

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi

Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Single Center Experience

ÖZ

AMAÇ: Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı (ODPBH) en sık görülen hereditör böbrek hastalığıdır. Bu çalışmada, merkezimizde takip edilen ve replasman tedavisi görmeyen ODPBH hastaların demografik ve klinik özellikleri sunuldu.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Türk Nefroloji Derneğinin Kistik Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubu online veri tabanına göre ardışık olarak polikliniğimize başvuran ODPBH tanılı hastalar yaş, cinsiyet, sigara kullanım öyküsü, eğitim düzeyi, hipertansiyon (HT), hematüri, üriner taş öyküsü, üriner enfeksiyonu ve böbrek dışı kist öyküsü sorgulandı. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) < 30 ml/dakika olan veya böbrek nakli yapılmış olan hastalar çalışmadan dışlandı.

BULGULAR: Toplam 93 hasta (41± 13yaş, 44 kadın, 49 erkek) çalışmaya alındı. Tüm hastalar içinde sigara kullanım oranı %47 olarak saptandı. Hastaların %72'si en az bir antihipertansif ilaç kullanıyordu. Laboratuvar tetkiklerinde hastaların ortalama GFH'ı 92 ±29 ml/dakika, spot idrarda mikroalbumin-kreatinin oranı 18 mg/gr saptandı. Hastaların %35'inde karaciğer kisti, %25'sinde böbrek taşı ve %14'ünde makroskopik hematüri öyküsü mevcuttu.

SONUÇ: Erken evre ODPBH'nda hastalık progresyonunu ve kardiyovasküler patolojileri olumsuz yönde etkileyen HT ve aktif sigara kullanım oranları belirgin olarak yüksek olup bu faktörlerle agresif olarak mücadele edilmektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, Hipertansiyon, Sigara

ABSTRACT

OBJECTIVE: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) is the most common hereditary kidney disease. We presented the ADPKD patients who were not undergoing replacement therapy.

MATERIAL and METHODS: According to the Turkish Nephrology Society Cystic Kidney Disease Working Group online database, patients with ADPKD were questioned for age, sex, smoking, level of education, hypertension (HT), hematuria, history of urinary stones, urinary infections, and extrarenal history of any cysts. Patients who had undergone kidney replacement therapy and who had a glomerular filtration rate (GFR) less than 30 ml/min were excluded.

RESULTS: A total of 93 patients (41 ± 13 years, 44 female, 49 male) were included. 47% of the patients were current smokers and 72% were on at least one antihypertensive drug. The average GFR was 92 ± 29 ml / min, and the microalbumin-to-creatinine ratio on spot urine was 18 mg/g. Apart from patients who had kidney cysts, 35% had a history of a liver cyst, 25% had kidney stones and 14% had macroscopic hematuria.

CONCLUSION: HT and smoking are frequently seen in early phase of ADPKD. These risk factors have a negative effect on the development of cardiovascular disease and renal prognosis in these patients. Overall, this study showed that aggressive care must be ensured to control these risk factors.

KEY WORDS: Autosomal dominant polycystic kidney disease, Hypertension, Smoking

Abdülmecit YILDIZ¹

Saim SAĞ²

Aysegül ORUÇ¹

Yavuz AYAR¹

Bülent GÜL³

Nimet AKTAŞ⁴

Fethullah AYDIN⁵

Alparslan ERSOY¹

Mahmut YAVUZ¹

Mustafa GÜLLÜLÜ¹

Kamil DİLEK¹

- 1 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
- 2 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
- 3 Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Bursa, Türkiye
- 4 Çekirge Devlet Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Bursa, Türkiye
- 5 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye



Geliş Tarihi : 06.07.2015

Kabul Tarihi : 20.08.2015

Yazışma Adresi:

Abdülmecit YILDIZ

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Tel : +90 224 295 24 64

E-posta : mecitiyildiz@gmail.com

GİRİŞ

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı (ODPBH) en sık görülen kalıtsal böbrek hastalığıdır ve toplumda görülme sıklığı 1/400-1000 oranında bildirilmiştir (1). Son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) olgularının %7-10'undan ODPBH sorumludur (1). Hastalık otozomal dominant kalıtım gösterir ve olguların %85'inden 16. kromozom üzerinde bulunan "polycystic kidney disease 1" (PKD 1) gen mutasyonu ve %15'inde 4. kromozom üzerinde bulunan PKD 2 gen mutasyonu sorumludur (1,2). Hastalıkta mutasyonları taşıyan bireyler arasında klinik bulguları gösterenlerin yüzdesi (penetrans) %100 olmakla birlikte, bozuk genin ekspresyon değişikliği nedeni ile hastalık bulguları çeşitlilik gösterir (2). Böbrek, karaciğer, pankreas kistleri ve diğer dokulardaki kistler dışında, erken dönemde hipertansiyon, kalp kapak bozuklukları hastalıkta değişik oranlarda görülebilen anormalliklerdir (3). Geniş klinik spektrum, insidans hızı ve SDBY nedeni ile hastalığın neden olduğu sağlık harcamaları önemli ekonomik yük getirmektedir (4). Bu çalışmada merkezimizde takipli erken evre ODPBH tanılı hastaların demografik ve klinik özellikleri tartışılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji polikliniğine 2010-2014 tarihleri arasında başvuran ve ODPBH tanısı koyulan hastalar alındı. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra Türk Nefroloji Derneği Kistik Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubunun online veri tabanında bulunan demografik (yaş, cinsiyet, eğitim durumu, sigara alışkanlığı) ve klinik özelliklerini (üriner taş, üriner sistem enfeksiyonu, üriner sisteme yönelik operasyon öyküsü, makroskopik hematurisi, ailede ODPBH öyküsü, böbrek dışı kist

öyküsü, kalp kapak hastalığı, divertiküler hastalık, intrakraniyal anevrizma) sorgulayan sorular soruldu. Tüm hastaların kilo ve boy ölçümü yapılarak beden kitle indeksleri hesaplandı. Hastalık tanısı, aile öyküsü ile Pei ve Watnick tarafından belirlenen ultrason kriterlerine göre koyuldu (5). Beş dakika istirahat sonrası oturur pozisyonda ön koldan iki kez ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümlerinin ortalamaları alınarak kaydedildi. Kullanılan antihipertansif ilaçlar kaydedildi. Tüm hastalardan sekiz saat açlık sonrası kan biyokimyası, lipid profili çalışılarak kaydedildi. Aktif idrar yolu enfeksiyonu ve menstrual kanaması olmayan hastalardan spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı bakıldı. Mikroalbumin/kreatinin oranı <20 mg/gr olanlar normoalbuminürik, 20-300 mg/gr olanlar mikroalbuminürik olarak sınıflandırıldı. Hastaların glomerüler filtrasyon hızı (GFH), CKD-EPI "Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration" formülüne göre hesaplandı. Böbrek nakli olan, GFH< 30 mL/dk veya renal replasman tedavisi gören hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

İstatistik analizi SPSS versiyon 22 yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizler ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi. Nominal ve ordinal değişkenler için yüzdelik oranlar verildi. Normal dağılmayan ya da kategorik olan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon kat sayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı.

BULGULAR

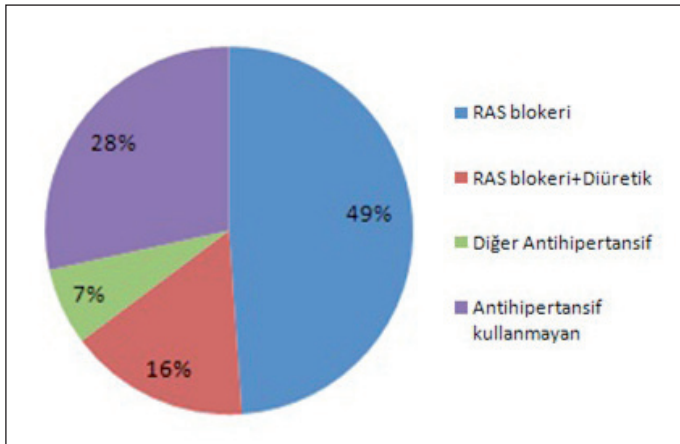
Çalışmaya toplam 93 hasta (44 kadın, 49 erkek) alındı. Hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo I'de verildi. Erkek hastaların yaş ortalaması 41±13 yıl, kadın hastaların yaş ortalaması 43±13 yıl olarak saptandı. Tüm hastalar içinde genç hasta (<35 yaş) oranı %33 (n=31) olarak saptandı. Hastaların

Tablo I: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarının klinik ve laboratuvar özellikleri.

	Toplam (n=93)	Erkek (n=44)	Kadın (n=43)
Yaş	41 (16-71)	39 (16-71)	42 (21-70)
Hipertansiyon	%59,1 (n=55)	%59,1 (n=26)	%59,2 (n=29)
Sigara kullanımı	%45,2 (n=42)	%65,9 (n=29)	%26,5 (n=13)
Hemoglobin (g/dL)	13,5 ±1,7	15 ±1,2	12,5 ±1,2
GFH (mL/dk/1.73m ²)	98,6 (19,3-143,6)	101 (34,2-133,2)	95,9 (19,3-143,6)
Ürik Asit (mg/dL)	5,1 (1,6-9,9)	5,5 (2,8-9,1)	4,5 (1,6-9,9)
Albumin (g/dL)	4,3 (3,7-5,3)	4,4 (3,7-5,3)	4,2 (3,7-4,6)
TotalKolesterol (mg/dL)	195,1 ± 42,78	198,7 ± 44,5	191,9 ± 41,46
HDLKolesterol (mg/dL)	43 ±9,5	38 ±7,5	48±8,5
LDLKolesterol (mg/dL)	120 ±38	125±40	116±36
Trigliserid (mg/dL)	149±43	190±96	118±56

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı.

%90'ı Türkiye doğumlu, %6'sı yurt dışı doğumluydu. Hastaların eğitim durumu; %4'ü okuryazar değil, %35'i ilkokul mezunu, %36'sı ortaöğretim mezunu ve %24'ü yüksek okul mezunu olarak saptandı. Hastaların %83'ünün (n=77) ailesinde ODPBH öyküsü mevcut iken %11'nin (n=10) ailesinde hastalık yok ve %7'sinin (n=6) ise aile öyküsü bilinmiyordu. Erkek hastaların %66'sı (n=29) ve kadın hastaların 27'si (n=13) aktif sigara içicisiydi. Beden kitle indeksi $26 \pm 4,4$ kg/m² bulundu. Sistolik kan basıncı ortalaması 129 ± 17 mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması 81 ± 10 mmHg ve ortalama kan basıncı 97 ± 12 mmHg bulundu. Hastaların %72'si (n=68) en az bir antihipertansif ilaç kullanıyordu. Renin anjiyotensin sistem (RAS) blokleri kullanım oranı tüm hastalarda %65 (n=57), RAS dışı antihipertansif ilaç kullanım oranı %7 (n=6) olarak saptandı (Şekil 1). Kan biyokimyasında; kreatinin $0,94 \pm 0,35$ mg/dL, ürik asit $5,2 \pm 0,35$ mg/dL, total kolesterol 194 ± 43 mg/dL, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL) 43 ± 10 mg/dL, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL) 133 mg/dL, eGFR 92 ± 29 (34-143) ml/dk saptandı. Hastaların %22'sinin (n=21) GFH değeri 60 mL/dk'nın altında saptandı (Tablo I). Spot idrarda mikroalbumin-kreatinin oranı ortalama 18 (13-487) mg/gr bulundu. Hastaların %47'si (n=42) normoalbuminürik, %36'sı (n=33) mikroalbuminürik, %2'si (n=2) makroalbuminürik bulundu. Hastaların %13'ünde (n=12) makroskopik hematüri öyküsü, %29'unda (n=27) kültürle gösterilmiş üriner sistem enfeksiyonu öyküsü, %23'ünde (n=21) böbrek taşı öyküsü, %35'inde (n=33) karaciğer kisti mevcuttu (Şekil 2). Bir hastada pankreas kisti, iki hastada dalak kisti ve bir hastada testis kisti öyküsü mevcuttu. Ayrıca, hastaların %9'unda (n=8) üriner sisteme yönelik operasyon, iki hastanın nefrektomi öyküsü mevcuttu. Beş hasta (n=5) intrakraniyal anevrizma açısından değerlendirilmiş ve patoloji saptanmamış. Bir hastada intrakraniyal anevrizma nedeniyle operasyon öyküsü mevcuttu. Dört hastada (n=4) umbilikal herni, bir hastada inguinal herni nedeni ile operasyon öyküsü mevcuttu. Divertiküler hastalık açısından yapılan sorgulamada hastalarda divertikülit öyküsü veya bu hastalığa yönelik tetkik hikayesi yoktu. Ekokardi-yografi yapılan 30 hastanın 6'ında (%20) Mitral valv prolapsusu saptandı.

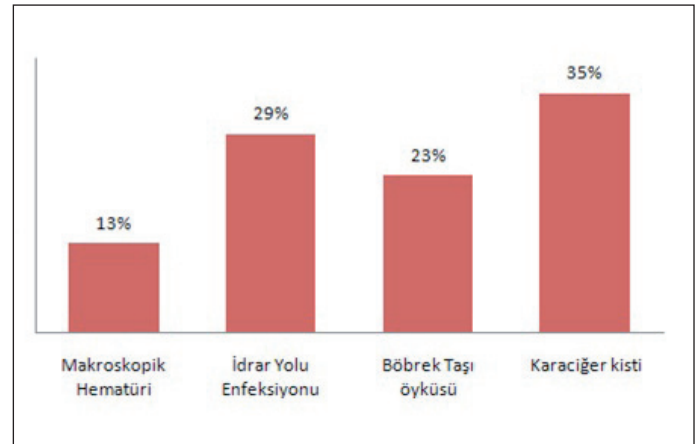


Şekil 1: Antihipertansif ilaç kullanım oranları.

Hipertansiyon ile GFH arasında yüksek düzeyde ($r=-0,462$, $p=0,001$) anlamlı negatif korelasyon bulundu. GFH ile sigara alışkanlığı ve makroskopik hematüri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($r=-0,081$, $p=0,443$, $r=-0,145$, $p=0,169$). İdrar yolu enfeksiyon sıklığı ile GFH arasında düşük düzeyde bir negatif korelasyon bulundu ($r=-0,283$, $p=0,006$).

TARTIŞMA

Son yıllarda ODPBH silyopatiler olarak adlandırılan bir grup hastalığın içinde sınıflandırılmaktadır. PKD 1 ve PKD 2 gen ürünü olan Polikistin 1 ve 2 primer silyumda lokalize olup; böbrek tubül hücrelerinde, vasküler endotelyumda, ve duktal kanallarda akım değişikliklerine duyarlı bir reseptör gibi davranır ve hücre içi katyon akışını sağlar (4-6). Bu bozukluk böbrek kistleri yanında böbrek dışı kistlerin ve erken dönemde görülen endotel disfonksiyonunun nedenini açıklayan temel patofizyolojik mekanizmadır (4). ODPBH'nın progresyonunda en önemli belirleyici yaş, cinsiyet ve mutasyon tipidir. Tanı yaşının 35'den küçük olması, erkek cinsiyet ve budama "truncating" tip PKD 1 mutasyon olması hızlı ilerleme belirteçleridir (4). Hastalarımızın yaklaşık 1/3'ü 35 yaşın altındaydı. Takibimizdeki hastalarda böbrek fonksiyonları normal olmasına rağmen antihipertansif kullanımının yüksek oranda olduğunu gördük. Uzun yıllardır böbrek fonksiyonları bozulmamış ODPBH'da HT insidansının yüksekliği bilinmektedir. Bu hastalarda HT patogenezinde endotel disfonksiyonu ve artmış sempatik hiperaktivite ile beraber böbrek kistlerinin büyümesi sonucu parankimal bası ve intrarenal iskemi nedeni ile Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) aktivasyonu en önemli neden olarak kabul edilmektedir (3,7). Hastalarımızda yüksek RAS blokajı kullanılması bu konudaki global ölçüde farkındalığın artışı ile ilişkili olabilir. ODPBH da en önemli kardiyak anormalliklerden biri olan ve normotansif, böbrek fonksiyonları korunmuş hastalarda da görülen ve halen etiyolojisi netlik kazanmayan sol ventrikül hipertrofisi için RAS blokerleri kullanımının faydalı olduğuna dair yazılar mevcuttur (3,8,9).



Şekil 2: Hastalarda sık görülen böbrek kisti dışındaki anormallikler.

Hastaların yaklaşık 1/3'ünde mikroalbüminüri saptandı. Bu nedenle, sigara kullanım oranları ve HT dikkate alındığında renal açıdan kötü prognoz yanında hastalar kardiyovasküler (KV) açıdan da yüksek risk altında kabul edilmelidir (9).

Sigara kullanımının net olarak ortaya konulan KV olumsuz etkileri yanında özellikle erkek hastalarda SDBY'ne gidişi hızlandığı bilinmektedir (10). Hastalarımızda yüksek oranda saptanan sigara kullanımının renal progresyonu hızlandırabileceği gibi KV açıdan yüksek riskli olan bu hastalarda koroner olay sıklığını arttırabilir. Bu nedenle, hastalarımıza her vizit sırasında sigaranın olumsuz etkileri anlatıldı ve bırakmaları yönünde tavsiyelerde bulunuldu. Ayrıca, gönüllü hastalar sigara polikliniğine yönlendirildi ve sigara bıraktırıldı.

Bizim hasta grubunun böbrek taşı düşürme veya görüntüleme saptanma oranı literatürle benzerdi (11). Bu hastalarda bozulmuş renal anatomi yanında, düşük idrar pH'ı, azalmış amonyum atılımı ve düşük idrar sitrat konsantrasyonu gibi metabolik faktörler taş oluşumunu hızlandırmaktadır (1). Taş saptanan olgularda görüntüleme yöntemi ultrason olup bilgisayarlı tomografi ile oran daha yüksek saptanabilirdi. Bununla beraber ODPBH'da kist kalsifikasyonu nedeni ile ultrason yalancı pozitifliklere de neden olabilir (12).

Hastalarımızda makroskopik hematüri öyküsü literatürde bildirilen oranlardan daha düşük saptandı (12). Makroskopik hematüri öyküsünün hastalık progresyonunda etkisini araştıran büyük ölçekli araştırmalara ihtiyaç vardır. ODPBH'da görülen en sık böbrek dışı bulgu karaciğer kistleridir. Genellikle semptom vermezler ve karaciğer fonksiyon bozukluğuna yol açmazlar. Sadece bir hastamızın semptomu olması nedeni ile başarılı karaciğer kist sıvı aspirasyonu ve skleroterapi öyküsü mevcuttu. Bu hastalarda görülen üriner enfeksiyonlar daha çok sistit, piyelonefrit ve kist enfeksiyonu şeklinde olup kadınlarda daha sık görülmektedir (5). Bayan hastalarımızda üriner enfeksiyon öyküsü erkeklerle göre dört kat daha fazlaydı. Bu bulgu normal popülasyonla paralellik göstermekteydi. Öyküden enfeksiyonların büyük ölçüde sistit şeklinde olduğu anlaşıldı.

Sonuç olarak erken dönem ODPBH tanılı hastaların SDBY gelişme riski yanında KV hastalık açısından da yüksek risk altında olduğu gösterilmiştir. ODPBH esas olarak böbreği etkilese de hastalık sistemik olup tüm organları etkileyebilir. Hastalık patogeneze yönelik tedaviler henüz pratikte kullanılmadığından renal ve KV risk faktörleriyle daha etkin mücadele edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Torres VE, Harris PC, Pirson Y: Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007;369:1287-1301
2. Wu G, Tian X, Nishimura S, Markowitz GS, D'Agati V, Park JH, Yao L, Li L, Geng L, Zhao H, Edelmann W, Somlo S: Trans-heterozygous Pkd1 and Pkd2 mutations modify expression of polycystic kidney disease. *Hum Mol Genet* 2002;11:1845-1854
3. Ecker T: Cardiovascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Curr Hypertens Rev* 2013;9:2-11
4. Ong AC, Devuyst O, Knebelmann B, Walz G; ERA-EDTA Working Group for Inherited Kidney Diseases: Autosomal dominant polycystic kidney disease: The changing face of clinical management. *Lancet* 2015;385:1993-2002
5. Pei Y, Watnick T: Diagnosis and screening of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17:140-152
6. Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N: Ciliopathies. *N Engl J Med* 2011;364:1533-1543
7. Rahbari-Oskoui F, Williams O, Chapman A: Mechanisms and management of hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:2194-2201
8. Chapman AB, Johnson AM, Ranguet S, Hossack K, Gabow P, Schrier RW: Left ventricular hypertrophy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1292-1297
9. Yıldız A, Gul CB, Ersoy A, Asiltas B, Ermurat S, Dogan S, Karaagac K, Sag S, Oruc A, Aktas N, Ocakoglu G, Dogan I, Gullulu S, Gullulu M: Arterial dysfunction in early autosomal dominant polycystic kidney disease independent of fibroblast growth factor 23. *Iran J Kidney Dis* 2014;8:443-449
10. Orth SR, Hallan SI: Smoking: A risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients--absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:226-236
11. Torres VE, Wilson DM, Hattery RR, Segura JW: Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1993;22:513-519
12. Nishiura JL, Neves RF, Eloi SR, Cintra SM, Ajzen SA, Heilberg IP: Evaluation of nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:838-844