

TC.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

MERKEZİMİZDE TAKİPLİ OTOZOMAL POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI
TANILI HASTALARDA TOLVAPTAN TEDAVİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. HAMZA BERDAN ÖZTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA 2025

TC.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

MERKEZİMİZDE TAKİPLİ OTOZOMAL POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI
TANILI HASTALARDA TOLVAPTAN TEDAVİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. HAMZA BERDAN ÖZTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ DR İSMAİL BALOĞLU

KONYA 2025

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamın her aőamasında bilgi, deneyim ve tecrübelerini paylaşmakta tereddüt etmeyen tez danışmanı sayın hocam Doç. Dr. İsmail BALOĞLU'na,

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Tezimi hazırlarken desteklerini her daim yanında hissettiğim, her konuda yardımcı olan değerli arkadaşım Uzm. Dr. Cengizhan Dođan'a,

Asistanlık dönemimde beraber çalıőmaktan keyif aldığım, bana mesleki ve hayat görüşü katan değerli uzman, asistan, hemőire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Yetiőmemde ve bugünlere gelmemde büyük fedakarlıklar gösteren, maddi manevi desteklerini esirgemeyen değerli aileme sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Merkezimizde Takipli Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Tanılı Hastalarda Tolvaptan Tedavisinin Değerlendirilmesi

Dr. Hamza Berdan ÖZTÜRK, Uzmanlık Tezi, Konya, 2025

Amaç: Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı, en sık görülen kalıtsal böbrek hastalığı olup, dünya genelinde en yaygın kalıtsal son dönem böbrek yetmezliği nedenidir. Birçok organ sistemini etkileyen bu hastalık böbreklerde kist oluşumu, ilerleyici böbrek fonksiyon kaybı ve böbrek dışı organ tutulumları ile karakterizedir. Bu çalışmada merkezimizde takip edilen ODPKBH tanılı olan hastalarda tolvaptan tedavisinin amaçlanan ve istenilmeyen etkilerinin değerlendirilmesi hedeflenmektedir.

Yöntem: Retrospektif olarak tasarlanan bu tanımlayıcı çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Nefroloji Kliniği'nde takip edilen, ODPKBH tanısı almış, 18 yaş ve üzeri, tolvaptan tedavisi kullanmış hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda, tedavi öncesi ve en az 1 yıllık tedavi sonrası manyetik rezonans görüntülemeleri kullanılarak renal hacim değişiklikleri değerlendirilmiştir. Ayrıca, laboratuvar parametreleri açısından; üre, kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı, AST/ALT, serum elektrolit düzeyleri (sodyum, potasyum), idrar dansitesi gibi veriler retrospektif olarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 42 ODPKBH tanılı birey dâhil edilmiştir. Katılımcıların 26'sı (%61,9) erkek, 16'sı (%38,1) kadındır. Tedavi sürecinde, 1 hasta (%2,4) baş ağrısı, 1 hasta (%2,4) polidipsi, 1 hasta (%2,4) gebelik ve 8 hasta (%19,0) renal fonksiyonlarda bozulma nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Tolvaptan tedavisi sırasında gut atağı, idrar yolu obstrüksiyonu veya anafilaksi gelişen hasta olmamıştır. Bir yıllık tedavi sonrası AST düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($Z = -0,443$, $p = 0,658$). ALT düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($Z = -2,086$, $p = 0,037$). Tedavi öncesi ve sonrası böbrek hacimleri karşılaştırıldığında; sağ böbrek ($Z = -2,153$, $p = 0,031$), sol böbrek ($Z = -2,025$, $p = 0,043$) ve toplam böbrek hacmi ($Z = -2,133$, $p = 0,033$) açısından anlamlı bir değişiklik tespit edilmiştir. Glomerüler filtrasyon hızı tedavi öncesinde ortalama $68,78 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ iken, bir yıllık tedavi sonrasında bu değer ortalama $58,48 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ 'ye gerilemiştir. Bu azalma, ortalama 10.30 ($SS = 11.29$) olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($t = 4,741$, $sd = 26$, $p < 0,001$).

Sonuç: Tolvaptan tedavisine bağlı ciddi bir yan etki gözlenmemiş; karaciğer fonksiyon testleri açısından enzim düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Tolvaptan tedavisi kullanımına rağmen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı böbrek hacimlerinde artış gözlenmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların hastalık progresyonu açısından yüksek riskli olduğu göze alınarak bu sonuçlar tolvaptan tedavisinin özellikle yüksek risk grubundaki ODPKBH hastalarında son dönem böbrek yetmezliğinin gelişimini geciktirmek amacıyla güvenle kullanılabilir bir ajan olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, tolvaptan, GFR, böbrek hacmi, AST, ALT

ABSTRACT

Evaluation of Tolvaptan Therapy in Patients Followed in Our Center with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Dr. Hamza Berdan Öztürk Specialist Thesis, KONYA, 2025

Objective: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) is the most common inherited kidney disorder and the leading genetic cause of end-stage renal disease worldwide. This multisystemic disease is characterized by progressive deterioration of kidney function, the development of renal cysts, and involvement of extrarenal organs. The aim of this study is to evaluate the intended therapeutic effects and potential adverse effects of Tolvaptan treatment in patients diagnosed with ADPKD who are being followed in our center.

Method: This descriptive, retrospectively designed study included patients over the age of 18 who were diagnosed with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) and followed at the Nephrology Clinic of Necmettin Erbakan University, and who had received Tolvaptan treatment for at least one year. In the included patients, changes in renal volume will be evaluated retrospectively using magnetic resonance imaging obtained before treatment and after at least one year of therapy. In addition, laboratory parameters such as urea, creatinine, glomerular filtration rate, AST/ALT, serum electrolyte levels (sodium, potassium), urine specific gravity will also be analyzed retrospectively.

Results: A total of 42 patients diagnosed with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) were included in the study, comprising 26 males (61.9%) and 16 females (38.1%). During the treatment period, 1 patient (2.4%) discontinued due to headache, 1 (2.4%) due to polydipsia, 1 (2.4%) due to pregnancy, and 8 patients (19.0%) due to deterioration in renal function. No incidents of gout attacks, urinary tract obstruction, or anaphylaxis were reported during Tolvaptan therapy. After one year of treatment, AST levels showed no statistically significant change ($Z = -0.443$, $p = 0.658$), whereas ALT levels demonstrated a significant decrease ($Z = -2.086$, $p = 0.037$). Kidney volume measurements revealed significant differences before and after treatment in right kidney ($Z = -2.153$, $p = 0.031$), left kidney ($Z = -2.025$, $p = 0.043$), or total kidney volume ($Z = -2.133$, $p = 0.033$). A significant decline in glomerular filtration rate was observed after one year ($t = 4.741$, $df = 26$, $p < 0.001$).

Conclusion: No serious adverse effects related to Tolvaptan therapy were observed, and no significant changes were detected in liver enzyme levels based on liver function tests. Despite the use of Tolvaptan, a statistically significant increase in kidney volume was observed in the patients. Considering that the patients included in our study were at high risk in terms of disease progression, these findings suggest that Tolvaptan can be safely used as an agent to delay the development of end-stage renal disease, particularly in high-risk ADPKD patients.

Keywords: autosomal dominant polycystic kidney disease, tolvaptan, GFR, renal volume, AST, ALT

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----|
| TEŞEKKÜR | iv |
| ÖZET | v |
| ABSTRACT..... | vi |
| İÇİNDEKİLER | vii |
| KISALTMALAR..... | ix |
| TABLolar | x |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı | 2 |
| 2.1.1. Genetik | 2 |
| 2.1.2. Epidemiyoloji | 3 |
| 2.1.3. Patofizyoloji | 3 |
| 2.1.4. Klinik Bulgular | 4 |
| 2.1.4.1. Böbrek | 4 |
| 2.1.4.2. Böbrek Dışı Bulgular..... | 5 |
| 2.1.4.2.1. Karaciğer | 5 |
| 2.1.4.2.2. Pankreas | 5 |
| 2.1.4.2.3. Araknoid Kist | 6 |
| 2.1.4.2.4. İntrakraniyal Anevrizma | 6 |
| 2.1.4.2.5. Kalp | 6 |
| 2.1.5. Tanı | 7 |
| 2.1.6. Tedavi | 10 |
| 2.1.6.1. Obezite ve Aşırı kilo..... | 10 |
| 2.1.6.2. Hipertansiyon | 10 |
| 2.1.6.3. Tolvaptan | 11 |
| 2.1.6.4. Su Tüketimi | 13 |
| 2.1.6.5. HMG-CoA Redüktaz İnhibitörleri..... | 13 |

| | |
|---|-----------|
| 2.1.6.6. Antiprolifetarif Tedaviler | 14 |
| 2.1.6.7. Somatostatin Analogları | 14 |
| 2.1.6.8. Metformin..... | 15 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM..... | 16 |
| 3.1. Çalışma Dizaynı ve Örneklemin Belirlenmesi | 16 |
| 3.2. Verilerin İstatiksel Analizi | 16 |
| 3.3. Çıkar çatışması | 16 |
| 4. BULGULAR..... | 17 |
| 5. TARTIŞMA VE SONUÇ | 30 |
| 6. KAYNAKLAR..... | 34 |
| 7. EKLER..... | 42 |

KISALTMALAR

| | | |
|--------|---|---|
| ODPKBH | : | Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı |
| GFR | : | Glomerüler filtrasyon hızı |
| PKD1 | : | Polikistin 1 |
| PKD2 | : | Polikistin 2 |
| cAMP | : | Siklik adenosin monofosfat |
| MRG | : | Manyetik rezonans görüntüleme |
| USG | : | Ultrasonografi |
| AMPK | : | AMP ile aktive olan protein kinaz |
| IPMN | : | İntraduktal papiller müsinöz neoplazm |
| AST | : | Aspartat aminotransferaz |
| ALT | : | Alanin aminotransferaz |
| RRT | : | Renal replasman tedavisi |

TABLolar

| | |
|---|----|
| TABLO 1 POZİTİF AİLE ÖYKÜSÜ OLAN BİREYLERDE ODPKBH ULTRASON TANI KRİTERLERİ | 7 |
| TABLO 2 POZİTİF AİLE ÖYKÜSÜ OLAN BİREYLERDE ODPKBH ULTRASON DIŞLAMA KRİTERLERİ..... | 7 |
| TABLO 3 KALİTİMSAL ODPKBH BENZERİ HASTALIKLAR..... | 8 |
| TABLO 4 KAZANILMIŞ ODPKBH BENZERİ HASTALIKLAR..... | 9 |
| TABLO 5 TOLVAPTAN TEDAVİSİNE BAŞLANILMASI VE/VEYA SÜRDÜRÜLMESİNİN KONTRENDİKASYONLARI | 12 |
| TABLO 6 TEDAVİ ÖNCESİ GFR DEĞERLERİNE GÖRE DAĞILIM | 17 |
| TABLO 7 TOLVAPTAN TEDAVİSİNE BAŞLANMA NEDENİNE GÖRE HASTA DAĞILIMI | 18 |
| TABLO 8 MAYO SINIFLANDIRMASINA GÖRE TOLVAPTAN BAŞLANAN HASTALAR | 18 |
| TABLO 9 TEDAVİ ÖNCESİ BÖBREK HACİMLERİNE İLİŞKİN TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER..... | 18 |
| TABLO 10 TOLVAPTAN TEDAVİSİ KULLANIMI, HASTA SAYISI VE YÜZDE | 19 |
| TABLO 11 İLAÇ KULLANIMININ DURDURULMA SEBEPLERİ, HASTA SAYISI VE YÜZDE..... | 19 |
| TABLO 12 TOLVAPTAN TEDAVİSİ ÖNCESİ VE SONRASI SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYLERİ..... | 20 |
| TABLO 13 KARACİĞER ENZİMLERİ TEDAVİ ÖNCESİ VE 1 YIL SONRASI SONUÇLARININ TANIMLAYICI İSTATİSTİKLERİ VE WİLCOXON TESTİ..... | 21 |
| TABLO 14 TEDAVİ ENDİKASYONUNA GÖRE TOPLAM BÖBREK HACMİ DEĞİŞİMİ..... | 22 |
| TABLO 15 SAĞ BÖBREK HACMİ TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI TANIMLAYICI İSTATİSTİKLERİ VE WİLCOXON TESTİ..... | 23 |
| TABLO 16 SOL BÖBREK HACMİ TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI TANIMLAYICI İSTATİSTİKLERİ VE WİLCOXON TESTİ | 23 |
| TABLO 17 TOPLAM BÖBREK HACMİ TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI TANIMLAYICI İSTATİSTİKLERİ VE WİLCOXON TESTİ | 23 |
| TABLO 18 TEDAVİ ENDİKASYONUNA GÖRE TOPLAM BÖBREK HACMİNDE DEĞİŞİM VE MANN-WHITNEY U TESTİ SONUÇLARI | 24 |
| TABLO 19 TAM DOZ TEDAVİ ALAN VE ALMAYAN HASTALARDA TOPLAM BÖBREK HACMİ DEĞİŞİMİ VE MANN-WHITNEY U TESTİ | 25 |
| TABLO 20 TOLVAPTAN TEDAVİSİ ÖNCESİ VE SONRASI GFR VE KREATİNİN DEĞERLERİNE AİT EŞLEŞTİRİLMİŞ ÖRNEKLEM T-TESTİ SONUÇLARI | 25 |

| | |
|--|----|
| TABLO 21 TEDAVİ ÖNCESİ KBH EVRESİNE GÖRE SERUM KREATİNİN DEĞİŞİMİNİN TANIMLAYICI İSTATİSTİKLERİ VE KRUSKAL–WALLİS TESTİ SONUÇLARI..... | 26 |
| TABLO 22 TEDAVİ ENDİKASYONU GRUPLARINA GÖRE GFR VE KREATİNİN DEĞİŞİMİ | 26 |
| TABLO 23 TEDAVİ ENDİKASYONU GRUPLARI ARASINDA GFR VE KREATİNİN DEĞİŞİMİ KARŞILAŞTIRMASI | 27 |
| TABLO 24 TOLVAPTAN DOZUNA GÖRE GFR VE KREATİNİN DEĞİŞİMİ | 27 |
| TABLO 25 TOLVAPTAN DOZUNA GÖRE GFR VE KREATİNİN DEĞİŞİMİ KARŞILAŞTIRMASI | 28 |
| TABLO 26 TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI ÜRE, SERUM SODYUM, SERUM POTASYUM VE İDRAR DANCİTESİ DEĞERLERİNE AİT TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER | 29 |

ŞEKİLLER

| | |
|--|----|
| ŞEKİL 1 İLAÇ KULLANIMININ DURDURULMA SEBEPLERİ | 20 |
|--|----|

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPKBH), dünya genelinde en sık görülen kalıtsal son dönem böbrek yetmezliği nedenidir. Hastalık her iki böbrekte kist gelişimi ile birlikte progresif renal fonksiyon kaybı ile karakterizedir. Kist gelişimine ek olarak birçok organ sistemi etkilenmekte ve birçok ekstrarenal bulgu ortaya çıkabilmektedir (1).

ODPKBH'na neden olan başlıca genler PKD1 ve PKD2 olup, bu iki gen birlikte vakaların %90'ından fazlasını oluşturmaktadır. Bununla birlikte son 10 yılda ODPKBH ile ilişkili birkaç minör gen tanımlanmıştır, ancak bu genler vakaların küçük bir kısmını oluşturmaktadır. PKD1 ve PKD2 genlerinin kodladığı polikistin-1 (PC1) ve polikistin-2 (PC2) proteinleri, hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu gibi çeşitli hücresel süreçlerde önemli roller üstlenmektedir (2).

PC1 ve PC2, JAK-STAT ve G proteinine bağlı sinyal yolları aracılığıyla hücre içi siklik AMP (cAMP) düzeylerini artırmaktadır; bu artış, klor açısından zengin sıvı sekresyonunu tetikleyerek kist oluşumuna yol açmaktadır (3). Tolvaptan, vazopressin V2 reseptörünü bloke ederek hücre içi cAMP düzeylerini azaltmakta ve böylece kist oluşumu ve büyümesini engellemektedir. (4).

Retrospektif olarak tasarlanan bu tanımlayıcı çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Nefroloji Kliniği'nde takip edilen, ODPKBH tanısı almış, 18 yaş ve üzeri, tolvaptan tedavisi kullanmış hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda, tedavi öncesi ve en az 1 yıllık tedavi sonrası manyetik rezonans görüntülemeleri kullanılarak renal hacim değişiklikleri değerlendirilmiştir. Ayrıca, laboratuvar parametreleri açısından; üre, kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı, AST/ALT, serum elektrolit düzeyleri (sodyum, potasyum), idrar dansitesi gibi veriler retrospektif olarak analiz edilmiştir.

Bu çalışmada, merkezimizde takip edilen ODPKBH tanılı hastalarda tolvaptan tedavisinin hedeflenen olumlu etkileri ile olası yan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca, bu veriler ışığında ODPKBH hastalığının erken tanısı ve uygun tedavi yaklaşımları ile hastalık progresyonunun yavaşlatılması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı (ODPBH) özellikle böbrek olmak üzere birçok organ ve organ sisteminde kist oluşumu ile karakterize bir hastalıktır (5). Renal kist oluşumu nefron yapısının herhangi bir bölgesinde başlayabilmekte ve toplam nefron sayısının %1'i kadarını etkilemektedir (6). Kistlerin büyümesiyle birlikte normal tübüller üzerinde basınç ve tıkanıklık gelişmekte; bu tıkanıklığa bağlı olarak tübüllerde dilatasyon meydana gelmektedir. Bu durum böbreklerin belirgin şekilde büyümesine ve ilerleyici böbrek fonksiyon kaybına yol açmaktadır (7).

2.1.1. Genetik

PKD1 ve PKD2 genlerindeki mutasyonlar sırasıyla hastaların yaklaşık %80 ve %15'inde görülmektedir. Protein sentezinde rol alan endoplazmik retikulum enzimlerini kodlayan GANAB, DNAJB11 ve ALG9 genlerindeki mutasyonlar ise nadir olup, tüm vakaların %1'inden daha azını oluşturmaktadır (5).

PKD1 geni, kromozom 16p13.3 üzerinde yer almakta ve polikistin-1 (PC1) adlı proteini kodlamaktadır. Bu genin 5' bölgesi, aynı kromozom üzerinde çok sayıda bölgede tekrarlandığı için toplamda altı adet PKD1 benzeri psödogen bulunmaktadır (8). KD1 mutasyonlarının büyük çoğunluğu genin 3' bölgesinde görülmekle birlikte, 5' bölgesinde meydana gelen mutasyonlar genellikle daha ağır seyreden bir hastalık tablosuna yol açmaktadır. PKD2 geni ise kromozom 4q13-23 bölgesinde yer almakta ve polikistin-2 (PC2) adlı proteini kodlamaktadır (9).

PKD2 gen mutasyonuna bağlı gelişen otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, PKD1 ilişkili olgularla benzer klinik özellikler gösterse de genellikle daha hafif bir seyir izler, daha geç yaşlarda belirti verir ve daha az sayıda renal kist ile karakterizedir (5). Bu nedenle, PKD2 mutasyonuna sahip hastalarda son dönem böbrek hastalığı daha ileri yaşlarda gelişmektedir. Literatürde, PKD1 mutasyonuna sahip bireylerde SDBH ortalama 55 yaş civarında ortaya çıkarken, PKD2 mutasyonuna sahip hastalarda bu yaş ortalama olarak 75'tir (10).

2.1.2. Epidemiyoloji

ODPKBH, dünya genelinde bütün popülasyonları etkilemekte ve herhangi bir coğrafi bölgeye veya ırka özgü bir artış göstermemektedir (11). Dalgaard ve arkadaşları tarafından 1950’li yıllarda Kopenhag’da yürütülen çalışmada, ODPKBH’nın doğumdaki genetik prevalansı 1/1000 olarak tahmin edilmiş ve 80 yıllık bir yaşam süresinde teorik olarak her 10.000 kişiden 8’inin hastalığı geliştireceği öngörülmüştür (12).

Son yıllarda Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri’nde çeşitli veri tabanları kullanılarak yapılan çalışmalarda hastalık prevalansı Avrupa Birliği’nde 10.000 kişide 3,96 olarak bildirilirken ABD’de yapılan çeşitli çalışmalarda bu değer 10.000 kişide 2 ile 4 arasında değişmektedir (13,14).

2.1.3. Patofizyoloji

PKD1 ve PKD2 genlerinin kodladığı polikistin-1 (PC1) ve polikistin-2 (PC2) proteinleri, hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu gibi çeşitli hücresel süreçlerde önemli roller üstlenmektedir (2). PC1 ve PC2, JAK-STAT ve G proteinine bağlı sinyal yolları aracılığıyla hücre içi siklik AMP (cAMP) düzeylerini artırmaktadır; bu artış, klor açısından zengin sıvı sekresyonunu tetikleyerek kist oluşumuna yol açmaktadır (3).

PK1/PK2 protein kompleksinin temel işlevinin primer silya ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (15). PK1 özellikle renal gelişim sırasında yüksek düzeyde ifade edilmekte olup, erişkin böbreğinde yalnızca toplayıcı kanallarda saptanmaktadır (16). PK2 proteini erişkin böbrekte medüller kalın çıkan tübüller ile distal kortikal tübüllerde bulunmaktadır. Yapılan çalışmalara rağmen, PK1/PK2 kompleksinin primer silyadaki spesifik görevi hâlen tam olarak aydınlatılamamıştır(17).

ODPKBH hastalarında, normal PKD1 veya PKD2 allellerinin somatik inaktivasyonu sonucunda kist oluşumunun başladığı ve bu nedenle somatik “çift vuruş” modelinin temel kist gelişim mekanizması olduğu düşünülmektedir. Bu modele alternatif olarak öne sürülen haploid yetmezlik modeline göre ise, PKD1 veya PKD2 gen ürünlerinin belirli bir eşik düzeyinin altına düşmesi, kist oluşumunu başlatabilmektedir (18,19).

Hastalığın ortaya çıkışı ve ilerlemesinde temel olarak genetik faktörler etkili olsa da, aynı aileye mensup bireyler arasında dahi başlangıç yaşı ve progresyon açısından belirgin farklılıklar gözlemlenmektedir (20). Hastalık erkeklerde ve kadınlarda benzer sıklıklarda görülmesine rağmen kistik böbrek hastalığı erkeklerde, kistik karaciğer hastalığı kadınlarda daha ağır seyretmektedir (21). Bu bulgular hastalığın patogeneğinde genetik faktörlerle birlikte cinsiyet hormonları gibi genetik olmayan faktörlerin de rol oynadığını göstermektedir (20).

2.1.4. Klinik Bulgular

2.1.4.1. Böbrek

Yüksek kan basıncı, ODPKBH'nin en erken ve en sık karşılaşılan klinik belirtisidir; hastaların büyük çoğunluğuna 30 yaşından önce hipertansiyon tanısı konulmaktadır (22). Erken başlangıçlı hipertansiyon, hastaların böbrek yetmezliğine ilerlemesi açısından önemli bir risk faktörüdür. Yüksek kan basıncı, ODPKBH'de total böbrek hacmi ile ilişkilidir. Yüksek kan basıncı olan hastalarda hematüri, yan ağrısı, kist enfeksiyonu ve böbrek taşı gibi diğer böbrek bulguları da sık görülmektedir (23).

Ağrı, ODPKBH hastalarında en sık karşılaşılan semptomlardan biridir. Genellikle böbrek veya karaciğerdeki kistlerin büyümesine bağlı olarak gelişen renal kapsül gerilmesi ya da pedikül traksiyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu ağrı mekanik özellik taşımakla birlikte hareketle birlikte şiddetinde artış gözlemlenebilmektedir (24). Ayrıca, kist enfeksiyonu veya kist içine kanama gibi durumlar sonrasında ani başlayan akut ağrılar da görülebilmektedir (25).

ODPKBH hastalarında nefrolitiazis, genel popülasyona kıyasla daha sık görülmektedir ve bu durum yan ağrısı, hematüri ve idrar yolu enfeksiyonlarına neden olabilmektedir. Kist büyümesine bağlı gelişen yapısal bozukluklar ve renal tübüler staz, taş oluşumu için uygun bir ortam yaratırken; kronik böbrek hastalığına eşlik eden metabolik bozukluklar bu süreci hızlandırmaktadır (26).

Renal hücreli karsinom, ODPKBH hastalarında normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Kronik ve son dönem böbrek hastalığı, renal ve ürotelyal kanserler için önemli risk faktörleridir. Ancak, renal fonksiyon bozukluğu olmayan ODPKBH hastalarında da bu

kanserlerin daha sık görüldüğü saptanmıştır. Renal kistler içinde gelişen papiller hücre proliferasyonları, renal hücreli karsinom öncesi lezyonlar olarak kabul edilmektedir (27).

2.1.4.2. Böbrek Dışı Bulgular

2.1.4.2.1. Karaciğer

Polikistik karaciğer hastalığı tanısı ODPKBH ile birlikte herhangi bir karaciğer kisti varlığı; ODPKBH veya polikistik karaciğer hastalığı aile öyküsü bulunan bireylerde 40 yaşından önce en az 1 karaciğer kisti ya da 40 yaşından sonra en az 4 karaciğer kisti bulunması; aile öyküsü bulunmayan bireylerde 10 üzerinde karaciğer kisti saptanması durumunda koyulabilmektedir (28).

Karaciğer kistlerinin varlığı genellikle karaciğer fonksiyonlarını etkilememektedir. Ancak kistik karaciğerin karın içi organlar ve vasküler yapılara baskı yapmasıyla oluşan kitle etkisine bağlı olarak semptomlar gelişebilmektedir. Bu hastalarda karın ağrısı, dispepsi ve gastroözofageal reflü hastalığı görülebilmektedir. Karaciğerin portal vene baskı yapması durumunda portal hipertansiyon ve asit gelişimi ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca, böbrek kistlerinde olduğu gibi, karaciğer kistlerinde de kanama, yırtılma ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (29).

Kistik karaciğer hastalığının gelişiminde; böbrek kistik lezyonlarının şiddeti, kadın cinsiyet, östrojen maruziyeti ve gebelik önemli risk faktörleri olup, hastalığın klinik seyrinde farklılıklara yol açmaktadır. ODPKBH tanılı kadın hastalarda karaciğer kistleri daha erken ortaya çıkmakta ve daha büyük boyutlara ulaşmaktadır (30). Postmenopozal dönemde östrojen tedavisi ile kist büyümesi gözlenmesi ve menopoza sonrası karaciğer hacminde azalma, steroid hormonların kist gelişimi üzerindeki etkisini desteklemektedir. Bu nedenle, polikistik karaciğer hastalarında östrojen içeren doğum kontrol hapları ve hormon replasman tedavisinden kaçınılması önerilmektedir (31)

2.1.4.2.2. Pankreas

PKD2 ilişkili ODPKBH hastalarında pankreasta kist oluşumu görülebilmektedir. Söz konusu kistler pankreas dokusunda yapısal bozulmalara yol açabilmekte, nadiren de olsa ekzokrin ve endokrin pankreas yetmezliklerine neden olabilmektedir (32).

2.1.4.2.3. Araknoid Kist

Araknoid kistler, genellikle asemptomatik seyretmekte ve tesadüfi olarak saptanmaktadır. ODPKBH hastalarında görülme sıklığı %8–15 arasında tahmin edilmektedir (33). Çoğu araknoid kist asemptomatik seyretmesine rağmen nadir de olsa subdural kanamaya sebep olabilmektedir. Ancak bu olasılığa rağmen, araknoid kistlere yönelik tarama önerilmemektedir (34).

2.1.4.2.4. İntrakraniyal Anevrizma

İntrakraniyal anevrizmalar, asemptomatik ODPKBH hastalarının yaklaşık %4–8’inde görülmektedir. Ancak aile öyküsü bulunan hastalarda görülme sıklığı eğer yırtılma gerçekleşmemiş ise %10, eğer yırtılma gerçekleşmişse %20’ye yükselmektedir. ODPKBH ilişkili anevrizmalarda yırtılma genellikle daha genç yaş ve daha küçük boyutlardayken gerçekleşmektedir. Anevrizmalar çoğunlukla klinik olarak sessiz olmakla birlikte fokal nörolojik semptomlara ve baş ağrısına sebep olabilmektedir. Yırtılma durumunda ise ani ve şiddetli baş ağrısı, nöbet ve mental durum değişiklikleri gibi ciddi semptomlar görülmektedir. Bu sebeple ODPKBH tanılı hastalarda intrakraniyal anevrizma açısından yakın takip ve tarama büyük bir önem teşkil etmektedir (5). Güncel önerilerde asemptomatik hastalarda tarama bulunmamakta, aile hikayesi olan hastalarda MR anjiyografi ile takip tavsiye edilmektedir (35).

2.1.4.2.5. Kalp

Güncel çalışmalar daha öncesinde %20–30 oranında görüldüğü bildirilen mitral kapak prolapsusunun çocuklarda %1, erişkinlerde ise %3,4 oranında görüldüğünü göstermiştir. Yapılan çalışmalar bu oranların genel popülasyonla benzerliğini göstermektedir (36,37). Bazı araştırmalar, ODPKBH hastalarında primer kardiyomiyopatiler ve atriyal fibrilasyonun genel popülasyona göre daha sık olabileceğini öne sürse de nadir görülmesi ve sınırlı kanıtlar nedeniyle sistematik taramayı desteklenmemektedir (37,38). Bu nedenle ODPKBH hastalarında, şiddetli veya kontrolsüz hipertansiyon öyküsü, kalp üfürümü, kardiyak disfonksiyon belirtileri, diğer kardiyovasküler bulgular veya ailede torasik aort anevrizması ya da iskemi dışı kardiyomiyopati öyküsü bulunan bireylere ekokardiyografi yapılması ve gerektiğinde tekrarlanması önerilmektedir.

2.1.5. Tanı

ODPKBH için aile öyküsü pozitif olan bireylerde, tanı koymak veya hastalığı dışlamak amacıyla, ultrasonografi ile yaşa özgü kist sayıları tanımlanmıştır. Aile hikayesi pozitif olan bireylerde ultrasonografi tanı kriterleri; 15-39 yaş arası için toplam en az 3 renal kist, 40-59 yaş arası için her iki böbrekte en az 2 renal kist, 60 yaş ve üstü için her iki böbrekte en az 4 renal kist olarak belirlenmiştir (5).

Tablo 1 Pozitif Aile Öyküsü Olan Bireylerde ODPKBH Ultrason Tanı Kriterleri

| Yaş | Görüntüleme Bulguları |
|-----------------|--------------------------------|
| 15-39 | Toplam ≥ 3 kist |
| 40-59 | Her iki böbrekte ≥ 2 kist |
| 60 yaş ve üzeri | Her iki böbrekte ≥ 4 kist |

Aile öyküsü pozitif olan 40-59 yaş arası kişilerde ultrasonografik incelemede toplam 2'den az kist, 15-39 yaş arası kişilerde herhangi bir kist saptanmayışı hastalığı ekarte etmektedir.

Tablo 2 Pozitif Aile Öyküsü Olan Bireylerde ODPKBH Ultrason Dışlama Kriterleri

| Yaş | Görüntüleme Bulguları |
|------------|------------------------------|
| 15-49 | Kist saptanmaması |
| 40-59 | Toplam 2'den az kist |

Aile hikayesi olmayan bireylerde otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı düşündürülen böbrek kistleri ultrasonda tesadüfen saptanmışsa, tanının doğrulanması ve prognozun değerlendirilmesi amacıyla MRG veya BT ile ileri görüntüleme ve genetik testler düşünülmelidir.

Genetik testler, ailesel öyküsü olsun ya da olmasın, ODPKBH tanısını koyabilir ve prognoz hakkında bilgi sağlayabilir. Ancak, tipik bulgularla başvuran bireylerde ODPKBH tanısı için genetik test zorunlu değildir. Genetik testler, kesin tanı şüpheli olan vakalarda ve olgularda ve ailesel öyküsü negatif ya da bilinmeyen kişilerde önem kazanmaktadır.

Aile öyküsü bulunan bireylerde abdominal görüntüleme çoğu zaman tanı koymak için yeterlidir. Hastaların yaklaşık %75'inde aile öyküsünün pozitif olması nedeniyle, asemptomatik ebeveynler ile büyükanne ve büyükbabalar, ODPKBH açısından ultrasonografi ile taranmalıdır (39).

DNA tabanlı doğrudan dizileme yöntemleri, ODPKBH'ye neden olan mutasyonları vakaların yaklaşık %90'ında tespit edebilmektedir. Tüm genom analizi ise daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olup, PKD1 genini benzer psödogenlerden daha iyi ayırt edebilmekte ve mozaiklik nedeniyle tanı konulamayan yaklaşık %10'luk hasta grubunda tanıya katkı sağlayabilmektedir (40).

ODPKBH hastalarının yaklaşık %10–15'inde aile öyküsü bulunmamaktadır. Bu durum; de novo mutasyonlar, genetik mozaiklik, PKD2 mutasyonlarına bağlı olarak hastalığın hafif seyretmesi, polikistin-1 protein fonksiyonunu tamamen bozmayan mutasyonlar ya da aile öyküsünün sağlıklı şekilde elde edilememesi gibi nedenlere bağlı olmaktadır (41). Her iki böbrekte belirgin büyüme ve çok sayıda kist saptanması bu hastalarda ODPKBH tanısını düşündürür. Ancak klinik, görüntüleme ve laboratuvar bulgularının birbirini desteklemediği olgularda, diğer kistik böbrek hastalıkları da ayırıcı tanı kapsamında değerlendirilmelidir (42).

Tablo 3 Kalıtsal ODPKBH Benzeri Hastalıklar

Medüller Kistik 3 cm'den küçük çok sayıda kist, hiperürisemi ve gut ile karakterizedir.
Böbrek Hastalığı ODPKBH'nin aksine, böbrek boyutu normal veya küçüktür ve kistler renal medulla içinde yer alır.

**Von Hippel
Lindeu
Sendromu** Çeşitli boyutlarda bilateral renal kistler ve renal hücreli karsinom ile karakterizedir. ODPKBH hastalarında rastlanmayan böbrek dışı bulgular pankreas tümörleri, adrenal feokromasitoma ve hemanjiyoblastomalar görülmektedir

**Tuberöz
Sklerozis**

Çok sayıda bilateral renal kist ve anjiyomyolipoma ile karakterizedir. genellikle 2. dekad içinde son dönem böbrek hastalığı gelişir. Böbrek dışı bulgular arasında kardiyak rabdomyoma, kortikal ve subkortikal tüberler ile subependimal dev hücreli astrositoma yer alır.

Otozomal Resesif Böbreklerde büyüme ve doğumsal hepatik fibrozis ile karakterizedir.
Polikistik Böbrek Hastalığı ODPKBH'nin aksine, çok sayıda küçük kist böbrekte artmış ekojeniteye yol açar ve genellikle anne karnında tanı konur.

Kazanılmış kistik böbrek hastalığı son dönem böbrek hastalarında görülmektedir. Bu hastalar atrofik veya normal büyüklükte olan böbreklerde çok sayıda değişken boyutlara sahip kistler ile karakterizedir. Özellikle hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda görülmekle birlikte, 10 yıllık hemodiyaliz tedavisi sonrası görülme sıklığı %100'e yaklaşmaktadır. Hastalığın oluşma mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Genellikle asemptomatik olan kistler ciddi kanama ve renal hücreli tümör gelişme riski dolayısıyla yakın takip edilmelidir (43,44).

Basit renal kist en sık görülen kistik böbrek hastalığıdır. Kazanılmış kistik böbrek hastalığı ileri yaşlı hastalarda en sık görülen kistik böbrek hastalığıdır. Basit kistler 20 yaş sonrasında ortaya çıkmakla yaş ile birlikte daha sık görülmektedir. Basit kistler en sık olarak hipertansiyona sekonder ortaya çıkmaktadır. Basit kistler genellikle asemptomatik seyretmekte ve böbrek fonksiyonunu etkilememektedir (43,45).

Tablo 4 Kazanılmış ODPKBH Benzeri Hastalıklar

Kazanılmış Kistik Böbrek Hastalığı Son dönem böbrek hastalarında sıklıkla görülür. ODPKBH aksine böbrekler küçük veya normal boyuttadır, ileri yaşlarda ortaya çıkar.

Basit böbrek kisti Yaygın; yaş ile sayı ve boyutta artış görülür. Normal böbrek fonksiyonu ve böbrek boyutu ile karakterizedir.

2.1.6. Tedavi

ODPKBH hastalarında kist büyümesini yavaşlatarak hastalığın progresyonunu durdurmaya yönelik yeni tedavi stratejileri geliştirilmektedir. Bu gelişmeler sayesinde, ODPKBH hasta yönetimi yalnızca komplikasyonların kontrolü ile sınırlı kalmayıp, hastalığın doğal seyrini değiştirmeye yönelik tedavilere doğru evrilmektedir. Geliştirilen yeni tedavi ajanları, çeşitli randomize kontrollü klinik çalışmalarda değerlendirilmiş olup, birçok çalışma halen devam etmektedir (46).

2.1.6.1. Obezite ve Aşırı kilo

Polikistin proteinlerinin fonksiyonundaki bozukluklar, ODPKBH hastalarında mitokondriyal anomalilere yol açmakta ve bu durum çeşitli metabolik düzensizliklerin gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Obezite, özellikle AMPK (AMP-activated protein kinase) aktivitesini etkileyerek metabolik disfonksiyonu şiddetlendirmekte ve kist büyümesini hızlandırmaktadır (47). HALT-PKD çalışmasında yer alan 441 hastanın 5 yıllık takibinde, aşırı kilolu ve obez bireylerde böbrek ve karaciğer toplam hacmindeki artışın daha hızlı olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, ODPKBH hastalarında fiziksel aktivite ve diyet aracılığıyla sağlanan ideal vücut ağırlığının, hastalığın progresyonu üzerinde belirleyici bir rol oynadığını ortaya koymaktadır (48).

2.1.6.2. Hipertansiyon

Hipertansiyon tanısı almış ODPKBH hastalarında, hipertansiyonu olmayan bireylere kıyasla renal volümde daha belirgin bir artış gözlemlenmektedir. Buna ek olarak, sol ventrikül hipertrofisi, iskemik kalp hastalığı ve serebrovasküler olayların görülme sıklığı da artmaktadır (49).

HALT-PKD çalışmasında, erken evre ODPKBH hastalarında hipertansiyon yönetimine ilişkin iki temel konu değerlendirilmiştir. Birinci hedef, ikili anjiyotensin blokajı (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü + anjiyotensin reseptör blokleri) tedavisinin, tek başına anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanımına kıyasla etkinliğini incelemektir. İkinci hedef ise, agresif kan basıncı hedefinin (95/60–110/75 mmHg), standart hedeflerle karşılaştırıldığında sağladığı klinik faydaların değerlendirilmesidir.

Çalışma sonuçlarına göre, agresif kan basıncı kontrolü, yıllık renal volüm artış hızını %1 oranında azaltmıştır. Ayrıca, sol ventrikül kitle indeksinde azalma, idrar albümin atılımında ve renal vasküler dirençte düşüş gözlemlenmiştir. Fakat agresif kan basıncı kontrolü ile glomerüler filtrasyon hızında tedaviye bağlı bir azalma da bildirilmiş, genel olarak agresif kan basıncı hedefinin renal fonksiyonlar üzerinde anlamlı düzeyde koruyucu bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. İkili anjiyotensin blokaj tedavisinin ise, bu hasta grubunda anlamlı bir klinik fayda sağlamadığı tespit edilmiştir.

Tüm bu bulgular ışığında, ciddi kardiyovasküler komorbiditeleri bulunmayan ve renal fonksiyonu korunmuş 50 yaş altı ODPKBH hastalarında, agresif kan basıncı hedeflerinin benimsenmesi önerilmektedir. Bu bağlamda, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin 110/75 mmHg'nin altında tutulması gerektiği vurgulanmaktadır(5,49).

2.1.6.3. Tolvaptan

Preklinik çalışmalarda, arginin-vasopressin aracılığıyla artan cAMP düzeylerinin kist proliferasyonu ve kist içine sıvı salgılamasında rol oynadığı gösterilmiştir. Vasopressin salgılamasının; yüksek sıvı alımı, V2 reseptör antagonizması ve genetik tedavilerle azaltılmasının hastalık progresyonunu yavaşlattığı gözlemlenmiştir (50).

Vasopressin V2 reseptör antagonisti tolvaptanın değerlendirildiği en önemli Faz 3 klinik çalışmalarından biri olan TEMPO (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and its Outcomes) çalışmasına, ODPKBH tanılı 1445 hasta dahil edilmiştir (51). Üç yıllık takipte, tolvaptan tedavisinin total renal hacim artışını yavaşlattığı ve bu etkinin özellikle ilk yılda belirgin olduğu gösterilmiştir.

Tedaviye bağlı olarak hastalarda aşırı susama, poliüri, noktüri ve idrarda potasyum atımı gibi semptomlar sık gözlenmiştir (52). Ayrıca, hastaların %4,4'ünde karaciğer enzimlerinde klinik olarak anlamlı artışlar saptanmıştır. İki hastada ALT ve AST düzeyleri normalin üç katına, total bilirubin düzeyi ise iki katına çıkmıştır. Hiçbir hastada karaciğer yetmezliği gelişmemiş; tedavi kesildikten sonra karaciğer enzimleri normal düzeylere gerilemiştir (46).

REPRISE (The Replicating Evidence of Preserved Renal Function: An Investigation of Tolvaptan Safety and Efficacy in ADPKD) çalışması, tolvaptan tedavisinin renal disfonksiyonu olan ODPKBH hastalarındaki etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek amacıyla yürütülmüştür. TEMPO çalışmasından farklı olarak, bu araştırmaya daha ileri evre hastalar da dahil edilmiştir. Bir yıllık tedavi süresince, tolvaptan GFR düşüş hızını belirgin şekilde yavaşlatmıştır. Ancak, 55 yaş ve üzeri hastalarda renal fonksiyon üzerine anlamlı bir koruyucu etkisi saptanmamıştır. Çalışma boyunca karaciğer enzim düzeyleri aylık olarak izlenmiş, artış durumunda tedavi sonlandırılmış ve hiçbir hastada ciddi hepatotoksisite gelişmemiştir (46,53).

TEMPO ve REPRISE çalışmalarını değerlendiren araştırma grupları, klinik uygulamada hızlı ODPKBH ilerlemesi gösterecek hastaların belirlenmesine yönelik algoritmalar geliştirmiştir. Tolvaptan tedavisi, eGFR değeri ≥ 25 ml/dk/1.73 m² olan ve hızlı hastalık progresyonu riski taşıyan erişkin ODPKBH hastalarına önerilmektedir. Hızlı progresyon riski, Mayo görüntüleme sınıflandırmasına göre 1C ile 1E arasında yer almak ya da yıllık eGFR düşüş hızının ≥ 3 ml/dk/1.73 m² olması ile tanımlanmaktadır (54,55).

Tolvaptan tedavisine önerilen en düşük bölünmüş doz rejimi olan uyanma saatinde 45 mg, 8 saat sonra ise 15 mg dozuyla başlanmalıdır. Tedaviye bağlı gelişebilecek akuaretik yan etkilere hastanın uyum sağlaması için doz hekimin belirleyeceği aralıklarla kademeli olarak artırılmalıdır. Tedavi tolere edilebildiği sürece hedef doz uyanma saatinde 90 mg ve 8 saat sonra 30 mg olarak belirlenmiştir. Tolvaptan kullanımı, gebelik öncesinde, emzirme döneminde ve renal replasman tedavisi başlamadan önce kesilmelidir. Bununla birlikte, tedaviye başlamış olan hastalarda yaş 55'in üzerine çıktığında veya eGFR 25 ml/dk/1.73 m²'nin altına düştüğünde tedaviye devam edilmesi tavsiye edilmektedir (56).

Tablo 5 Tolvaptan Tedavisine Başlanılması ve/veya Sürdürülmesinin Kontrendikasyonları

| Mutlak Kontrendikasyonlar | Göreceli Kontrendikasyonlar |
|---|---|
| Gebelik planı, gebelik, emzirme | Başlangıçta eGFR < 25 ml/dk/1.73 m ² |
| Hipovolemi ve dehidratasyon | Hiperürisemi ve gut hastalığı öyküsü |
| Susama hissi veya su tüketiminin olmaması | Orta güçlükte CYP3A4 inhibitörleri |
| Ciddi karaciğer hastalığı | İdrar inkontinansı |
| Güçlü CYP3A4 inhibitörleri | |
| İdrar yolu obstrüksiyonu varlığı | |
| Hipernatremi | |

2.1.6.4. Su Tüketimi

Vazopressin salınımı, vücutta su dengesinin korunmasında merkezi bir rol oynar. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında (ODPKBH) vazopressin düzeylerinde artış görülmekte olup, bu durum hücre içi siklik adenozin monofosfat üretimini tetiklemektedir. Yüksek cAMP seviyeleri, renal tübüler hücrelerde kist proliferasyonunu ve kist içine sıvı sekresyonunu artırarak hastalığın progresyonuna katkıda bulunmaktadır (57).

Yüksek su tüketiminin plazma vazopressin düzeylerini düşürerek hücre içi cAMP üretimini azaltıp ODPKBH progresyonunu yavaşlatabileceği düşünülse de hayvan modelleri bu yöntemin anlamlı fayda sağlamadığını göstermiştir. PREVENT-PKD çalışmasında, evre 1B–1E olan ve GFR ≥ 30 ml/dk/1,73 m² olan hastalara 24 saatlik idrar osmolalitesi 270 mOsm/kg veya daha düşük olacak şekilde su tedavisi uygulanmış ve 3 yıl izlenmiştir. Sonuçlar, su tüketiminin hastalık progresyonu üzerinde anlamlı etkisi olmadığını ortaya koymuştur (4,5,58).

2.1.6.5. HMG-CoA Redüktaz İnhibitörleri

Kronik böbrek hastalığı tanısı almış ve renal replasman tedavisi uygulanmayan 50 yaş üstü bireylerde, kolesterol düzeyinden bağımsız olarak kardiyovasküler risklerin azaltılması amacıyla statin tedavisi başlanması KDIGO kılavuzları tarafından önerilmektedir (59). HMG-CoA redüktaz inhibitörleri, lipid düşürücü etkilerinin yanı sıra antiproliferatif ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir (60). Hayvan çalışmalarında lovastatinin tedavisinin kistik böbreklerde renal hacmi azalttığı ve böbrek fonksiyonlarını iyileştirdiği görülmüştür (61).

ODPKBH tanılı adolesan ve genç yetişkinlerde yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, 8-12 yaş arası 20 mg ve 13-22 yaş arası 40 mg pravastatin tedavisinin etkileri incelenmiştir. Pravastatin alan hastalarda, kontrol grubuna göre total renal hacim ilerlemesinin daha yavaş olduğu, ancak renal fonksiyonlarda anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. HALT-PKD çalışmasının post-hoc analizlerinde ise yetişkinlerde statin tedavisinin faydası gözlenmemiştir. Bu sonuçlar, statinlerin özellikle erken dönem ODPKBH hastalarında potansiyel yarar sağlayabileceğini göstermektedir. Ayrıca, 25-60 yaş arası yetişkinlerde pravastatin etkinliğini inceleyen bir çalışma halen devam etmektedir (NCT03273413) (46).

2.1.6.6. Antiprolifetarif Tedaviler

mTOR, PI3K kinaz ailesine ait bir protein kinazıdır ve hücre büyümesi, çoğalması ile sağkalımında kritik rol oynar. mTOR inhibitörleri olan sirolimus ve everolimus, B ve T hücre proliferasyonunu engelleyerek böbrek nakli hastalarında immünosupresif tedavi amacıyla kullanılır. Ancak, mTOR aktivasyonunun böbrek transplantasyon reddinin yanı sıra çeşitli renal hastalıklarda da etkili olduğu görülmüştür. Literatürde mTOR aktivasyonunun ODPKBH, renal hücreli karsinom, diyabetik nefropati ve lupus nefriti gibi hastalıkların gelişimi ve ilerlemesinde önemli olduğu bildirilmiştir. Hayvan modellerinde mTOR inhibitörleri kist oluşumu ve büyümesini azaltırken, randomize kontrollü klinik çalışmalarda bu etkilerin anlamlı olmadığı saptanmıştır (62).

Src, hücre içinde bulunan bir tirozin kinaz proteini olup, büyüme faktörlerinin hücreye sinyal iletiminde kritik rol oynar. Hücre döngüsünde önemli etkileri bulunan Src proteininin aşırı aktivasyonu veya üretimi, çeşitli epitelyal kanserlerde görülür ve bu proteinin inhibisyonu hücre proliferasyonu, adhezyon ve migrasyonunu azaltır. ODPKBH hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, Src aktivasyonunun hastalık ilerlemesine katkıda bulunduğu ve bu mekanizmanın tedavi hedefi olarak değerlendirilebileceği gösterilmiştir (63).

Bosutinib, Philadelphia kromozomu pozitif kronik myeloid lösemi hastalarında imatinibe direnç veya intolerans durumlarında kullanılan bir küçük molekül inhibitörüdür. Bosutinib, Bcr-Abl proteininin yanı sıra Src proteini üzerinde de inhibitör etkisi gösterir. Renal fonksiyonları korunmuş ve total böbrek hacmi 750 ml'nin üzerinde olan ODPKBH hastalarında yapılan bir faz 2 çalışmada, bosutinib tedavisinin böbrek hacmi ve fonksiyonu üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışma sonuçları, bosutinib tedavisinin total böbrek hacmindeki artışı yavaşlattığını, ancak renal fonksiyonlardaki gerilemeyi önlemede etkili olmadığını göstermiştir (64).

2.1.6.7. Somatostatin Analogları

Somatostatin, başta gastrointestinal sistem ve pankreas olmak üzere böbrekler dahil birçok organ ve sistemde üretilen bir hormondur. Beş farklı somatostatin reseptörü aracılığıyla çeşitli dokularda benzer etkiler gösterirken, bazı dokulara özgü spesifik etkiler de ortaya koyar. Bu reseptörler, hücre zarında bulunan G proteinine bağlı proteinlerdir ve bir dokuda birden fazla somatostatin reseptör tipi bulunabilir (5,65).

Böbrekteki hücreler hem somatostatin salgılamakta hem de somatostatin reseptörlerine sahiptir. Bu nedenle somatostatinin böbrek üzerindeki etkisinin parakrin ve otokrin mekanizmalarla gerçekleştiği düşünülmektedir. Somatostatin, renal tübüler hücrelerde adenilat siklazı inhibe ederek siklik AMP üretimini azaltır ve hücre içi kalsiyum seviyesini artırarak, düşük kalsiyumun adenilat siklazı aktive etme etkisini baskılamaktadır (65).

Somatostatin tedavisini değerlendiren faz 2 çalışmalarda, somatostatin analoglarının total böbrek ve karaciğer hacmi artışı üzerinde olumlu etkiler gösterdiği, ancak plasebo ile karşılaştırıldığında renal fonksiyon bozulmasını artırdığı belirlenmiştir. Bu çalışmaların kısa süreli olması nedeniyle, tedavinin böbrek fonksiyonları üzerindeki uzun vadeli etkilerinin değerlendirilmesinde yetersiz kaldığı görülmüştür (66).

Uzun etkili somatostatin analogu tedavisinin ODPKBH üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla tasarlanan ALADIN çalışması, faz 2 çalışmalara göre daha fazla hasta içermekte olup, hastalar 3 yıl süreyle izlenmektedir. Bu çalışmada, 3 yıl sonunda oktreotid tedavisinin total böbrek hacmi ve renal fonksiyon düşüşü üzerinde herhangi bir olumlu etki sağlamadığı tespit edilmiştir. Ancak, çalışma süresince oktreotid tedavisinin başlangıçta tolvaptan ve RAAS inhibitörlerine benzer bir şekilde GFR düşürücü etkiler gösterdiği, fakat birinci yıl sonrasında renal fonksiyon düşüşünün plasebo grubuna kıyasla daha yavaş gerçekleştiği gözlemlenmiştir (67).

2.1.6.8. Metformin

ODPKBH tanılı hastalarda kist epitelyal hücrelerinde bazı metabolizma değişiklikleri gözlenmektedir. Kanser hücrelerine benzer şekilde mitokondriyal aerobik solunumdan glikoliz temelli metabolizmaya dönüşüm gerçekleşmekte AMP ile aktive olan protein kinaz, AMPK, aktivitesinde azalma görülmektedir. Bu sebeple metformin gibi AMPK aktive edici ilaçların hücre çoğalması ve sıvı sekresyonunu azaltarak kist gelişimini engelleyebileceği düşünülmektedir. Randomize kontrollü bir klinik çalışmada ODPKBH ve tip 2 diyabet tanılı metformin kullanan 31 hasta ile başka oral antidiyabetik kullanan 31 hasta karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada metformin kullanan hastalarda son dönem böbrek hastalığına progresyonda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir. Fakat metformin tedavisinin hangi hastalarda kullanılabileceği, renal fonksiyon ve total renal hacim üzerine etkisi ek çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir (68).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı ve Örneklem Belirlenmesi

Çalışma tek merkezli, retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 04 Ekim 2024 tarihli 2024/5249 sayılı kararı onayı ile çalışmaya başlanılmıştır. Bu çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Nefroloji polikliniğine başvuran Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı (ODPKBH) tanılı 18-65 yaş grubu 42 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy); tolvaptan tedavisi başlangıç tarihi ve hastanın yaşı; tolvaptan tedavisi önce renal hacimler, böbrek fonksiyon testleri, idrar dansitesi, mayo sınıflandırması, ürik asit, karaciğer fonksiyon testleri; tedavi esnasında gelişen ciddi yan etkiler (gut atak, anafilaksi, idrar yolu obstrüksiyonu) ; tolvaptan tedavisine devam etmeyen hastalarda tedavinin neden kesildiği; 1 yıllık tolvaptan tedavisi sonrası kontrol renal hacimler, böbrek fonksiyon testleri, idrar dansitesi, ürik asit, karaciğer fonksiyon testleri kaydedilmiştir.

3.2. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmanın istatistik analizleri SPSS 20.0 (IBM SPSS version 20.0, Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normallik varsayımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile test edilmiştir. Varyansların homojenliği varsayımı Levene homojenlik testi kullanılarak test edilmiştir. Değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama±Standart sapma, Medyan (Min-Maks) ve frekanslar n (%) şeklinde verilmiştir. Çalışmada yer alan sürekli kantitatif değişkenlerin analizleri varsayımların sağlanma durumuna göre Bağımlı Örneklem T testi, Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi, Bağımsız Grup T testi ve Mann-Whitney U testi kullanarak yapılmıştır.

Çalışmanın tamamında $p < 0,05$ istatistiki olarak anlamlı alınmıştır.

3.3. Çıkar çatışması

Yazar ve sorumlu tez danışmanı bu tez çalışmasının içeriği ile ilişkili herhangi bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan ederler.

4. BULGULAR

Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Polikliniği'nde yürütülmüş olup, tolvaptan tedavisi alan toplam 42 otozomal dominant polikistik böbrek hastası çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin tolvaptan tedavisine başlama yaşları ortalama 37,10 (SS = 8.499), minimum 18, maksimum 52 olarak saptanmıştır. Katılımcıların 26'sı (%61,9) erkek, 16'sı (%38,1) kadındır.

Çalışmaya katılan bireylerin tedavi öncesi glomerüler filtrasyon hızı değerlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler incelendiğinde minimum değer 28 ml/dk/1.73 m², maksimum ise 156 ml/dk/1.73 m² olarak saptanmıştır. Ölçümlerin ortalaması 67,48; medyan değeri 64 ve standart sapması 31,216 olarak hesaplanmıştır.

GFR düzeylerine göre dağılım; 25–29 ml/dk/1.73 m² aralığında 2 hasta (%4,8), 30–44 ml/dk/1.73 m² aralığında 12 hasta (%28,6), 45–59 ml/dk/1.73 m² aralığında 4 hasta (%9,5) ve 60 ml/dk/1.73 m² ve üzerinde olan 24 hasta (%57,1) yer almaktadır. Kümülatif dağılım değerlendirildiğinde, 18 hastanın (%42,9) GFR değeri 60 ml/dk/1.73 m²'nin altında, 24 hastanın (%57,1) ise bu değer üzerinde olduğu görülmektedir.

Tablo 6 Tedavi Öncesi GFR Değerlerine Göre Dağılım

| GFR Aralığı (ml/dk/1.73 m²) | Hasta Sayısı (n) | Yüzde (%) |
|---|-------------------------|------------------|
| 25–29 | 2 | 4,8 |
| 30–44 | 12 | 28,6 |
| 45–59 | 4 | 9,5 |
| ≥60 | 24 | 57,1 |
| Toplam | 42 | 100 |

Tolvaptan tedavisine başlanan 36 hastada (%85,7) Mayo sınıflandırmasına göre yüksek riskli olması sebebiyle, 6 hastada ise (%14,3) glomerüler filtrasyon hızında hızlı düşüş saptanması nedeniyle tolvaptan tedavisine başlanmıştır. Mayo sınıflandırmasına göre tolvaptan tedavisine başlanan hastalar değerlendirildiğinde; 1C grubunda 2 (%4,8), 1D grubunda 22 (%53,7) ve 1E grubunda ise 12 (%29,3) hasta yer almaktadır.

Tablo 7 Tolvaptan Tedavisine Başlanma Nedenine Göre Hasta Dağılımı

| Tedavi Endikasyonu | Hasta Sayısı (n) | Yüzde (%) |
|----------------------------------|-------------------------|------------------|
| Mayo Sınıflandırması Yüksek Risk | 36 | 85,7 |
| GFR'de hızlı düşüş | 6 | 14,3 |
| Toplam | 42 | 100 |

Tablo 8 Mayo Sınıflandırmasına Göre Tolvaptan Başlanan Hastalar

| Mayo Sınıfı | Hasta Sayısı (n) | Yüzde (%) |
|--------------------|-------------------------|------------------|
| 1C | 2 | 4,8 |
| 1D | 22 | 52,4 |
| 1E | 12 | 28,6 |
| Toplam | 36 | 85,7 |

Çalışmaya dahil edilen 42 hastadan 41'ine ait tedavi öncesi manyetik rezonans görüntüleme verileri mevcuttur. MRG ölçümlerine göre sağ böbrek hacmi minimum 127 ml, maksimum 2741 ml arasında değişmekte olup; ortalama değer 1029,1 ml, medyan 799 ml ve standart sapma 709,623 ml olarak hesaplanmıştır. Sol böbrek hacmi minimum 0 ml, maksimum 3815 ml olup; ortalama 1079,12 ml, medyan 1501 ml ve standart sapma 805,933 ml'dir. Toplam böbrek hacmi ise 239 ml ile 5380 ml arasında değişmekte olup; ortalama 2108,68 ml, medyan 1501 ml ve standart sapma 1382,139 ml olarak belirlenmiştir.

Tablo 9 Tedavi Öncesi Böbrek Hacimlerine İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler

| İstatistiksel Ölçüt | Sağ Böbrek Hacmi (ml) | Sol Böbrek Hacmi (ml) | Toplam Böbrek Hacmi (ml) |
|----------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Minimum | 127 | 0 | 239 |
| Maksimum | 2741 | 3815 | 5380 |
| Ortalama | 1029,10 | 1079,12 | 2108,68 |
| Medyan | 799 | 1501 | 1501 |
| Standart Sapma | 813,898 | 805,933 | 1382,139 |

Tolvaptan tedavisi öncesi toplam böbrek hacimleri sınıflandırılarak değerlendirilmiştir. Bu veriler doğrultusunda hastalar toplam böbrek hacmi <1500 ml ve ≥1500 ml olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Toplam böbrek hacmi 1500 ml'nin altında olan hasta sayısı 20 olup, bu grup tedavi öncesi MR görüntülemesi bulunan hasta sayısının %48,8'ini; toplam böbrek hacmi 1500 ml ve üzerinde olan hasta sayısı ise 21 olup %51,2'sine karşılık gelmektedir.

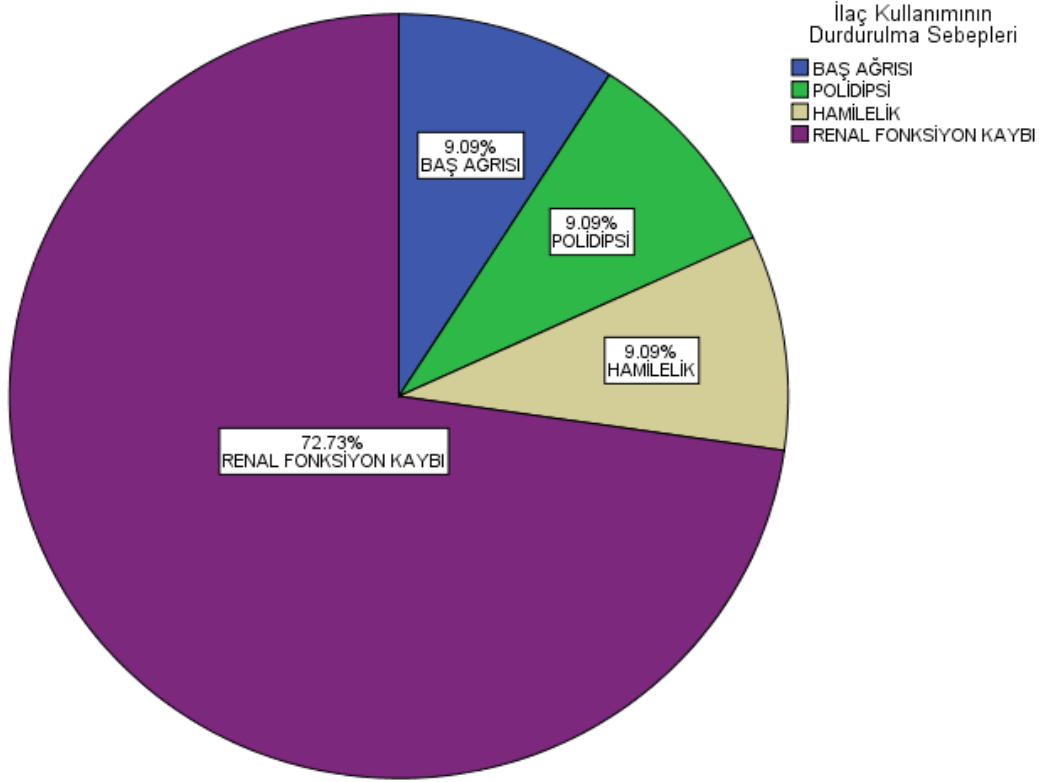
ODPKBH tanısı ile tolvaptan tedavisine başlanan toplam 42 hastanın 29'u (%69) tedaviye devam etmekte, 2 hasta (%4,8) başka merkezlerde takip tedavi olduğu için tedavi süreci hakkında bilgi bulunmamaktadır. 11 hasta ise (%26,2) çeşitli nedenlerle Tolvaptan tedavisine devam etmemektedir. Tolvaptan tedavisi devam etmeyen 11 hasta içerisinde; 1 hasta (%2,4) baş ağrısı, 1 hasta (%2,4) polidipsi, 1 hasta (%2,4) hamilelik ve 8 hasta (%19) renal fonksiyonlarda bozulma nedeniyle tedaviye devam etmemektedir.

Tablo 10 Tolvaptan Tedavisi Kullanımı, Hasta Sayısı ve Yüzde

| Durum | Hasta Sayısı (n) | Yüzde (%) |
|---------------------|-------------------------|------------------|
| Kullanım Devamı | 29 | 69 |
| Dış Merkez Takipli | 2 | 4,8 |
| Kullanım Durdurulma | 11 | 26,2 |
| Toplam | 42 | 100 |

Tablo 11 İlaç Kullanımının Durdurulma Sebepleri, Hasta Sayısı ve Yüzde

| Neden | Hasta Sayısı (n) | Yüzde (%) |
|-----------------------|-------------------------|------------------|
| Baş Ağrısı | 1 | 9,1 |
| Polidipsi | 1 | 9,1 |
| Hamilelik | 1 | 9,1 |
| Renal Fonksiyon Kaybı | 8 | 72,7 |
| Toplam | 11 | 100 |



Şekil 1 İlaç Kullanımının Durdurulma Sebepleri

Dış merkezlerde takip ve tedavilerine devam eden 2 hasta haricindeki diğer 40 hastada tolvaptan tedavisinin ciddi yan etkilerinden gut atağı, anafilaksi ve idrar yolu obstrüksiyonu gözlenmemiştir.

Tolvaptan tedavisinin ciddi yan etkilerinden biri olan gut atağı riski dikkate alınarak tedavi öncesi ve bir yıllık tedavi sonrası serum ürik asit düzeyleri arasında herhangi bir fark olup olmadığı değerlendirilmiştir. Bu amaçla eşleştirilmiş örneklem t-testi uygulanmıştır. Tedavi öncesi serum ürik asit düzeyi ortalaması 6,3741 mg/dl (SS = 1,34582), tedavi sonrası ortalaması ise 6,5370 mg/dl (SS = 1,44279) olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda tedavisi öncesi ve sonrası serum ürik asit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($t = -1.020$, $sd = 26$ ve $p = 0.317$).

Tablo 12 Tolvaptan Tedavisi Öncesi ve Sonrası Serum Ürik Asit Düzeyleri

| | Ortalama (mg/dl) | Standart Sapma (SS) |
|------------------------|------------------|---------------------|
| Tedavi Öncesi | 6,3741 | 1,34582 |
| Tedavi Sonrası (1 yıl) | 6,5370 | 1,44279 |

Tedavi öncesi ve tedavi başlangıcından 1 yıl sonra ölçülen AST ve ALT düzeyleri arasındaki fark Wilcoxon işaretli sıralar testi ile analiz edilmiştir. Tedavi öncesi 42 katılımcının AST düzeyi ortalama 14,52 U/L (SS = 3.38) olarak bulunmuş; değerler 10 ile 27 arasında değişmiştir. ALT düzeyi ise ortalama 17.33 U/L (SS = 8.98) olup, minimum 8 ve maksimum 45 değerleri arasında yer almıştır. 1 yıl sonrasında AST düzeyinin ortalama 14.59 U/L (SS = 4.89) olduğu görülmüştür. ALT düzeyi ise ortalama 16.74 U/L (SS = 12.75) olarak ölçülmüştür. Wilcoxon testi sonucunda tedavi sonrasında AST düzeyi açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($Z = -0.443$, $p = 0.658$). Diğer yandan, ALT düzeyleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu fakat ALT düzeyinin azaldığı saptanmıştır ($Z = -2.086$, $p = 0.037$). Bu değerlendirme her iki parametrede de tedavi sonrası anlamlı bir artış olmadığını göstermektedir.

Tablo 13 Karaciğer Enzimleri Tedavi Öncesi ve 1 Yıl Sonrası Sonuçlarının Tanımlayıcı İstatistikleri ve Wilcoxon Testi

| Özellik / Ölçüm | AST - Tedavi Öncesi | AST - 1 Yıl Sonra | ALT - Tedavi Öncesi | ALT - 1 Yıl Sonra |
|------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Hasta Sayısı (n) | 42 | 27 | 42 | 27 |
| Ortalama | 14.52 | 14.59 | 17.33 | 16.74 |
| Standart Sapma | 3.38 | 4.89 | 8.98 | 12.75 |
| Minimum | 10 | 9 | 8 | 6 |
| Maksimum | 27 | 36 | 45 | 74 |
| Z Değeri | | -0.443 | | -2.086 |
| p Değeri | | 0.658 | | 0.037 |

19 hastaya ait tedavi öncesi ve sonrası toplam böbrek hacmi verileri incelendiğinde, toplam böbrek hacminde değişim ortalama 406,26 ml (SS = 717,98) olarak bulunmuş; minimum ve maksimum değerler sırasıyla -578 ml ve 2339 ml olarak saptanmıştır. Mayo sınıflandırmasına göre yüksek risk 16 hastada toplam böbrek hacmi değişimi ortalama 429,56 ml (SS = 780,18), minimum -578 ml ve maksimum 2339 ml olarak saptanmıştır. Hızlı GFR düşüşü nedeniyle tedavi başlanan 3 hastada ise toplam böbrek hacmi değişimi ortalama 282 ml (SS = 216,36) , minimum 93 ml ve maksimum 518 ml olarak ölçülmüştür.

Tablo 14 Tedavi Endikasyonuna Göre Toplam Böbrek Hacmi Değişimi

| Hasta Grubu | n | Ortalama Değişim (ml) | Standart Sapma (ml) | Minimum Değişim (ml) | Maksimum Değişim (ml) |
|----------------------|----------|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Tüm hastalar | 19 | 406,26 | 717,98 | -578 | 2339 |
| Mayo Sınıflandırması | 16 | 429,56 | 780,18 | -578 | 2339 |
| Yüksek risk | | | | | |
| Hızlı GFR düşüşü | 3 | 282,00 | 216,36 | 93 | 518 |

Tedavi öncesi ve sonrası sağ böbrek, sol böbrek ve toplam böbrek hacmindeki değişiklikleri değerlendirmek amacıyla Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır. Wilcoxon işaretli sıralar testi sonuçlarına göre tedavi öncesi ve sonrası sağ böbrek hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($Z = -2,153$, $p = 0,031$). Benzer şekilde tedavi öncesi ve sonrası sol böbrek hacmi arasında da anlamlı bir fark bulunmuştur ($Z = -2,025$, $p = 0,043$). Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası toplam böbrek hacmi arasında da anlamlı bir fark olduğu gözlemlenmiştir ($Z = -2,133$, $p = 0,033$).

Tablo 15 Sağ Böbrek Hacmi Tedavi Öncesi ve Sonrası Tanımlayıcı İstatistikleri ve Wilcoxon Testi

| Özellik / Ölçüm | Tedavi Öncesi | Tedavi Sonrası Kontrol | Wilcoxon Testi |
|------------------------|----------------------|-------------------------------|-----------------------|
| Hasta Sayısı (n) | 41 | 20 | - |
| Ortalama | 1029,10 | 1251,80 | - |
| Standart Sapma | 709,62 | 822,24 | - |
| Minimum | 127 | 216 | - |
| Maksimum | 2741 | 3218 | - |
| Z değeri | - | - | -2,153 |
| p Değeri | - | - | 0,031 |

Tablo 16 Sol Böbrek Hacmi Tedavi Öncesi ve Sonrası Tanımlayıcı İstatistikleri ve Wilcoxon Testi

| Özellik / Ölçüm | Tedavi Öncesi | Tedavi Sonrası Kontrol | Wilcoxon Testi |
|------------------------|----------------------|-------------------------------|-----------------------|
| Hasta Sayısı (n) | 41 | 20 | - |
| Ortalama | 1079,12 | 1273,05 | - |
| Standart Sapma | 805,93 | 1098,69 | - |
| Minimum | 0 | 0 | - |
| Maksimum | 3815 | 4254 | - |
| Z değeri | - | - | -2,025 |
| p Değeri | - | - | 0,043 |

Tablo 17 Toplam Böbrek Hacmi Tedavi Öncesi ve Sonrası Tanımlayıcı İstatistikleri ve Wilcoxon Testi

| Özellik / Ölçüm | Tedavi Öncesi | Tedavi Sonrası | Wilcoxon Testi |
|------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Hasta Sayısı (n) | 41 | 20 | - |
| Ortalama | 2108,68 | 2524,95 | - |
| Standart Sapma | 1382,19 | 1767,17 | - |
| Minimum | 239 | 332 | - |
| Maksimum | 5380 | 6078 | - |
| Z değeri | - | - | -2,133 |
| p Değeri | - | - | 0,033 |

Mayo sınıflandırması yüksek risk hasta grubu ile hızlı GFR düşüşü nedeniyle tedavi başlanan hastalarda toplam böbrek hacmi değişikliği arasında farkı değerlendirmek amacıyla Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Mayo sınıflandırması yüksek risk grubunda (n = 16) hacmi değişiminin ortalaması 429,56 ml olup, standart sapması 780,18 ml olarak hesaplanmıştır; bu grupta değişim değerleri -578 ml ile 2339 ml arasında değişmiştir. Öte yandan, hızlı GFR düşüşü grubunda (n = 3) ortalama hacim değişimi 282 ml, standart sapması ise 216,36 ml olarak belirlenmiştir; minimum ve maksimum değerler sırasıyla 93 ml ve 518 ml'dir. Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre, iki grup arasında hacim değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (U = 23,50; Z = -0,056; p = 0,955).

Tablo 18 Tedavi Endikasyonuna Göre Toplam Böbrek Hacminde Değişim ve Mann-Whitney U Testi Sonuçları

| Özellik / Ölçüm | Mayo Yüksek Risk | Hızlı GFR düşüşü | Mann-Whitney U |
|------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Hasta Sayısı (n) | 16 | 3 | - |
| Ortalama | 429,56 | 282 | - |
| Standart Sapma | 780,18 | 216,36 | - |
| Minimum | -578,00 | 93,00 | - |
| Maksimum | 2339 | 518 | - |
| Z değeri | - | - | -0,056 |
| p Değeri | - | - | 0,955 |

Tedavi süresince önerilen tam doz tedavi kullanabilen ile kullanamayan hastalarda toplam böbrek hacmi değişikliği arasında farkı değerlendirmek amacıyla Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Tam doz tedavi alan hastalarda (n = 11), hacim değişimi ortalaması 709,73 ml (SS = 788,17) olup, minimum değer -432 ml, maksimum ise 2339 ml olarak ölçülmüştür. Buna karşılık tam doz tedavi almayan hastalarda ortalama hacim değişimi -11 ml (SS = 307,28) olup, minimum ve maksimum değerler sırasıyla -578 ml ve 419 ml arasında değişmiştir. Mann-Whitney U testi sonuçları, gruplar arasında böbrek hacmi değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir (U = 14,50; Z = -2,437; p = 0,015).

Tablo 19 Tam Doz Tedavi Alan ve Almayan Hastalarda Toplam Böbrek Hacmi Değişimi ve Mann-Whitney U Testi

| Özellik / Ölçüm | Tam Doz Tedavi Alan Hastalar | Tam Doz Tedavi Almayan Hastalar | Mann-Whitney U |
|------------------------|-------------------------------------|--|-----------------------|
| Hasta Sayısı (n) | 11 | 8 | - |
| Ortalama | 709,73 | -11,00 | - |
| Standart Sapma | 788,17 | 307,28 | - |
| Minimum | -432,00 | -578,00 | - |
| Maksimum | 2339 | 419 | - |
| Z değeri | - | - | -2,437 |
| p Değeri | - | - | 0,015 |

Tolvaptan tedavisi alan, tedavi öncesi ve bir yıllık tedavi sonrası renal fonksiyon testleri bulunan 27 ODPKBH hastasında, glomerüler filtrasyon hızı ve kreatinin düzeylerindeki değişim eşleştirilmiş örneklem t-testi ile analiz edilmiştir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değerleri tedavi öncesinde ortalama 68,78 ml/dk/1.73 m² iken, bir yıllık tedavi sonrasında bu değer ortalama 58,48 ml/dk/1.73 m²'ye gerilemiştir. Bu azalma, ortalama 10.30 (SS = 11.29) olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (t = 4,741, sd = 26, p < 0,001). Serum kreatinin düzeyleri tedavi öncesinde ortalama 1,34 mg/dl iken, tedavi sonrasında ortalama 1,52 mg/dl'ye yükselmiştir. Bu artış, ortalama 0,18 (SS = 0,17) olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (t = -5,511, sd = 26, p < 0,001).

Tablo 20 Tolvaptan Tedavisi Öncesi ve Sonrası GFR ve Kreatinin Değerlerine Ait Eşleştirilmiş Örneklem T-Testi Sonuçları

| İstatistiksel Ölçüt | Glomerüler Filtrasyon Hızı (ml/dk/1.73 m²) | Kreatinin (mg/dl) |
|----------------------------|--|--------------------------|
| Ortalama (Tedavi Öncesi) | 68.78 | 1.3422 |
| Ortalama (1 Yıl Sonra) | 58.48 | 1.5189 |
| Fark | 10.296 | -0.17667 |
| Standart Sapma | 11.286 | 0.16657 |
| T | 4.741 | -5.511 |
| Df | 26 | 26 |
| p Değeri | < 0,001 | < 0,001 |

Tedavi öncesi glomerüler filtrasyon hızı düzeyleri kronik böbrek hastalığı evrelerine göre gruplandırılmış, evreler arasındaki fark Kruskal-Wallis testi ile analiz edilmiştir. KBH evrelerine göre hastaların kreatinin düzeyi değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($\chi^2(3) = 8,370$, $p = 0,039$). Tedavi öncesi GFR düzeyi 30-44 arasında olan evre 3B KBH hastalarında en fazla kreatinin değişimi gözlenmiştir.

Tablo 21 Tedavi Öncesi KBH Evresine Göre Serum Kreatinin Değişiminin Tanımlayıcı İstatistikleri ve Kruskal–Wallis Testi Sonuçları

| Özellik / Ölçüm | Evre 3B | Evre 3A | Evre 2 ve 1 |
|------------------------|----------------|----------------|--------------------|
| Hasta Sayısı(n) | 6 | 3 | 16 |
| Ortalama | 0,3667 | 0,1933 | 0,1312 |
| Standart Sapma | 0,14774 | 0,25384 | 0,12371 |
| Minimum | 0,24 | -0,09 | -0,03 |
| Maksimum | 0,59 | 0,40 | 0,37 |
| Ortalama Sıra Değeri | 19,50 | 13,67 | 10,44 |
| p Değeri | - | - | 0,036 |

Mayo sınıflandırması yüksek risk 23 hastada 1 yıllık tedavi sonrasında ortalama glomerüler filtrasyon hızı değişimi $-10,61$ ml/dk/1.73 m² (SS = 10,68), ortalama serum kreatinin değişimi $0,198$ mg/dl (SS = 0,168) olarak hesaplanmıştır.

Hızlı glomerüler filtrasyon hızı düşüşü nedeniyle tedavi başlanan 4 hastada ortalama glomerüler filtrasyon hızı değişimi $-8,75$ ml/dk/1.73 m² (SS = 16,21), ortalama kreatinin değişimi $0,095$ mg/dl (SS = 0,185) olarak bulunmuştur.

Tablo 22 Tedavi Endikasyonu Gruplarına Göre GFR ve Kreatinin Değişimi

| Hasta Grubu | n | Glomerüler Filtrasyon Hızı Değişimi (ml/dk/1.73 m²) | Kreatinin Değişimi (mg/dl) |
|----------------------------------|----------|---|-----------------------------------|
| Mayo Sınıflandırması Yüksek Risk | 23 | $-10,61$ (SS = 10,68) | $0,198$ (SS = 0,168) |
| Hızlı GFR Düşüşü | 4 | $-8,75$ (SS = 16,21) | $0,095$ (SS = 0,185) |

Mayo yüksek risk grubundaki hastalar ile hızlı glomerüler filtrasyon hızı düşüşü nedeniyle tedavi başlanan hastalar arasında GFR değişimi açısından anlamlı bir fark olup olmadığı Mann–Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Analiz sonucunda, iki grup arasında GFR değişimi açısından anlamlı bir farklılık olmadığını saptanmıştır ($U = 28,5$; $Z = -1,197$; $p = 0,231$).

Mayo yüksek risk grubundaki hastalar ile hızlı glomerüler filtrasyon hızı düşüşü nedeniyle tedavi başlanan hastalar arasında kreatinin değişimi açısından anlamlı bir fark olup olmadığı bağımsız örneklem t-testi ile analiz edilmiştir. Levene's testi varyansların homojen olmadığını göstermiştir ($F = 7,030$; $p = 0,014$), bu nedenle eşit olmayan varyans varsayımı altında değerlendirilen t-testine göre iki grup arasında serum kreatinin değişimi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($t = -0,698$; $df = 12,137$; $p = 0,498$).

Tablo 23 Tedavi Endikasyonu Grupları Arasında GFR ve Kreatinin Değişimi Karşılaştırması

| Değişken | Test Türü | p-Değeri |
|--------------------|---------------------------|-----------------|
| GFR değişimi | Mann–Whitney U Testi | 0,231 |
| Kreatinin değişimi | Bağımsız Örneklem t-Testi | 0,498 |

Tolvaptan tedavisini önerilen tam dozda kullanabilen ($n = 17$) ve tam doz kullanamayan ($n = 10$) hastalarda böbrek fonksiyon parametrelerindeki değişim karşılaştırıldığında, tam doz grubunda ortalama glomerüler filtrasyon hızı değişimi $-11,88$ ml/dk/1.73 m² (SS = 11,73), ortalama serum kreatinin değişimi ise $0,162$ mg/dl (SS = 0,126) olarak hesaplanmıştır. Tam doz kullanmayan grupta ise ortalama glomerüler filtrasyon hızı değişimi $-7,70$ ml/dk/1.73 m² (SS = 10,53), kreatinin değişimi $0,218$ mg/dl (SS = 0,233) olarak bulunmuştur.

Tablo 24 Tolvaptan Dozuna Göre GFR ve Kreatinin Değişimi

| Hasta Grubu | n | Glomerüler Filtrasyon Hızı Değişimi (ml/dk/1.73 m²) | Kreatinin Değişimi (mg/dl) |
|----------------------|----------|---|-----------------------------------|
| Tam doz kullanan | 17 | $-11,88$ (SS = 11,73) | $0,162$ (SS = 0,126) |
| Tam doz kullanamayan | 10 | $-7,70$ (SS = 10,53) | $0,218$ (SS = 0,233) |

Tolvaptan tedavisini önerilen tam dozda kullanabilen ve kullanamayan hastalar arasında glomerüler filtrasyon hızı değişimi açısından anlamlı bir fark olup olmadığı Mann–Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Analiz sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($U = 65,5$; $Z = -0,981$; $p = 0,326$). İki grup arasındaki kreatinin düzeyi değişimi bağımsız örneklem t-testi ile değerlendirilmiş, test sonucunda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($t = -0,698$; $df = 12,137$; $p = 0,498$).

Tablo 25 Tolvaptan Dozuna Göre GFR ve Kreatinin Değişimi Karşılaştırması

| Değişken | Test Türü | p-Değeri |
|--------------------|---------------------------|-----------------|
| GFR değişimi | Mann–Whitney U Testi | 0,326 |
| Kreatinin değişimi | Bağımsız Örneklem t-Testi | 0,498 |

Tedavi öncesi ve sonrası serum üre, serum sodyum, serum potasyum ve idrar spesifik gravite değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığını belirlemek amacıyla Wilcoxon işaretli sıralar testi uygulanmıştır. Elde edilen test sonuçları Tablo 26’da sunulmuştur.

Tedavi öncesi idrar dansitesi düzeylerinin ortalaması 1013.52 ($SS = 6.15$), tedavi sonrası ortalaması ise 1008.70 ($SS = 6.24$) hesaplanmıştır. 22 katılımcının tedavi sonrası idrar dansitesi tedavi öncesine kıyasla daha düşük bulunmuştur; 4 katılımcının değerleri artış göstermiştir; 1 katılımcının değeri ise değişmemiştir. Test sonucunda tedavi öncesi ve sonrasında idrar dansitesi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($Z = -3.831$, $p < 0.001$).

Tablo 26 Tedavi Öncesi ve Sonrası Üre, Serum Sodyum, Serum Potasyum ve İdrar Dansitesi Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler

| Parametre | Zaman | n | Ortalama | Standart Sapma | Minimum | Maksimum |
|--|---------------|----------|-----------------|-----------------------|-------------------|---------------------|
| Serum Üre (mg/dl) | Tedavi Öncesi | 42 | 41.05 | 16.83 | 17 | 88 |
| Serum Üre (mg/dl) | 1 Yıl Sonrası | 27 | 41.11 | 20.69 | 15 | 79 |
| Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi | | | | | Z = -0.565 | p = 0,572 |
| Serum Sodyum (mmol/L) | Tedavi Öncesi | 42 | 137.29 | 15.69 | 39 | 145 |
| Serum Sodyum (mmol/L) | 1 Yıl Sonrası | 27 | 139.74 | 2.05 | 136 | 144 |
| Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi | | | | | Z = -0.087 | p = 0,931 |
| Serum Potasyum (mmol/L) | Tedavi Öncesi | 42 | 4.41 | 0.41 | 3.42 | 5.19 |
| Serum Potasyum (mmol/L) | 1 Yıl Sonrası | 27 | 4.31 | 0.72 | 1.45 | 5.50 |
| Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi | | | | | Z = -0,348 | p = 0,728 |
| İdrar Dansitesi | Tedavi Öncesi | 42 | 1.0112 | 0.0035 | 1.003 | 1.020 |
| İdrar Dansitesi | 1 Yıl Sonrası | 27 | 1.0064 | 0.0048 | 1.001 | 1.021 |
| Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi | | | | | Z = -3.831 | p < 0.001 |

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Otozomal dominant polikistik böbrek en sık görülen kalıtsal son dönem böbrek yetmezliği nedenidir. Hastalık her iki böbrekte çok sayıda kist oluşumu ve ilerleyici böbrek fonksiyon kaybı ile karakterizedir. Bu çalışmada ODPKBH tanılı hastalarda tolvaptan tedavisinin böbrek hacmi ve çeşitli biyokimyasal parametreler üzerindeki etkilerini incelemek ve tedaviye bağlı olası yan etkileri değerlendirmek amaçlanmaktadır.

Tolvaptan tedavisinin Mayo sınıflandırmasına göre yüksek risk grupları 1C, 1D ve 1E'de yer alan hastalarda başlanması önerilmektedir. Bu sınıflandırma, yaşa ve boya göre düzeltilmiş toplam böbrek hacminin kullanılmasıyla yüksek risk hastaların belirlenmesini sağlamaktadır. Bu sınıflandırmada, tipik görüntüleme bulguları bilateral ve difüz kist oluşumu olarak tanımlanmakta, bu hastalar sınıflandırma içerisinde Grup 1 içerisinde kategorize edilmektedir (69).

Çalışmamıza dahil edilen 42 hastanın 26'sı (%61,9) erkek, 16'sı (%38,1) kadındır. Mayo sınıflandırmasına göre 1C grubunda 2 (%4,8), 1D grubunda 22 (%53,7) ve 1E grubunda 12 (%29,3) hasta yer almaktadır. Buna ek olarak, Mayo sınıflandırmasına göre tedavi endikasyonu bulunmamakla birlikte, glomerüler filtrasyon hızında hızlı düşüş saptanması nedeniyle 6 hastaya (%14,4) tolvaptan tedavisi başlanmış ve bu hastalar da çalışmamıza dahil edilmiştir.

Çalışmamızda tolvaptan tedavisinin ciddi yan etkilerinde gut atağı, anafilaksi ve idrar yolu obstrüksiyonu gözlenmemiştir. Gut atağı riskine yönelik yapılan değerlendirmede, tedavi öncesi ve 1 yıl sonrası serum ürik asit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,317$). Ayrıca, tedavi süresince AST düzeylerinde anlamlı değişiklik görülmezken ($p = 0,658$), ALT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p = 0,037$). Bu bulgular, hastalarda ciddi hepatotoksisite gelişmemiş olmasıyla uyumlu olup REPRİSE çalışmasının sonuçlarını desteklemektedir (53). Elde edilen veriler tolvaptan tedavisinin kısa dönemde güvenli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamıza dahil edilen 11 hasta (%26,2), çeşitli nedenlerle tolvaptan tedavisini sonlandırmıştır. Bu hastalardan biri (%2,4) baş ağrısı, biri (%2,4) polidipsi, biri (%2,4) gebelik nedeniyle; sekiz hasta ise (%19) renal fonksiyonlarda bozulma nedeniyle tedaviye

devam etmemektedir. Torres ve arkadaşları tarafından yürütülen TEMPO 3:4 çalışmasında da belirtildiği üzere, akuaretik yan etkiler tolvaptan kullanan hastalarda plasebo grubuna kıyasla daha sık görülmektedir (51,52). Bu nedenle, tedaviye uyumu artırmak için hastaların özellikle çok susama, sık idrara çıkma, noktüri ve polidipsi gibi akuaretik yan etkiler konusunda bilgilendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

REPRISE çalışması, tolvaptan tedavisinin GFR 25 ml/dk/1.73 m² seviyesine kadar etkili olduğunu göstermektedir. Ancak, GFR 25'in altındaki değerlerde tolvaptan etkinliğinin azaldığı ya da tamamen ortadan kalktığına dair literatürde herhangi bir kanıt bulunmamaktadır (70). Bu nedenle KDIGO 2025 Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Kılavuzu, renal fonksiyonun korunması ve kist büyümesinin yavaşlatılması amacıyla tolere edilebilen en yüksek dozda tolvaptan tedavisinin renal replasman tedavisi başlanana kadar sürdürülmesini önermektedir (71). Çalışmamıza dahil edilen 8 hastada, renal fonksiyonlardaki bozulma nedeniyle tolvaptan tedavisinin sonlandırılmış olması, klinisyenlerin bu konuda bilgilendirilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Çalışmamıza dahil olan hastalarda tedavi öncesi ortalama GFR değeri 68.78 ml/dk./1,73 m² iken, tolvaptan tedavisinin bir yıllık kullanımı sonrası bu değer 58.48 ml/dk./1,73 m²'ye düşmüştür. 1 yıllık tedavi sonrasında glomerüler filtrasyon hızındaki ortalama değişim $-10,33 \pm 11,28$ ml/dk./1,73 m² olup, en düşük -43,00 ve en yüksek 4,00 değerleri arasında dağılım göstermiştir. Tedavi öncesi ve sonrası GFR değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($t = 4.741$, $sd = 26$, $p < 0.001$).

Klahr ve arkadaşlarının MDRD çalışmasında, 200 ODPKBH hastası 2,2 yıl takip edilmiş ve yıllık ortalama glomerüler filtrasyon hızı düşüşü 5,8 ml/dk./1,73 m² olarak bulunmuştur (72). MDRD çalışması ile kıyaslandığında, tolvaptan tedavisine rağmen çalışmamızda daha belirgin bir glomerüler filtrasyon hızı düşüşü gözlemlenmiştir. Bu durum, hasta popülasyonumuzun hastalık progresyonu açısından daha yüksek risk taşıyor olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim, CRISP çalışmasında da belirtildiği üzere; yüksek total böbrek hacmi, erken tanı yaşı ve erkek cinsiyet hastalığın hızlı ilerleyişinde belirleyici faktörler arasında yer almaktadır (73). Çalışmamıza dahil olan hastaların %61.9'unun erkek cinsiyette olması, %51,2'inde toplam böbrek hacminin 1500 ml üzerinde bulunması ve tedavi

başlangıcı yaş ortalamasının 37.10 olması hastalığın ilerlemesi açısından yüksek riskli bir hasta grubunu temsil ettiklerini göstermektedir.

Çalışmamızda hastalar KBH evrelerine göre gruplandırılmış serum kreatinin düzeyindeki değişim Kruskal-Wallis testi ile analiz edilmiştir. Gruplar arasında kreatinin değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($\chi^2(3) = 8,370$, $p = 0,039$). En fazla kreatinin artışı, tedavi öncesi GFR düzeyi 30–44 ml/dk/1.73 m² olan evre 3B KBH grubunda gözlenmiştir. Bu bulgu, REPRİSE çalışması ile uyumlu olup, ileri derecede renal fonksiyon kaybı olan hastalarda tolvaptan tedavisinin koruyucu etkisinin önemini vurgulamaktadır (53).

Çalışmamıza dahil olan en az 1 yıl tolvaptan tedavisi almış, tedavi öncesi ve sonrası renal MR görüntülemeleri bulunan 19 hastada böbrek hacimlerinde meydana gelen değişimler değerlendirilmiştir. Toplam böbrek hacminde ortalama 406,26 ± 717,98 ml'lik bir artış gözlenmiş; sağ, sol ve toplam böbrek hacimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Mayo sınıflandırmasına göre yüksek risk grubunda bulunan 16 hastada ortalama hacim değişimi 429,56 ± 780,18 ml olduğu görülmüştür. Hızlı glomerüler filtrasyon hızı düşüşü nedeniyle tedavi başlanan 3 hastada ortalama hacim değişimi 282,00 ± 216,36 ml saptanmıştır. Mann–Whitney U testi sonuçlarına göre, iki grup arasında hacim değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($U = 23,50$; $Z = -0,056$; $p = 0,955$).

Böbrek hacimlerinde görülen geniş standart sapmalar tolvaptan tedavisine verilen yanıtın hastalar arasında heterojen olduğunu göstermektedir. Bu durum Grantham ve arkadaşları tarafından yapılan ODPKBH tanılı 15 ila 46 yaş arasındaki 241 hastada yıllık manyetik rezonans görüntüleme ile böbrek hacmindeki değişimlerini inceleyen CRISP çalışması ile uyumludur. CRISP çalışmasında üç yıllık takip sonunda toplam böbrek hacminde ortalama 204 ± 246 ml ve yıllık ortalama %5,27 ± 3,92 oranında artış saptanmış; bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$) (73). Bu bulgular, çalışmamızda tolvaptan tedavisi altındaki hastalarda gözlemlenen bireysel farklılıkları ve hacim artış seyrini açıklamak açısından literatür ile uyumlu ve destekleyici niteliktedir.

Tam doz tolvaptan tedavisi alan ve almayan hastalarda toplam böbrek hacmi değişimi Mann–Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Tam doz tedavi alan 11 hastada ortalama böbrek hacmi artışı $709,73 \pm 788,17$ ml olarak saptanırken; tam doz almayan hastalarda ortalama değişim $-11,00 \pm 307,28$ ml olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında hacim değişimi açısından anlamlı bir fark bulunmuştur ($U = 14,50$; $Z = -2,437$; $p = 0,015$). Literatürde tolvaptan tedavisinin yüksek riskli hastalarda GFR düşüş hızını yavaşlattığı, ancak tam hacim kontrolü sağlamanın her zaman mümkün olmadığı bildirilmektedir (53). Tam doz tolvaptan tedavi alan ve almayan hastalar arasında hacim değişikliği farkları sadece tedavi dozu ve uyumu ile değil aynı zamanda başlangıç hacmi ve hasta risk profili gibi faktörlerle de ilişkilidir. Bu nedenle, tedavi kararlarında hastaların bireyselleştirilmiş yönetimi önem arz etmektedir.

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında; iyi tanımlanmış hasta popülasyonuna sahip olması, renal fonksiyon ve hacim verilerine dayalı değerlendirmeler içermesi ve tam doz tolvaptan tedavisi kullananlar ile kullanmayan hastalar arasında karşılaştırma yapılmış olması yer almaktadır. Bu unsurlar, elde edilen sonuçların klinik anlamlılığını artırmaktadır. Bununla birlikte, çalışmamızın bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. Tek merkezli ve retrospektif bir tasarıma sahip olması, takip süresinin yalnızca bir yıl ile sınırlı kalması ve hasta sayısının nispeten düşük olması, tolvaptan tedavisinin uzun vadeli etkinliği ve güvenilirliği hakkında daha kapsamlı çıkarımlar yapılmasını kısıtlamaktadır.

Sonuç olarak tolvaptan tedavisi ODPKBH tanılı hastalarda renal fonksiyonlardaki azalma ve böbrek hacimlerindeki artışı yavaşlatmak amacıyla kullanılabilir güvenli ve etkili bir tedavidir. Tolvaptan tedavisinin renal hastalık etkinliğini yavaşlatıcı etkisinin en yüksek seviyede sağlanabilmesi için yüksek risk hastaların erken tanısı ve tedavisi gerekmektedir. Ayrıca tedavinin renal fonksiyon üzerinde koruyucu etkisi için önerilen tam doz tedavi uygulanmalıdır. Bu nedenlerle ODPKBH tanılı kişilerde aile fertlerinin hastalık açısından taranması ciddi önem arz etmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Chow CL, Ong ACM. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Med (Lond)*. 2009 Jun;9(3):278–83.
2. Harris PC. Molecular basis of polycystic kidney disease: PKD1, PKD2 and PKHD1. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002 May;11(3):309–14.
3. Olsan EE, Mukherjee S, Wulkersdorfer B, Shillingford JM, Giovannone AJ, Todorov G, et al. Signal transducer and activator of transcription-6 (STAT6) inhibition suppresses renal cyst growth in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Nov 1;108(44):18067–72.
4. Barash I, Ponda MP, Goldfarb DS, Skolnik EY. A pilot clinical study to evaluate changes in urine osmolality and urine cAMP in response to acute and chronic water loading in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Apr;5(4):693–7.
5. Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, Horie S, Peters DJM, Torres VE. Polycystic kidney disease. Vol. 4, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Publishing Group; 2018.
6. Barroso-Gil M, Olinger E, Sayer JA. Molecular genetics of renal ciliopathies. *Biochem Soc Trans*. 2021 Jun 30;49(3):1205–20.
7. Geberth ERS, Zeier M, Gebert S, Waldherr R. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)—mechanisms of cyst formation and renal failure*. *Aust N Z J Med*. 1993 Feb 25;23(1):35–41.
8. Mallawaarachchi AC, Lundie B, Hort Y, Schonrock N, Senum SR, Gayevskiy V, et al. Genomic diagnostics in polycystic kidney disease: an assessment of real-world use of whole-genome sequencing. *European Journal of Human Genetics*. 2021 May 12;29(5):760–70.
9. Ghata J, Cowley BD. Polycystic Kidney Disease. *Compr Physiol*. 2017 Jul;7(3):945–75.

10. Espinosa Cabello M, Ansio Vázquez I, Espejo Portero I, Rodriguez Fuentes D, Rabasco Ruiz C, Espinosa Hernández M. The natural history of autosomal dominant polycystic kidney disease. A strategy for grouping families and mutations. *Nefrología (English Edition)*. 2023 Jan;43(1):120–5.
11. Yu CC, Lee AF, Kohl S, Lin MY, Cheng SM, Hung CC, et al. PKD2 founder mutation is the most common mutation of polycystic kidney disease in Taiwan. *NPJ Genom Med*. 2022 Jul 1;7(1):40.
12. McKusick VA. *Bilateral Polycystic Disease of the Kidneys. A Follow-Up of Two Hundred and Eighty-Four Patients and Their Families*. O. Z. Dalgaard. *Q Rev Biol*. 1958 Sep;33(3):223–4.
13. Aung TT, Bhandari SK, Chen Q, Malik FT, Willey CJ, Reynolds K, et al. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Prevalence among a Racially Diverse United States Population, 2002 through 2018. *Kidney360*. 2021 Dec;2(12):2010–5.
14. Willey CJ, Blais JD, Hall AK, Krasa HB, Makin AJ, Czerwiec FS. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016 Jun 19;31(6):1024–30.
15. Hu J, Harris PC. Regulation of polycystin expression, maturation and trafficking. *Cell Signal*. 2020 Aug;72:109630.
16. Geng L, Segal Y, Peissel B, Deng N, Pei Y, Carone F, et al. Identification and localization of polycystin, the PKD1 gene product. *Journal of Clinical Investigation*. 1996 Dec 15;98(12):2674–82.
17. Markowitz GS, Cai Y, Li L, Wu G, Ward LC, Somlo S, et al. Polycystin-2 expression is developmentally regulated. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1999 Jul 1;277(1):F17–25.
18. Chang MY, Parker E, Ibrahim S, Shortland JR, Nahas M El, Haylor JL, et al. Haploinsufficiency of Pkd2 is associated with increased tubular cell proliferation and interstitial fibrosis in two murine Pkd2 models. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006 Aug 1;21(8):2078–84.

19. Bastos AP, Piontek K, Silva AM, Martini D, Menezes LF, Fonseca JM, et al. Pkd1 haploinsufficiency increases renal damage and induces microcyst formation following ischemia/reperfusion. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Nov;20(11):2389–402.
20. Elhassan EAE, Cavalleri GL, Conlon PJ. Response to "Understanding Familial Variability in ADPKD: a Comprehensive Approach Integrating Genetics, Hormones, and Lifestyle for Tailored Management". *Kidney Int Rep*. 2025 Jan;10(1):273–4.
21. Catania M, Vezzoli G, Sciarrone Alibrandi MT. Highlighting the impact of hormonal factors on hepatic cystogenesis: Implications for pathophysiology and clinical practice. *J Hepatol*. 2025 Apr;82(4):e180–1.
22. Gabow PA, Chapman AB, Johnson AM, Tangel DJ, Duley IT, Kaehny WD, et al. Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 1990 Dec;38(6):1177–80.
23. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF, et al. Volume Progression in Polycystic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2006 May 18;354(20):2122–30.
24. Hogan MC, Norby SM. Evaluation and Management of Pain in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010 May;17(3):e1–16.
25. Casteleijn NF, van Gastel MDA, Blankestijn PJ, Drenth JPH, de Jager RL, Leliveld AM, et al. Novel treatment protocol for ameliorating refractory, chronic pain in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2017 Apr;91(4):972–81.
26. Nishiura JL, Neves RFCA, Eloi SRM, Cintra SMLF, Ajzen SA, Heilberg IP. Evaluation of nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009 May 1;4(4):838–44.
27. Yu TM, Chuang YW, Yu MC, Chen CH, Yang CK, Huang ST, et al. Risk of cancer in patients with polycystic kidney disease: a propensity-score matched analysis of a nationwide, population-based cohort study. *Lancet Oncol*. 2016 Oct 1;17(10):1419–25.

28. van Aerts RMM, van de Laarschot LFM, Banales JM, Drenth JPH. Clinical management of polycystic liver disease. *J Hepatol*. 2018 Apr;68(4):827–37.
29. de Miranda Henriques MS, de Morais Villar EJ. The Liver and Polycystic Kidney Disease. In: *Polycystic Kidney Disease*. Codon Publications; 2015. p. 425–41.
30. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Manco-Johnson ML, Duley IT, Everson GT. Risk Factors for the Development of Hepatic Cysts in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Hepatology*. 1990 Jun;11(6):1033–7.
31. Sherstha R, McKinley C, Russ P, Scherzinger A, Bronner T, Showalter R, et al. Postmenopausal estrogen therapy selectively stimulates hepatic enlargement in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology*. 1997 Nov;26(5):1282–6.
32. Kim JA, Blumenfeld JD, Chhabra S, Dutruel SP, Thimmappa ND, Bobb WO, et al. Pancreatic Cysts in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Prevalence and Association with *PKD2* Gene Mutations. *Radiology*. 2016 Sep;280(3):762–70.
33. Shigemori K, Higashihara E, Itoh M, Yoshida H, Yamamoto K, Nutahara K, et al. PKD1-Associated Arachnoid Cysts in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021 Sep;30(9):105943.
34. Hall S, Smedley A, Sparrow O, Mathad N, Waters R, Chakraborty A, et al. Natural History of Intracranial Arachnoid Cysts. *World Neurosurg*. 2019 Jun;126:e1315–20.
35. Capelli I, Zoli M, Righini M, Faccioli L, Aiello V, Spinardi L, et al. MR Brain Screening in ADPKD Patients : To Screen or not to Screen? *Clin Neuroradiol*. 2022 Mar;32(1):69–78.
36. Savis A, Simpson JM, Kabir S, Peacock K, Beardsley H, Sinha MD. Prevalence of cardiac valvar abnormalities in children and young people with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatric Nephrology*. 2023 Mar 28;38(3):705–9.

37. Chebib FT, Hogan MC, El-Zoghby ZM, Irazabal M V., Senum SR, Heyer CM, et al. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Patients May Be Predisposed to Various Cardiomyopathies. *Kidney Int Rep.* 2017 Sep;2(5):913–23.
38. Yu TM, Chuang YW, Yu MC, Huang ST, Chou CY, Lin CL, et al. New-onset Atrial Fibrillation is Associated With Polycystic Kidney Disease. *Medicine.* 2016 Jan;95(4):e2623.
39. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Jan;20(1):205–12.
40. Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB, Torres VE, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, et al. Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Jul;18(7):2143–60.
41. Reed B, McFann K, Kimberling WJ, Pei Y, Gabow PA, Christopher K, et al. Presence of de novo mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease patients without family history. *Am J Kidney Dis.* 2008 Dec;52(6):1042–50.
42. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, Gansevoort RT, Harris T, Horie S, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2015 Jul;88(1):17–27.
43. Sekine A, Hidaka S, Moriyama T, Shikida Y, Shimazu K, Ishikawa E, et al. Cystic Kidney Diseases That Require a Differential Diagnosis from Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). *J Clin Med.* 2022 Nov 3;11(21).
44. Scandling JD. Acquired Cystic Kidney Disease and Renal Cell Cancer after Transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2007 Jul;2(4):621–2.
45. Cramer MT, Guay-Woodford LM. Cystic kidney disease: a primer. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015 Jul;22(4):297–305.

46. Cornec-Le Gall E, Alam A, Perrone RD. Autosomal dominant polycystic kidney disease. Vol. 393, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2019. p. 919–35.
47. Iliuta IA, Song X, Pickel L, Haghghi A, Retnakaran R, Scholey J, et al. Shared pathobiology identifies AMPK as a therapeutic target for obesity and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Front Mol Biosci*. 2022;9:962933.
48. Steele CN, Nowak KL. Nonpharmacological Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. Vol. 30, *Advances in Kidney Disease and Health* . W.B. Saunders; 2023. p. 220–7.
49. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, Braun WE, Steinman TI, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2014 Dec 11;371(24):2255–66.
50. Torres VE, Wang X, Qian Q, Somlo S, Harris PC, Gattone VH. Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med*. 2004 Apr 29;10(4):363–4.
51. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2012 Dec 20;367(25):2407–18.
52. Devuyst O, Chapman AB, Shoaf SE, Czerwiec FS, Blais JD. Tolerability of Aquaretic-Related Symptoms Following Tolvaptan for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Results From TEMPO 3:4. *Kidney Int Rep*. 2017 Nov;2(6):1132–40.
53. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Koch G, et al. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017 Nov 16;377(20):1930–42.
54. Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, Birn H, Capasso G, Covic A, et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016 Mar;31(3):337–48.

55. Chebib FT, Perrone RD, Chapman AB, Dahl NK, Harris PC, Mrug M, et al. A Practical Guide for Treatment of Rapidly Progressive ADPKD with Tolvaptan. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2018 Oct;29(10):2458–70.
56. Torres VE, Ahn C, Barten TRM, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA, Chapman AB, et al. KDIGO 2025 clinical practice guideline for the evaluation, management, and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary. *Kidney Int*. 2025 Feb;107(2):234–54.
57. Grantham JJ. Lillian Jean Kaplan International Prize for advancement in the understanding of polycystic kidney disease. Understanding polycystic kidney disease: a systems biology approach. *Kidney Int*. 2003 Oct;64(4):1157–62.
58. Rangan GK, Wong ATY, Munt A, Zhang JQJ, Saravanabavan S, Louw S, et al. Prescribed Water Intake in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *NEJM Evidence*. 2022 Jan 9;1(1).
59. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014 Jun;85(6):1303–9.
60. Ecker T. Statins in the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016 Aug;31(8):1194–6.
61. Gile RD, Cowley BD, Gattone VH, O'Donnell MP, Swan SK, Grantham JJ. Effect of lovastatin on the development of polycystic kidney disease in the Han:SPRD rat. *Am J Kidney Dis*. 1995 Sep;26(3):501–7.
62. Ma MKM, Yung S, Chan TM. MTOR inhibition and kidney diseases. Vol. 102, *Transplantation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. S32–40.
63. Sweeney WE, von Vigier RO, Frost P, Avner ED. Src inhibition ameliorates polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Jul;19(7):1331–41.

64. Tesar V, Ciechanowski K, Pei Y, Barash I, Shannon M, Li R, et al. Bosutinib versus placebo for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017 Nov 1;28(11):3404–13.
65. Torres VE, Harris PC. Strategies Targeting cAMP Signaling in the Treatment of Polycystic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014 Jan;25(1):18–32.
66. Hogan MC, Masyuk T V, Page LJ, Kubly VJ, Bergstralh EJ, Li X, et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Jun;21(6):1052–61.
67. Caroli A, Perico N, Perna A, Antiga L, Brambilla P, Pisani A, et al. Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2013 Nov 2;382(9903):1485–95.
68. Brosnahan GM, Wang W, Gitomer B, Struempf T, George D, You Z, et al. Metformin Therapy in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Feasibility Study. *Am J Kidney Dis*. 2022 Apr;79(4):518–26.
69. Odedra D, Sabongui S, Khalili K, Schieda N, Pei Y, Krishna S. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Role of Imaging in Diagnosis and Management. *Radiographics*. 2023;43(1).
70. Müller RU, Messchendorp AL, Birn H, Capasso G, Cornec-Le Gall E, Devuyst O, et al. An update on the use of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease: consensus statement on behalf of the ERA Working Group on Inherited Kidney Disorders, the European Rare Kidney Disease Reference Network and Polycystic Kidney Disease International. *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Apr 25;37(5):825–39.
71. Devuyst O, Ahn C, Barten TRM, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA, Chapman AB, et al. KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Evaluation, Management, and Treatment of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). *Kidney Int*. 2025 Feb;107(2):S1–239.

72. Klahr S, Breyer JA, Beck GJ, Dennis VW, Hartman JA, Roth D, et al. Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1995 Jun;5(12):2037–47.
73. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF, et al. Volume Progression in Polycystic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2006 May 18;354(20):2122–30.

7. EKLER