk olmasından dolayı yıllar içinde tutulum yerlerine göre çeşitli semptomlar ortaya çıkabilir. Yaşamın 3. ve 4. dekadında semptomların görülme sıklığı artmakta ve hastalarda en sık sırt veya yan ağrı, üriner sistem enfeksiyonun semptom ve bulguları, hipertansiyon ve nefrolitiazis gibi klinik belirtiler görülmektedir (Cornec-Le Gall ve ark. 2019).

2.12.1. Renal Bulgular

ODPBH, sistemik karakter göstermesinden dolayı hem böbrekte hem de birçok organda klinik bulgulara rastlanılmaktadır.

2.12.1.1. Ağrı

Erişkinlerin yaklaşık % 60'ında en sık karşılaşılan klinik bulgudur. Akut veya kronik seyir gösterebilir. Ağrının başlıca sebepleri; aşırı sayıdaki kistlere bağlı böbrek kapsülünün gerilmesi ve etraftaki organlarda basının gelişmesi, kist içi kanama ve kist iltihabı, taş veya pıhtı sebebiyle oluşan obstrüksiyon olabilir (Bajwa ve ark. 2001).

2.12.1.2. Hematüri

Makroskopik veya mikroskopik düzeyde görülen, ağrılı ya da ağrısız formda olabilen hematüri olguların en sık başvuru sebeplerinden biridir. Kist duvarının çatlaması hematüri atakları ile sonuçlanabilmektedir (Gabow 1990). Hematürinin başlıca sebebi ise böbrek taşlarıdır. Bu hastalık böbrek taşı artışının sıklığı ile karakterizedir. Bazı çalışmalar sonucunda böbrek taşı saptanan olgularda saptanmayanlara göre idrar pH'nın daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (Lugo-Gavidia ve ark. 2020).

2.12.1.3. Hipertansiyon

ODPBH'da renal progresyonu etkileyen önemli bir morbilite ve mortalite nedenidir. Hipertansiyon erişkinlerin %75'inde böbrek yetmezliği gelişmeden önce vardır ve yaş ilerledikçe prevalansı artar. ODPBH'ında hipertansiyon insidansı ise cinsiyet, yaş, böbrek boyutları ve fonksiyonlarında ki hasarın derecesi ile bağlantılıdır (Ecder ve Schrier 2001).

ODPBH'da HT patogenezinde, RAAS aktivasyonu, NO sentezinde azalma, bilateral kist gelişmesi ve intrarenal iskemi etkilidir (Ecder ve Schrier 2001). Bu etkiler üzerinde çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaların ilkinin 1929 yılında Ritter ve Baehr tarafından polikistik böbrek hastalığında HT ile vasküler yapısal anormallikler arasında bir ilişki olduğuna dair gerçekleştirilen çalışma oluşturmaktadır (Ettinger ve ark. 1969). Daha

sonra Gabow ve arkadaşları, büyüyen kistlerin böbrek içi damarsal yapılara basısı sonucu oluşan lokal renal iskeminin RAAS sistemini aktive etmesiyle hipertansiyon geliştirdiğine dair hipotezi öne sürmüşlerdir (Gabow 1990). Yıllar sonra Chapman ve arkadaşları, ODPBH'da RAAS'ın aktivite artışının HT patogeneğinde önemli derecede rol oynadığını ileri sürmüşlerdir (Chapman ve ark. 1990).

ODPBH'da mortalite nedeninin en önemli risk faktörü kardiyovasküler hastalıklardır. ODPBH olgularında hipertansiyonun erken yaşlarda görülmesi kardiyak olarak sol ventrikül hipertrofisine yol açmaktadır (Fick ve ark. 1995). Bu nedenle, morbidite ve mortalitenin azaltılması için hipertansiyon erken farkedilip etkili tedavi yöntemi izlenmelidir.

2.12.1.4. Nefrolitiazis

Hastaların yaklaşık %10-35'inde genel popülasyona kıyasla iki kat daha fazla görülür. Başlıca klinik belirtisi idrarda kan görme ve yan ağrıdır. Böbrek taşlarının büyük çoğunluğu kalsiyum oksalat ve/veya ürik asit taşlarıdır. Böbrekteki kist çapı ve kist sayısı ile doğru orantılı olduğu bilinmektedir (Grampsas ve ark. 2000).

2.12.1.5. Üriner Sistem Enfeksiyonları

Üriner sistem enfeksiyonlarında klinik tablo; sistit, piyelonefrit, kist enfeksiyonu ve perinefrik abse şeklinde olabilir. Kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülmektedir. Enfeksiyona sebep olan etkenler; Escherichia coli, Klebsiella, Proteus ve Enterobacteriaceae grubu bakterilerdir. Klinik belirti genellikle ateş ve yan ağrıdır (Ecder 2005).

2.12.2. Ekstrarenal Bulgular

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında böbrek kistleri ile beraber birçok hastada diğer organ (hepatik, pankreatik vb.) kistleri, polikistik karaciğer hastalığı, intrakranial anevrizma ve kardiyovasküler sistem tutulumları gibi böbrek dışı bulgular da görülmektedir (Harris 2003).

2.12.2.1. Polikistik Karaciğer Hastalığı

ODPBH’ında karaciğer kistleri 35 yaşın üzerindeki hastaların yaklaşık %90’ından fazlasında bulunmaktadır (Hogan ve ark. 2015). Polikistik karaciğer hastalığı en sık kadınlarda görülür ve risk faktörleri arasında çoğul gebelikler ve östrojen maruziyeti rol oynar. Bu hastalığın şiddeti ile paralel olarak kadınlarda 48 yaşından sonra toplam karaciğer hacmi azalma eğilimindedir. Bu gözlemler, kadın steroid hormonlarının polikistik karaciğer hastalığının patogeneğinde rol oynadığını göstermektedir (Gevers ve Drenth 2013). Polikistik karaciğer hastalığı semptomları arasında nadiren, ağrı, erken tokluk, kist enfeksiyonu ve kist içine kanama görülürken şiddetli olgularda plevral efüzyon, portal hipertansiyon gibi komplikasyonlarla karşılaşılır (Bae ve ark. 2006).

Karaciğer kistlerinin sebebi safra kanallarıdır. Son dönem böbrek yetmezliği görülen olguların yaklaşık %60-75’inde karaciğer kistleri ile karşılaşmıştır ve USG ile kolay bir şekilde saptanabilir (Bae ve ark. 2006).

2.12.2.2. İntrakranial Anevrizmalar

ODPBH hastalarının yaklaşık %8’inde görülmektedir. İntrakranial anevrizma prevalansı aile öyküsü olan kişilerde (%22), aile öyküsü olmayanlara göre (%6) daha yüksektir. Genel popülasyonda anevrizma sıklığı %1 iken, ODPBH hastalarında bu sıklık 4 kat daha fazladır (Irazabal ve ark. 2011). Nadiren de olsa lokal basıya bağlı olarak nörolojik semptomlar görülebilirken hastalığın en ciddi komplikasyonu anevrizma rüptürüdür. İntrakranial anevrizmalar sonucunda rüptürüye bağlı olarak subaraknoid kanamalar ortaya çıkabilir. Yaşamı tehdit edici özellikte olmasından dolayı kötü prognoz göz önüne alındığında, anevrizmanın büyümesi veya değişmesi ile ilgili belirtilerin erken teşhisi önemlidir (Xu ve ark. 2011).

2.12.2.3. Kardiyavasküler Sistem Tutulumu

ODPBH’da en yaygın morbidite ve mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. ODPBH’ında karşılaşılan en sık kardiyavasküler anormallikler; hipertansiyon, mitral kapak

prolapsusu, sol ventrikül hipertrofisi daha az oranda mitral veya trikuspid yetmezliği görülmektedir. Hastalık asemptomatik seyretmektedir (Lumiaho ve ark. 2001).

2.13. ODPBH'da Tedavi

Hastalağın genetik temelini ve kist oluşum mekanizmasının anlaşılması prelinik çalışmaların geliştirilmesine ve klinik araştırmalar için umut vaat eden ilaçların belirlenmesine olanak sağlamıştır (Harris 2003). ODPBH tedavisinde öncelikli olarak yaşam tarzında değişikliklere başvurulmalıdır. Bu kapsamda sağlıklı bir kiloyu korumak, diyetle sodyum ve potasyum alımını sınırlamak, su tüketimini arttırmak, lipid ($LDL \leq 100$ mg / dL) ve serum bikarbonat düzeyinin ≥ 22 mEq/L kontrollü tutulmasını sıralayabiliriz. Ayrıca TEMPO (Tolvaptan Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Sonuçlarının Tedavisinde Güvenlik ve Etkinlik) etkinlik çalışmasında vazopressin V2 antagonisti tolvaptanın TKV büyümesini %45 oranında (yılda % 5.5'ten % 2.8'e) ve GFR düşüşünü %26 oranında (yılda 3.70'den 2.72 mL/dk/1.73m²'ye) yavaşlattığını göstermiştir (Bergmann ve ark. 2018).

Hastalağın erken evresinde gelişen, en sık karşılaşılan komplikasyonlardan biri olan hipertansiyonun kontrol altına alınması hastalağın seyri üzerinde yararlı bir etkiye sahiptir. ODPBH'da RAS aktivasyonunda artışın hipertansiyon patogeneğinde rolü nedeniyle, tedavide verilecek ilk antihipertansif ajan anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü ya da anjiotensin reseptör blokerlarıdır (ARB) (Siddique Akbar 2021).

2.14. ODPBH ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres, biyolojik sistemlerde serbest radikaller ile bunları detoksifiye eden antioksidanlar arasındaki dengenin bozulmasıdır. Bu bileşikler kararsız yapıdadırlar ve çevrelerindeki moleküller ile etkileşimleri nedeniyle reaktif olarak adlandırılır. İnsan vücudunda fizyolojik koşullarda oksidatif stres adaptasyon mekanizmasında ve sinyal iletiminde rol oynar. Ancak antioksidan koruma sisteminin azaldığı durumlarda hücrede prooksidan/antioksidan denge bozulur ve artan ROS miktarı lipid, protein ve DNA gibi biyolojik moleküllerin oksidasyonuna neden olur (Daenen ve ark. 2019). Böbrek dokusu mitokondride oksidasyon reaksiyonları açısından zengin, son derece metabolik bir organdır,

bu da onu oksidatif stresin neden olduğu hasara karşı savunmasız hale getirir. Birçok çalışma oksidatif stresin böbrek hastalığının ilerlemesini hızlandırabileceğini göstermiştir. Ayrıca kronik böbrek hastalığının ileri evrelerinde bulunan hastalarda artmış oksidatif stres hipertansiyon, ateroskleroz, inflamasyon ve anemi gibi komplikasyonlarla ilişkilidir (Sureshabu ve ark. 2015)

Yapılan çalışmalarda oksidatif stresin ODPBH'de hipertansif olmayan ve korunmuş böbrek fonksiyonu olan hastalarda bile belirgin arttığı gösterilmiştir (Klawitter ve ark.). Bununla birlikte, ODPBH'de oksidatif stresin altında yatan birincil mekanizmalar hala tam olarak aydınlatılamamıştır. ODPBH'da oksidatif stres oluşumunda suçlanan mekanizmalardan biri yüksek plazma ADMA (Asimetrik dimetilarginin) seviyelerine bağlı eNOS'un inhibisyonu ile vasküler gevşemede bozulmadır. Ayrıca NADPH (Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat) oksidaz kompleks-4'ün ve mitokondriyal solunum enzimlerinin hem renal tübüler epitel hücrelerinde hem de endotel hücrelerinde endojen ROS kaynağı oldukları düşünülmektedir (Kahveci ve ark. 2020).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması ve Etik Onay

Çalışmamıza Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Polikliniğine başvuran ODPBH tanısı almış 43 hasta dahil edildi. Hasta grubu ile yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 26 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. ODPBH olmadığını teyit etmek için kontrol grubu renal USG ile değerlendirildikten sonra çalışmaya dahil edildi. Hasta gruplarda ise TBH, MRI (Manyetik rezonans görüntüleme) yöntemi ile ölçülmüştür. Hastalar GFR düzeylerine göre, ODPBH (evre 1-2) Grup I, ODPBH (evre 3-4) Grup II ve bu gruplarla yaş ile cinsiyet açısından eşitlenmiş sağlıklı kişiler Grup III (kontrol) olarak sınıflandırıldı. Tüm katılımcılar, çalışmanın içeriği hakkında yazılı ve sözlü olarak bilgilendirilip, aydınlatılmış onam formu ile çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Çalışmaya Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul (No:2020/03) onayı alınarak başlandı.

3.1.1. Dışlama Kriterleri

- İdrar yolu enfeksiyonu
- Serebrovasküler hastalığı olanlar
- Periferik vasküler hastalığı olanlar
- Hematolojik hastalığı olanlar
- Hepatik disfonksiyon
- Malignensi öyküsü
- Diyabetik ve hipertansif böbrek hastaları
- Renal replasman tedavisi alan hastalar
- Tolvaptan gibi vazopressin reseptör antagonisti ve eritropoietin (EPO) kullanan hastalar
- Gebeler ve çocuk hastalar

3.2. Numunelerin Toplanması ve Hazırlanması

Çalışmamıza katılan tüm kişilerden hastanede bulunan kan alma birimi personelleri tarafından kan numuneleri alındı. Sağlıklı kontroller ve ODPBH hastalarından idrar (steril olmayan idrar kabına en az 10 ml) ve kan (2 adet 8,5 ml jelli sarı kapaklı biyokimya tüpü, 1 adet 4 ml Etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) tüp) numuneleri toplandı. Jelli sarı kapaklı biyokimya tüpüne (BD Vacutainer SST II Advance) alınan kanlar 20 dk bekletildikten sonra 1500 x g'de 10 dakika süreyle santrifüj edildi ve süpernatantları ayrılıp porsiyonlanarak biyokimyasal analizler için çalışma gününe kadar – 80 derecede saklandı. İdrar numuneleri de alındıktan sonra protein miktar ölçümü yapıldı. Hemogram ve tam kan sayım ölçümleri için EDTA'lı tüplere (BD Vacutainer® K2 EDTA) kan alındı ve aynı gün çalışıldı.

3.3. Kullanılan Cihazlar

Numunelerin saklanması için derin dondurucu (New Brunswick Scientific U570), Soğutmalı Santrifüj (Thermo Scientific SL 16 R, UK) ve numunelerin porsiyonlanması için kalibre edilmiş pipet (Thermo Scientific, FINNIPIPETTE F2 Finland) kullanıldı.

3.4. Numunelerin Çalışılması

3.4.1. Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Ölçülmesi

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Hastanesi Merkez Laboratuvarı Tıbbi Biyokimya biriminde bulunan otoanalizörde hemogram parametreleri (HGB(g/dL) kolorimetrik, HCT(%) ve PLT empedans, WBC ($10^3/\mu\text{L}$) (laser flow sitometri yöntemi) ve rutin biyokimyasal parametreler; Kreatinin (mg/dL) ve spot idrarda kreatinin (mg/dL) pikrik asit yöntemi, BUN (Kan üre nitrojen) (mg/dL) Üre kinetik enzimatik ölçüm (üre= BUNx2.14), ALT (U/L) ve AST kinetik enzimatik ölçüm yöntemi, albümin (g/dL) bromokrezol yeşili yöntemi, total protein (g/dL) biüret yöntemi, spot idrarda albümin(mg/dl) polietilen glikol yöntemiyle (arttırılmış immünötürbidimetri yöntemi) ölçülmüştür. Tam kan sayımı ölçümü BC 6800 cihazında (Mindray, Çin) ve hemogram parametreleri Advia 1800, Siemens Healthineers, Almanya cihazında ölçülmüştür.

GFR, CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

Çizelge 3.2 GFR hesaplamasında kullanılan CKD-EPI formülü

Cinsiyet	Serum kreatinin değeri (mg/ dL)	CKI-EPI Formülü
Kadın	$\leq 0,7$	$144 \times (\text{Kre}/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{\text{yaş}}$
Kadın	$> 0,7$	$144 \times (\text{Kre}/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{yaş}}$
Erkek	$\leq 0,9$	$144 \times (\text{Kre}/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{\text{yaş}}$
Erkek	$> 0,9$	$144 \times (\text{Kre}/0,9)^{-1,209} \times 0,993^{\text{yaş}}$

Kre: Serum kreatinin değeri (mg/dL), CKI-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

3.4.2. Serum Total Antioksidan Status Ölçümü

2,2'-azinobis (3-etil-bezotiazolin 6 sulfonat) (ABTS) reaktifi tampon çözelti varlığında ortamın pH'nı sabit tutarak hidrojen peroksit ile radikal hale getirilir. Radikal kationunun oluşturduğu karakteristik renk (koyu yeşil-lacivert arası bir renk) ortama ilave edilen numunedeki antioksidanların mevcut ABTS radikallerini nötralize etmesiyle açılmaktadır. Dolayısıyla serumda bulunan total antioksidan miktarı ile çözeltinin renk şiddeti orantılıdır.

Serum TAS ölçümü RELASSAY marka kit (Lot: OK18082A) ile Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Tıbbi Biyokimya biriminde bulunan otoanalizörde (Advia 1800, Siemens Healthineers, Almanya) kolorimetrik yöntemle ölçülmüştür. TAS mmol Trolox/L olarak ifade edilmiştir.

3.4.3. Serum Total Oksidan Status Ölçümü

Örnekteki oksidatif türler Fe_2SO_4 bileşiğini suda çözdüğünde Fe^{2+} açığa çıkarır. Serumda mevcut oksidanlar Fe^{2+} 'nin Fe^{3+} 'e yükseltgenmesini sağlar. Ferik iyonu asidik ortamda X-orange reaktifi ile renkli, kompleks oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülen rengin şiddeti örnekte bulunan oksidan moleküllerin total miktarı ile orantılıdır.

Serum TOS ölçümü RELASSAY marka kit (Lot: NN180960) ile Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Tıbbi Biyokimya biriminde bulunan otoanalizörde (Advia 1800, Siemens Healthineers, Almanya) kolorimetrik yöntemle ölçülmüştür. TOS $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$ olarak ifade edilmiştir.

3.4.4. Oksidatif Stres İndeksinin Hesaplanması

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

Oksidatif stres indeksi= TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$) / (TAS (mmol Trolox/L)*10)

3.5. ELISA Yöntemi İle Ölçülen Parametreler

Çalışmamızda ELISA (Enzim bağlı immünosorbent yöntem) yöntemiyle ölçülen parametreler için Thermo Scientific/Multiscan Go UV (ABD) cihazı kullanıldı.

3.5.1. Serum VEGF-A

VEGF-A tayini için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan (Elabscience VEGF-A-ELISA Kit, Cat. No: E-EL-H0111) ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P-logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç pg/mL olarak ifade edildi. Analiz aralığı 31,25-2000 pg/mL ve hassasiyet 18,75 pg/mL'dir. Presizyon, intra-assay CV< % 5.84, inter-assay CV< % 5.19'dır.

3.5.2. Serum TNF- α

TNF- α tayini için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan (Elabscience TNF- α ELISA Kit, Cat. No: E-EL-H0109) ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P-logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç pg/mL olarak ifade edildi. Analiz aralığı 7.81-500 pg/mL ve hassasiyet 4.69 pg/mL'dir. Presizyon, intra-assay CV< % 6.22, inter-assay CV< % 5.29' tir.

3.5.3. Serum Kallistatin

Kallistatin tayini için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan (Elabscience kallistatin ELISA Kit, Cat. No: E-EL-H5550) ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P-logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç ng/mL olarak ifade edildi. Analiz aralığı 15.63-1000 ng/mL ve hassasiyet 9.38 ng/mL'dir. Presizyon, intra-assay CV< % 5.3, inter-assay CV< % 6.04'dir.

3.5.4. Serum Nf-κB

Nf-κB tayini için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan (Elabscience Nf-κB ELISA Kit, Cat. No: E-EL-H1388) ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P-logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç ng/mL olarak ifade edildi. Analiz aralığı 0.16-10 ng/mL ve hassasiyet 0.1ng/mL'dir. Presizyon, intra-assay CV< % 5.56, inter-assay CV< % 5.77'dir.

3.6. Serum Nf-κB Düzeylerinin Western Blot Yöntemi ile Çalışılması

Belirlenen serum örneklerinin Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Tıbbi Biyokimya biriminde bulunan otoanalizörde (Advia 1800, Siemens Healthineers, Almanya) kolorimetrik yöntemle protein miktarları tayin edildi ve Western Blot protokolü uygulandı.

3.6.1. SDS-PAGE İçin Jel Hazırlanması, Örneklerin Yüklenmesi Ve Yürütülmesi

SDS-Poliakrilamid Jel Elektroforezi'nde (sodyum dodesil sülfat–poliakrilamid jel Elektroforezi) kullanılan jelin elde edilmesi, örneklerin yüklenmesi ve yürütülmesi için gereken kimyasallar Çizelge 3'te verilmiştir.

Çizelge 3.3 SDS-PAGE jel hazırlamak için kullanılan kimyasallar

Resolver Jel Solüsyonu	Stacker Jel Solüsyonu
3 mL resolver A	1 mL stacker A
3 mL resolver B	1 mL stacker B

4X Laemmli örnek yükleme tamponu için

450 µL Laemmli Buffer (Kat. No:1610747)	50 µL 2-Merkaptoethanol (Kat. No:60-24-2)
--	--

Yürütme transfer tamponu (1L/10X) için

900 mL dH ₂ O	100 mL 10X Tris/Glycine/SDS Buffer (Kat. No: 1610772)
--------------------------	--

Western Blot analizleri Mini-PROTEAN (BioRad) sistemi kullanılarak gerçekleştirildi. Serum örneklerine 3/1 oranında 4X Laemmli tamponu eklendi ve 95°C’de 5 dakika benmari (ST-402) cihazında bekletildi. Örnekler hazırlandıktan sonra kuyucuklara aynı konsantrasyonlarda yüklendi ve 100 V’da yürütme işlemi gerçekleştirildi.

3.6.2. Poliyviniliden Diflorür Membran Transfer

Polyviniliden Difluorür (PVDF) membran (BioRad kat. No:1620177) jel boyutlarında kesildi ve metanolle (Sigma-Aldrich %≥ 99,7) aktiflendi. Yürütme işlemi ile jel içerisinde ayrılan protein örnekleri, SDS-PAGE jelden PVDF membrana daha önceden hazırlanan transfer tamponu içerisinde 100 V, 350 mA’de 1 saat ıslak transfer yöntemi ile transfer edildi.

Transfer tamponu (1 L) için

700 mL dH ₂ O	100 mL 10X Tris Glycine Buffer (Kat. No:880-560-LL)	200 mL Methanol (%≥99.7) (Kat. No:67-56-1)
--------------------------	--	---

3.6.3. İmmünoablottlama

Tris-Buffered Saline With Tween 20 (TBS-T) Tampon için

900 mL dH ₂ O	100 mL 10x Tris-Buffered Saline (Kat. No:311-030-LL)	1000 µL Tween 20 (Kat. No:9005-64-5)
--------------------------	--	--------------------------------------

%3'lük yağsız süt tozu

0.9 g Yağsız Süt Tozu (Kat. No:68514-61-4)	30 mL TBS-T Tampon
--	--------------------

Hazırlanan yağsız süt tozu çözeltisinde 1 saat oda ısısında shaker (Biosan MR-1) üzerinde inkübe edildi.

3.6.4. Primer Antikor Solüsyonu Hazırlama

0.9 g Yağsız Süt Tozu (Kat. No:68514-61-4)	30 mL TBS-T Tampon	20 µL Nf-κB Rabbit Polyclonal (Cat. No:14220-1-AP)
--	--------------------	--

İnkübasyondan sonra membran 3 defa 5'er dakika olacak şekilde TBS-T ile yıkanır. 4°C'de hazırladığımız primer antikor solüsyonu 1 gece boyunca shaker üzerinde inkübe edildi.

3.6.5. Sekonder Antikor Solüsyonu Hazırlama

2.12 g Yağsız Süt Tozu (Kat. No:68514-61-4)	30 mL TBS-T Tampon	10 µL Peroxidase Conjugated Affinipure Goat Anti-Rabbit IgG (Kat. No: SA00001-2)
---	--------------------	--

İnkübasyondan sonra membran 3 defa 5'er dakika olacak şekilde TBS-T tamponu ile yıkandı. Membran, hazırladığımız sekonder antikor solüsyonu ile 1 saat oda ısısında inkübe edildi. Daha sonra 3 defa 5'er dakika boyunca TBS-T tamponu ile yıkandı.

3.6.6. Görüntüleme ve Analiz

1 mL Luminol/Enhancer Solüsyon	1 mL Peroxide Solüsyon
--------------------------------	------------------------

ECL Western Blot Substrat kiti ile hazırlanıp BioRad (Universal Hood-731BR01971) görüntüleme sistemi ile görüntüleme ve dansitometrik analiz yapıldı.

3.7. VERİLERİN İSTATİKSEL ANALİZİ

Çalışmamızda elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik veriler Ki-kare testi ile değerlendirildi. Kategorik veriler tanımlayıcı istatistik sayı ve yüzde olarak verildi. Grupların istatistiksel olarak tanımlanmasında grup sayısı (n), ortalama (Ort), standard sapma (SS), ortanca, maksimum ve minimum değerleri verildi. Grupların normal dağılımını değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Bağımsız iki grup karşılaştırmasında Student t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında One-way ANOVA ve Kruskal-Wallis testi uygulandı. One-way ANOVA'da anlamlı farklılık gösteren grupları karşılaştırmak için Tukey Post-hoc analizi yapıldı. Kruskal-Wallis testinde fark çıkan grupların karşılaştırılması için Bonferroni düzeltmeli ($p < 0.0167$) Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametrelerin arasındaki korelasyonlar için Pearson ve Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. Elde edilen p değeri eğer 0.05'ten küçük ise sonuç anlamlı olarak kabul edilir.

4. BULGULAR

Çalışmaya Hatay Mustafa Kemal Üniversite Hastanesi Nefroloji Polikliniğine başvuran GFR'ye göre ODPBH (evre 1-2) ve ODPBH (evre 3-4) tanısı almış toplamda 43 hasta dahil edildi. Kontrol grubuna yaş ve cinsiyet açısından eşitlenmiş 26 sağlıklı kişi dahil edildi.

4.1. Çalışma Gruplarına ait demografik Özellikler

Çalışma gruplarına ait demografik veriler Çizelge 4'de gösterilmiştir. Yaş aralıklarının dağılımı her 3 grupta da 19-65 yaş aralığında değişmektedir. Kontrol grubunun yaş ortalaması 44.5 ± 5.72 yıl, ODPBH (evre 1-2) hasta grubu yaş ortalaması 42.4 ± 10.7 yıl ve ODPBH (evre 3-4) hasta grubunun yaş ortalaması 49.8 ± 10.1 yıl olarak bulunmuştur.

Çizelge 4.4 Kontrol ve hasta gruplarının demografik özellikleri

Demografik Özellikler	Kontrol Ort. $\pm$ SS Ortanca (min-maks)	ODPBH (evre 1-2) Ort. $\pm$ SS Ortanca (min-maks)	ODPBH (evre 3-4) Ort. $\pm$ SS Ortanca (min-maks)	p
Hasta sayısı (n)	26	25	18	
Cinsiyet*	-	-	-	
- Kadın (%)	12 (% 32,4)	18 (% 48,6)	7 (% 18,9)	0.062
- Erkek (%)	14 (% 43,8)	7 (% 21,9)	11 (% 34,4)	
Yaş (yıl) **	44.5 ± 5.72 44 (38-56)	42.4 ± 10.7 42 (25-60)	49.8 ± 10.1 53 (30-65)	0.02^c
VKİ (kg/m ²)	27.1 ± 2.80	27.2 ± 4.70	28.5 ± 6.58	0.982
Sistolik Kan Basıncı(mmHg)	119.8 ± 12.1	130.4 ± 17.5	138.2 ± 16.1	0.002^{a, b}
Diastolik Kan Basıncı (mmHg) **	78.1 ± 8.30 80 (65-100)	84.8 ± 9.47 85 (70-110)	86.3 ± 12.1 90 (67-115)	0.014^{a, b}
Ortalama Kan Basıncı (mmHg) **	92.1 ± 9.00 93 (77-113)	100 ± 11.1 97 (83-123)	103.5 ± 12.2 105 (83-125)	0.002^{a, b}

* Ki-kare testi, **ANOVA testi, diğer parametreler için Kruskal Wallis testi yapıldı. a, b ve c ikili kıyaslamalarda istatistiksel anlamlılığı göstermek üzere, a: Kontrol ve ODPBH (evre 1-2), b: Kontrol ve ODPBH (evre 3-4), c: ODPBH (evre 1-2) ve ODPBH (evre 3-4), VKİ: Vücut kitle indeksi, ODPBH: Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı

Çalışmaya dahil edilen kontrol ve hasta grupları arasında cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) parametrelerinde anlamlılık gözlemlenmemiştir. ODPBH (evre 1-2) ile ODPBH (evre 3-4) grubunda ortalama yaş kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.003$). Sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı değerleri ODPBH (evre 1-2) ve ODPBH (evre 3-4) gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Sistolik kan basıncı $p=0,04$; diyastolik kan basıncı $p=0.023$; ortalama kan basıncı $p=0.027$)

4.2. Çalışma Gruplarına Ait Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

Kontrol ve hasta gruplarına ait biyokimyasal parametrelerin düzeyleri Çizelge 5’te verilmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında tam kan sayımı parametrelerine ilişkin değerlerde istatistiksel olarak anlamlılık gözlemlenmemiştir. ODPBH (evre 1-2) grubunda serum albümin değerleri hem kontrol ($p=0.001$) hem de ODPBH (evre 3-4) ($p=0.008$) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Serum BUN ve kreatininin değerleri kontrol grubunda ODPBH (evre 1-2) ve ODPBH (evre 3-4) gruplarına göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Ayrıca bu değerler ODPBH (evre 3-4) grubunda ODPBH (evre 1-2) grubu hastalarına göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Serum eGFR değerleri kontrol grubunda ODPBH (evre 1-2) ve ODPBH (evre 3-4) gruplarına göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Çizelge 4.5 Kontrol ve hasta gruplarında biyokimyasal parametrelerin düzeyleri

Analitler	Kontrol Ort. ± SS Ortanca (min- maks)	ODPBH (evre 1-2) Ort. ± SS Ortanca (min-maks)	ODPBH (evre 3-4) Ort. ± SS Ortanca (min-maks)	p
HGB (g/dL)	13.7 ± 2.35 13.5 (5.0; 17.2)	13.1 ± 1.42 12.7 (10.7; 16.0)	13.6 ± 2.36 12.4 (10.6; 17.6)	0.125
HCT (%)	42.2 ± 4.20 41.6 (34.6; 50.7)	39.6 ± 3.73 39.1 (34.1; 47.8)	45.5 ± 15.9 41.5 (31.1; 90.2)	0.140
WBC (10³ /µL)*	6.63 ± 1.23 6.75 (3.67; 9.54)	6.72 ± 1.78 6.28 (4.02; 11.3)	7.24 ± 1.44 7.15 (4.08; 9.78)	0.197
PLT (10³ /µL)*	246 ± 67.4	271 ± 65.7	228 ± 63.9	0.908
ALT (U/L)	21.3 ± 7.88 20 (7; 41)	19.9 ± 9.08 17 (5; 47)	18.4 ± 5.06 16.5 (10; 28)	0.378
AST (U/L)*	20.0 ± 4.43 20.5 (9; 28)	20.3 ± 4.75 19 (13; 31)	18.7 ± 3.35 18 (13; 26)	0.295
Total protein (g/dL)*	6.61 ± 0.55 6.60 (5.45; 7.77)	6.88 ± 0.64 6.8 (5.56; 8.10)	6.93 ± 0.70 6.97 (5.07; 8.5)	0.881
Albümin (g/dL)	4.13 ± 0.35 4.11 (3.49; 4.74)	4.42 ± 0.20 4.50 (3.7; 4.7)	4.22 ± 0.26 4.20 (3.66; 4.7)	0.002^{a, c}
BUN (mg/dL)	13.0 ± 3.01 13 (7; 20)	13.7 ± 3.95 13.7 (8; 22)	32.3 ± 16.1 30 (14; 73)	<0.001^{b, c}
Kreatinin (mg/dL)	0.70 ± 0.13 0.71 (0.49; 1.03)	0.80 ± 0.22 0.74 (0.4; 1.36)	2.29 ± 1.03 2 (1.1; 4.81)	<0.001^{b, c}
eGFH (mL/dk/1,73 m²)	107 ± 10.2 109 (73; 121)	98.9 ± 22.8 106 (64; 141)	33.1 ± 12.5 31 (13.4; 56)	<0.001^{b, c}

*ANOVA testi, diğer parametreler için Kruskal Wallis testi yapıldı, a, b ve c ikili kıyaslamalarda istatistiksel anlamlılığı göstermek üzere, a: Kontrol ve ODPBH (evre 1-2), b: Kontrol ve ODPBH (evre 3-4), c: ODPBH (evre 1-2) ve ODPBH (evre 3-4). ODPBH: Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı, HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, WBC: Beyaz Kan Hücresi, PLT: Platelet, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, BUN: Kan Üre Azotu, eGFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

4.3. Çalışma Gruplarına Ait TBH Düzeylerinin Karşılaştırılması

ODPBH (evre 1-2) ve ODPBH (evre 3-4) hasta gruplarında TBH düzeylerinin karşılaştırılması Çizelge 6'da gösterilmiştir. Çalışmamızın hastalık progresyonunu belirlemede önemli parametrelerden biri olan TBH ODPBH (evre 1-2) ve ODPBH (evre 3-4) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık elde edilmiştir ($p < 0.001$).

Çizelge 4.6 ODPBH (evre 1-2) ve ODPBH (evre 3-4) hasta gruplarında TBH düzeylerinin karşılaştırılması

Parametreler	ODPBH (evre 1-2)	ODPBH (evre 3-4)	P
	Ort $\pm$ SS Ortanca (min-maks)	Ort. $\pm$ SS Ortanca (min-maks)	
TBH (cm ³)	1153 $\pm$ 775 831.1(362; 3940)	2286 $\pm$ 1687 1873 (331; 8351)	<0.001
bTBH (cm ³)	703 $\pm$ 502 513 (210; 2575)	1347 $\pm$ 958 1156 (201; 4718)	<0.001

Mann Whitney U testi, TBH: Total Böbrek Hacmi, bTBH: Boya Göre Hesaplanmış Total Böbrek Hacmi, ODPBH: Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı

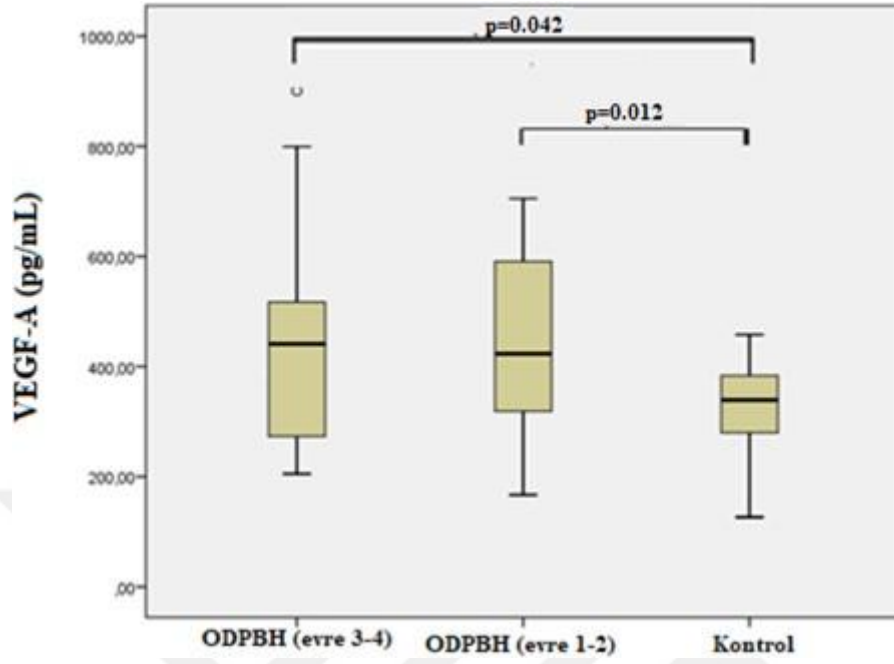
4.4. Çalışma Gruplarına Ait VEGF-A, Nf-κB, Kallistatin ve TNF-α Verilerine İlişkin Karşılaştırma

Kontrol ve hasta gruplarında VEGF-A, Nf-κB, kallistatin ve TNF-α düzeylerinin karşılaştırılması Çizelge 7’de verilmiştir. Çalışmamızda VEGF-A, Nf-κB, kallistatin ve TNF-α düzeyleri ODPBH (evre 1-2) ve ODPBH (evre 3-4) gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

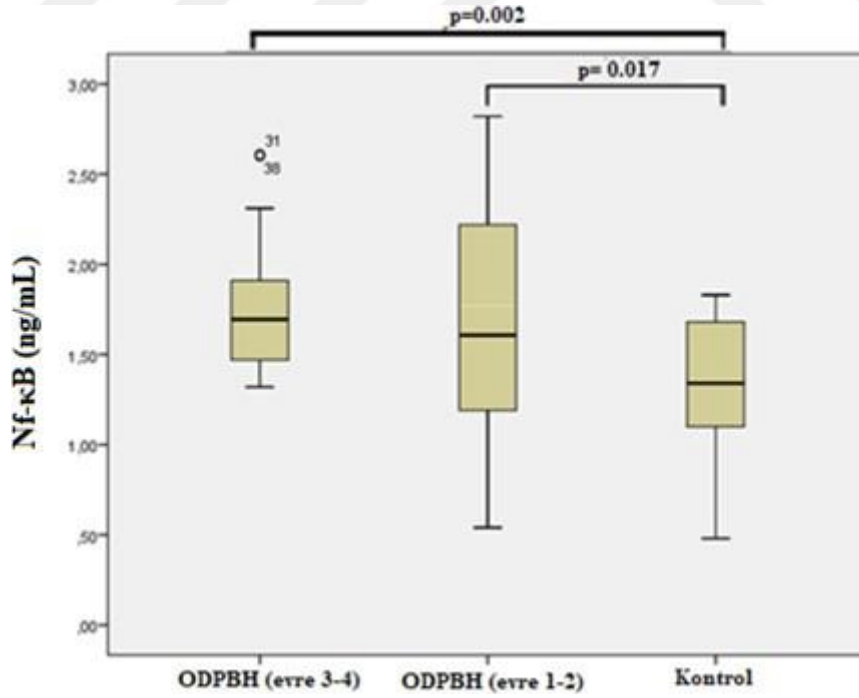
Çizelge 4.7 Kontrol ve Hasta gruplarında VEGF-A, Nf-κB, Kallistatin ve TNF-α düzeylerinin karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol	ODPBH (evre 1-2)	ODPBH (evre 3-4)	p
	Ortalama ± SS Ortanca (min-maks)	Ortalama ± SS Ortanca (min-maks)	Ortalama ± SS Ortanca (min-maks)	
VEGF-A (pg/mL)	314.14 ± 98.92 339.3 (126.37; 458.01)	427.75 ± 156.15 423.31 (166.86; 705.07)	430.22 ± 193.03 390.07 (204.83; 900.63)	0.025 ^{a,b}
Nf-κB (ng/mL)	1.31 ± 0.38 1.34 (0.48; 1.83)	1.72 ± 0.65 1.74 (0.54; 2.82)	1.76 ± 0.39 1.69 (1.32; 2.61)	0.006 ^{a, b}
Kallistatin (ng/mL)	1475.98 ± 530.06 1501.32 (231.17; 2221.7)	2152.29 ± 488.4 2162.24 (1310.7; 2913.7)	2310.5 ± 644.92 2131.3 (1458.2; 4352.1)	<0.001 ^{a, b}
TNF-α (pg/mL)	26.24 ± 17.94 20.32 (10.48; 86.54)	53.74 ± 33.541 41.47 (10.31; 109.49)	63.03 ± 24.89 60.75 (24.07; 119.10)	<0.001 ^{a, b}

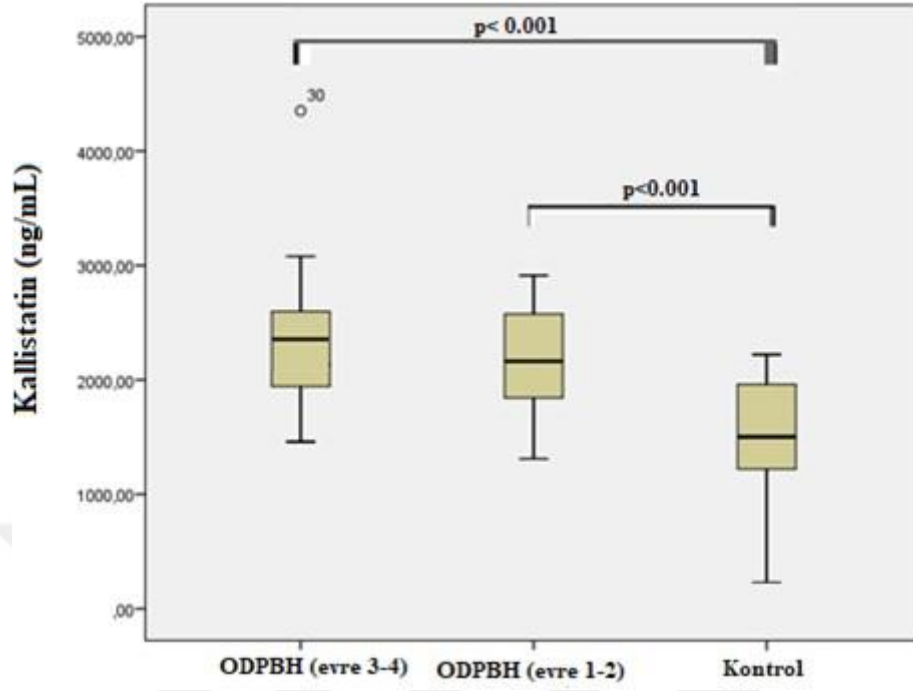
Kruskal Wallis testi. a, b ve c ikili kıyaslamalarda istatistiksel anlamlılığı göstermek üzere, a: Kontrol ve ODPBH (evre 1-2), b: Kontrol ve ODPBH (evre 3-4), c: ODPBH (evre 1-2) ve ODPBH (evre 3-4). ODPBH: Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı, VEGF-A: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü-A, Nf-κB: Nükleer Faktör Kappa B, TNF-α: Tümör nekroz faktörü-alfa



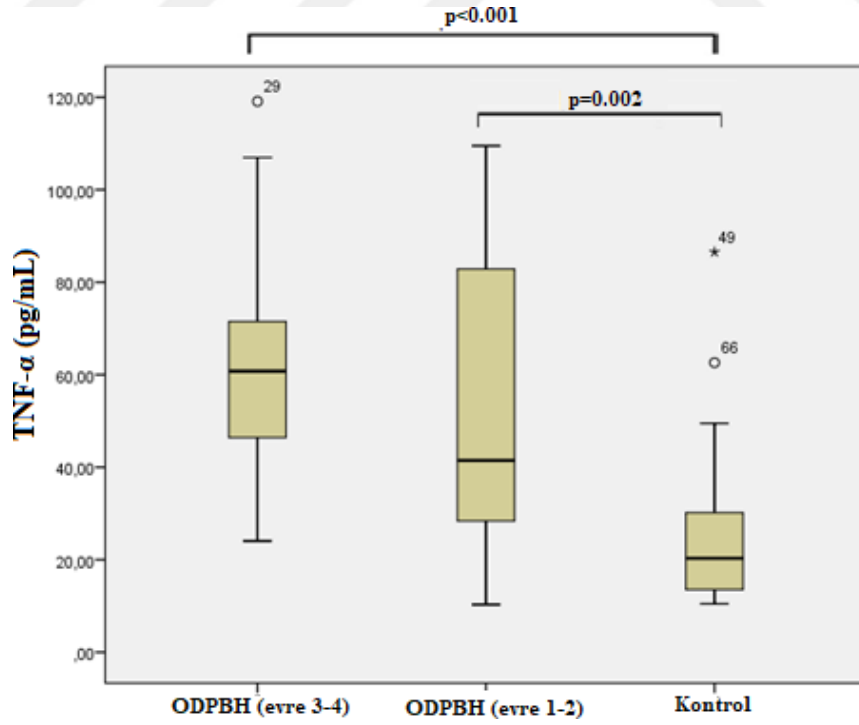
Şekil 4.8 Serum VEGF-A düzeyinin kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması



Şekil 4.9 Serum Nf-κB düzeylerinin kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması



Şekil 4.10 Serum Kallistatin düzeylerinin kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması



Şekil 4.11 Serum TNF- α düzeylerinin kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması

4.5. Çalışma Gruplarına Ait TBH, VEGF-A, Nf- κ B, Kallistatin ve TNF- α ile Rutin Biyokimyasal Parametler Arasındaki Korelasyonlar

TBH, VEGF-A, Nf- κ B, kallistatin ve TNF- α ile rutin biyokimyasal parametler arasındaki korelasyonlar Çizelge 8'de gösterilmiştir. TBH ile sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, BUN, kreatinin ve GFR arasında pozitif korelasyon saptandı. VEGF-A ve Nf- κ B ile diyastolik kan basıncı ($r=0.237$, $p=0.050$) arasında korelasyon saptanırken kallistatin ve TNF- α arasında korelasyon saptanmadı. Kallistatin ve TNF- α , kreatinin ($r=0.302$ $p=0.012$ $r=0.430$ $p<0.001$) ile pozitif korelasyon gösterirken kallistatin ve TNF- α , GFR ($r=-0.240$ $p=0.047$ $r=-0.416$ $p<0.001$) ile negatif korelasyon göstermektedir. Ayrıca TNF- α , sistolik kan basıncı ($r=0.350$ $p=0.003$), diyastolik kan basıncı ($r=0.278$ $p=0.021$) ve BUN ($r=0.345$ $p=0.004$) ile pozitif korelasyon göstermektedir. Nf- κ B, total protein ($r=0.313$ $p=0.009$) ve serum albümin ($r=0.397$ $p=0.001$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Kallistatin ise serum albümin ($r=0.259$ $p=0.032$) ve spot idrarda proteinüri ($r=0.424$ $p<0.001$) parametreleriyle arasında korelasyon göstermektedir.

Çizelge 4.8 TBH, VEGF-A, Nf-κB, Kallistatin ve TNF-α ile Klinik Parametreler Arasındaki Korelasyonlar

Parametreler		Yaş	Sistolik kan basıncı (mmHg)	Diastolik kan basıncı (mmHg)	BUN (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)	GFR (mL/dk/1,73 m ²)	Total protein (g/dL)	Serum albumin (mg/dL)	Spot idrarda Proteinuri (mg/gün)
TBH (cm ³)	r	0.609	0.542	0.490	0.565	0.584	-0.672	0.215	-0.176	0.590
	p	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	0.001	<0.001	0.166	0.257	<0.001
VEGF-A (pg/mL)	r	-0.048	0.199	0.237	-0.047	0.082	-0.084	0.071	0.132	0.182
	p	0.695	0.101	0.050	0.701	0.502	0.492	0.564	0.281	0.134
Nf-κB (ng/mL)	r	0,121	0,203	0,269	0.062	0,159	-0,201	0.313	0.397	0.226
	p	0,320	0,094	0,025	0.610	0,191	0,097	0.009	0.001	0.062
Kallistatin (ng/mL)	r	-0,200	0,073	0,125	0.139	0,302	-0,240	0.194	0.259	0.424
	p	0,099	0,550	0,308	0.256	0,012	0,047	0.110	0.032	<0.001
TNF-α (pg/mL)	r	0.044	0.350	0.278	0.345	0.430	-0.416	0.217	0.210	0.206
	p	0.719	0.003	0.021	0.004	<0.001	<0.001	0.074	0.083	0.089

Spearman korelasyon analizi. TBH: Total Böbrek Hacmi, VEGF-A: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü-A, Nf-κB: Nükleer Faktör Kappa B, TNF-α: Tümör nekroz faktörü-alfa

4.6. Çalışma Gruplarına Ait TBH, VEGF-A, Nf-κB, Kallistatin ve TNF-α Arasındaki Korelasyonlar

TBH, VEGF-A, Nf-κB, kallistatin ve TNF-α arasındaki korelasyonlar Çizelge 9’da gösterilmiştir. Tablo 9’a baktığımızda VEGF-A, Nf-κB ve kallistatin ile korelasyon göstermektedir. Benzer şekilde Nf-κB ve TNF-α arasında pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca kallistatin, VEGF-A ve Nf-κB arasında pozitif korelasyon saptandı.

Çizelge 4.9 TBH, VEGF-A, Nf-κB, Kallistatin ve TNF-α arasındaki korelasyonlar

Parametreler		TBH (cm ³)	VEGF-A (pg/mL)	Nf-κB (ng/mL)	Kallistatin (ng/mL)	TNF-α (pg/mL)
TBH (cm ³)	r	1.000	-0.024	0.201	-0.013	0.083
	p	-	0.878	0.197	0.933	0.597
VEGF-A (pg/mL)	r	-0.024	1.000	0.370	0.407	0.089
	p	0.878	-	0.002	0.001	0.466
Nf-κB (ng/mL)	r	0.201	0.370	1.000	0.358	0.268
	p	0.197	0.002	-	0.003	0.026
Kallistatin (ng/mL)	r	-0.013	0.407	0.358	1.000	0.363
	p	0.933	0.001	0.003	-	0.002
TNF-α (pg/mL)	r	0.083	0.089	0.268	0.225	1.000
	p	0.597	0.466	0.026	0.063	-

Tüm parametrelere Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. TBH: Total Böbrek Hacmi, VEGF-A: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü-A, Nf-κB: Nükleer Faktör Kappa B, TNF-α: Tümör nekroz faktörü-alfa

4.7. Çalışma Gruplarına ait TAS, TOS ve OSİ Verileri Arasındaki İlişki

Çizelge 10’da kontrol, ODPBH (evre 1-2) ve ODPBH (evre 3-4) gruplarına ilişkin TAS, TOS ve OSİ verilerinin karşılaştırması verilmiştir. TOS, kontrol grubuna göre kıyaslandığında ODPBH (evre 3-4) grubunda istatistiksel olarak anlamlılık elde edildi ($p=0.025$). OSİ, ODPBH (evre 1-2) ile ODPBH (evre 3-4) gruplarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulundu ($p=0.002$ $p=0.014$).

Çizelge 4.10 Hasta ve kontrol grupları arasında TAS, TOS ve OSİ parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol Ort. $\pm$ SS Ortanca (min-maks)	ODPBH (evre 1-2) Ort. $\pm$ SS Ortanca (min-maks)	ODPBH (evre 3-4) Ort. $\pm$ SS Ortanca (min-maks)	p
TAS	1.79 $\pm$ 0.31 1.78(1.39;2.82)	1.70 $\pm$ 0.26 1.69 (1.29; 2.40)	1.65 $\pm$ 0.218 1.57(1.32; 2.08)	0.257
TOS	17.6 $\pm$ 3.17 17 (12.1; 23.3)	20.1 $\pm$ 4.74 19.13(11.83; 30.24)	21.01 $\pm$ 3.96 20.9(14.62; 28.7)	0.020^b
OSİ	1.0 $\pm$ 0.17 1.27 (0.67; 1.31)	1.2 $\pm$ 0.35 1.13(0.66; 2.3)	1.28 $\pm$ 0.26 1.28 (0.81; 1.73)	0.004^{a,b}

a, b ve c ikili kıyaslamalarda istatistiksel anlamlılığı göstermek üzere, a: Kontrol ve ODPBH (evre 1-2), b: Kontrol ve ODPBH (evre 3-4), c: ODPBH (evre 1-2) ve ODPBH (evre 3-4). ODPBH: Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı, TAS: Total Antioksidan Status TOS: Total Oksidan Status OSİ: Oksidatif Stres İndeksi

Çizelge 11'e bakıldığında kallistatin ve TAS arasında negatif yönlü korelasyon gözlemlenmektedir ($r=-0.270$ $p=0.025$). TAS ve OSİ arasında negatif korelasyon görülmekteyken TOS ve OSİ arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

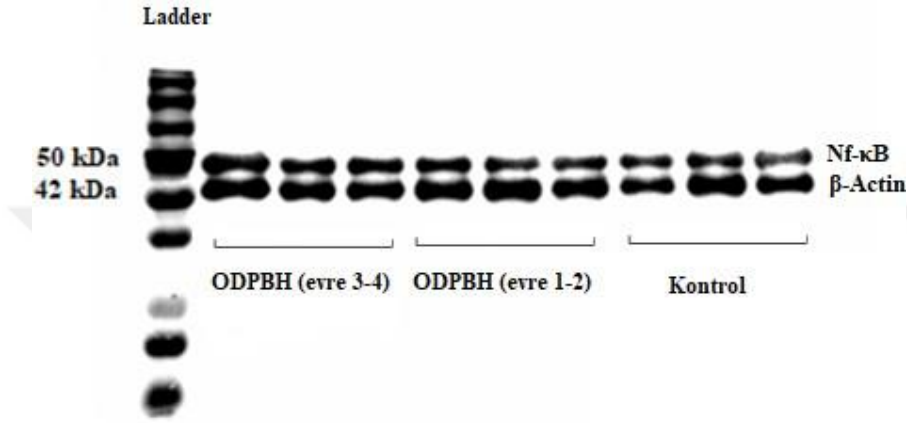
Çizelge 4.11 TBH, VEGF-A, Nf-κB, Kallistatin ve TNF-α ile TAS, TOS ve OSİ arasındaki korelasyon

Parametreler		TAS	TOS	OSİ
TBH (cm ³)	r	0.222	-0.024	-0.130
	p	0.152	0.878	0.406
VEGF-A (pg/mL)	r	-0.044	0.041	0.043
	p	0.720	0.737	0.724
Nf-κB (ng/mL)	r	0.044	0.027	-0.022
	p	0.722	0.827	0.855
Kallistatin (ng/mL)	r	-0.270	0.001	0.202
	p	0.025	0.995	0.097
TNF-α (pg/mL)	r	-0.115	0.202	0.199
	p	0.346	0.094	0.101
TAS	r	1.000	0.102	-0.495
	p	-	0.406	<0.001
TOS	r	0.102	1.000	0.770
	p	0.406	-	<0.001
OSİ	r	-0.405	0.770	1.000
	p	<0.001	<0.001	-

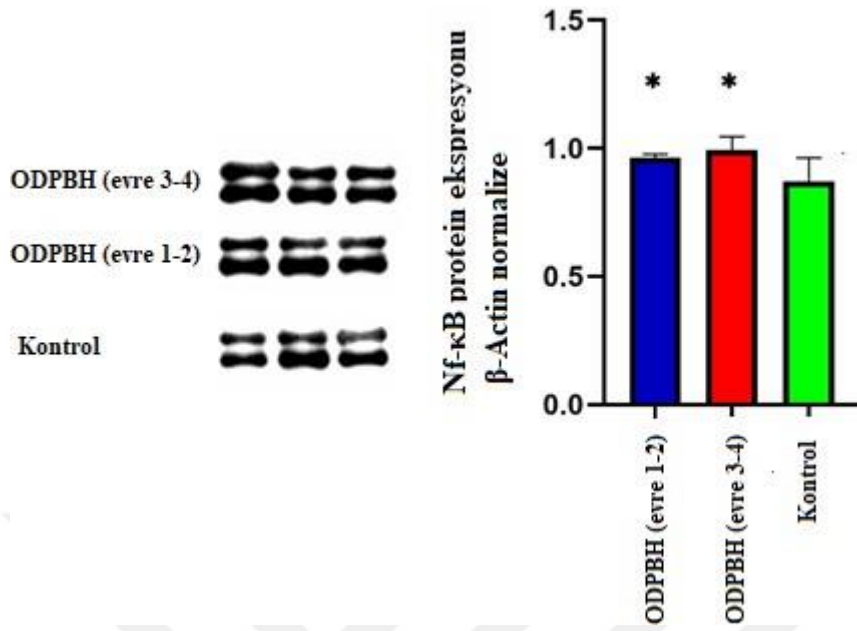
TBH: Total Böbrek Hacmi, Nf-κB:Nükleer Faktör Kappa-B, ODPBH: Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı, TAS: Total Antioksidan Status TOS: Total Oksidan Status OSİ: Oksidatif Stres İndeksi

4.8. Serum Nf- κ B Düzeylerinin Western Blot Yöntemi İle Analizi

Şekil 12’de serum Nf- κ B (50 kDa) ve β -actin (42 kDa) protein düzeylerinin moleküler ağırlıklarına göre dağılımı verilmiştir. Çalışmamız kontrol grubundan 3, ODPBH (evre 1-2) ve ODPBH (evre 3-4) grubundan 3’er adet olmak üzere toplam 6 hasta ve 3 sağlıklı birey serumu ile gerçekleştirilmiştir.



Şekil 4.12 Nf- κ B ve β -Actin protein düzeylerinin Western Blot görüntüsü



Şekil 4.13 Nf-κB ve β-Actin protein düzeylerinin analizi

Nf-κB düzeyleri protein ekspresyonunun β-actine normalize edilmesi sonucu yapılan analizde protein düzeyleri ODPBH (evre 3-4) ve ODPBH (evre 1-2) gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.03$).

5. TARTIŞMA

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı tüm dünyada en çok görülen kalıtsal böbrek hastalığı olmasının yanı sıra tüm kalıtsal hastalıklar arasında da en sık karşılaşılanlardan biridir (Schrier ve ark. 2003). Hastalık oluşum mekanizmasıyla ilgili literatür de önemli çalışmalar yapılmış olmasına rağmen halen patogenezele ilgili aydınlatılamamış yolların olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda ODPBH hastalarında pro-inflamatuvar yolda görev alan TNF- α , apoptotik yolda rol oynayan Nf- κ B ve anjiyogenez yolağında rol alan VEGF-A incelendi. Bununla birlikte anjiyogenez, inflamatuvar ve oksidatif stres gibi birçok yolda görev aldığı gösterilen kallistatin ile oksidatif stres markerları olan TAS ve TOS düzeyleri bu hasta grubunda ilk kez çalışıldı.

Çalışmamızda hasta ve sağlıklı gruplar arasında cinsiyet açısından fark bulunmazken yaş, hastalık progresyonuna bağlı olarak ileri evre hasta grupta erken evre ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.003$, $p=0.020$). Ayrıca sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri ODPBH (evre 1-2) ve ODPBH (evre 3-4) gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (Diyastolik kan basıncı; $p=0.023$, $p=0.048$, Sistolik kan basıncı; $p<0.001$, $p=0.044$). Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında böbrek kistlerinin genişlemesi sonucu intrarenal iskemi ve parankimal bası sonucu, endotel disfonksiyon ve sempatik tonusta artışın ortaya çıkması RAS'ı aktive etmektedir. RAS aktivasyonunun bu hastalıkta HT gelişmesinde ve sürdürülmesinde önemli bir etken olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (Ecder 2013). Johnson ve arkadaşlarının 198 ODPBH hastasında yaptığı bir çalışmada, 35 yaş altı hipertansif hastalarda, 35 yaşına kadar normotansif olan hastalara göre SDBY'nin 14 yıl daha erken geliştiği gösterilmiştir (Johnson ve Gabow 1997). Bizim çalışmamızda hasta grupta GFR azalışı ile sistolik ve diastolik tansiyon değerleri arasında negatif korelasyonlar saptanmıştır (Sistolik kan basıncı $p<0.001$ $r=-0.506$, Diyastolik kan basıncı $p=0.003$ $r=-0.354$). Ayrıca TBH ile tansiyon değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (Sistolik kan basıncı $p<0.001$ $r=0.542$, Diyastolik kan basıncı $p<0.001$ $r=0.490$ ve Ortalama kan basıncı $p<0.001$ $r=0.516$). Çalışmamızın verileri literatürle uyum göstermektedir ve sonuçlarımız böbrek hacimlerinde ortaya çıkan artış ile tansiyon değerlerinde ortaya çıkan artışın ilişkili olduğunu göstermektedir.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığının seyrini öngörmeye TBH, GFR'ye göre daha etkin bir yöntem olup hastalığın erken dönemlerinden itibaren değişim göstermektedir (Chapman ve ark. 2012). ODPBH ile ilgili yapılan önemli çalışmalardan biri olan Polikistik Böbrek Hastalığı Radyolojik Görüntüleme Çalışmaları Konsorsiyumu (CRISP) çalışmasında, böbrek büyüme hızı, hastalar arasında oldukça değişkenlik göstermesine rağmen hastaların çoğunda kist büyümesine bağlı olarak zamanla artış meydana geldiği gösterilmiştir. Normal böbrek ortalama hacmi 196 mL iken CRISP çalışması kapsamında takip edilen 241 hastanın ortalama TBH 1076 mL olup toplam kist hacmi 534 mL olarak saptanmıştır (Kühn ve Walz 2015). CRISP çalışmasında yapılan bir diğer takipte ise, SDBY'nin en erken artış gösteren parametresi olan bTBH'nin GFR ile arasındaki korelasyon başlangıçta -0.22 iken takibin ikinci yılında ciddi oranda bir artış göstererek -0.65'e yükseldiği gösterilmiştir. Bu takip yaş, cinsiyet ve ırktan bağımsız olarak bTBH değerlerinin serum kreatinin, BUN veya idrar albümin atılımından daha iyi bir belirteç olduğu yönünde sonuçlar sunmaktadır (Chapman ve ark. 2012). CRISP çalışmasında önemli bir diğer veri ise daha yüksek TBH'nin HT, proteinüri, mikroalbüminüri, hematüri ve ilerleyici böbrek fonksiyon kaybı gibi çeşitli ODPBH komplikasyonlarıyla ilişkili olduğu yönündedir (Grantham ve ark. 2006). Bu alandaki önemli çalışmalardan bir diğeri de Çin'de 541 hasta üzerinde yapılmış ODPBH kohort çalışmasıdır. Bu çalışmaya göre hastaların yaş ve TBH ile GFR düzeyleri arasında güçlü negatif korelasyon bulunmuştur (Chen ve ark. 2014). Bizim çalışmamızda da TBH ve bTBH değerleri ODPBH (evre 3-4) grupta ODPBH (evre 1-2) grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (TBH; $p<0.001$, bTBH; $p<0.001$). Ayrıca TBH ile GFR ($r=-0.672$ $p<0.001$), BUN ($r=0.565$ $p<0.001$), kreatinin ($r=0.584$ $p<0.001$) ve proteinüri ($r=0.590$ $p<0.001$) değerleri arasında anlamlı korelasyonlar gözlenmiştir. Bu bilgiler ışığında bizim çalışmamızda TBH arttıkça böbrek fonksiyonlarının azaldığına dair sonuçlar elde edilmiş olup daha önce yapılmış olan çalışmaları desteklemektedir.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında yaygın komplikasyonlardan bir diğeri olan proteinürinin, SDBY progresyonunda önemli bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur. ODPBH'da nefrotik düzeyde olmayan proteinüri görülme sıklığı SDBY olan kişilerde yaklaşık %80 oranındadır. ODPBH teşhisi konan yetişkinlerin ~%25'inde proteinüri (>300 mg/gün) görülür ancak idrarda protein atılımı 1g/gün'den azdır. Proteinüri aynı zamanda TBH'da artış, GFR'de azalış ve dolayısıyla da SDBY'nin daha erken

başlaması ile ilişkili bulunmuştur (Chapman ve ark. 2015). Saulo ve arkadaşlarının yaklaşık 2 yıldır takip ettiği 840 hastada, günde 1 g'ı aşan üriner protein atılımının hastalarda düşük kan basıncı ile ilişkili olduğu ve yüksek düzeyde proteinürisi olan hastaların GFR değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. (Klahr ve ark. 1994). Böbrek hastalarında diyet modifikasyonunun incelendiği MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) adlı çalışmada farklı etiyolojiye sahip diğer kronik böbrek hastalarına göre proteinüri seviyeleri yüksek olan 200 ODPBH hastasında GFR'nin daha hızlı azaldığı ve bunun sonucunda hastalık progresyonunun daha hızlı ilerlediği görülmüştür (Klahr ve ark. 1995). Ayrıca çalışmamızda proteinüri ile kan basıncı değerleri (Sistolik kan basıncı $r=0.393$ $p<0.001$, Diyastolik kan basıncı $r=0.324$ $p<0.001$), TBH ($r=0.590$ $p<0.001$), BUN ($r=0.470$ $p<0.001$), kreatinin ($r=0.543$ $p<0.001$) ile pozitif korelasyon gösterirken GFR ile ($r=-0.649$ $p<0.001$) negatif korelasyon görülmüştür. Proteinüri ODBPH için prognostik değere sahiptir çünkü proteinüri seviyesi hastalığın şiddeti ile ilişkilidir. Çalışmamıza ait sonuçlar bu bilgiyi desteklemektedir.

Anjiyogenezin, tümör büyümesi dahil farklı patolojik durumlarda kritik bir rol alması pro-anjiyogenik faktörlerin ve stratejilerin araştırılmasına yol açmıştır. Anjiyogenez oluşumunda büyüme faktörü olan anjiyopoetinler ile VEGF rol almakta ve aralarında sinerjik etki görülmektedir (Wang 2012). Yapılan çalışmalarda ODPBH hastalarının böbrek yapısında bulunan kistleri çevreleyen kıvrımlı, genişlemiş zengin bir kılcal damar ağı bulunmuştur. Zamanla büyüyen kistler vasküler yapılara bası yaparak hipoksik bir ortam oluşturur ve ortaya çıkan hipoksi anjiyogenik büyüme faktörlerinin sentezinin artmasında tetikleyici rol oynar (Bello-Reuss ve ark. 2001). Minchenko ve arkadaşlarının 1994 yılında yaptığı çalışmada ODPBH'da büyüyen kistlerin vasküler yapılara basısı ve bunun sonucunda gelişen hipoksinin, en önemlisi VEGF olmak üzere birden fazla anjiyogenik yolun aktive olduğunu göstermiştir (Minchenko ve ark. 1994). Benzer şekilde Bello-Reuss ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada polikistik böbreklerde kistik epitelin, parankimde bulunan tübüler epitel ve etrafındaki kılcal damarlar aracılığıyla artmış anjiyogenik büyüme faktörü sentezine neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca ODPBH hastalarında kontrol grubuna göre VEGF-A ve Anj-2 artışı gösterilmiştir (Bello-Reuss ve ark. 2001). Bizim çalışmamızda da VEGF-A, ODPBH (evre 1-2) ve ODPBH (evre 3-4) hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Bu bilgiler ışığında kisti kaplayan ODBPH hastalarında VEGF-A üzerinden anjiyogenik yolların

aktive olduğu görülmüş olup literatürde ki kist basısı sonucu oluşan hipoksiye bağlı epitel hücreleri tarafından pro-anjiyojenik büyüme faktörlerinin salgısının arttığını destekler niteliktedir.

Böbrek parankiminde görülen kistler yüksek düzeyde pro-inflamatuar bir sitokin olan TNF- α salgılar. TNF- α , ODPBH hastalarının kist sıvısında bulunan ve PC2'nin plazma membranı ve primer siliyadaki lokalizasyonunu bozan inflamatuar bir sitokindir (Weimbs ve ark. 2013). ODPBH'da sıklıkla karşılaşılan böbrek hasarı, idrar yolu enfeksiyonu ve oksidatif stresin meydana gelmesi ile TNF- α seviyeleri belirgin şekilde artmaktadır (Willrich ve ark. 2015). Gardner ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 13 ODPBH hastasından elde edilen böbrek kist sıvılarının yaklaşık %72'sinde yüksek TNF- α seviyeleri saptamıştır (Gardner ve ark. 1991). Benzer şekilde Koçyigit ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, TNF- α 'nın ODPBH hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. (Kocyigit ve ark. 2012). Bizim çalışmamızda da ODPBH (evre 1-2) ile ODPBH (evre 3-4) gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.002$ $p<0.001$). Bu veriler TNF- α 'nın ODPBH'da inflamatuar olaylarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Guzik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipertansiyonun vasküler düz kas hücrelerinin büyümesi, böbrekte monositlerin çoğalması ve infiltrasyonu gibi histolojik özelliklerinin artan TNF- α sentezini ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Guzik ve ark. 2007). TNF- α 'nın HT ile ilişkisini inceleyen pek çok araştırma mevcuttur. Bunlardan biri olan Ma ve arkadaşlarının obez domuzlar üzerinde yaptığı çalışma da perirenal yağın TNF- α sinyal yoluna bağlı artmış HT ve böbrek hasarına neden olduğu ve ayrıca renal arterlerin endotel disfonksiyonunu, hacim tutulmasını, oksidatif stres ve inflamasyonu artırdığını gözlemlemişlerdir (Ma ve ark. 2016). Yaptığımız çalışmada TNF- α ile kan basınç değerleri arasında pozitif korelasyon görülmektedir (Sistolik kan basıncı $r=0.350$ $p=0.003$, Diyastolik kan basıncı $r=0.278$ $p=0.021$). Ayrıca TNF- α ile GFR arasında negatif korelasyon gözlemledik ($r=-0.416$ $p<0.001$). Bu veriler, TNF- α 'nın renal vazokonstriksiyona ve GFR hızında azalma ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Nf- κ B, interstisyel inflamasyonda rol alan önemli bir transkripsiyon faktörüdür. Ayrıca Nf- κ B immün yanıt, yaşlanma, hücre proliferasyonu ve apoptozis gibi çeşitli süreçlerde rol alan 200'den fazla genin transkripsiyonel regülasyonundan sorumludur

(Skaug ve ark. 2009). Banzi ve arkadaşları tarafından PC-1'in, Nf- κ B aktivasyonunu artırarak apoptozisa karşı koruma ve hücre proliferasyonunda artışa yol açtığı gözlemlenmiştir. Wu ve arkadaşları, Nf- κ B aile üyelerinden olan p50 ve p65'in rat böbrek dokularında aşırı eksprese edildiğini göstermişlerdir (Wu ve ark. 2016). Ayrıca in vitro ortamda yapılan başka bir çalışmada TNF- α 'nın, Nf- κ B sinyallemede güçlü bir aktivatör olduğu ile ilgili kanıtlar sunulmuştur (Banzi ve ark. 2006). Bizim çalışmamızda da Nf- κ B, ODPBH (evre 1-2) ile ODPBH (evre 3-4) gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yine benzer şekilde Nf- κ B düzeyleri protein ekspresyonunun β -actine normalize edilmesi sonucu yapılan analizde protein düzeyleri ODPBH (evre 3-4) ve ODPBH (evre 1-2) gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.03$). Bu sonuçlar ODPBH'da apoptotik yolların aktive olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte mevcut çalışmada Nf- κ B ve TNF- α arasında pozitif korelasyon gözlemlenmiştir ($r=0.268$ $p=0.026$). Dolayısıyla Nf- κ B'nin TNF- α ile ilişkili olarak ODPBH'deki anormal inflamasyona sebep olabileceği düşünülmektedir. Ancak diğer yandan inflamatuvar markerlar ile oksidatif parametreler arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir. Bunun çalışmamıza katılan hasta sayısının az olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Kallistatin ilk olarak insan plazmasında doku kallikrein bağlayıcı protein olarak tanımlanmasının yanı sıra mikro ve makrovasküler olaylara karşı koruyucu rol oynayan bir serin proteaz inhibitörü olarak da görev almaktadır (Zhou ve ark. 1992). Kallistatin inflamasyon, anjiyogenez, oksidatif stres, fibroze karşı koruyucu etki, renal sodyum atılımı ve vasodilatör etki ile kan basıncını düşürme gibi pek çok biyolojik süreçte rol oynar. Liu ve ark.'nın 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada anti-kallistatin antikor ile kallistatin seviyeleri düşürülmüş ve hipertansif ratlarda kardiyovasküler ve renal hasarın, oksidatif stresin, inflamasyonun, endotel hücre kaybının ve fibrozisin arttığı gösterilmiştir (Liu ve diğerleri, 2012). Kallistatin aktif bölgesi aracılığıyla endotel hücrelerinde eNOS ekspresyonunu ve aktivasyonunu ve dolayısıyla NO sentezini artırır. Bu nedenle kallistatin, aktif bölgesi aracılığıyla vazorelaksasyonu indükler ve NO oluşumu yoluyla kan basıncını düşürür. Chen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kallistatinin artmış ekspresyonu transgenik farelerde, kontrol farelerine kıyasla daha düşük kan basıncı ve lipopolisakkarit kaynaklı inflamasyon ile karşılaşılmıştır (Chen ve ark. 1995). Benzer şekilde Chao ve arkadaşlarının kallistatin enjekte edilmiş normotansif ve hipertansif ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada kan

basıncında hızlı bir düşüş gözlemlenmiştir (Chao ve ark. 2018). Bizim çalışmamızda kallistatin her iki hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). Fakat çalışmamızda yukarıda belirtilen verilerin aksine kallistatin ve kan basıncı arasında anlamlı korelasyon gözlemlenmemiştir. Ortaya çıkan bu farklılık çalışmaların farklı modellerde yapılmış olmasından kaynaklanmış olabileceğini düşündürmektedir.

Kallistatin, aktif bölge ve heparin bağlanma bölgesi olmak üzere 2 yapısal elemana sahiptir. Bu yapısal elemanlar, sinyal yollarını ve biyolojik aktiviteleri düzenleyerek hem pro hem de anti-anjiyogenik etki göstermektedir. Heparin bağlanma bölgesi aracılığıyla hücre yüzeyi heparan sülfat proteoglikanlarına bağlanır ve VEGF aracılı anjiyogeneze ve vasküler geçirgenlik, TNF- α ile indüklenen inflamasyon, oksidatif stres ve apoptozis, TGF- β ile indüklenen fibrozis ve endotelial-mezenkimal geçiş, Wnt ve EGF aracılı kanser hücre proliferasyonu, migrasyonu ve otofajisi gibi birçok biyolojik etkileri antagonize eder (Miao ve ark. 2003, Chao ve ark. 2017). Aktif bağlanma bölgesi aracılığıyla ise endotel hücrelerinde ve endotel progenitör hücrelerinde endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) ekspresyonunun ve aktivasyonunun uyarılması, hücre yüzeyi tirozin kinazı ile etkileşime girilmesi ve doku kallikreininin enzimatik aktivitesinin ve biyoyararlanımının inhibisyonu gibi birçok biyolojik fonksiyonları düzenler (Miao ve ark. 2002)

VEGF, yeni kan damarlarının gelişiminde ve tümör büyümesinde kritik önem taşıdığından, kallistatinin VEGF aracılı süreçlere müdahale edebileceği düşünülmektedir. Miao ve arkadaşlarının meme kanseri oluşturdukları fare modellerinde kallistatin geninin enjeksiyonu ile tümör büyümesinin önemli ölçüde baskılandığı ve mikro damar yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir. Benzer şekilde yapılan bir çalışmada mide ve karaciğer kanseri oluşturulmuş farelerde kallistatin tedavisinin tümör büyümesini, anjiyogenezi ve VEGF sentezini baskıladığı bulunmuştur. Bu bulgulara karşıt olarak kallistatinin aktif bölgesi Akt-eNOS sinyalinin aktivasyonu yoluyla VEGF seviyelerini artırır ve kan damarlarının iç yüzeyini oluşturan EPC'lerin adezyonunu, proliferasyonunu ve migrasyonunu uyarır (Shiau ve ark. 2010). Yapılan bir çalışmada hipertansif sıçanlarda, kallistatin uygulamasının dolaşımdaki EPC sayısını artırırken oksidatif stresi ve endotel hücre kaybını azalttığı bulunmuştur (Yin ve ark. 2010). Bizim çalışmamızda literatürde ki bulguları destekler nitelikte olup kallistatin ve VEGF-A arasında anlamlı korelasyon elde edilmiştir ($r=0.407$ $p<0.001$). Bu bulgular kallistatinin hem pro-anjiyogenik hem de anti-anjiyogenik etki gösterebileceğini desteklediği gibi çalışmamızda da VEGF seviyesi ile

orantılı olarak kallistatin seviyesinin artması pro-anjiyogenik etki gösterebileceği yönündedir.

Çalışmamızda kallistatin, apoptotik biyobelirteç olan Nf- κ B ve inflamatuvar bir biyobelirteç olan TNF- α ile pozitif korelasyon göstermiştir ($r=0.407$ $p=0.001$, $r=0.358$ $p=0.003$, $r=0.363$ $p=0.002$). Ayrıca kallistatin TAS düzeyleri ile zayıf negatif korelasyon ($r=-0.270$ $p=0.025$) göstermiştir. Tüm bu bulgular birlikte ele alındığında kallistatinin ODPBH patogenezinde anjiyogenezis, oksidatif stres ve apoptozis gibi pek çok biyolojik süreçte rol alabileceği düşünülmektedir.

ODPBH patogenezinde oksidatif stres ve kardiyovasküler bozukluklar önemli bulgulardır ve bu bulguların vasküler disfonksiyonun gelişmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Menon ve ark. 2011). Daenen ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yapılan bir çalışmada aşırı vasküler ROS üretiminin ve oksidatif stresin hücrel hasara yol açarak kardiyovasküler bozuklukların gelişmesini hızlandığını gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre artmış oksidatif stresin vasküler disfonksiyon patogenezinde rol oynayan temel bir mekanizma olduğu açıkça belirtilmiştir (Daenen ve ark. 2019). Araştırmacılar ODPBH'lı fare ve sıçan modellerinde oksidatif stres belirteçlerinin mRNA ekspresyonunu incelemişler ve antioksidan enzimlerin (glutasyon peroksidaz, süperoksit dismutaz) protein seviyelerinde ve enzim aktivitelerinde azalma ile bu hayvanların böbreklerinde lipid peroksidasyon yan ürünlerinin biriktiği gösterilmiştir. Ayrıca, PKD oluşturulan bir fare modelinde interstisyel inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltan kombinasyon tedavisinin kist büyümesini geciktirdiği de gösterilmiştir (Cowley ve ark. 2001). Bizim çalışmamızda da total oksidatif stres göstergesi olan TOS düzeyleri ODPBH (evre 3-4) grubunda kontrol grubuna göre anlamlı artış göstermişken, ODPBH (evre 1-2) grubuyla kontrol grubu arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır. OSİ değeri TOS ve TAS aracılığıyla hesaplandığından sistemik oksidatif stres için daha iyi bir göstergedir (Karapınar ve ark. 2017). Hesaplanan OSİ değerleri hem ODPBH (evre 1-2) hem de ODPBH (evre 3-4) grubunda bulunan hastalarda kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar ODPBH olan kişilerde sağlıklı bireylere göre oksidan hasarın artış gösterdiğini düşündürmektedir ancak bu artış hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmamıştır. Ayrıca sistemik antioksidan savunma sistemlerinin göstergesi olan TAS düzeyleri (Erel 2003) hasta gruplarında kontrol düzeyine göre azalma göstermiş ancak bu azalma istatistiksel olarak

anlamalı olmamıştır. Tüm bu sonuçlar ODPBH’da oksidatif dengenin bozulduğunu ve özellikle oksidatif hasarın hastalık patogenezinde önemli olduğunu düşündürmektedir.



6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı değerleri her iki ODPBH hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

ODPBH (evre 1-2) ve ODPBH (evre 3-4) gruplarında TBH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlılık elde edildi. TBH ile hem kan basıncı değerleri arasında hem de yaş, BUN, kreatinin ve GFR arasında anlamlı korelasyonlar görüldü. Bu bulgular TBH'ın hastalığın SDBY'ne ilerleyişinde önemli bir prediktif parametre olduğunu doğrular niteliktedir.

Proteinüri düzeyi her üç grupta anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Proteinüri, TBH, BUN ve kreatinin ile pozitif korelasyon gösterirken GFR ile negatif korelasyon göstermiştir. Bu durum TBH, GFR gibi parametrelerle birlikte proteinürinin de hastalık progresyonunu değerlendirmede ve SDBY'nin başlangıcını saptamada önemli olduğunu göstermektedir.

ODPBH'da total oksidatif stres göstergesi olan TOS düzeyleri ODPBH (evre 3-4) grubunda kontrol grubuna göre anlamlı artış göstermişken, ODPBH (evre 1-2) grubuyla kontrol grubu arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır. TAS ve TOS ölçümleri kullanılarak elde edilen OSİ değerleri hem ODPBH (evre 1-2) hem de ODPBH (evre 3-4) grubunda bulunan hastalarda kontrol grubuna kıyasla yüksek bulundu. Bu sonuçlar ODPBH olan kişilerde sağlıklı bireylere göre oksidan hasarın artış gösterdiğini düşündürmektedir ancak bu artış hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmamıştır. Tüm bu sonuçlar ODPBH'da oksidatif dengenin bozulduğunu ve özellikle oksidatif hasarın hastalık patogenezinde önemli bir yerinin olduğunu göstermektedir.

ODPBH'da inflamatuvar yolda rol aldığı düşünülen TNF- α ve Nf- κ B ODPBH (evre 1-2) ile ODPBH (evre 3-4) gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayrıca TNF- α ile Nf- κ B arasında korelasyon tespit edildi. Her iki parametrenin de serum düzeylerindeki artış literatürü destekler nitelikte olup, ODPBH patogenezindeki inflamatuvar süreçte önemli rolleri olduğunu düşünmekteyiz. Bunların yanısıra serum Nf- κ B düzeylerinin protein ekspresyonunun β -actine normalize edilmesi sonucu yapılan analizde protein düzeyleri ODPBH (evre 3-4) ve ODPBH (evre 1-2) gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

ODPBH hastalarında kist gelişimi ve büyümesi sonucu VEGF üzerinden anjiyogenik yolların aktive olduğu görülmüştür. Çalışmamız da VEGF-A, ODPBH (evre 1-2) ve ODPBH (evre 3-4) hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bilgiler literatürdeki kist basısı sonucu oluşan hipoksiye bağlı epitel hücreleri tarafından pro-anjiyogenik büyüme faktörlerinin salgısının arttığını destekler niteliktedir.

Çalışmamız da kallistatin her iki hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayrıca anjiyogenezin temel pro-anjiyogenik faktörü olan VEGF ve kallistatin arasında pozitif korelasyon görülmüştür. VEGF ile kallistatin arasında görülen bu pozitif korelasyon kallistatinin pro-anjiyogenik etki gösterebileceğini düşündürmektedir. Bunun yanı sıra kallistatin, apoptotik bir biyobelirteç olan Nf- κ B ve inflamatuvar bir biyobelirteç olan TNF- α ile de pozitif korelasyon göstermiştir. Bunların dışında kallistatin GFR, idrar kreatinin ile negatif korelasyon, serum kreatinin, idrar albümin ve spot idrarda protein/kreatinin değeri pozitif korelasyon gösterdi Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde kallistatinin ODPBH patogenezinde anjiyogenezis, apoptozis ve inflamasyon süreçlerinde rol alabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde ODPBH’da kallistatin düzeylerinin araştırıldığı bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamız ODPBH olan kişilerde serum kallistatin düzeylerini gösteren ilk çalışmadır. Bu çalışma sonraki yıllarda yapılacak olan çalışmalara zemin hazırlamakla birlikte hastalığın patogenezinin anlaşılmasına katkı sağlayacaktır. ODPBH’da erken tanı ve önlemlerin SDBY’ne gidişi engelleyebileceği unutulmamalıdır ve bu amaçla daha geniş vaka serilerinin olduğu geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Altıparmak, M. R. Altıparmak MR (2007). Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Tedavisinde Yeni Ufuklar. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*.
2. **Arkan MC, Greten FR.** IKK- and NF- κ B-mediated functions in carcinogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol*, **2011**, 349: s.159-169
3. **Atlas SA.** The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm*, **2007**, 13(8 Suppl B): s.9-20
4. **Bae KT, Zhu F, Chapman AB, Torres VE, Grantham JJ ve ark.** Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomal-dominant polycystic kidney disease: the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*, **2006**, 1(1): s.64-69
5. **Bajwa ZH, Gupta S, Warfield CA, Steinman TI.** Pain management in polycystic kidney disease. *Kidney Int*, **2001**, 60(5): s.1631-1644
6. **Banzi M, Aguiari G, Trimi V, Mangolini A, Pinton P ve ark.** Polycystin-1 promotes PKC α -mediated NF- κ B activation in kidney cells. *Biochem Biophys Res Commun*, **2006**, 350(2): s.257-262
7. **Bello-Reuss E, Holubec K, Rajaraman S.** Angiogenesis in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*, **2001**, 60(1): s.37-45
8. **Berbari NF, O'Connor AK, Haycraft CJ, Yoder BK.** The primary cilium as a complex signaling center. *Curr Biol*, **2009**, 19(13): s.R526-535
9. **Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, Horie S, Peters DJM ve ark.** Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*, **2018**, 4(1): s.50
10. **Besse W, Dong K, Choi J, Punia S, Fedeles SV ve ark.** Isolated polycystic liver disease genes define effectors of polycystin-1 function. *J Clin Invest*, **2017**, 127(5): s.1772-1785
11. **Bhisitkul RB.** Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol*, **2006**, 90(12): s.1542-1547
12. **Birbrair A, Zhang T, Files DC, Mannava S, Smith T ve ark.** Type-1 pericytes accumulate after tissue injury and produce collagen in an organ-dependent manner. *Stem Cell Res Ther*, **2014**, 5(6): s.122
13. **Braunwald E FA, Kasper DL HS, Longo DL, Jameson JL.** *Hereditary tubular disorders.* Harrison's Principles of Internal Medicine, **2001**,
14. **Carmeliet P.** Angiogenesis in health and disease. *Nat Med*, **2003**, 9(6): s.653-660
15. **Chang MY, Parker E, Ibrahim S, Shortland JR, Nahas ME ve ark.** Haploinsufficiency of Pkd2 is associated with increased tubular cell proliferation and interstitial fibrosis in two murine Pkd2 models. *Nephrol Dial Transplant*, **2006**, 21(8): s.2078-2084
16. **Chao J, Bledsoe G, Chao L.** Protective Role of Kallistatin in Vascular and Organ Injury. *Hypertension*, **2016**, 68(3): s.533-541
17. **Chao J, Guo Y, Chao L.** Protective Role of Endogenous Kallistatin in Vascular Injury and Senescence by Inhibiting Oxidative Stress and Inflammation. *Oxid Med Cell Longev*, **2018**, 2018: s.4138560
18. **Chao J, Li P, Chao L.** Kallistatin suppresses cancer development by multi-factorial actions. *Crit Rev Oncol Hematol*, **2017**, 113: s.71-78
19. **Chao J, Li P, Chao L.** Kallistatin: double-edged role in angiogenesis, apoptosis and oxidative stress. *Biol Chem*, **2017**, 398(12): s.1309-1317
20. **Chapin HC, Caplan MJ.** The cell biology of polycystic kidney disease. *J Cell Biol*, **2010**, 191(4): s.701-710
21. **Chapman AB, Bost JE, Torres VE, Guay-Woodford L, Bae KT ve ark.** Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, **2012**, 7(3): s.479-486
22. **Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, Gansevoort RT, Harris T ve ark.** Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*, **2015**, 88(1): s.17-27
23. **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): s.1091-1096
24. **Chebib FT, Sussman CR, Wang X, Harris PC, Torres VE.** Vasopressin and disruption of calcium signalling in polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, **2015**, 11(8): s.451-464

25. **Chebib FT, Torres VE.** Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis*, **2016**, 67(5): s.792-810
26. **Chen D, Ma Y, Wang X, Yu S, Li L ve ark.** Clinical characteristics and disease predictors of a large Chinese cohort of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *PLoS One*, **2014**, 9(3): s.e92232
27. **Chen LM, Chao L, Chao J.** Beneficial effects of kallikrein-binding protein in transgenic mice during endotoxic shock. *Life Sci*, **1997**, 60(17): s.1431-1435
28. **Chen LM, Song Q, Chao L, Chao J.** Cellular localization of tissue kallikrein and kallistatin mRNAs in human kidney. *Kidney Int*, **1995**, 48(3): s.690-697
29. **Cornec-Le Gall E, Alam A, Perrone RD.** Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*, **2019**, 393(10174): s.919-935
30. **Corradi V, Giuliani A, Gastaldon F, de Cal M, Mancini B ve ark.** Genetics and Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Progression. *Contrib Nephrol*, **2017**, 190: s.117-123
31. **Cowley BD, Ricardo SD, Nagao S, Diamond JR.** Increased renal expression of monocyte chemoattractant protein-1 and osteopontin in ADPKD in rats. *Kidney Int*, **2001**, 60(6): s.2087-2096
32. **Daenen K, Andries A, Mekahli D, Van Schepdael A, Jouret F ve ark.** Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*, **2019**, 34(6): s.975-991
33. Türkiye Ulusal Nefroloji Derneği (2019). Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu.
34. **Diao Y, Ma J, Xiao WD, Luo J, Li XY ve ark.** Inhibition of angiogenesis and HCT-116 xenograft tumor growth in mice by kallistatin. *World J Gastroenterol*, **2007**, 13(34): s.4615-4619
35. **Ecder SA,** Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında renal bulgular. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* **2005**,1:16-19.
36. **Ecder T.** Cardiovascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Curr Hypertens Rev*, **2013**, 9(1): s.2-11
37. **Ecder T, Schrier RW.** Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol*, **2001**, 12(1): s.194-200
38. **Ergin HK.** Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığında Diyaliz Tedavisi. **2005**,
39. **Ettinger A, Kahn PC, Wise HM.** The importance of selective renal angiography in the diagnosis of polycystic disease. *J Urol*, **1969**, 102(2): s.156-161
40. **Erel O,** A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. **2003**, 37(4):277-85.
41. **Fick-Brosnahan GM ET, Schrier RW.** *Polycystic kidney disease*. Lippincott, **2001**,
42. **Fick GM, Johnson AM, Hammond WS, Gabow PA.** Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, **1995**, 5(12): s.2048-2056
43. **Gabow PA.** Autosomal dominant polycystic kidney disease--more than a renal disease. *Am J Kidney Dis*, **1990**, 16(5): s.403-413
44. **Gabrilovich D, Ishida T, Oyama T, Ran S, Kravtsov V ve ark.** Vascular endothelial growth factor inhibits the development of dendritic cells and dramatically affects the differentiation of multiple hematopoietic lineages in vivo. *Blood*, **1998**, 92(11): s.4150-4166
45. **Gallagher AR, Germino GG, Somlo S.** Molecular advances in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*, **2010**, 17(2): s.118-130
46. **Gao L, Li P, Zhang J, Hagiwara M, Shen B ve ark.** Novel role of kallistatin in vascular repair by promoting mobility, viability, and function of endothelial progenitor cells. *J Am Heart Assoc*, **2014**, 3(5): s.e001194
47. **Gardner KD, Burnside JS, Elzinga LW, Locksley RM.** Cytokines in fluids from polycystic kidneys. *Kidney Int*, **1991**, 39(4): s.718-724
48. **Gates B, Colbert MEE, Lovy Gaur, Edgar V, Lerma, FACP, FASN, FPSN (Hon) (2020).** Update and review of adult polycystic kidney disease. *Disease-a-Month*.
49. **Gaur P, Gedroyc W, Hill P.** ADPKD-what the radiologist should know. *Br J Radiol*, **2019**, 92(1098): s.20190078
50. **Gevers TJ, Drenth JP.** Diagnosis and management of polycystic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, **2013**, 10(2): s.101-108
51. **Grampsas SA, Chandhoke PS, Fan J, Glass MA, Townsend R ve ark.** Anatomic and metabolic risk factors for nephrolithiasis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, **2000**, 36(1): s.53-57

52. **Grantham JJ, Mulamalla S, Swenson-Fields KI.** Why kidneys fail in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, **2011**, 7(10): s.556-566
53. **Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT ve ark.** Volume Progression in Polycystic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*, **2006**, 354(20): s.2122-2130
54. **Guo Y, Li P, Bledsoe G, Yang ZR, Chao L ve ark.** Kallistatin inhibits TGF- β -induced endothelial-mesenchymal transition by differential regulation of microRNA-21 and eNOS expression. *Exp Cell Res*, **2015**, 337(1): s.103-110
55. **Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, McCann LA, Rahman A ve ark.** Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med*, **2007**, 204(10): s.2449-2460
56. **Harris PC, Torres VE.** Genetic mechanisms and signaling pathways in autosomal dominant polycystic kidney disease. *The Journal of clinical investigation*, **2014**, 124(6): s.2315-2324
57. Harris VETaPC (2003). Autosomal dominant polycystic kidney disease. *NEFROLOGÍA*. **XXIII. Suplemento 1.**
58. **Hogan MC, Abebe K, Torres VE, Chapman AB, Bae KT ve ark.** Liver involvement in early autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, **2015**, 13(1): s.155-164.e156
59. **Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM.** Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*, **1995**, 95(5): s.2409-2415
60. **Hu S, Li D, Tan X, Gu J, Chen M ve ark.** [Research progress in autosomal dominant polycystic kidney disease]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, **2019**, 44(10): s.1179-1187
61. **Huang KF, Huang XP, Xiao GQ, Yang HY, Lin JS ve ark.** Kallistatin, a novel anti-angiogenesis agent, inhibits angiogenesis via inhibition of the NF- κ B signaling pathway. *Biomed Pharmacother*, **2014**, 68(4): s.455-461
62. **Igarashi P, Somlo S.** Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, **2002**, 13(9): s.2384-2398
63. **Irazabal MV, Huston J, Kubly V, Rossetti S, Sundsbak JL ve ark.** Extended follow-up of unruptured intracranial aneurysms detected by presymptomatic screening in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, **2011**, 6(6): s.1274-1285
64. **Johnson AM, Gabow PA.** Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*, **1997**, 8(10): s.1560-1567
65. **Kahveci AS, Barnatan TT, Kahveci A, Adrian AE, Arroyo J ve ark.** Oxidative Stress and Mitochondrial Abnormalities Contribute to Decreased Endothelial Nitric Oxide Synthase Expression and Renal Disease Progression in Early Experimental Polycystic Kidney Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **2020**, 21(6)
66. **Kim DY, Park JH.** Genetic Mechanisms of ADPKD. *Adv Exp Med Biol*, **2016**, 933: s.13-22
67. **Kim I, Ding T, Fu Y, Li C, Cui L ve ark.** Conditional mutation of Pkd2 causes cystogenesis and upregulates beta-catenin. *J Am Soc Nephrol*, **2009**, 20(12): s.2556-2569
68. **Kimberling WJ, Kumar S, Gabow PA, Kenyon JB, Connolly CJ ve ark.** Autosomal dominant polycystic kidney disease: localization of the second gene to chromosome 4q13-q23. *Genomics*, **1993**, 18(3): s.467-472
69. **Kimberling WJ, Pieke-Dahl SA, Kumar S.** The genetics of cystic diseases of the kidney. *Semin Nephrol*, **1991**, 11(6): s.596-606
70. **Klahr S, Breyer JA, Beck GJ, Dennis VW, Hartman JA ve ark.** Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *J Am Soc Nephrol*, **1995**, 5(12): s.2037-2047
71. **Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L ve ark.** The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med*, **1994**, 330(13): s.877-884
72. **Klawitter J, Reed-Gitomer BY, McFann K, Pennington A, Abebe KZ ve ark.** Endothelial dysfunction and oxidative stress in polycystic kidney disease. (1522-1466 (Electronic))
73. **Kocyigit I, Kaya MG, Orselik O, Kaya C, Akpek M ve ark.** Early arterial stiffness and inflammatory bio-markers in normotensive polycystic kidney disease patients. *Am J Nephrol*, **2012**, 36(1): s.11-18

74. **Kühn WE, Walz G.** The Treatment of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Dtsch Arztebl Int*, **2015**, 112(51-52): s.884-890
75. **Lal M, Song X, Pluznick JL, Di Giovanni V, Merrick DM ve ark.** Polycystin-1 C-terminal tail associates with beta-catenin and inhibits canonical Wnt signaling. *Hum Mol Genet*, **2008**, 17(20): s.3105-3117
76. **Lanktree MB, Chapman AB.** New treatment paradigms for ADPKD: moving towards precision medicine. *Nat Rev Nephrol*, **2017**, 13(12): s.750-768
77. **Lantinga-van Leeuwen IS, Dauwerse JG, Baelde HJ, Leonhard WN, van de Wal A ve ark.** Lowering of Pkd1 expression is sufficient to cause polycystic kidney disease. *Hum Mol Genet*, **2004**, 13(24): s.3069-3077
78. **Leu CH, Yang ML, Chung NH, Huang YJ, Su YC ve ark.** Kallistatin ameliorates influenza virus pathogenesis by inhibition of kallikrein-related peptidase 1-mediated cleavage of viral hemagglutinin. *Antimicrob Agents Chemother*, **2015**, 59(9): s.5619-5630
79. Li X (2015). Polycystic Kidney Disease.
80. **Li X, Magenheimer BS, Xia S, Johnson T, Wallace DP ve ark.** A tumor necrosis factor-alpha-mediated pathway promoting autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med*, **2008**, 14(8): s.863-868
81. **Lou L, Bao W, Liu X, Song H, Wang Y ve ark.** An Autoimmune Disease-Associated Risk Variant in the. *J Clin Microbiol*, **2018**, 56(4)
82. **Lugo-Gavidia LM, Nolde JM, Kiuchi MG, Shetty S, Azzam O ve ark.** Interventional Approaches for Loin Pain Hematuria Syndrome and Kidney-Related Pain Syndromes. *Curr Hypertens Rep*, **2020**, 22(12): s.103
83. **Lumiaho A, Ikäheimo R, Miettinen R, Niemitukia L, Laitinen T ve ark.** Mitral valve prolapse and mitral regurgitation are common in patients with polycystic kidney disease type 1. *Am J Kidney Dis*, **2001**, 38(6): s.1208-1216
84. **Ma S, Zhu XY, Eirin A, Woollard JR, Jordan KL ve ark.** Perirenal Fat Promotes Renal Arterial Endothelial Dysfunction in Obese Swine through Tumor Necrosis Factor- α . *J Urol*, **2016**, 195(4 Pt 1): s.1152-1159
85. **Menon V, Rudym D, Chandra P, Miskulin D, Perrone R ve ark.** Inflammation, oxidative stress, and insulin resistance in polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, **2011**, 6(1): s.7-13
86. **Miao RQ, Agata J, Chao L, Chao J.** Kallistatin is a new inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Blood*, **2002**, 100(9): s.3245-3252
87. **Miao RQ, Chen V, Chao L, Chao J.** Structural elements of kallistatin required for inhibition of angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*, **2003**, 284(6): s.C1604-1613
88. **Minchenko A, Bauer T, Salceda S, Caro J.** Hypoxic stimulation of vascular endothelial growth factor expression in vitro and in vivo. *Lab Invest*, **1994**, 71(3): s.374-379
89. **Mun H, Park JH.** Inflammation and Fibrosis in ADPKD. *Adv Exp Med Biol*, **2016**, 933: s.35-44
90. **Ong AC, Harris PC.** A polycystin-centric view of cyst formation and disease: the polycystins revisited. *Kidney Int*, **2015**, 88(4): s.699-710
91. **Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T.** Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother*, **2017**, 94: s.317-325
92. **Pei Y.** A "two-hit" model of cystogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease? *Trends Mol Med*, **2001**, 7(4): s.151-156
93. **Pei Y, Paterson AD, Wang KR, He N, Hefferton D ve ark.** Bilineal disease and trans-heterozygotes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Hum Genet*, **2001**, 68(2): s.355-363
94. **Perumareddi P, Trelka DP.** Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Prim Care*, **2020**, 47(4): s.673-689
95. **Pober JS, Sessa WC.** Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol*, **2007**, 7(10): s.803-815
96. **Qian F, Watnick TJ, Onuchic LF, Germino GG.** The molecular basis of focal cyst formation in human autosomal dominant polycystic kidney disease type I. *Cell*, **1996**, 87(6): s.979-987
97. **Rossetti S, Burton S, Strmecki L, Pond GR, San Millán JL ve ark.** 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): s.1230-1237
98. **Rossetti S, Kubly VJ, Consugar MB, Hopp K, Roy S ve ark.** Incompletely penetrant PKD1 alleles suggest a role for gene dosage in cyst initiation in polycystic kidney disease. *Kidney Int*, **2009**, 75(8): s.848-855
99. **Rundhaug JE.** Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *J Cell Mol Med*, **2005**, 9(2): s.267-285

100. **Schrier RW, McFann KK, Johnson AM.** Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*, **2003**, 63(2): s.678-685
101. **Shen B, Gao L, Hsu YT, Bledsoe G, Hagiwara M ve ark.** Kallistatin attenuates endothelial apoptosis through inhibition of oxidative stress and activation of Akt-eNOS signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **2010**, 299(5): s.H1419-1427
102. **Shen B, Hagiwara M, Yao YY, Chao L, Chao J.** Salutary effect of kallistatin in salt-induced renal injury, inflammation, and fibrosis via antioxidative stress. *Hypertension*, **2008**, 51(5): s.1358-1365
103. **Shen B, Smith RS, Hsu YT, Chao L, Chao J.** Kruppel-like factor 4 is a novel mediator of Kallistatin in inhibiting endothelial inflammation via increased endothelial nitric-oxide synthase expression. *J Biol Chem*, **2009**, 284(51): s.35471-35478
104. **Shiau AL, Teo ML, Chen SY, Wang CR, Hsieh JL ve ark.** Inhibition of experimental lung metastasis by systemic lentiviral delivery of kallistatin. *BMC Cancer*, **2010**, 10: s.245
105. Siddique Akbar SRAB (2021). Polycystic Kidney Disease. NCBI Bookshelf. Treasure Island, StatPearls Publishing
106. **Skaug B, Jiang X, Chen ZJ.** The role of ubiquitin in NF-kappaB regulatory pathways. *Annu Rev Biochem*, **2009**, 78: s.769-796
107. Suleymanlar SNvaAKG (2019). Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon. Türk Nefroloji Derneği.
108. **Sureshbabu A, Ryter SW, Choi ME.** Oxidative stress and autophagy: Crucial modulators of kidney injury. *Redox Biology*, **2015**, 4: s.208-214
109. **Soylu Karapinar O, Pinar N, Özcan O, Atik Doğan E, Bayraktar S ve ark.** The effect of dexpanthenol on experimentally induced ovarian ischaemia/reperfusion injury: a biochemical and histopathological evaluation. 2017, ;295(3):777-784
110. **Theodorakopoulou M, Raptis V, Loutradis C, Sarafidis P.** Hypoxia and Endothelial Dysfunction in Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *Semin Nephrol*, **2019**, 39(6): s.599-612
111. **Torres VE, Harris PC, Pirson Y.** Autosomal dominant polycystic kidney disease. *The Lancet*, **2007**, 369(9569): s.1287-1301
112. **Tuğlular SZ.** kistik böbrek hastalıklarının sınıflandırılması ve epidemiyolojisi. **2005**,
113. **Vallabhapurapu S, Karin M.** Regulation and function of NF-kappaB transcription factors in the immune system. *Annu Rev Immunol*, **2009**, 27: s.693-733
114. Wang BRaW (2012). Angiogenesis and the Pathogenesis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. University of Colorado Anschutz Medical Campus, USA.
115. **Weimbs T, Olsan EE, Talbot JJ.** Regulation of STATs by polycystin-1 and their role in polycystic kidney disease. *JAKSTAT*, **2013**, 2(2): s.e23650
116. **Willrich MA, Murray DL, Snyder MR.** Tumor necrosis factor inhibitors: clinical utility in autoimmune diseases. *Transl Res*, **2015**, 165(2): s.270-282
117. **Wolf WC, Harley RA, Sluce D, Chao L, Chao J.** Localization and expression of tissue kallikrein and kallistatin in human blood vessels. *J Histochem Cytochem*, **1999**, 47(2): s.221-228
118. **Wu M, Gu J, Mei S, Xu D, Jing Y ve ark.** Resveratrol delays polycystic kidney disease progression through attenuation of nuclear factor κ B-induced inflammation. *Nephrol Dial Transplant*, **2016**, 31(11): s.1826-1834
119. **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): s.204-206
120. **Yeo EJ, Cassetta L, Qian BZ, Lewkowich I, Li JF ve ark.** Myeloid WNT7b mediates the angiogenic switch and metastasis in breast cancer. *Cancer Res*, **2014**, 74(11): s.2962-2973
121. **Yin H, Gao L, Shen B, Chao L, Chao J.** Kallistatin inhibits vascular inflammation by antagonizing tumor necrosis factor- α -induced nuclear factor κ B activation. *Hypertension*, **2010**, 56(2): s.260-267
122. **Zhang J, Yang Z, Li P, Bledsoe G, Chao L ve ark.** Kallistatin antagonizes Wnt/ β -catenin signaling and cancer cell motility via binding to low-density lipoprotein receptor-related protein 6. *Mol Cell Biochem*, **2013**, 379(1-2): s.295-301
123. **Zhang M, Srichai MB, Zhao M, Chen J, Davis LS ve ark.** Nonselective Cyclooxygenase Inhibition Retards Cyst Progression in a Murine Model of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Int J Med Sci*, **2019**, 16(1): s.180-188
124. **Zhou GX, Chao L, Chao J.** Kallistatin: a novel human tissue kallikrein inhibitor. Purification, characterization, and reactive center sequence. *J Biol Chem*, **1992**, 267(36): s.25873-25880



 Autosomal dominant polycystic kidney disease	
Author: Vicente E Torres, Peter C Harris, Yves Pirson Publication: The Lancet Publisher: Elsevier Date: 14–20 April 2007 Copyright © 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.	

Order Completed	
Thank you for your order. This Agreement between student -- burçin ok ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.	
Your confirmation email will contain your order number for future reference.	
License Number	5082090280611
License date	Jun 04, 2021
☒ Licensed Content	☐ Order Details
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	The Lancet
Licensed Content Title	Autosomal dominant polycystic kidney disease
Licensed Content Author	Vicente E Torres, Peter C Harris, Yves Pirson
Licensed Content Date	14–20 April 2007
Licensed Content Volume	369
Licensed Content Issue	9569
Licensed Content Pages	15
Journal Type	HS
☐ About Your Work	☐ Additional Data
Title	student
Institution name	health science
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Order reference number	1
Portions	1



A 'two-hit' model of cystogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease?

Author: York Pei

Publication: Trends in Molecular Medicine

Publisher: Elsevier

Date: 1 April 2001

Copyright © 2001 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between student -- burçin ok ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.

License Number 5082091076937

[Printable Details](#)

License date Jun 04, 2021

☒ Licensed Content

Licensed Content Publisher Elsevier
Licensed Content Publication Trends in Molecular Medicine
Licensed Content Title A 'two-hit' model of cystogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease?
Licensed Content Author York Pei
Licensed Content Date Apr 1, 2001
Licensed Content Volume 7
Licensed Content Issue 4
Licensed Content Pages 6
Journal Type S&T

☐ Order Details

Type of Use reuse in a thesis/dissertation
Portion figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations 2
Format both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article? No
Will you be translating? No

THE LANCET



Autosomal dominant polycystic kidney disease

Author: Vicente E Torres, Peter C Harris, Yves Pirson

Publication: The Lancet

Publisher: Elsevier

Date: 14-20 April 2007

Copyright © 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between student -- burçin ok ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.

License Number 5083100592063

[Printable Details](#)

License date Jun 06, 2021

☒ Licensed Content

Licensed Content Publisher Elsevier
Licensed Content Publication The Lancet
Licensed Content Title Autosomal dominant polycystic kidney disease
Licensed Content Author Vicente E Torres, Peter C Harris, Yves Pirson
Licensed Content Date 14-20 April 2007
Licensed Content Volume 369
Licensed Content Issue 9569
Licensed Content Pages 15
Journal Type HS

☐ Order Details

Type of Use reuse in a thesis/dissertation
Portion figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations 2
Format both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article? No
Will you be translating? No

☐ About Your Work

Title student
Institution name health science
Expected presentation date Jun 2021

☐ Additional Data

Order reference number 1
Portions 1

☐ Requestor Location

student
mustafa kemal (inşaat) fakültesi

☐ Tax Details

Publisher Tax ID GB 494 6272 12

Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between student - burcin ok ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.

License Number 5083120090426

[Printable Details](#)

License date Jun 06, 2021

Licensed Content

Licensed Content Publisher Elsevier
Licensed Content Publication The Lancet
Licensed Content Title Autosomal dominant polycystic kidney disease
Licensed Content Author Emilie Corne-Le Gall, Ahsan Alam, Ronald D Perrone
Licensed Content Date 2-8 March 2019
Licensed Content Volume 393
Licensed Content Issue 10174
Licensed Content Pages 17
Journal Type H5

Order Details

Type of Use reuse in a thesis/dissertation
Portion figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations 1
Format both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article? No
Will you be translating? No

About Your Work

Title student
Institution name health science
Expected presentation date Jun 2021

Additional Data

Order reference number 1
Portions 1

Requestor Location

Requestor Location student
mustafa kemal universitesi tıp fakültesi
Antakya, hatay 3100
Turkey
Attr: student

Tax Details

Publisher Tax ID GB 494 6272 12

\$ Price

Total 0.00 USD

ÖZGEÇMİŞ

İlkokul ve ortaokul öğrenimini Hassa’da, lise eğitimini Kırıkhan’da tamamladı. 2018 yılında Gümüşhane Üniversitesi Genetik ve Biyomühendislik Bölümünden, mezun oldu. 2019 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi/ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Biyokimya ve Genetik Anabilim Dalında, yüksek lisans eğitimine başladı. Eğitimi halen devam etmektedir.

