

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK
HASTALARINDA İDRAR ANJİOTENSİNOJEN DÜZEYİ İLE
İLİŞKİLİ PARAMETRELER**

UZMANLIK TEZİ

Uz. Dr. İlhan KURULTAK

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Neval DUMAN**

ANKARA-2011

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde değerli katkıları olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Bülent Erbay, Prof. Dr. Oktay Karatan, Prof. Dr. Neval Duman, Prof. Dr. Kenan Ateş, Prof. Dr. Şehsuvar Ertürk, Prof. Dr. Gökhan Nergizoğlu, Prof. Dr. Kenan Keven, Doç. Dr. Sim Kutlay, Doç. Dr. Şule Şengül'e;

Çalışma arkadaşlarım Uz. Dr. Reyhan Calayoğlu, Uz. Dr. F. Pınar Mescigil'e;

Tez çalışmalarına emeği ile katkı sağlayan Biyolog Senem Koçak'a;

İhtisas süresi boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan ve intörn doktor arkadaşlarıma;

Yardım ve desteklerini hep hissettiğim klinik, hemodiyaliz, periton diyalizi ve transplantasyon ünitesi hemşire ve personeline;

Nefroloji Bilim Dalı sekreteryasına;

Her konuda desteğini esirgemeyen ve sabırla hep yanımda olan sevgili eşime;

Bana kattıkları yaşama sevinci için oğluma ve henüz doğmamış yavruma, teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR CETVELİ.....	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI.....	3
3.1.EPİDEMİYOLOJİ	3
3.2. GENETİK ÖZELLİKLER	3
3.2.1. PKD-1 geni ve ürünü	4
3.2.2. PKD-2 geni ve ürünü	4
3.2.3. "İki vuruş" (two-hit) modeli	4
3.3. PATOGENEZ	5
3.4. KİST PATOLOJİSİ, OLUŞUM MEKANİZMASI VE BÜYÜMESİ.....	7
3.5. TANI.....	8
3.6. AYIRICI TANI	9
3.7. ODPKBH KLİNİĞİ	9
3.8. RENAL BULGU VE SEMPTOMLAR	11
3.9. BÖBREK DIŞI SEMPTOM VE BULGULAR.....	12
3.10. HASTALIĞIN SEYRİ	13
3.11. TEDAVİ	13
3. ODPKBH VE İNTRARENAL RENİN ANGIOTENSİN SİSTEMİ	15
3.12. ODPKBH'NDA HİPERTANSİYON	17
4. İNTRARENAL RAS VE İDRAR ANJİOTENSİNOJENİ.....	18
5. MATERYAL VE METOT	20
5.1.ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ	20
5.2.DIŞLAMA KRİTERLERİ	20
5.3.KLİNİK DEĞERLENDİRME	21
5.4.RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME	21
5.5.ÖRNEKLERİN TOPLANMASI	22
5.6.LABORATUVAR ÖLÇÜMLERİ	22
5.7.BİYOİSTATİSTİKSEL ANALİZ	23
6. BULGULAR	24
7. TARTIŞMA.....	27
8. SONUÇ	32
9. ÖZET	33
10. SUMMARY.....	34
11. KAYNAKLAR.....	35

KISALTMALAR CETVELİ

ACE	: “Angiotensin Converting Enzym”
AGT	: Anjiotensinojen
AKBÖ	: Ambulatuvar Kan Basıncı ölçümü
ANG	: Anjiotensin
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokeri
AT-1	: Angiotensin reseptörü-1
c-AMP	: “cyclic- Adenozin Mono Phosphate”
DD	: “Double Deletion”
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ERK	: “Extracelluler Regulated Kinase”
ESH/ESC	: “European Societies of Hypertension and Cardiology”
FAK	: “Focal Adhesion Kinase”
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HT	: Hipertansiyon
JNC	: “Joint of National Committee”
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık

MA	: Mikroalbuminüri
mRNA	: “massenger” Ribonükleik Asit
mTOR	: “mamalian Target Of Rapamycine”
ODPKBH	: Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı
ORPKBH	: Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı
PKD	: “Polycystic Kidney Disease”
PKH	: Polikistik Karaciğer Hastalığı
RAS	: Renin Angiotensin Sistemi
rpm	: Dakikadaki devir sayısı
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
TRP	: “Trancient Receptor Protein”
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı(ODPKBH) renal tübüllerden köken alan kistlerle seyreden genetik bir hastalıktır. Bu hastalık, tüm dünyada sık görülmesi, birçok organ sistemini tutabilmesi ve son dönem böbrek yetmezliği(SDBY)'ne yol açabilmesi nedeniyle halen önemli bir halk sağlığı sorunu olarak modern tıbbın karşısında durmaktadır.

Türkiye'de 2008 yılında diyaliz tedavisi gerektiren SDBY nedenleri içinde ODPKBH 4. sıradadır ve sıklığı %3,5tir(1). Amerika Birleşik Devletleri'nde polikistik böbrek hastalığına bağlı son dönem böbrek yetmezliğinin yıllık insidansı milyonda 15,6, Avrupa'da milyonda 13,8'dir(2,3). Hastalığın seyrinde gelişebilen diğer organ sistemlerinin tutulumuna bağlı komorbidite, kronik böbrek hastalığı tanısı alan bireylerin sağlık giderleri ile birlikte değerlendirildiğinde, sorunun toplumsal boyutu daha net ortaya çıkar.

Hastalığın halen spesifik bir tedavisi yoktur. Tedavi, konservatif yaklaşımları, diyet önlemlerini, hipertansiyon(HT)'un kontrol altına alınmasını ve komplikasyonların takibini kapsar.

ODPKBH olan bireylerin farklı komplikasyonlarla yapılan nefrektomi materyallerinin histopatolojik incelenmesinde, glomerüler filtrasyon hızı(GFH) normal olan, HT tanısı bulunmayan hastalarda dahi afferent arteriollerde ve interlobuler arter duvarlarında fibrozis saptanmıştır. Erken ve geç evre böbrek yetmezliği olan hastalarda da bu bulgulara intersitisyel fibrozis eklenmiştir(46). Bu durum ODPKBH'nda erken dönemde gelişen intrarenal renin-anjiyotensin sistem(RAS) aktivite artışına bağlı olabilir. Sonraki dönemde yapılan çalışmalarda kist epitelinin RAS'nin tüm elemanlarını üretebileceğinin tespiti, bu hipotezi güçlendirmiştir(66,58). HT'un ODPKBH olan hastaların %50-70'inde genellikle GFH normalken, ortalama 30'lu yaşlarda başlaması; bu hastaların yaklaşık %20'lik bir kısmında HT gelişmeden albuminüri ve aşık proteinüri varlığının bulunması, intrarenal RAS aktivite artışının beklenen klinik sonuçları gibi görünmektedir(4-6,59,60).

Yakın dönemde yapılan çalışmalarda idrar anjiotensinojen(İAGT) düzeylerinin farklı nedenlerle gelişmiş kronik böbrek hastalığında, HT'da ve diyabetik nefropatide intrarenal RAS aktivitesinin iyi bir göstergesi olduğu saptanmıştır(17-22).

ODPKBH'nda renal hasarın ve sistemik komplikasyonların erken habercisi olma potansiyeline sahip intrarenal RAS aktivasyon artışının İAGT ile tespiti, hastalığın daha şiddetli seyredeceği yüksek riskli bireylerin belirlenmesinde önemli olabilir. Bu düşünceden yola çıkarak planladığımız çalışmamızda, GFH normal olan ve henüz HT tanısı bulunmayan ODPKBH'na sahip bireylerin İAGT düzeylerinin saptanarak klinik anlamının ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI

ODPKBH, tüm dünyada en sık rastlanan kalıtsal hastalıklardan biridir. Orak hücreli anemiden 10 kat, kistik fibrozisten 15 kat ve Huntington hastalığından 20 kat daha sık görülür(24). Genellikle yaşamın 3-4. dekadlarında ortaya çıkar(28).

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Tüm etnik ve ırk gruplarında görülmekte olup erkek ve kadınlarda eşit oranlarda rastlanır(3). Toplumda görülme sıklığı 1:400-1:1000 arasında değişmektedir(23). Amerika Birleşik Devletleri'nde 600000'den, tüm dünyada ise 12,5 milyondan fazla kişiyi etkilediği bilinmektedir (3,25). Türkiye'de ODPKBH, Türk Nefroloji Derneği'nin verilerine göre 2008 yılında diyaliz tedavisine yeni başlanmış hastalar içinde KBY nedeni olarak 4. sıradadır ve hastaların %3,5'inden sorumludur (1).

2.2. GENETİK ÖZELLİKLER

ODPKBH tam penetrans ile otozomal dominant geçiş gösteren, ekspresyonu değişken olan herediter bir hastalıktır. Anormal geni taşıyan ebeveynin bu geni çocuklarına aktarma ihtimali her çocuk için %50'dir. Hastaların %5'lik kısmında ailede ODPKBH öyküsü olmaması ve ebeveynlerde de hastalığın bulunmaması, yüksek spontan mutasyon oranını göstermektedir(23).

ODPKBH'na neden olduğu tespit edilen iki gen mevcuttur. İlki 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) lokalize olan PKD1 (polycystic kidney disease 1) genindeki mutasyonla ortaya çıkar ve yaklaşık %85 vakada görülür. Geriye kalan vakaların çoğunluğundan 4. kromozomun kısa kolundaki (4q13-23) PKD2 genindeki mutasyon(yaklaşık %15) sorumludur. Literatürde bu iki geni de taşımayan ODPKBH saptanan ailelerin bulunması, PKD3 geninin de varolabileceğini düşündürmektedir, ancak henüz gen izole edilememiştir(23).

PKD1 mutasyonuna sahip bireylerin büyük bir çoğunluğu 70'li yaşlarda SDBY geliştirirken, PKD2'de etkilenmiş bireylerin ancak %50'sinde bu yaşlarda SDBY saptanır(PKD1 de SDBY başlangıç yaşı ortalama 54,3; PKD2 de 74)(23).

2.2.1. PKD1 Geni ve ürünü:

1985 yılında ODPKBH'lı büyük bir ailede "gen-linkage" analizi ile yapılan çalışmalarla 16. kromozomun kısa kolu üzerinde, uzunluğu 750 kb olan bölgede yerleştiğini gösterilmiştir(26). Gen 1994 yılında izole edilmiştir ve bu gendeki birçok farklı mutasyonun ODPKBH'a yol açabileceği gösterilmiştir(27). PKD1, 46 eksondan oluşur. Genin 1-34. eksonlar arasındaki bölümünün(genin yaklaşık %75'i) 16. kromozom üzerinde üç ya da dört kopyası mevcuttur (homolog genler). Buna ek olarak 1., 21. ve 22. intronda üçlü heliks yapısına yol açan üç uzun polipirimidin dizisi bulunmaktadır. Homolog dizilerin ve bu uzun polipirimidin dizisinin işlevsel önemi net değildir(28,29).

Bu genin ürünü olan Polikistin 1 hücre membranını kateden 9-11 domain içeren, 14 kb uzunluğunda, 4303 aminoasitten oluşmuş, yaklaşık 460 kDa ağırlığında, polipeptid yapıda büyük bir proteindir(23,30). Hücre dışına uzanan N-terminal uca ve hücre içinde sonlanan C-terminal uca sahiptir. Tübül epitel hücrelerinde primer silia dışında, membranının fokal adezyon, desmozom ve hücre-hücre bağlantı bölgelerinde bulunur(23,30).

2.2.2. PKD2 Geni ve ürünü

1993 yılında ODPKBH'na neden olabilen ikinci genin 4. kromozomda lokalize olduğu saptanmıştır. Sonraki yıllarda 4q22'de bulunan ve 15 eksondan oluşan PKD2 geni klonlanmıştır(31,32).

PKD2 geni ürünü polikistin 2, membranı kateden 6 domaini olan, yaklaşık 110 kDa ağırlığında ve 968 aminoasit içeren polipeptid yapıda proteindir. Hücre membranı dışında ağırlıklı olarak endoplazmik retikulumda sentezlenir(23).

2.2.3. "İki vuruş" (two-hit) modeli:

ODPKBH olan bireylerde yapılan gözlemler nefronların küçük bir kısmında (yaklaşık %1-5) kist geliştiğini ortaya koymuştur. Böbreklerin bütün hücrelerinin aynı mutasyonu taşımasına rağmen gözlenen bu durum "iki vuruş" teorisi ile açıklanmak istenmiştir. Burada "ilk vuruş", mutasyona uğramış DNA'nın varlığı,

“ikinci vuruş” ise mutasyonu taşıyan somatik hücrelerde normal allelin kaybıdır(33-35). “Birinci vuruş” defektif PKD geninin ebeveynden geçişidir. Ancak ODPKBH genini almış bireylerde bir defektif genin yanı sıra normal fonksiyona sahip sağlam gen de mevcuttur. Dolayısıyla hastalık sağlam genin etkisi ile fenotipe yansımaz. İşte burada “İkinci vuruş”, yani böbrek epitelyum hücrelerinde fonksiyonel genin bir nedenle hasara uğraması gerçekleşirse, hastalık fenotipik olarak ortaya çıkar(34-35). “İkinci vuruş”un gerçekleşmesi tamamen tesadüfi olduğundan nefronların yalnızca bir bölümünde kist gelişmektedir(35). PKD1 geninin üçlü heliks yapısı içermesi, hatalı onarım ihtimalinin artmasına ve bu genin somatik mutasyon hızının yüksek olmasına neden olmaktadır(28,34). Bu model, hastalarda yaşam boyu yeni kistlerin ortaya çıkmasını da açıklamaktadır.

Aynı model PKD2 geni için de geçerlidir. Böbrek epitelyum hücreleri, edinsel mutasyonlar sonucu fonksiyonel PKD2 gen ekspresyonunun kaybıyla tümüyle polikistin 2'den yoksun kalarak kistik değişikliklere uğrarlar(34).

2.3. PATOGENEZ

Kusursuz böbrek gelişimi için proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptozis gibi olayların mükemmel koordinasyonu şarttır ve birçok gen tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. Bu sıkı kontrole rağmen PKD1/PKD2 genleri ve onların ürünü olan polikistin 1/polikistin 2'de değişik nedenlerle gelişen anormallikler böbreklerde çoklu kist oluşumuyla sonuçlanabilmektedir. Bu durum polikistinlerin önemine işaret etmektedir(38).

Şu ana kadar elde edilen bilgiler ODPKBH'da anormal hücre davranışlarının varlığını ortaya koymuştur. Bu patolojilerin başlıcaları artmış proliferasyon ve apoptozis, anormal iyon ve sıvı sekresyonu, membran proteinlerinin uygunsuz polarizasyonu, hücre-matriks hücre-hücre ilişkisi bozuklukları ve devam eden fetal gen ekspresyonu'dur(38).

PKD1 geninden yoksunlaştırılmış fare modellerinde nefron oluşumunun gerçekleştiği, ancak tübüler sistemin normal yapısının ve olgunlaşmasının bozulduğu gözlenmiştir(30). Polikistin 1'in böbreklerin gelişim sürecinde ureterik

tomurcuk epitelyum hücrelerinin metanefrik böbrek mezenşiyumunda, uyum içerisinde konumlanmasını sağladığı düşünülmektedir(30). Bu fonksiyonu N-terminal kısmıyla ekstrasellüler ortamlarla sürekli etkileşerek, intrasellüler C-terminal kısmıyla hücre içi farklı fosforilasyon yollarını(FAK, fokal adezyon kinaz, trozin kinaz, src vs.) aktifleyerek ve gen transkripsiyonunu (AP-1, aktif gen düzenleme proteini) düzenleyerek yapar(38). Böylece hücre dışından elde edilen sinyaller nükleusa kadar iletilerek hücre migrasyonu, proliferasyonu, diferansiyasyonu ve apoptozisinin koordinasyonu kontrol altında tutulur. Polikistin 1'in erken metanefrik böbrekte üreterik tomurcukta yoğun olarak bulunması ve erişkin hayata doğru belirgin azalması bu hipotezi desteklemektedir(38). Polikistin 1 hücre membran proteinlerinin polarizasyonunda da etkin rol oynar. ODPKBH'de fetal hayata ait olan erbB2 ve NaK-ATPaz'ın alt ünitesi olan $\beta 2$ üretiminin devamının, epitelyal büyüme faktörü reseptörünün ve Na-ATPaz'ın hücre membranına uygunsuz polarizasyonuna neden olduğu gösterilmiştir(36.37.39). Bu son durumun kistlerin oluşumunda rol oynayan mekanizmalardan anormal sıvı ve iyon sekresyonunun patogeneğinde önemli olabileceği düşünülmüştür(39).

Birçok kanıt polikistin 1'in hücre membranında, diğer proteinleri bağlayarak multiprotein kompleksi oluşturabildiğini göstermektedir. Polikistin kompleksi (yapısal ve aktin bağlayan proteinler vinculin, talin, tensin ve a-actinin; adaptör proteinler paxillin and p130 cas; ve sinyal transdüksiyonunu kontrol eden kinazlar c-src ve FAK) hücre-hücre sıkı bağlantı bölgelerinde bulunur ve hücrelerarası/hücre-matriks ilişkisinin uygun şekilde devamını sağlar(30).

Polikistin 2 "transient receptor potential"(TRP) benzeri Ca^{+2} kanalıdır. Polikistin 1 ve polikistin 2 hücre içi kalsiyum dengesinin düzenlenmesi ve korunmasında önemli rol oynar. Polikistin 1'in plazma içerisindeki C-terminal ucu polikistin 2 ile etkileşerek onun fonksiyonunu düzenler ve birçok hücre içi yolları(G protein, Wnt ve JAK/STAT sinyali) aktive eder. Böylece endoplazmik retikulum içindeki polikistin 2 TRP kanal-1 ile etkileşerek hücre içi Ca^{+2} serbestleşmesini tetikler(23,40).

Son yapılan çalışmalar polikistin kompleksinin tübül epitel hücrelerinin lümene bakan kısmındaki primer silia membranında bulunduğu ve hücre içi Ca^{+2}

akışını mekanik uyarıları algılayarak kontrol ettiğini göstermiştir(28,42). Primer silia hücrenin mikrotübül organizasyon merkezi olan sentrozomdan oluşan ve bir çok memeli hücrenin yüzeyinde bulunan organeldir. Başta PKD1/PKD2 gibi polikistik böbrek oluşumuyla sonuçlanan bir çok mutasyonun primer silia ve sentrozom yapısı ile ilgili proteinleri etkiliyor olması primer silianın patogenezdaki önemini ortaya koymaktadır(28,42).

2.4. KİST PATOLOJİSİ, OLUŞUM MEKANİZMASI VE BÜYÜMESİ

Kistler, nefronun herhangi bir yerinden gelişebilir ve erken dönemde kaynaklandığı nefron ile bağlantılıdır. Ancak büyümenin devam etmesi sonucunda kist çevresindeki intersitisyumda fibrozis sonucu bağlantıyı kaybeder(43). Kistlerin çoğunluğu tek katlı az diferansiye kolumnar ya da küboidal epitelle döşelidir. Kist duvarı ince ve şeffaftır, tek katlı basit epitelyumla kaplıdır. Kistler düz kas benzeri hücre demetlerini içeren fibröz bir stroma ile çevrelenmiştir. Mikroskopik incelemede kistler arasında normal böbrek parankimi yer alır(46).

Kist oluşumu ile ilgili mekanizmalar halen net değildir, ancak çeşitli teoriler ile açıklanmaya çalışılmıştır(44). Bazal membranın zayıf olması ya da hiperplastik hücrelerin inratübüler obstrüksiyona neden olarak kistik oluşumu tetikleyebileceği düşünülmüştür. Ancak mutasyona sahip hücrelerin kültüre edildiğinde kist geliştirebilmeleri, genetik defektin direk olarak kist oluşumuna neden olabileceğini göstermektedir(44,45). Mevcut mutasyon üzerine eklenen "ikinci vuruş" veya diğer kist oluşumuna yol açabilen genlerin mutasyonunun eklenmesi anormal hücre davranışına(anormal differansiasyon, matürasyon ve apopitozis) neden olarak kist oluşumuna katkıda bulunur(34,38).

Bazı kistlerde Na-ATPaz pompasının olması gerektiği gibi bazolateral membranda değil de lüminal membranda yerleştiğinin tespiti membran proteinlerinin dispolarizasyonu olarak tanımlanır ve kist oluşumunda önemli olabilir(37,39). Na-ATPaz proteinlerinin tübül gelişiminin erken dönemlerinde fizyolojik olarak lüminal yüzeyde bulunabildiğinin gösterilmesi, bu durumun hücre differansiasyon bozukluğuna bağlı olabileceğini düşündürmüştür(39).

Azalmış intrasellüler Ca^{+2} a bağlı olarak bozulan c-AMP dengesi kist oluşumunun erken evrelerinde lümene artmış sıvı sekresyonuna ve artmış hücre proliferasyonuna yol açar(47). c-AMP artışı normal böbrek hücrelerinde proliferasyonu inhibe eder ancak ODPKBH da ERK(extracelluler regulated kinase) aracılığıyla proliferasyonu artırır(73). Vazopressin reseptör inhibitörlerinin kullanımı sonrasında intrasellüler c-AMP düzeylerinin azaldığı ve böbrek büyümesi ve kistogenezin yavaşladığı gösterilmiştir(48).

mTOR (mamalian target of rapamycin) aktivasyonunun kist büyümesinde etkili olabileceği tespit edilmiştir. mTOR inhibitörleriyle yapılan çalışmalarda kist gelişiminin inhibe olduğu gösterilmiştir(49).

Normal silia fonksiyonunun kaybının intrasellüler Ca^{+2} ve c-AMP sinyal yolağı üzerinden kistik oluşumu tetikleyebileceğini destekleyen kanıtlar vardır. Defektif polikistin fonksiyonunun lümen içi akıma bağlı olarak primer silianın tetiklediği artmış intrasellüler Ca^{+2} akışını inhibe ettiği gösterilmiştir(47).

Kist sıvısının kompozisyonu, kaynaklandığı nefron bölgesine göre değişkenlik gösterir. Proksimal tübülden köken alan kistlere gradyentli kist adı verilir ve kist sıvısındaki sodyum, potasyum, klor, hidrojen iyon, kreatinin, üre konsantrasyonları serum ile benzerdir. Distal tübülden köken alan kistlere ise non-gradyentli kistler adı verilir ve kist sıvısındaki sodyum, klor konsantrasyonları serumdan düşük, potasyum, hidrojen iyon, kreatinin ve üre konsantrasyonları ise serumdan yüksektir(50).

2.5. TANI

ODPKBH'nda tanı genellikle görüntüleme yöntemleri ile konur. Tipik bulgular genişlemiş böbrekler, tüm böbrek parankiminde çok sayıda, yaygın ve düzensiz yerleşmiş kistlerin varlığıdır. Ultrasonografi(USG) bu amaçla en sık kullanılan yöntemdir. ODPKBH tanısı için 15-39 yaş arası bireylerde üç veya daha fazla kist (tek taraflı ya da iki taraflı), 40-59 yaş arası her bir böbrekte iki veya daha fazla kist, 60 yaş ve üstünde ise her bir böbrekte dört ve daha fazla kist saptanması yeterlidir(51). 30 yaş altındaki riskli bireylerde USG'nin tanısal etkinliği

nispeten düşüktür. Bu nedenle eğer böbrek verici adayı değilse 6-12 ay arayla USG'nin tekrarlanması tanının koyulmasını sağlayabilir. Böbrek verici adayları için genetik değerlendirmenin yapılması gereklidir(48,51).

Kesin tanı için genetik değerlendirme(linkage veya direk DNA sekans analizi) şarttır. Genetik bilgilendirme sonrası başvuran risk altındaki aile bireylerine ve çocuklarına prenatal dönemden itibaren uygulanabilir. Böbrek verici adaylarına olası mutasyonun ekartasyonu açısından genetik testler uygulanmalıdır(48).

Bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme tetkikleri USG'ye göre daha hassastırlar, ancak pahalı olmaları ve ulaşılabilirliklerinde kısıtlılık nedeniyle ilk tercih olarak kullanılmazlar. Bu yöntemler genellikle kist komplikasyonu, karsinom süphesi, taş varlığı gibi ek patolojilerin saptanması için tercih edilir(52,53).

2.6. AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda diğer kistik hastalıklar düşünölmelidir. Tablo 1'de böbreklerde çoklu sayıda kistlerle giden hastalık ve durumlar görölmektedir.

2.7. ODPKBH KLİNİĞİ

ODPKBH birçok organı etkileyen sistemik bir hastalıktır. Klinik yansıması böbrekle ilgili olanlar ve böbrek dışı organ sistemleri ile ilgili olanlar şeklinde kabaca sınıflandırılabilir.

Tablo 1: Kistik böbrek hastalıklarının sınıflandırılması

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı(ODPKBH)
Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ORPKBH)
Otozomal veya X'e bağlı dominant polikistik hastalıkları(ODPKBH ile ayırıcı tanıda) Oral-fasiyal-digital sendrom Tuberoz sklerozis Von Hippel-Lindau sendromu Hiperparatiroidizm-jaw tümör sendromu ile ilişkili Ailesel hemartomlar
ORPKBH ayırıcı tanısında otozomal resesif hastalıklar Meckel-Gruber sendromu Diğer multipl malformasyon sendromları
İntersitisyel nefrit ile birlikte olan herediter kistik hastalıklar Nefronofitizis Joubert sendromu Bardet-Biedl sendromu Alström sendromu Medüller kistik böbrek hastalığı
Kistik renal Displaziler Multikistik böbrek displazisi Hepatosit nükleer faktör-1β mutasyonları
Diğer kistik böbrek hastalıkları Basit kistler Lokale veya tek taraflı kistik hastalık Medüller sünger böbrek Böbreğin kazanılmış kistik hastalığı
Böbreğin kistik neoplazileri Kistik renal hücreli karsinomu Multiloküler kistik nefroma Kısmi diferansiye kistik nefroblastoma Mikst epitelyal ve stromal tümör
Tübüllerden kaynaklanmayan kistler Renal sinüsün kistik hastalığı Perirenal lenfanjiomalar Subkapsüler ve perirenal ürinomlar
Pyelokaliksiyel kistler

ODPKBH, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı; ORPKBH, otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı.

2.8. BÖBREKLE İLGİLİ BULGU VE SEMPTOMLAR

Böbreklerin yaşla birlikte kistlere bağlı olarak büyümesi intrarenal ve ekstrarenal bası semptomlarına yol açabilir. Tabloya **ağrı**(akut ve kronik) eşlik edebilir. Makroskobik **hematüri** yaklaşık %40 hastada ilk başvuru şikayeti olabilir(28).

Üriner sistem enfeksiyonları ODPKBH'da sık karşılaşılan durumlardandır ve komplike olarak daha ciddi seyreden **kist enfeksiyonu** ve perirenal abseye neden olabilir(33).

Böbrek taşı oluşumu bu hasta grubunda artmıştır ve yaklaşık %20 hastayı etkiler. Ürik asit taşları normal popülasyondan farklı olarak daha sıktır. Kalsiyum taşları görülme sıklığı da artmıştır. Taş oluşum patogeneğinde kistlere bağlı renal parankim basısı ve tübüler staz önemlidir. Böbreklerin **azalmış idrar konsantrasyon kapasitesi**, azalmış amonyum sekresyonu ve düşük idrar sitrat konsantrasyonu bu duruma katkı sağlar(28).

Hipertansiyon ODPKBH'nın neden olduğu belirgin mortalite ve morbidite ile birlikte seyreden önemli bir komplikasyondur. Bu konu ileriki bölümlerde detaylı olarak işlenecektir.

Son dönem böbrek yetmezliği 57-75 yaşına ulaşmış hastaların yaklaşık %50'sinde gelişir. Son dönem böbrek yetmezliğine gidişte genetik faktörlerin yanı sıra, çevresel faktörler ve aynı aile içerisinde farklı bireylerin sahip olduğu değişiklikler önemli rol oynar. Erkek hastaların böbrek yetmezliğine ve renal replasman tedavisi gerektiren döneme gidişleri kadın popülasyonla karşılaştırıldığında daha hızlıdır. Böbrek yetmezliği için risk faktörleri, siyah ırk, hastalığın tanısının 30 yaş öncesinde koyulması, ilk hematürinin 30 yaşın öncesinde saptanması, hipertansiyon tanısının 35 yaşın öncesinde tespiti, hiperlipidemi, düşük HDL düzeyleri, "sickle cell triat" varlığı ve bazı çalışmalarda, DD(double deletion) ACE(anjiotensin converting enzim) polimorfizmidir(28). Böbrek yetmezliğine gidişteki mekanizmalar tam olarak netlik kazanmamıştır. Renal volüm artışıyla beraber böbrek yetmezliğinin korele olması kistik yapıların

sağlam kalan böbrek parankimine bası yapması ile açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak kistlerin dekompresyonunun böbrek fonksiyonlarını düzeltmediği ve uzun dönemde yetmezliğe gidiş üzerinde etkisinin olmadığı gösterilmiştir(28). Histopatolojik incelemelerde daha hipertansiyon ve intersitisyel fibrozis gelişmeden afferent ve interlobüler arterlerde ilerlemiş skleroz tespit edilmiştir(28,46). Anjiotensinojen II'nin interstisyel inflamasyon ve fibroziste rolü olabileceğini gösteren kanıtlar vardır(46).

2.9. BÖBREK DIŞI BULGU VE SEMPTOMLAR

Polikistik karaciğer hastalığı(PKH) ODPKBH'nın en sık görülen ekstrarenal komplikasyonudur. Karaciğer parankiminde dört ve daha fazla kist varlığında PKH'ndan şüphelenilmelidir. Kist oluşumu dışında bilier hemartom, fibroadenom ve intra-ekstra hepatik safra yolu genişlemesi gelişebilecek diğer patolojilerdir. 2. dekatta kist gelişim sıklığı %20'lerde iken 7. dekatta %75'e kadar yükselir. PKH erken dönemde asemptomatiktir, ancak kist sayısı ve hacmi arttıkça hepatik ven, portal ven, inferior vena kava, bilier sistem obstrüksiyonları, dispne, ortopne, gastroözefagial reflü hastalığı, yan ve bel ağrısı gibi basıya bağlı intra-ekstrahepatik semptom ve bulgulara neden olabilir(28)

İntrakraniyal anevrizma ODPKBH olan bireylerin %8'inde görülür. Aile öyküsü olanlarda %22 olan oran, olmayanlarda %5'e kadar düşer. Genelde asemptomatiktirler. Rüptür riski kist boyutlarıyla birlikte artar. Çapı 5 mm'nin altında olanların yıllık rüptür riski %0.5 iken, 10 mm üzerinde bu risk 8 kat artarak %4'e çıkar. Rüptür gelişimi %35-55 morbidite ve mortalite ile beraberdir(28).

Diğer vasküler anormallikler torasik aorta ve servikosefalik arter disseksiyonu ve koroner arter anevrizmasıdır. Torasik aorta anevrizması normal popülasyona göre ODPKBH olan bireylerde 7 kat daha fazla görülür(28).

ODPKBH'nda en sık görülen(%25 hastada) **valvüler kalp hastalığı** mitral valv prolapsusudur. Mitral yetmezlik, triküspid prolapsusu ve yetmezliği normal popülasyona göre daha siktir. Aorta kökünün genişlemesine bağlı aort yetmezliği de rapor edilmiştir. Bu patolajiler nadiren kapak replasmanı gerektirir(28).

Sıklığı artmış diğer patolojiler herniler, pankreas kistleri, araknoid kistler, spinal menengial divertiküller, seminal vezikül kistleri ve kolon divertikülleridir(23, 28).

2.10. HASTALIĞIN SEYRİ

ODPKBH heterojen bir hastalıktır ve farklı ailelerde, farklı klinik görünümlere sahiptir. Aynı aile içindeki bireylerde bile farklı klinik görünümlerle seyredebilir. Elli yaşına kadar hastaların %25'inde, altmış yaşına kadar ise %50'sinde SDBY tablosu görülür (28). Hastalığın progresyonunu etkileyen birçok faktör söz konusudur. PKD1 genini taşıyanlarda serum kreatinin düzeyinin 1.5 mg/dl'yi aşması ortalama 49 yaşında görülürken, PKD2 genini taşıyanlarda bu düzeye 70 yaşında ulaşılmaktadır. Kadınlarda SDBY'e gidiş erkeklerden daha yavaştır. Siyah ırk, hastalığın tanısının 30 yaş öncesinde koyulması, ilk hematürinin 30 yaşın öncesinde saptanması, hipertansiyon tanısının 35 yaşın öncesinde tespiti, hiperlipidemi, düşük HDL düzeyleri, "sickle cell triat" varlığı ve DD ACE polimorfizmi SDBY'ne gidişi hızlandıran faktörlerdir(23,28).

2.11. TEDAVİ

ODPKBH'ında HT böbrek yetersizliğine gidişte önemli bir risk faktörü olduğundan erken dönemde saptanmalı ve tedavi edilmelidir. Etiyolojide RAAS aktivasyonunda artış söz konusudur. Etkin kan basıncı kontrolü için ilk tercih ACE inhibitörü veya ARB şeklinde olmalıdır. Bu tedaviler ile ayrıca sol ventrikül hipertrofisi engellenebilmekte veya yavaşlatılabilmektedir(6,54). Kan basıncı kontrolü sağlamada bu tedavilerle yetersiz kaldığında diğer antihipertansif tedaviler de seçilebilir(6). Etkin kan basıncı kontrolü intrakraniyal anevrizma rüptürü riskini azaltarak mortaliteyi düşürebilir(28).

Ağrı tedavisinde ilk seçenek olarak asetaminofen tercih edilmeli, böbrek fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilememek için non steroid antiinflamatuvar ilaçlardan kaçınılmalıdır. İleri derecede büyümüş kistlerin neden olduğu ağrılarda analjeziklerin yetersiz kaldığı durumlarda kistlerin cerrahi dekompresyonu/alkol (etanol) uygulaması denenebilir(28).

Üriner infeksiyonların tedavisinde uygun antibiyotikler uygulanır, ancak cevap alınmazsa enfekte kistten şüphelenilmelidir. Bu durumda penisilin, sefalosporin, aminoglikozid gibi kist içine penetre olamayan antibiyotiklerden kaçınılmalı, bunların yerine kist içinde terapötik düzeylere erişebilen trimetoprim-sulfametoksazol, klindamisin, kloramfenikol, siprofloksasin ve eritromisin gibi lipofilik ajanlar seçilmelidir(28,55).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında nefrolitiazis insidansı yüksek olduğundan hastalara yeterli sıvı almaları önerilmelidir. Ancak obstrüksiyon açısından dikkatli olunmalıdır ve gerekirse litotripsi veya nefrostolitotomi denenebilir(28).

Üriner obstrüksiyon, konservatif destek ile kontrol altına alınamayan şiddetli kanama, medikal tedaviye yanıt vermeyen renal enfeksiyon polikistik böbrek hastalığındaki cerrahi indikasyonlardır.

SDBY gelişen ODPKBH'nda sürvi diğer nedenlere bağlı SDBY gelişen hastalarla aynıdır, hatta daha iyidir(28,56). Bu durum, hasta grubunda rezidüel renal fonksiyonların ve diürezin varlığına ve endojen eritropoetin sentezinin korunmasına bağlı olabilir(56). ODPKBH'nda da renal replasman tedavi seçenekleri, diğer SDBY'li hastalarda olduğu gibi hemodiyaliz, periton diyalizi ve transplantasyondur. Kistler nedeni ile böbrekleri ve karaciğeri büyük olan hastalarda periton diyalizi uygun bir seçenek olmayabilir. Transplantasyon düşünülen hastalarda, donör akrabalarından biri olacaksa o kişide de ODPKBH olmadığından emin olunmalıdır. Bu amaçla gen analizi mutasyon ekartasyonu için uygulanmalıdır. Transplantasyon sonrası sürvi oranı diğer hastalarla benzerdir(28).

Günümüzde hastalığın SDBY'e gidişini yavaşlatacak yeni tedavi arayışları sürmektedir. Bunlar arasında klinik uygulamada olan statin tedavisi ve deneysel aşamada olan vazopressin V2 reseptör antagonisti, endotelin antagonisti, mTOR antagonisti, MEK inhibitörü, somatostatin inhibitorü olan bazı maddeler ile bir metalloproteinaz inhibitörü olan batimastat, taksol, pioglitazon, epidermal büyüme faktörü reseptör blokajı ve pax2 geni azaltılması tedavileri sayılabilir(48).

3. ODPKBH VE İNTRARENAL RENİN ANGIOTENSİN SİSTEMİ

1990'lı yılların başında RAS aktivasyonunun kistlerin basısı sonucu oluşan lokal renal iskemiye bağlı olduğu, ODPKBH'na eşlik eden HT'un patogeneğinde önemli olabileceği tezi ortaya atılmıştır(5). Ancak son dönemde bu aktive artışının sistemik RAS'den çok, lokal(intrarenal) RAS ile ilişkili olduğu tezi kabul görmektedir(58).

ODPKBH'nda RAS aktivasyonunun kanıtları: 1) Akut veya kronik ACE inhibitörü kullanımının ODPKBH'da gelişen azalmış böbrek kan akımını, artmış vasküler resistansı ve artmış filtrasyon fraksiyonunu kısmen geriye çevirmesi 2) immünoreaktif reninin jukstaglomerüler aparatustan arteriollerin ve küçük arterlerin duvarına doğru kayması 3) Kistlerde ve genişlemiş tübül epitelinde renin tespit edilmesi 4) DD ACE gen polimorfizm varlığının kötü renal sonuçlanım ile birliktelik göstermesidir(28).

Artmış intrarenal RAS aktivitesinin rolü, birçok HT formunda bilinmektedir(58). Bazı hipertansif hastalarda plazma renin aktivitesi değişmeden HT geliştiği ve kan basıncının anjiotensin reseptör blokajı yapan ilaçlara belirgin yanıt verdiği gösterilmiştir(66). İntrarenal anjiotensin II düzeyinin artışı basınç natriürezis ilişkisini değiştirerek böbrek sodyum tutulumunu arttırmakta ve hipertansiyona neden olmaktadır(58). ODPKBH'nda böbrek yetmezliği gelişiminden önce HT tanısı alan hastalarda basınç-natriürezis eğrisinin sağa kaydığı, sodyum retansiyonu ve volüm ekspansiyonunun patogeneğinde rol aldığı gösterilmiştir(6,58). Bu hastalarda normotansif olan grup ile karşılaştırıldığında artmış vasküler rezistansın ve ACE inhibitörlerine abartılı vasküler yanıtın varlığı saptanmıştır(54,58). Ek olarak ODPKBH hastalarında angiotensin II infüzyonuna, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, belirgin duyarsızlık mevcuttur(8). Tüm bu veriler değerlendirildiğinde ODPKBH'nda intrarenal angiotensin II yapımının arttığını düşündürmektedir.

Kist epitelinin(özellikle sodyum içeriği yüksek olan gradyentli kistlerin) renin üretebildiği Torres ve arkadaşları tarafından tespit edilmiştir(66). Sonraki çalışmalarla ODPKBH'nda kist epitelinin RAS'ın tüm elemanlarını üretebileceği

saptanmıştır. AGT'in özellikle proksimal tübülden köken alan kistlerde, reninin ise daha çok distal tübül kökenli kistlerde üretildiği gözlenmiştir(58).

ODPKBH'nın erken döneminde tübüllerin sadece küçük bir bölümü "ikinci vuruş"a maruz kalır ve ilerleyen yaşla birlikte kist geliştirir. Erken dönemde kist ile tübül lümeni arasındaki bağlantı büyük oranda korunur(58,67). Bu nedenle proksimal tübül kökenli kistlerden üretilen AGT, distal tübüle kadar kolayca ulaşabilir. Distal tübüle ulaşan AGT, bu kısımdan kaynaklanan kistler tarafından üretilen renin aracılığı ile anjiyotensin(ANG) I' e dönüştürülür. Proksimal ve distal tübüllerin lümene bakan kısımlarında ACE varlığı gösterilmiştir(68). Lümendeki filtratta oluşan ANG I hızlı bir şekilde ANG II'ye çevrilir(69).

Tonin, katepsinler ve kallikreinler AGT'den ANG II oluşumunu gerçekleştirebilen bilinen diğer alternatif yollardır(70). Son dönemde yapılan çalışmalar kimaz bağımlı enzim yollarının da ANG II oluşumunda önemli rol oynadığını göstermektedir(65).

ODPKBH'nda intrarenal RAS aktivite artışında defektif polikistinlerin intrasellüler kalsiyum ve sodyum düzeylerini değiştirmesinin etkili olabileceği düşünülmektedir. İntrasellüler kalsiyum ve ekstrasellüler sodyumun renin yapımının düzenlenmesinde önemli rolü olduğu bilinmektedir(58,71). Jukstaglomerüler aparatta renin yapımı distal tübüller akım tarafından da kontrol altındadır(72). Son dönemde polikistinlerin, renal tübüller akımın oluşturduğu mekanik etkiyi algılayarak hücre içi kalsiyum ilişkili sinyal yolları etkilediği gösterilmiştir(42). Bu mekanik algılama kaybının da renin yapımını arttırabileceği düşünülebilir(42,58). Bunların dışında doku hipoksisinin AGT gen ekspresyonunu arttırabildiği tespit edilmiştir(127). Kist basısının artışı sonucu böbrek parankim iskemisi ve hipoksi gelişebilir. Bu da AGT yapımını arttırabilir(58).

Tüm bu olaylar sonucunda intrarenal düzeyi artan ANG II tübülün lümene bakan kısmında AT1 reseptörüne bağlanarak sodyum ve suyun reabsorpsiyonu arttırır. Bu durum volüm ekspansiyonuna ve hipertansiyona neden olur. Bunun dışında ANG II hücrel proliferasyonu, kist büyümesini, intersitisyel fibrozisi ve böbrek yetmezliğe progresyonu hızlandırır(15,16).

3.1.ODPKBH'NDA HİPERTANSİYON

HT, ODPKBH'da önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir(61). Böbrek yetmezliği gelişmemiş erişkinlerin en az %75'inde görülür ve yaşla insidansı giderek artar(28). HT ile zamanla artan böbrek boyutları arasında korelasyon olduğu saptanmıştır. Erken dönemde ortaya çıkan HT hem sol ventrikül hipertrofisine yol açmakta, hem de serebral hemorajiye eğilim yaratmakta, ayrıca böbrek yetmezliği progresyonunda önemli rol oynamaktadır(61,62).

ODPKBH'nda ortaya çıkan HT patogenezinde yapısal değişikliklere bağlı böbrek kan akımının azalması, artmış filtrasyon fraksiyonu, intrarenal RAS aktivasyonu ve anormal sodyum tutulumuna bağlı intravasküler volüm ekspansiyonu önemli rol oynar(28,63).

ANG II bağımlı HT'un, intrarenal anjiotensinojen mRNA ve ilgili protein düzeyleri ile ilişkisi, sıçanlarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(9). İnsanlarda HT'da, diyabetik nefropatide ve IgA nefropatisinde benzer bulgular saptanmıştır(10-14,21,22). Ek olarak intrarenal RAS aktivasyonunun sadece HT nedeni olmakla kalmayıp, böbrek hücrelerinin büyümesinde, glomerülosklerozun ve renal fibrozisin gelişiminde birkaç farklı patofizyolojik mekanizma ile etkin rol oynadığı bilinmektedir(15,16).

Artmış RAS aktivitesi ODPKBH'nda farklı mekanizmalarla kist büyümesini de hızlandırır. Kistlerin büyümesi ile yapısal bozukluk arttıkça RAS aktivasyonu ve ANG-II daha da artar. Bu kısır döngü ile kistler daha da büyür, renal fibrozis hızlanır ve HT'un klinik yansıması belirginleşir(6). HT da, ODPKBH'da böbrek yetersizliği gelişimini hızlandırır(64).

ODPKBH'nda HT patogenezinde sempatik sinir sisteminin uyarılması, böbrek dokusunda kistik epitelde endotelin-1 ekspresyonunda artış, endotelial nitrik oksit sentetaz aktivitesinin azalması da diğer mekanizmalar arasında yer almaktadır(8).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarının en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır(61). HT ve böbrek yetmezliği, kardiyovasküler ölüm

nedenleri için önemli risk faktörleridir. Bu nedenle, HT'un erken tespiti ve etkili tedavisi, hem böbrek yetmezliğinin progresyonunun yavaşlatılmasında, hem de morbidite ve mortaliteyi azaltmada önemli bir yere sahiptir.

4. İNTRARENAL RAS VE İDRAR ANJİOTENSİNOJENİ

RAS sistemin biyolojik olarak en aktif ürününün ANG II olduğu bilinmektedir. ANG II infüzyonu yapılan ratlarda artmış renal AGT mRNA, protein ve idrar AGT ekstraksiyonu tespit edilmiştir(9). Bu hayvanlara uygulanan AT1 inhibisyonu ise artmış olan üriner AGT düzeyini tekrar eski haline çevirebilir. AT1 reseptör inhibisyonu ile renal ANG II içeriği azalırken plazma ANG II düzeyi artar(11). Bu zıt ilişki dolaşımda ve böbrekte bulunan RAS'ın farklı mekanizmalarla düzenlendiklerini göstermektedir(65).

ANG II'in intravenöz infüzyonunun dolaşımdaki renin seviyesini düşürdüğü ve bunu jukstaglomerüler aparata negatif feedback etkisiyle yaptığı iyi bilinmektedir(74). Ancak yapılan çalışmalar kronik ANG II infüzyonunun distal tübüllerde bulunan "principal" hücrelerinde renin mRNA ve protein düzeyini belirgin olarak arttırdığını ve bu etkiyi AT1 reseptörü üzerinden yaptığını göstermiştir(75).

Dolaşımda bulunan AGT'nin büyük kısmı karaciğer tarafından yapıpı salınsa da, böbrekler de AGT üretebilir(76). Böbrek proksimal tübül hücrelerinde AGT mRNA ve proteinlerin varlığının tespit edilmesi, tübül içi ANG II'nin kaynağının lokal olarak üretilen AGT olabileceğini düşündürmüştür(76). Proksimal tübül hücrelerinde AGT'nin ve intrasellüler ortamda yıkılmasıyla oluşan metabolitlerinin lümene salınabileceği görülmüştür(77). İdrar AGT'nin proksimal tübül epitelinden mi yoksa sistemik kökenli mi olduğu ve yahut iki faktörün birlikte mi katkı sağladığı konusu tartışmalara neden olmuştur. Ancak insan AGT'sinin hipertansif ve normotansif ratlara infüze edilmesi ve idrarlarında insan AGT'sine rastlanmaması, idrar AGT'sinin böbrek proksimal tübül hücrelerinden sekrete edildiği tezini güçlü bir şekilde desteklemiştir(10). AGT'nin moleküler boyutu(50-60 kDa) nedeniyle membrandan geçememesi de akla yatkın görünmektedir(71).

Son dönemde idrar AGT düzeyinin tespitinin ANG II ile hipertansif yapılmış hayvan modellerinde ve bazı farklı klinik duruma (HT'da, diyabetik nefropati, membranöz nefropati, kronik böbrek yetmezliği, IgA nefropati) sahip insanlarda intrarenal RAS aktivasyonunun iyi bir göstergesi olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (10-14,17-22,78).

5. MATERYAL VE METOT

Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni-Sina Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı'nda yapıldı. Çalışma öncesi Klinik Araştırmalar Değerlendirme Kurulu'ndan onay alındı. Polikliniğine başvuran ODPKBH tanısıyla izlenmekte olan hastalardan aşağıdaki kriterleri taşıyan 20 hasta hasta grubunu oluşturmak ve 20 sağlıklı birey de kontrol grubunu oluşturmak üzere bilgilendirilerek ve onamları alınarak çalışmaya dahil edildi.

5.1. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

18 yaştan büyük olma

Çalışma bilgilendirme ve onay formunu imzalamış olma

MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) çalışması formülüyle hesaplanan tahmini GFH ≥ 90 ml/dk/1.73 m² olması

HT tanısının ve antihipertansif ilaç kullanımının bulunmaması

HT'a neden olabilecek kronik hastalık öyküsünün(DM, uyku apne sendromu, endokrinopatiler vs.) bulunmaması

5.2. DIŞLAMA KRİTERLERİ

Çalışma bilgilendirme ve onay formunu imzalamama

Ailede ve kendisinde böbrekte kist yapabilecek diğer hastalıkların bulunması

18 yaşından küçük olma

MDRD çalışmasına göre tahmini GFH ≤ 90 ml/dk/ 1.73 m² olması

Antihipertansif ilaç kullanma

HT'a neden olabilecek hastalığının bulunması

Gebelik durumunun bulunması

Kontrol grubu Nefroloji Bilim Dalı polikliniğine herhangi bir nedenle başvuran ancak ilk fizik muayene ve laboratuvar incelemelerinde ek patoloji saptanmayan bireyler içerisinde, çalışmaya katılmayı kabul eden 20 kişiden oluşturuldu.

5.3. KLİNİK DEĞERLENDİRME

Nefroloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylere detaylı fizik muayene ve ofis kan basıncı ölçümleri uygulandı. İlk kan basıncı değerlendirilmesi sonrası hipertansif saptanan hastalar çalışmaya alınmadı. İlk değerlendirmede normotansif olan hastalara ambulatuvar kan basıncı takibi uygulandı. Böylece olası HT dışlandı ve arteriyel kan basıncının 24 saat boyunca yakın takibi sağlanarak daha detaylı klinik bilgi elde edildi. Doğurganlık çağında olan bayanların menstrual siklusları sorgulandı. Gebe ve gebelik açısından şüpheli olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Katılımcıların tümünün boy ve vücut ağırlıkları tespit edilerek vücut kitle indeksi(VKİ) hesaplandı.

Tahmini GFH MDRD formülü kullanılarak($175 \times \text{Standard serum kreatinin}^{-1.154} \times \text{yaş}^{-0.203} \times 0.742$ [kadın ise] hesaplandı(79).

5.4. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

ODPKBH tanısı olan hastaların teyidi ve bu hastaların taranan birinci dereceden yakınlarında kullanılan USG kriterleri Ravine ve ark.'ca tanımlanan kriterler;

15-39 yaş arası bireylerde üç veya daha fazla kist(tek taraflı ya da iki taraflı),

40-59 yaş arası her bir böbrekte iki veya daha fazla kist,

60 yaş ve üstünde ise her bir böbrekte dört ve daha fazla kist saptanması

olarak alındı(51).

Sağlıklı gönüllülerden oluşturulan kontrol grubuna da ODPKBH ve diğer kistik hastalıkların ekartasyonu için renal USG uygulandı.

5.5. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI

Venöz kan örnekleri en az 8 saatlik açlık sonrası oturur pozisyonda antikuagülansız cam tüplere alındı ve en geç 30 dk içerisinde çalışıldı.

İdrar örnekleri katılımcıların sabah ikinci idrarlarından alındı ve 3500 rpm/+4°C/15 dk santrifüje edildikten sonra 2 cc'lik ependorf tüpleri içerisinde -85°C'de Nefroloji Bilim Dalı Araştırma Laboratuvarında saklandı. Alınan idrar örneklerinin bir kısmı da tam idrar tetkiki için ayrıldı ve 30 dk içinde değerlendirildi. Hematüri ve lökositürisi tespit edilen katılımcılar çalışmadan çıkarıldı.

5.6. LABORATUVAR ÖLÇÜMLERİ

Kan örneklerinden serum sodyum, potasyum, kan üre azotu, kreatinin ve ürik asit düzeyleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni-Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarları'nda değerlendirildi.

İdrar örnekleri çalışma gününden bir gün önce geceden +4 °C'de çözüldü. İdrar AGT düzeyi tespiti için "Human total angiotensinogen ELISA assay kit"i (IBL, Hamburg/Germany) kullanıldı. Elisa ölçümleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni-Sina Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı Laboratuvarı'nda üretici firmanın önerdiği yöntem esas alınarak gerçekleştirildi.

Hasta idrar örnekleri 1/10, kontrol idrar örnekleri ise 1/5 oranında "EIA buffer" ile dilüe edilerek çalışıldı. Standart ve idrar örnekleri elisa plağına ikili olarak konuldu. Sonra ilk iki sıraya 8 kez dilüe edilen standart örnekleri bırakıldı. İki kuyucuk "regant blank" olarak belirlendi. Ardından her bir kuyucuğa 100 µl EIA buffer eklenip 60 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 8 kez yıkama yapıldı. Her bir kuyucuğa 100 µl antikor solüsyonu ilave edildi. 37°C'de 30 dk inkübasyon sonrası 10 kez yıkama yapıldı ve her kuyucuğa kromojen solüsyonundan 100 µl eklendi. 30 dk. karanlık ortamda bekletildikten sonra 100 µl "stop" solüsyonu kullanılarak 5 dk içerisinde 450 nm'lik "plate reader" da okutuldu ve sonuçlar

değerlendirildi. Elde edilen veriler ng/ml cinsinden idrar AGT(İAGT) düzeyi olarak kaydedildi.

Elisa için kullanılan idrar örneklerinin kalan kısmından sodyum, potasyum, ürik asit, protein, albumin ve kreatinin çalışıldı. (Biyokimyasal ölçümler için BECKMAN COULTER DXC800, albumin ölçümü için SIEMENS/BNII cihazları kullanıldı.) Daha sonra spot idrarda protein/kreatinin, albumin/kreatinin, İAGT/kreatinin oranları tespit edildi.

5.7. BİYOİSTATİSTİKSEL ANALİZ

Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması için “student’s t test” ve “chi square” testi, değişkenler arasındaki korelasyonun analizi amacıyla “Pearson correlation” testi ve nonparametrik korelasyon tespiti için “spearman’s rho” testi kullanıldı. İşlemler 15.0 SPSS programı kullanılarak yapıldı. P değeri <0.05 olduğunda anlamlı olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

Çalışmaya katılan hasta grubunun %55'i(n=11) kadın, %45'i(n=9) erkek ve yaş ortalaması 33±10 iken, kontrol grubunun %45(n=9) erkek, %55(n=11) kadın ve yaş ortalaması 32±7 idi. Hasta ve kontrol grubu cinsiyet ve yaş bakımlarından birbirlerinden farklı değillerdi (p>0.05).

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve AKB ölçüm sonuçları

Parametre	Hasta grubu n=20	Kontrol grubu n=20	p değeri
Cins, (K/E)	11/9	9/11	>0.05
Yaş, (ortalama±SD, yıl)	33±10	32±7	>0.05
VKİ, (ortalama±SD, kg/m ²)	24.3±3.8	24.9±3.6	>0.05
TümgünSKB, (ortalama±SD, mm Hg)	114±9.9	112±7.6	>0.05
TümgünDKB, (ortalama±SD, mm Hg)	72.9±6.3	71.3±5.4	>0.05
GündüzSKB, (ortalama±SD, mm Hg)	116.4±10.8	115.4±8	>0.05
GündüzDKB, (ortalama±SD, mm Hg)	75.0±6.9	73.70±7.1	>0.05
GeceSKB, (ortalama±SD, mm Hg)	108.9±9.4	105.30±7.0	>0.05
GeceDKB, (ortalama±SD, mm Hg)	69.4±7.54	67.20±7.1	>0.05

VKİ: Vucut kitle indeksi, K: Kadın, E: Erkek, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, SD: Standard deviasyon

İki grubun demografik özellikleri ve ambulatuvar kan basıncı(AKB) ölçüm sonuçları Tablo 2'de sunulmuştur. İki grup arasında yaş, cinsiyet, VKİ ve ambulatuvar kan basıncı ölçümleri gibi parametreler arasında istatistiksel fark yoktu. Yani her iki grup bahsedilen faktörler açısından benzerdi.

Her iki grup arasında, serum kreatinin, sodyum, potasyum, ürik asit, İNa/İKre, İK/İKre, İUa/İKre ve eGFH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak İAlb/İKre oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (hasta grubu 46.1±18 ve kontrol grubu 8.3±1.1, p<0.01). İdrar anjiyotensinojen/idrar kreatinin(İAGT/İKre) oranı hasta grubunda daha yüksek

saptandı, ancak hesaplanan p değeri istatistiksel anlama ulaşmadı. Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar verileri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3: Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar verileri ve karşılaştırılması

Parametre	Hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri
Serum kreatinin, (ortalama±SD, mg/dl)	0.75±0.17	0.79±0.17	>0.05
Serum Na, (ortalama±SD, mEq/l)	139.8±1.9	138.4±1.4	>0.05
Serum K, (ortalama±SD, mEq/l)	4.26±0.3	4.30±0.4	>0.05
Serum ürik asit (ortalama±SD, mg/dl)	4.58±0.8	4.92±1.0	>0.05
İNa/İKre, (ortalama±SD, mEq/gr kre)	101±48.6	129.5±68.6	>0,05
İAGT/İKre (ortalama±SE, µg/gr kre)	19.35±6.06	11.65±1.66	>0.05
İPro/İKre, (ortalama±SE, gr/gr kre)	89.1±22.1	52.3±8.2	>0.05
İAlb/İKre, (ortalama±SE, gr/gr kre)	46.1±18.1	8.3±1.1	<0.01
Tahmini GFH (ml/dk, MDRD ile)	113.5±23.3	111.3±19.5	>0.05

İ:İdrar, Alb: Albumin, Kre: Kreatinin, Pro: Protein, AGT: Anjiotensinojen, Ua: Ürik asit, MDRD: "Modification of Diet in Renal Disease study" SE: "Standard error" SD: Standard deviasyon

Hasta grubunda değişkenler arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde İAGT/İKre değerinin, İPro/İKre ve İAlb/İKre oranlarıyla pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak belirgin anlamlıdır (İAGT/İKre ve İPro/İKre için $p<0.001$, İAGT/İKre ve İAlb/İKre $p=0.001$). İAGT/İKre değerinin yaş, cinsiyet, VKİ, serum Na, K, ürik asit, idrar Na, K, ürik asit, tümgünSKB/DKB, gündüzSKB/DKB ve geceSKB/DKB gibi çalışılan diğer faktörlerle korelasyonu saptanmamıştır. Bu grupta İPro/İKre, İAlb/İKre oranlarının her ikisinin de gündüzSKB ile korelasyonu tespit edilmiştir (İPro/İKre ve SKB, $p=0,015$, İAlb/İKre ve SKB, $p=0.037$).

Kontrol grubunda ise tüm değişkenlerin birbirleriyle olan korelasyonları değerlendirildiğinde sadece İAlb/İKre ile gündüzSKB parametreleri arasında korelasyon belirlenmiştir ($p=0.008$). İAGT/İKre oranı ile değerlendirilen tüm

parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bulgular Tablo 4 ve 5'te özetlenmiştir.

Tablo 4: Belirtilen parametrelerin hasta grubunda nonparametrik korelasyon analizi

Parametreler	<i>İAGT/İKre,</i> <i>µl/gr</i>	<i>GündüzSKB,</i> <i>mmHg</i>	<i>İPro/UKre,</i> <i>mg/gr</i>	<i>İAlb/UKre,</i> <i>mg/gr</i>
<i>İAGT/İKre,</i> <i>µl/gr</i>	1.000	0.346	0.785(**)	0.681(**)
	-	p=0.135	P<0.001	p=0.001
<i>GündüzSKB,</i> <i>mmHg</i>	0.346	1.000	0.536(*)	0.468(*)
	p=0.135	-	p=0.015	p=0.037
<i>İPro/İKre,</i> <i>mg/gr</i>	0.785(**)	0.536(*)	1.000	0.738(**)
	P<0.001	p=0.015	-	P<0.001
<i>İAlb/İKre, mg/gr</i>	0.681(**)	0.468(*)	0.738(**)	1.000
	p=0.001	p=0.037	P<0.001	-

İAGT/İKre: İdrar angiotensinojen/idrar kreatinin oranı *İPro/İKre:* İdrar proteini/idrar kreatinin oranı *İAlb/İKre:* İdrar albumin/idrar kreatinin oranı SKB: Sistolik kan basıncı

Tablo 5: Belirtilen parametrelerin kontrol grubunda nonparametrik korelasyon analizi

Parametreler	<i>İAGT/İKre,</i> <i>µl/gr</i>	<i>GündüzSKB,</i> <i>mmHg</i>	<i>İPro/UKre,</i> <i>mg/gr</i>	<i>İAlb/UKre,</i> <i>mg/gr</i>
<i>İAGT/İKre,</i> <i>µl/gr</i>	1.000	0.255	0.259	0.038
	-	p=0.278	p=0.271	p=0.875
<i>GündüzSKB,</i> <i>mmHg</i>	0.255	1.000	0.306	0.574(**)
	p=0.278	-	p=0.189	p=0.008
<i>İPro/İKre, mg/gr</i>	0.259	0.306	1.000	0.353
	p=0.271	p=0.189	-	p=0.126
<i>İAlb/İKre,</i> <i>mg/gr</i>	0.038	0.574(**)	0.353	1.000
	p=0.875	p=0.008	p=0.126	-

İAGT/İKre: İdrar angiotensinojen/idrar kreatinin oranı, *İPro/İKre:* İdrar proteini/idrar kreatinin oranı, *İAlb/İKre:* İdrar albumin/idrar kreatinin oranı, SKB: Sistolik kan basıncı

Hasta grubunda 1 (%5) hastada makroalbuminüri, 5 hastada mikroalbuminüri (%25) mevcuttu. Bu hastaların SKB, DKB ölçümleri ve *İAGT/İKre* oranları diğer hastalara göre farklı olsa da, istatistiksel anlama ulaşmadı.

7. TARTIŞMA

Bu çalışma ODPKBH tanısı olan ancak henüz GFH kaybına uğramamış, hipertansif olmayan 20 hasta, 20 kontrol olmak üzere 40 katılımcı ile gerçekleştirildi. Her iki grup yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, VKİ, serum sodyum, potasyum, ürik asit, kreatinin, idrar sodyum, potasyum, İPro/İKre, İAGT/İKre, İUa/İKre, ambulatuvar kan basıncı ölçümleri(tümgünSKB/DKB, gündüzSKB/DKB ve geceSKB/DKB ölçüm ortalamaları) gibi parametreler açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel fark olmadığı saptandı. Ancak hasta grubunda İAlb/İKre oranları kontrol grubuna göre belirgin yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı($p<0.01$).

Hasta grubunda İAGT/İKre oranı, İPro/İKre ve İAlb/İKre ile pozitif koreleydi, geriye kalan diğer parametrelerle korelasyon saptanmadı. Bunun yanında gündüzSKB ile İPro/İKre ve İAlb/İKre arasında da anlamlı korelasyon tespit edildi.

Kontrol grubunda İAGT/İKre oranı çalışılan hiçbir parametre ile ilişkili değildi. Sadece gündüzSKB değerleri ile İAlb/İKre oranı arasında pozitif korelasyon saptandı.

Literatürde idrar AGT ile yapılan insan çalışmaları son birkaç yıl içerisinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar kronik böbrek hastalığı, HT, IgA nefropati ve diyabetik nefropati hastalarında yapılmıştır(10-14,17-22). Ancak henüz ODPKBH ve idrar anjiyotensinojen ilişkisini ortaya koyan bir çalışma literatürde yoktur.

Bizim hipotezimiz bu hasta popülasyonunda, böbrek fonksiyon kaybı ve HT gelişmeden önce de artmış intrarenal RAS aktivitesinin bulunduğu ve idrar AGT düzeyinin, normal popülasyona göre yüksek olduğuydu(20). HT gelişen hastaları çalışma dışında bırakmamızın nedeni HT ve İAGT ilişkisinin önceki çalışmalarda tespit edilmiş olmasıydı. Bizim amacımız ise HT'dan bağımsız olarak İAGT düzeyleri ile ODPKBH arasında ilişkiyi etkileyen faktörleri saptayabilmektir. ODPKBH'nda GFH normalden ve HT gelişmeden intersitisyel ve arteriyel damar duvarında histopatolojik olarak fibrozisin bulunduğu tespit edilmiştir(28,46). Bu bilgiler ışığında bakıldığında hasta grubunda idrar AGT düzeylerinin yüksek

saptanması doğal görünmektedir. Beklendiği gibi, çalışmamızda İAGT/İKre oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı, ancak bu fark istatistiksel anlama ulaşmadı. İstatistiksel anlama ulaşamamasının nedenlerinden en önemlisi vaka sayısının azlığı gibi görünmektedir.

Kobori H ve ark. kardiyovasküler hastalık(KVH) için risk faktörlerinin değerlendirildiği Bogalusa Kalp Çalışması'na katılmış ve halen takipte olan, herhangi bir yakınması olmayan, farklı ırktan genç erişkinlerde, İAGT düzeyi ile klasik KVH risk faktörleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. İAGT düzeylerine etkili olduğu bilinen diyabeti olmayan ve antihipertansif kullanmayan 190 katılımcı ile yapılan çalışmada İAGT/İKre oranının İPro/İKre, İAlb/İKre, SKB ve DKB ile pozitif korelasyonunun olduğunu, ancak cins, yaş ve VKİ gibi diğer faktörlerle korelasyonunun bulunmadığı sonucuna varmışlardır(78). Ancak katılımcıların yaklaşık %21'inin(41/190) siyah ırktan olması çalışma sonuçlarını etkileyebilir. Afrika kökenli Amerikan popülasyonunda artmış plazma volümü ve düşük sistemik RAS aktivitesine karşın, tuz duyarlılığının ve HT sıklığının varlığı intrarenal RAS aktivitesinin artmış olabileceği tezini güçlü bir şekilde desteklemektedir(28).

Bizim çalışmamızda da İAGT/İKre oranının İPro/İKre, İAlb/İKre oranları ile pozitif korelasyonu vardı ancak kan basıncı ölçümleri ile herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Kobori H ve ark. böbrek fonksiyon kaybı olan 80 hasta ve 7 kontrol ile yaptıkları çalışmada Log(İAGT/İKre) değeri ile İPro/İKre, İAlb/İKre, serum kreatinin düzeyleri ve fraksiyonel sodyum atılımı arasında pozitif korelasyon, tahmini GFH arasında negatif korelasyon saptamışlardır. Log(İAGT/İKre) değerleri yaş, cins, vücut ağırlığı, boy, VKİ, SKB, DKB, serum sodyum düzeyi, serum potasyum düzeyi, İNa/İKre oranı ve plazma AGT düzeyi arasında korelasyon tespit etmemişlerdir(18).

Plazma AGT'ninin büyük bir kısmı karaciğerden sentezlenir oysa üriner AGT böbrek proksimal tübül hücrelerinden salgılanmaktadır(76,78). Aslında başlangıçta idrar AGT'nin proksimal tübül epitelinden mi, yoksa sistemik kökenli mi olduğu ve yahut iki faktörün birlikte mi katkı sağladığı konusu tartışmalara neden

olmuştur. Ancak insan AGT'sinin hipertansif ve normotansif ratlara infüze edilmesi ve idrarlarında insan AGT'sine rastlanmaması, idrar AGT'sinin böbrek kaynaklı olduğu tezini güçlü bir şekilde desteklemiştir(10). Daha önce detaylı değinildiği gibi AGT'nin moleküler özellikleri nedeniyle membrandan geçmesi beklenmez(71). Bu çalışmada plazma AGT ile idrar AGT arasında korelasyon olmaması bu kanıtları desteklemektedir.

Yamamoto T. ve ark. tarafından yapılan çalışmada renal fonksiyonları farklı nedenlerle bozulmuş olan 80 hasta ile idrar AGT ve ilişkili faktörleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada da idrar AGT düzeyinin yüksek protein atılımı, renal ANG II/tip IV kollajen immünohistokimyasal boyanma yoğunlukları ve düşük tahmini GFH ile pozitif korele olduğu; bakılan diğer parametrelerle(plazma renin aktivitesi, plazma AGT, plazma ANG II, plazma ve üriner aldosteron, VKİ ve cinsiyet) ilişkisinin bulunmadığı tespit edilmiştir(17).

Bahsi geçen son iki çalışmada hasta grupları renal hasarları klinik olarak kanıtlanmış popülasyonlardır. Zaten bu hastalarda artmış intrarenal RAS aktivitesi ve idrar AGT düzeyleri beklenen sonuçlardır. Ancak özellikle Yamamoto ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada fibrozisin(Tip IV kollajenin immüno histokimyasal boyamayla tespiti), ANG II ve idrar AGT'i ile güçlü korelasyonunu oldukça önemlidir. Çünkü bu sonuçlar, idrar AGT düzeyinin, SDBY'ne progresyonda hangi hastanın daha riskli olduğunun belirlenmesinde bir gösterge olabileceğini desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda GFH'nın hasta grubunda normal olmasına rağmen İAGT/İKre değeri ile proteinüri ve albuminüri arasında pozitif korelasyon saptandı. Ancak hasta grubuyla kontrol grubu arasında İAGT/İKre oranları arasında, hasta grubunda yükselme eğilimi olsa da, anlamlı bir istatistiksel fark saptanmadı. Bu durum vaka sayısının azlığı yanında çalışma metoduyla da ilişkili olabilir. HT'un çalışmaya alınmama kriteri olarak belirlenmesi hasta grubunda yaş ortalamasını(33 ± 10) belirgin olarak düşürmüştür. Hastalığın erken dönemindeki katılımcılarda kist sayı ve büyüklüğünün böbrek fonksiyon kaybı başlamış hastalara göre daha düşük olması, RAS aktivite artışında hipotetik patogenezin en

önemli ayağı olan “böbrek parankimine kistlerin basısı” faktörünün etkisini belirgin olarak azaltabilir.

ODPKBH olan normotensif hastalarda mikroalbuminüri(MA), daha önce Martinez-Vea A ve ark.'ca yapılan bir çalışmada irdelenmiştir. Kırk iki normotensif hastanın yaş, cins, VKİ, sistolik ve diastolik kan basıncı, plazma renin aktivitesi, serum ACE düzeyi ve sol ventrikül indeksi tespit edilerek değerlendirilmiştir. Sekiz hasta (%19) mikroalbuminürik bulunmuştur. SKB, serum ACE düzeyi ve sol ventrikül indeksi mikroalbuminürik hastalarda yüksek olarak gözlenmiş ancak istatistiksel anlama ulaşmamıştır. ODPKBH olan normotensif hasta grubunda MA'nin renal hasarı gösterebileceği sonucuna varmışlardır(59).

Bizim çalışmamızda da hasta grubunda 1 (%5) hastada makroalbuminüri, 5 (%25) hastada MA mevcuttu. Bu hastaların SKB, DKB ölçümleri ve İAGT/İKre oranları diğer hastalara göre farklı olsa da, istatistiksel anlama ulaşmadı. Bu durum hasta sayısının azlığına bağlandı

Çalışmamızın sonuçlarını etkileyebilecek diğer sınırlama genetik analiz ile hastaların mutasyon türünün saptanmamış olmasıdır. Her ne kadar etkilenmiş aile bireylerinin klinik gidişleri(SDBY'ne ulaşma yaşları vs.) olası mutasyon hakkında bilgi verebilirse de yeterli değildir. PKD1, PKD2 ve belki de bilinmeyen üçüncü genetik mutasyonun varlığı ve mutasyonların hasta grubunda ne şekilde dağıldığı bilinmemektedir. Çalışmamızda hasta grubunda ortalama İAGT/İKre değerinin en düşük ve en yüksek değeri arasındaki farkın(min:1,24-max:120,88, median:12,04) büyük olmasında bu durumun katkısı olabilir. Belki de aynı yaşta olan PKD1 mutasyonuna sahip otozomal dominant polikistik böbrek hastalarının idrar AGT ve intrarenal ANG II düzeyleri daha yüksek saptanacaktır. Bu spekülasyon, ancak daha iyi dizayn edilmiş çalışmalarla irdelenebilir.

İdrar AGT düzeyinin intrarenal ANG II düzeyi ve dolayısıyla idrarda albumin atılımıyla korele olması akla yatkındır. ANG II'nin glomerül üzerindeki net etkisi efferent daha fazla olmak üzere pre ve postglomerüler arteriyel duvarı kasarak kan akımını ve glomerüler filtrasyon oranını düşürürken intraglomerüler basıncı ve

filtrasyon fraksiyonunu arttırmıştır. ANG II'in lokal olarak AT1 reseptörler üzerinden direk olarak podosit hasarı yapabildiği de gösterilmiştir(80).

Protein atılımının sonucu olarak mı idrar AGT'i yüksek saptanmaktadır yoksa tersi mi doğrudur? Bu sorunun cevabı net değildir. Bazı bulgular idrar AGT'inin protein ve albumin atılımından bağımsız olabileceğini göstermektedir. Deoksikortikosteron asetat tuzu ve yüksek tuzlu diyetle hipertansif yapılmış ratlar ile, ANG II infüzyonu ile hipertansif yapılmış ratların protein atılımı benzerken; idrar AGT düzeyleri volüm ilişkili ilk grupta belirgin düşük saptanmıştır(10,78). Benzer bulgular insanlarda kronik böbrek hastalığı olan grupta da gözlenmiştir. Belirgin RAS aktivitesinin ve renal hasarın gösterildiği diyabetik nefropati ve membranöz nefropatinin aksine minimal değişiklik hastalığı olanlarda ciddi proteinüri ve albuminüri olmasına rağmen idrar AGT düzeyleri belirgin düşük saptanmıştır(21,78,81).

Çalışmamızda İAGT/İKre oranları ile AKB verileri arasında da anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Ancak hasta ve kontrol grubunun her ikisinde de ortalama gündüzSKB ile idrarda albumin atılımının korele olması "gerçek normal" kan basıncı teriminin neden halen tartışıldığını yansıtır gibi görünmektedir.

Sonuç olarak ODPKBH'na sahip normotensif bireylerde GFH'nın normal olduğu erken dönemde, İAGT düzeyleri özellikle albuminüri ve proteinüri ile koreledir. Bu korelasyon intrarenal RAS aktivasyonunun ve dolayısıyla siddetli gidecek hastalığın habercisi olabilir.

8. SONUÇ

Çalışmamıza göre;

İAGT/İKre oranı ODPKBH olan bireylerde idrar protein atılımı ve idrar albumin atılımıyla koreledir. Kontrol grubunda bu korelasyon saptanmamıştır. İAGT/İKre oranı her ne kadar istatistiksel anlamı olmasa da, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yüksektir.

ODPKBH olan bireylerde İAGT/İKre oranının, yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, VKİ, serum sodyum, potasyum, ürik asit, kreatinin, idrar sodyum, potasyum, ürik asit, ambulatuvar kan basıncı ölçümleri (tüm günSKB/DKB, gündüzSKB/DKB ve geceSKB/DKB ölçüm ortalamaları) gibi parametrelerle korelasyonu yoktur.

Ek olarak hasta grubunda İAlb/İKre ve İPro/İKre, kontrol grubunda sadece İAlb/İKre oranı ile gündüzSKB arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

İAGT/İKre oranının, ODPKBH'nda HT'un ve renal hasarın erken dönemde saptanması ve yüksek riskli popülasyonun belirlenmesi için kullanılabilirliğinin tartışılması önemlidir. Erken tanı ve önlemler son dönem böbrek yetmezliğine gidişi öteleyebilir. Bu amaçla daha geniş vaka serilerinin olduğu iyi dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

9. ÖZET

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALARINDA İDRAR ANJİOTENSİNOJEN DÜZEYİ İLE İLİŞKİLİ PARAMETRELER

ODPKBH, böbrekler dışında santral sinir sistemi, kalp ve damar sistemi, karaciğer ve pankreas gibi daha bir çok organın etkilendiği sistemik herediter bir hastalıktır. ODPKBH'nda böbrek kist epitelinden RAS'ne ait tüm proteinlerin sentezlendiğini destekleyen kanıtlar olmasına rağmen, intrarenal RAS aktivitesinin ODPKBH progresyonunda katkısı net değildir. Son dönemde glomerüler hastalıklarda İAGT'ninin intrarenal RAS aktivitesinin göstergesi olabileceğini işaret eden çalışmalar rapor edilmiştir. Bu çalışmayla biz, normotensif ODPKBH olan bireylerle sağlıklı kontrollerinde İAGT düzeyini tespit etmeyi ve klinik anlamını ortaya koymayı amaçladık.

İdrar ve kan örnekleri iki farklı gruptan alındı. İlk grup aile öyküsü olan ve ultrasonografi ile hastalığı teyit edilmiş 20 otozomal dominant polikistik böbrek hastası, ikinci grup ise sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. HT'u, antihipertansif kullanımı, diyabeti, gebeliği ve bozulmuş renal fonksiyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Arteriyel kan basıncı ölçümleri ambulatuvar kan basıncı ölçüm cihazları ile gerçekleştirildi. İdrar AGT düzeyleri elisa yöntemiyle çalışıldı.

Hasta grubunda İAGT/İKre oranı, İAlb/İKre ve İPro/İKre değerleriyle pozitif koreleydi. İAlb/İKre oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Ancak iki grup karşılaştırıldığında İAGT/İKre oranı, hasta grubunda yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak farklı değildi. Yaş, cins, VKİ, boy, ağırlık, idrar ve serum sodium, potasyum, ürik asit değerleriyle korelasyonu yoktu. Ek olarak hasta grubunda İAlb/İKre ve İPro/İKre, kontrol grubunda sadece İAlb/İKre oranı gündüzSKB ile pozitif koreleydi. Bu çalışma, İAGT düzeyinin, normotensif otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında proteinüri ve albuminüri ile pozitif korelasyonunu ve hastalığın erken döneminde yükselme eğiliminde olduğunu göstermektedir.

10. SUMMARY

THE PARAMETERS ASSOCIATED WITH URINARY ANGIOTENSINOGEN LEVELS IN AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE PATIENTS

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common hereditary disease that not only damages the kidney with multiple, bilateral cysts, but also affects multiple organ systems such as central nerve system, cardiovascular system, hepatobiliary system and pancreas. Although several lines of evidence suggest that renin-angiotensin system (RAS) proteins are synthesized by cyst epithelium and dilated tubules in ADPKD kidneys, role of intrarenal RAS in the progression of ADPKD is not well known. It was recently reported that urinary angiotensinogen (ANG) levels reflect intrarenal RAS activity in glomerular diseases. We aimed to study the levels and clinical correlations of urinary AGT levels in normotensive ADPKD patients compared with age- and sex-matched healthy subjects.

Urine specimens and blood samples were obtained from two groups. First group consisting with 20 ADPKD patients who have positive family history and ultrasonographic confirmation, other was included healthy volunteers. Patients with hypertension, hypertension medication, diabetes mellitus, pregnant and impaired renal function excluded from this study. Arterial blood pressure measured by ambulatory blood pressure measurement (ABPM) device. Urinary angiotensinogen levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay system.

In patient group UAGT/Ucre ratio was correlated positively with Ualb/Ucre and Upro/Ucre rates. UAlb/Ucre ratio was higher than controls in ADPKD patients with statistically significant. However urinary UAGT/Ucre ratio was similar between healthy volunteers and ADPKD patients statistically, although tends to be higher in patient group. There was no correlation between UAGT/Ucre rate and other parameters such as age, sex, body weight, height, BMI, serum and spot urine sodium, potassium, uric acid levels and ABPM. Additionally, in day ABPM was positively correlated with UAlb/Ucre and Upro/Ucre in patient group and also positive correlated with UAlb/Ucre in control group. This pilot study demonstrates that urinary AGT levels tend to be elevated and are correlated with proteinuria and albuminuria in normotensive ADPKD patients during relatively early stages of the disease.

KAYNAKLAR

1. Türk Nefroloji Derneği 2008 registry verileri. Türk Nefroloji Derneği yayınları
2. Stengel B, Billon S, Van Dijk PC, et al: Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990-1999. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1824-1833.
3. Braun WE. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Emerging concepts of pathogenesis and new treatments. *Cleveland clinic journal of medicine*. February 2009:vol.76;2:97-104
4. Marcelli D, Locatelli F, Alberti D, Graziani G, Buccianti G, Redaelli B, Giangrande A, and the Northern Italian Cooperative Study Group. Hypertension as a factor in chronic renal insufficiency progression in polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10, Suppl 6: 15–17,.
5. Bell, PE, Hossack, KF, Gabow, PA, et al. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1988; 34:683.
6. Ecker, T, Schrier, RW. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: Early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:194.
7. Chapman, AB, Johnson, A, Gabow, PA, Schrier, RW. The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990; 323:1091.
8. Barrett, BJ, Foley, R, Morgan, J, et al. Differences in hormonal and renal vascular responses between normotensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and unaffected family members. *Kidney Int* 1994; 46:1118.

9. Kobori H, Harrison-Bernard LM, Navar LG: Expression of angiotensinogen mRNA and protein in angiotensin II-dependent hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 431–439.
10. Kobori H, Nishiyama A, Harrison-Bernard LM, Navar LG: Urinary angiotensinogen as an indicator of intrarenal angiotensin status in hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 42–49.
11. Kobori H, Prieto-Carrasquero MC, Ozawa Y, Navar LG: AT1 receptor mediated augmentation of intrarenal angiotensinogen in angiotensin II-dependent hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 1126–1132.
12. Anderson S, Jung FF, Ingelfinger JR: Renal renin-angiotensin system in diabetes: functional, immunohistochemical, and molecular biological correlations. *Am J Physiol* 1993; 265:F477–F486.
13. Kobori H, Katsurada A, Ozawa Y, Satou R, Miyata K, Hase N, Suzuki Y, Shoji T: Enhanced intrarenal oxidative stress and angiotensinogen in IgA nephropathy patients. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 358:156–163
14. Takamatsu M, Urushihara M, Kondo S, Shimizu M, Morioka T, Oite T, Kobori H, Kagami S: Glomerular angiotensinogen protein is enhanced in pediatric IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1257–1267
15. Kagami S, Border WA, Miller DE, Noble NA: Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1994; 93: 2431–2437.
16. Ruiz-Ortega M, Egido J: Angiotensin II modulates cell growth-related events and synthesis of matrix proteins in renal interstitial fibroblasts. *Kidney Int* 1997; 52: 1497–1510.
17. Yamamoto T, Nakagawa T, Suzuki H, Ohashi N, Fukasawa H, Fujigaki Y, et al. Urinary angiotensinogen as a marker of intrarenal angiotensin II activity

associated with deterioration of renal function in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1558–1565.

18. Kobori H, Ohashi N, Katsurada A, Miyata K, Satou R, Saito T, Yamamoto T. Urinary angiotensinogen as a potential biomarker of severity of chronic kidney diseases. *J Am Soc Hypertens* 2008;2:349–354.
19. Kobori H, Ozawa Y, Suzaki Y, Prieto-Carrasquero MC, Nishiyama A, Shoji T, Cohen EP, Navar LG: Young Scholars Award Lecture: intratubular angiotensinogen in hypertension and kidney diseases. *Am J Hypertens* 2006; 19: 541–550.
20. Kobori H, Alper AB, Shenava R, Katsurada A, Saito T, Ohashi N, et al. Urinary angiotensinogen as a novel biomarker of the intrarenal renin–angiotensin system status in hypertensive patients. *Hypertension* 2009;53:344–350.
21. Ogawa S, Kobori H, Ohashi N, Urushihara M, Nishiyama A, Mori T, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockers reduce urinary angiotensinogen excretion and the levels of urinary markers of oxidative stress and inflammation in patients with type 2 diabetic nephropathy. *Biomark Insights* 2009;4:97–102.
22. Saito T, Urushihara M, Kotani Y, Kagami S, Kobori H. Increased urinary angiotensinogen is precedent to increased urinary albumin in patients with type 1 diabetes. *Am J Med Sci* 2009;338:478–480.
23. Brenner MB. Cystic disease of the kidney. Brenner&Rector's "The Kidney" 8th edition volume 2;p.1428-1443
24. Patricia A. Gabow Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease *N Engl J Med* 1993; 329:332-342.
25. Krista L. Lentine, Huiling Xiao, Gerardo Machnicki, Adrian heorghian, Mark A. Schnitzler Renal Function and Healthcare Costs in Patients with Polycystic Kidney Disease *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Aug;5(8):1471-1479.

26. Reeders ST, Breuning MH, Davies KE et al. A highly polymorphic DNA marker linked to adult polycystic kidney disease on chromosome 16: *Nature* 1985;317:542-544.
27. European Polycystic Kidney Disease Consortium. The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16: The European Polycystic Kidney Disease Consortium. *Cell* 1994;77:881-894.
28. Feehally J, Floege J, Johnson R. J, Autosomal dominant polycystic kidney disease *Comprehensive Clinical Nephrology*. 3rd Edition. P:505-517
29. The International Polycystic Kidney Disease Consortium. Polycystic Kidney Disease the complete structure of the PKD1 gene and its protein. *Cell* 1995; 21:289-298.
30. Ong, AC, Harris, PC. Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex. *Kidney Int* 2005; 67:1234-1247.
31. Kimberling WJ, Kumar S, Gabow PA, Kenyon JB, Connolly CJ, Somio S: Autosomal dominant polycystic kidney disease: Localization of the second gene to chromosome 4q13-23. *Genomics* 1993; 18:467-472.
32. Hayashi TM, Reynolds T, Wu DM, et al: Characterization of the exon structure of the polycystic kidney disease 2 gene (PKD2). *Genomics* 1997; 44:131-136.
33. Wu G, Somlo S. Molecular genetics and mechanism of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Mol genet Metab* 2000;69:1-15.
34. Wu G, D'agati V, Cai Y, Markowitz G, Park JH, Reynolds DM, Maeda Y, Le TC, Hou H, Kucherlapati R, Edelman W, Somlo S. Somatic inactivation of PKD2 results in polycystic kidney disease. *Cell* 1998;93:177-188.
35. Cefle K. Böbreğin kalıtsal kistik hastalıkları ve genetik açıdan otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı. *Türkiye Klinikleri* 2005;1:6-11.

36. Du J, Wilson PD: Abnormal polarized location of EGF receptors and autocrine stimulation of cyst epithelial growth in human ADPKD. *Am J Physiol* 1995;269: C487–C495.
37. Wilson PD, Sherwood AC, Palla K, Du J, Watson R, Norman JT: Reversed polarity of Na⁺-K⁺-ATPase: Mislocation to apical plasma membranes in polycystic kidney disease epithelia. *Am J Physiol* 1991;260: F420–F430,
38. Wilson P.D. Polycystin:New Aspects of structure, Function, and Regulation. *J Am Soc Nefrol* 2001;12:834-845.
39. Carone, FA, Nakamura, S, Caputo, M, et al. Cell polarity in human renal cystic disease. *Lab Invest* 1994; 70:648.
40. Tsiokas L, Arnold T, Zhu C, et al: Specific association of the gene product of PKD2 with the TRPC1 channel. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:3934-3939.
41. Koulen P, Cai Y, Geng L, et al: Polycystin-2 is an intracellular calcium release channel. *Nat Cell Biol* 2002; 4:191-197.
42. Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y,et al: polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nat Genet* 2003;33:129-137.
43. Qian F, Watnick TJ, Onuchic LF, germine GG. The molecular basic of focal cyst formation in human autosomal polycycstic kidney disease type 1. *Cell* 1996,87:979-87.
44. Gardner KD, Jr, Glew, RH, Evan, AP, et al. Why renal cysts grow. *Am J Physiol* 1994; 266:F353.
45. Grantham, JJ. The etiology, pathogenesis, and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease: recent advances. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:788.

46. Zeier M, Fehrenbach P, Geberth S, et al: Renal histology in polycystic kidney disease with incipient and advanced renal failure. *Kidney Int* 1992;42:1259-1265
47. Belibi, FA, Reif, G, Wallace, DP, et al. Cyclic AMP promotes growth and secretion in human polycystic kidney epithelial cells. *Kidney Int* 2004; 66:964.
48. Masoumi A, Reed-Gitomer B, Kelleher C, Schrier RW. potential pharmacological interventions in polycystic kidney disease. *Drugs*. 2007;67(17):2495-2510.
49. Torres, VE, Boletta, A, Chapman, A, et al. Prospects for mTOR inhibitor use in patients with polycystic kidney disease and hamartomatous diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1312.
50. Ye M, Grantham JJ. The secretion of fluid by renal cysts from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993;329:310-13.
51. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, Parfrey P, Cramer B, Coto E, Torra R, San Millan JL, Gibson R, Breuning M, Peters D, Ravine D. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Jan;20(1):205-212.
52. Mezane MA, Fishman EK, Goldman SM, Friedman AC, Siegelman SS. Computed tomography of high density renal cysts in adult polycystic kidney disease. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10:767-70.
53. Chapman AB, Guay-Woodford M, Grantham JJ. Renal structure in early autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney Int* 2003;64:1035.
54. Watson M, Macnicol AM, Allan PL et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition in adult polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992;41:206.

55. Gibson P, Watson ML. Cyst infection in polycystic kidney disease:a clinical challenge. *Nephrol Dial transplant* 1998,13:2455-7.
56. Iseki K, Nishime K, Hajime U, Osawa A, Fukiyama K. Effect of renal disease and comorbid conditions on survival in chronic dialysis patients.*Nephron* 1994;68:80-86
57. Pickering G:Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med* 1972;52:570-583
58. Loghman-Adham M, Soto CE, Inagami T, Cassis L.The intrarenal renin-angiotensin system in outosomal dominant kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*,2004, 287: F775–F788.
59. Martinez-Vea A, Gutierrez C, Bardají A, Pastor R, García C, Peralta C, Richart C, Oliver JA. Microalbuminuria in normotensive patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Scand J Urol Nephrol*. 1998 Sep;32(5):356-9.
60. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA, Schrier RW. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*.1994 Dec;5(6):1349-54.
61. Fick GM, Johnson AM, Hammond WS, Gabow PA. Causes of death in autosomal dominant polycytic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:2048-2056
62. Gabow AP. Autosomal dominant polycystic kidney disease-more than a renal disease. *Am J Kidney Dis* 1990;16:403-413.
63. Gabow PA, Chapman AB, Johnson AM, Tangel DJ, Duley IT, Kaehny W,Manco-Johnson M, Schrier RW. Renal structure and hypertension in autosomal polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1990;38:1177-1180.

64. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Kimberling WJ, Lezotte DC, Duley IT, Jones RH. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal polycystic kidney disease. *Kidney int* 1992;41:1311-1319.
65. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev.* 2007 Sep;59(3):251-287
66. Torres VE, Donovan KA, Sicli G, Holley KE, Thibodeau ST, Carretero OA, Inagami T, McAteer JA, and Johnson CM. Synthesis of renin by tubulocystic epithelium in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992;42: 364–373.
67. Reeders ST. Multilocus polycystic disease. *Nat Genet* 1992;1: 235–237.
68. Casarini DE, Boim MA, Stella RC, Krieger-Azzolini MH, Krieger JE, and Schor N. Angiotensin I-converting enzyme activity in tubular fluid along the rat nephron. *Am J Physiol Renal Physiol* 1997;272: F405–F409.
69. Celio MR and Inagami T. Angiotensin II immunoreactivity coexists with renin in juxtaglomerular cells of the kidney. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:3897–3900.
70. Belova LA. Angiotensin II-generating enzymes. *Biochemistry (Mosc)* 2000;65:1337–1345
71. Rohrwasser A, Morgan T, Dillon HF, Zhao L, Callaway CW, Hillas E, Zhang S, Cheng T, Inagami T, Ward K, Terreros DA, and Lalouel J-M. Elements of a paracrine tubular renin-angiotensin system along the entire nephron. *Hypertension* 1999;34: 1265–1274.
72. Leyssac PP. Changes in single nephron renin release are mediated by tubular fluid flow rate. *Kidney Int* 1986;30: 332–339.

73. Lam SY and Leung PS. Chronic hypoxia activates a local angiotensin-generating system in rat carotid body. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 203: 147–153.
74. Blair-West JR, Coghlan JP, Denton DA, Funder JW, Scoggins BA, Wright RD. Inhibition of renin secretion by systemic and intrarenal angiotensin infusion. *Am J Physiol* 1971;220:1309–1315
75. Prieto-Carrasquero MC, Botros F, Kobori H, Streber S, Navar LG. Angiotensin II regulates distal nephron renin gene expression in Goldblatt hypertensive rats independently from high blood pressure. *Hypertension* 2005;46:871
76. Ingelfinger JR, Zuo WM, Fon EA, Ellison KE, Dzau VJ. In situ hybridization evidence for angiotensinogen messenger RNA in the rat proximal tubule. An hypothesis for the intrarenal renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 1990;85:417–423
77. Lantelme P, Rohrwasser A, Gociman B, Hillas E, Cheng T, Petty G, et al. Effects of dietary sodium and genetic background on angiotensinogen and renin in mouse. *Hypertension* 2002;39:1007–1014.
78. Kobori H, Urushihara M, Xu JH, Berenson GS, and Gabriel L. Urinary angiotensin is correlated with blood pressure in men (Bogalusa study): *J Hypertens*; 2010 July;28(7):1422-1428.
79. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006 Aug 15;145(4):247–54.
80. Liang XB, Ma LJ, Naito T, Wang Y, Madaio M, Zent R, Pozzi A, Fogo AB, Whaley-Connell A, Chowdhury N, et al. Angiotensin type 1 receptor blocker

restores podocyte potential to promote glomerular endothelial cell growth. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1886–1895

81. Mezzano SA, Aros CA, Droguett A, Burgos ME, Ardiles LG, Flores CA, et al. Renal angiotensin II up-regulation and myofibroblast activation in human membranous nephropathy. *Kidney Int* 2003;64 (Suppl 86):S39–S45