

# Kistik Böbrek Hastalıkları Tedavisine Genel Bir Bakış ve Tedavide Yenilikler

## A General Overview to the Treatment of Cystic Renal Diseases and Innovations in the Treatment: Review

Cengiz ZEYBEK,<sup>a</sup>  
Halil ORMAN,<sup>a</sup>  
Faysal GÖK<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Nefroloji BD,  
GATA, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 13.11.2014  
Kabul Tarihi/Accepted: 28.01.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Cengiz ZEYBEK  
GATA,  
Çocuk Nefroloji BD, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
zeybecengiz@yahoo.com

**ÖZET** Kistik böbrek hastalıkları klinik ve genetik olarak heterojen bir grup hastalıktır ve in utero dönemde oluşup klinik bulgu verebilir ya da erişkin çağlara kadar sessiz kalabilir. Kistlerin büyümesini durduracak ve renal yetmezlik gelişimini önleyecek bir tedavi modalitesi maalesef henüz yoktur. Çalışmalar en çok otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı üzerinedir. mTOR inhibitörleri, V2 reseptör blokajı ve somatostatin analogları ile yapılan çalışmalar da beklenen faydayı vermemiştir. Epitelyal growth faktör inhibitörleri gibi biyolojik tedavi yöntemleri araştırılmaya devam etmektedir. Ototog kök hücre nakli gibi hücreyel tedavi yöntemleri de araştırılan bir diğer tedavi yöntemidir. Bu derlemede, kistik böbrek hastalıklarının genel tedavi yöntemleri ve tedavide yeniliklerle ilgili kısa ve öz bir bakış sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Böbrek hastalıkları, kistik; kombine modalite tedavisi

**ABSTRACT** Cystic kidney diseases are a clinically and genetically heterogenous group of disorders that may present in utero with clinical findings immediately after birth or be clinically silent well into adulthood. Unfortunately, there is no treatment modalities that stop the growth of the cysts and prevent the development of renal failure, yet. The treatment modalities have focused especially on autosomal dominant polycystic kidney disease. Studies with mTOR inhibitors, V2 receptor blockade and somatostatin analogues did not have expected benefits. Biological treatment methods such as epithelial growth factor inhibitors and cellular therapies such as autologous stem cell transplantation have also been investigated as another treatment options. Here, we made a concise overview to general treatment methods and innovations in the treatment of these heterogenous group of disorders.

**Key Words:** Kidney diseases, cystic; combined modality therapy

**Türkiye Klinikleri J Pediatr 2015;24(2):51-9**

**K**istik renal hastalıklar, heterojen bir grup hastalıktır. Kistik böbrek hastalıklarının insidansı çok geniş bir yelpazede seyredir. Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı insidansı 1/10000-1/40000 iken, basit kistler 50 yaşın üzerindeki her dört erişkinden birinde bulunur. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı gibi bazı kistik hastalıklarda renal kistler primer böbrek hastalığını oluşturur iken, nefronofitizi sendromları gibi bazı hastalıklarda da renal kistler sendromun bir komponentini oluştururlar. Bazı kistik böbrek hastalıklarında erken başlangıçlı semptomlar ve renal yetmezlik karakteristik iken, diğerleri yaşam boyu asemptomatik kalır. Renal kistlerin hepsi genetik nedenli değildir. Renal

replasman tedavisi uygulanan son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gibi edinsel nedenlerle de böbrekte kistler oluşabilir. Renal kistlerin patogenezi de bir bilinmezdir.<sup>1,2</sup> Ancak, patogenezdaki ilerlemeler sayesinde bugün kistik böbrek hastalıklarının temelinde immotil silia bozukluğu olduğu anlaşılmıştır.<sup>3</sup> Patogenezdaki tüm bu ilerlemelere karşın tedavi konusunda çok az ilerlemeler olmuştur. Bu derlemede, kistik böbrek hastalıklarının genel tedavi yaklaşımlarına ve yeni tedavi modaliteleri ile ilgili kısa ve öz bir bakış sunulmuştur.

## MULTİKİSTİK DİSPLASTİK BÖBREK

Böbreğin gelişim anomalisinin güzel bir örneğidir. Böbrek nonfonksiyonedir. Genellikle tek taraflıdır. Diğer böbreğin eşlik edebilecek diğer patolojiler (özellikle vezikoüreteral reflü) açısından incelenmesi önemlidir.<sup>4,5</sup> Multikistik displastik böbreğin (MKDB) potansiyel bir komplikasyonu olan hipertansiyonun, bu hastalıkta genel popülasyona göre daha sık olduğu ve nefrektominin hipertansiyon tedavisinde bir tedavi yöntemi olduğu bilinmektedir.<sup>6-14</sup> Ancak 1.115 hastayı inceleyen geniş bir seride sadece altı hastada hipertansiyon saptanmıştır.<sup>15</sup> Bu rakam genel popülasyonda mevcut olan hipertansiyon sıklığından yüksek değildir. Ayrıca, nefrektomi hipertansiyonda bir tedavi yöntemi olarak bildirilmesine rağmen, iki ayrı çalışmada nefrektomi sonrası hipertansiyon düzelme oranları sırasıyla %25 ve %50 olarak bildirilmiştir.<sup>13,14</sup> Eğer MKDB olan bir çocukta hipertansiyon saptanmışsa ve altta MKDB dışında başka bir neden bulunamamışsa nefrektomi düşünülebilir. Ancak, aileye nefrektomi yapılsa bile hipertansiyonun düzelme ihtimalinin en fazla %50 olacağı söylenmelidir.<sup>16</sup>

MKDB tanısı sonrası Wilms tümörü olguları bildirilmiştir.<sup>17,18</sup> Tarihte ve hatta günümüzde de nefrektomi, bu komplikasyonun önüne geçmek için uygulanmıştır ve uygulanmaktadır.<sup>19</sup> Ancak, 7.500 Wilms tümörü hastasının araştırıldığı bir çalışmada, etiyojide MKDB, sadece beş hasta olarak bildirilmiştir.<sup>20</sup> MKDB insidansının 1/4.300, Wilms tümörü insidansı 1/8.000-10.000 olduğu gözönüne alındığında, MKDB'de Wilms tümörü ihtimali 1/2.000 olarak hesaplanmıştır.<sup>20</sup> Sonuçta, MKDB'de rutin monitörizasyon ve nefrektominin gereksiz olduğu so-

nucuna varılmıştır.<sup>20</sup> Hatta MKDB'de Wilms tümörü insidansı genel popülasyondan daha az bile olabilir. Çünkü unilateral MKDB olan 1.041 çocuk konservatif olarak tedavi edilmiş ve hiçbirinde Wilms tümörü gözlenmemiştir.<sup>21</sup> Küçülmekte olan MKDB olgularının hiçbirinde Wilms tümörü bildirilmemiştir.<sup>17</sup> MKDB'de Wilms tümörü belirlenen olguların hepsi dört yaşından önce saptanmış ve hiçbirinde ölüm bildirilmemiştir.<sup>22</sup> Sonuç olarak, MKDB'de Wilms tümörü gelişme riski minimal gibi görünse bile yüksek oranda tedavi edilebilir bir tümördür.

Tüm bu gözlemlere dayanarak bu hastalara nefrektomi yapalım mı? Çoğunluk cerrahi yapılması taraftarı değildir, hastanın takibini savunur.<sup>22-25</sup> Ancak MKDB'nin laparoskopik yöntemlerle alınması gerektiğini savunanlar da vardır.<sup>26,27</sup> Bu grup, nefrektominin izleme göre daha az maliyetli olduğunu, izlem sırasında hastanın izinin kaybolabileceğini ve ailenin endişesini giderdiğini savunur. İzlemi savunanlar ise nefrektomiyi savunanların takip sıklığını fazla göstererek maliyeti abarttığını iddia ederler.<sup>23</sup>

MKDB genellikle unilateral olmasına rağmen nadiren bilateral de olabilir. Literatürde ilginç bir örnek olarak; bilateral MKDB ile doğan ve bir yaşına kadar peritoneal diyaliz yapılan hastaya, bir yaşında otolog kök hücre nakli yapılarak her iki renal artere bu hücreler verilmiştir.<sup>28</sup> Nakilden bir ay sonraki kontrolde üre 260 mg/dL'den 163 mg/dL'ye, kreatinin 1,9 mg/dL'den 1,5 mg/dL'ye, potasyum 6,6 mEq/L'den 3,3 mEq/L'ye düşmüş; hastayı metabolik olarak stabil tutmak için gereken tıbbi tedavi ihtiyacında azalma olmuştur. Ancak, hasta nakilden yedi ay sonra kaybedilmiştir. Post-mortem yapılan renal biyopside, daha önce görülmeyen primitif renal tübüller, kalın duvarlı kan damarları ve yaygın, dağınık blastemal hücreler görülmüştür.

## OTOZOMAL RESESİF POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI

Şiddetli olgularda fatal olabilen otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ORPBH)'nda ortalama insidans 1/20.000'dir. Sıklıkla hepatik fibrozis ile birlikte dir.<sup>29</sup> Bu hastaların %20'sinde renal disfonksiyon ortaya çıkar.<sup>30</sup> Bu disfonksiyon, tübüler

konsantrasyon kapasitesinde azalma, kan-üre nitrojeni düzeylerinde artış ve kronik hafif metabolik asidoz şeklindedir.

ORPBH'de hipertansiyon gelişebilir ve bu hipertansiyon, anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ACEi) inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) tedavilerine genellikle iyi yanıt verir. Ancak yenidoğanlarda ACE inhibitörü veya ARB'lerin tübül matürasyonu engelleyebileceğini, obstrüktif üropatiyi ağırlaştırabileceği ve bu hastalarda tübül konsantrasyon kapasitesinde azalma olduğu için özellikle dehidratasyon durumlarında akut böbrek yetmezliği gelişimini hızlandırabileceğini unutmamak gerekir.<sup>31</sup> Hipertansiyon tedavisinde kullandığımız kalsiyum kanal blokerlerinin teorik olarak kist oluşumunu hızlandırma ihtimali mevcuttur.<sup>32</sup> Çünkü kalsiyum, hücre proliferasyonunu önleyerek kist büyümesini yavaşlatır.

Renal replasman tedavilerinin (diyaliz, böbrek nakli) gelişmesiyle hastaların yaşı ilerlemeye başlamıştır. Hastanın yaşı ilerledikçe de hepatik problemler ön plana çıkmaya başlar. ORPBH'de nakil, izole böbrek, izole karaciğer ya da kombine böbrek-karaciğer nakli şeklinde olabilir. Diyaliz gerektirmeyen hastalarda kombine karaciğer-böbrek naklinin, tek başına karaciğer nakline göre üstünlüğü saptanmamıştır.<sup>33</sup> İzole karaciğer nakli olgularında en önemli sorun sepsis, bir diğeri ise kolanjittir.<sup>34</sup> Arıkan ve ark., tek başına karaciğer nakli yapılan üç ORPBH hastasını 18 ay takip etmiş ve hastalarda nefrotoksik bir ajan olan siklosporin kullanmalarına rağmen renal fonksiyonlarda (serum kreatinin düzeyleri, kreatinin klerensi ve renal rezervite indekslerinde) iyileşme bildirmişlerdir.<sup>35</sup>

ORPBH'de başarılı, ardışık, canlı donörden alınan karaciğer ve böbrek nakli bildirilmiştir.<sup>36</sup>

Epitelyal growth faktör (EGF) ün kist oluşumundaki rolünden dolayı EGF inhibitörleri, ORPBH oluşturulmuş fare modellerinde çalışılmış ve renal kistlerin büyümesinde azalma sağlanmıştır. Bu hayvanlar, EGF inhibitörü verilmeyenlere göre daha uzun normal renal fonksiyonlara sahip olmuş ve daha uzun yaşamışlardır.<sup>37</sup> EGF inhibitörlerinin toksik etkisi gözlenmemiştir. Ancak, başka bir hayvan çalışmasında da bu inhibitörler başarılı bulunmamıştır.<sup>38</sup>

ORPBH'de büyüme geriliği sıktır. Büyüme geriliğinin nedeni sadece böbrek yetmezliği değildir. Growth hormon tedavisi ORPBH'de başarılı bulunmuştur.<sup>39</sup>

## OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) en sık rastlanan kalıtsal böbrek hastalığı olup, her 400-1.000 kişiden 1'inde bu hastalığa rastlanır.<sup>40,41</sup> İntrarenal renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktive olması ODPBH'de hipertansiyon gelişiminde ve bunun sonucunda ODPBH'nin progresyonunda önemli bir role sahiptir. Erişkin ODPBH'lerini kapsayan prospektif bir çalışmada, ACE inhibitörü+ARB ile yapılan çift blokajın tek başına ACE inhibitörü kullanımına göre daha etkili olarak hastalık progresyonunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.<sup>42</sup> Bu çalışma ayrıca, etkili bir kan basıncı kontrolünün orta düzeyde etkili bir kan basıncı kontrolüne göre renal disfonksiyonda progresyonu azaltmada daha etkili olduğunu göstermiştir.

Çocuklarda ve genç erişkinlerde ACE inhibitörü ve statin tedavilerinin renal disfonksiyonda progresyona olan etkisini incelemek için çalışmalar devam etmektedir.<sup>43,44</sup>

Çocuklarda ve erişkinlerde kist enfeksiyonları olabilir. Bu durumda kist duvarını geçebilen antibiyotiklere (siprofloksasin ve sülfonamidler) ihtiyaç vardır. Penisilin ve aminoglikozidler kist enfeksiyonlarında etkisizdir. Agresif antibiyotik tedavisi önemlidir, çünkü yetersiz tedavi edilen enfeksiyon, renal disfonksiyon progresyonunda bir risk faktörüdür.<sup>45</sup>

Çocuklarda böğür ağrısına pek rastlanmaz. Ancak hastalığın ilerlemesiyle adölesanlarda rastlanabilir. Ağrı kontrolü asetaminofen veya kısa süreli oral narkotiklerle sağlanır. Ağrı kontrolünde, renal disfonksiyon progresyonunu hızlandırdığı için nonsteroid antiinflatuar ilaçlar kullanılmamalıdır.<sup>3</sup>

ODPBH oluşturulmuş hayvan modellerinde, hayvanlara çok su verilerek kan vazopressin düzeyleri ve siklik-AMP (cAMP) düzeyleri baskılanmıştır.<sup>46</sup> Bu durumun hastalık progresyonunda azalmaya yol açabileceği düşüncesinden yola çıkılarak yapılan

bir çalışmada, polikistik böbrek hastalığı (PBH) olan ve olmayan kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda yüksek idrar volümü ve düşük idrar osmolalitesi sağlamanın (fazla su alımının) renal disfonksiyonda progresyonu azaltmadığı gösterilmiştir.<sup>47</sup>

Günümüzde ODPBH’de yeni kist oluşumunu durduran bir tedavi yöntemi yoktur. Ancak ilerlemeyi yavaşlatabilecek bazı farmakolojik tedaviler mevcuttur.

ORPBH’de olduğu gibi ODPBH modeli oluşturulmuş Han:SPRD ratlara da EGF inhibitörü verilmiş ve kist oluşumunda belirgin azalma elde edilmiştir.<sup>48</sup> EGF inhibitörlerinin toksik etkisi gözlenmemiştir.

Geleneksel Çin tıbbında kullanılan triptolid, proapoptotik doğal bir üründür. İn vitro embriyonik fare çalışmalarında gösterilmiştir ki, triptolid, polisistin-2’ye bağlanarak kalsiyum salınımına, bu durum da hücre proliferasyonunu önleyerek kist yükünde azalmaya neden olur.<sup>49</sup> ODPBH oluşturulmuş yenidoğan farelerde triptolid, kist büyümesini erken evrede inhibe ederek postnatal 8. günde renal fonksiyonu belirgin derecede düzeltmiştir.<sup>50</sup>

Hayvan modellerinde, “mammalian target of rapamycin (mTOR)” inhibitörü olan sirolimusun kist büyümesini suprese ettiği ve total böbrek volümünde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.<sup>51-53</sup> Benzer sonuçlar, kemirgen (rodent) modelinde, bir diğer mTOR inhibitörü olan everolimus ile de gösterilmiştir.<sup>54</sup> Böbrek nakli yapılan ODPBH olan hastalarda yapılan iki retrospektif çalışmada, mTOR inhibitörlerinin diğer grup immünespresiflere göre hem böbrek hem de karaciğer volümlerinde azalmaya yol açtığı gözlemlenmiştir.<sup>52,55</sup> mTOR kinazın kist oluşumunu indüklediği ve hastalığın progresyonuna neden olduğu hipotezinden yola çıkılarak, 214 erişkin hastaya çift-kör randomize plasebo kontrollü bir çalışma ile everolimus verilmiştir.<sup>56</sup> Birinci ve ikinci yılın sonunda total böbrek volümünde azalma everolimus grubunda daha belirgin olmuştur (sırasıyla p=0,02; p=0,06). Birinci ve ikinci yılın sonunda kist volümünde artış everolimus grubunda daha az olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır (sırasıyla p=0,27; p=0,28). İkinci yılın sonunda tahmini glomerüller

filtrasyon hızı (GFH) nda azalma, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da (p=0,15) everolimus grubunda daha belirgin olmuştur. Bu durum everolimusun yaptığı total böbrek volümünde azalmanın renal fonksiyonlarda iyileşme ile birlikte olmadığı şeklinde yorumlanmıştır. Everolimus alan hastalarda daha fazla yan etkiye (hiperlipidemi, miyelosupresyon, akne, stomatit) rastlanmıştır.

Sirolimus ile yapılan çalışmada da benzer başarısız sonuçlar elde edilmiştir.<sup>57</sup>

Hayvan modellerinde antidiüretik hormon (ADH) ve onun sekonder habercisi cAMP’nin kist oluşumunda ve kist içine sıvı salgılanmasında rolü olduğu gösterilmiştir. Fazla miktarda sıvı alımı ve V2 reseptör blokajı ile ADH’nin supresyonu kist oluşumunu azaltmış ve böbrek fonksiyonlarını korumuştur.<sup>58</sup> V2 reseptör blokajı ile yapılan ve üç yıl süren çift-kör, randomize plasebo kontrollü çalışmada 961 hastaya tolvaptan verilmiştir.<sup>59</sup> Üç yılın sonunda total böbrek volümünde artış tolvaptan grubunda daha az olmuştur (p<0,001). Böbrek fonksiyonlarında azalma tolvaptan grubunda daha az görülmüştür (p=0,001). Renal fonksiyonlar üzerine faydalı etki 35 yaş üstü hastalarda, hipertansiyonu olan hastalarda ve total böbrek volümü başlangıçta 1.500 mL ve üstünde olan hastalarda daha belirgin olarak saptanmıştır. Tolvaptan grubunda ODPBH’ye bağlı yan etkiler (böbrek ağrısı, hematüri, idrar yolu enfeksiyonu) daha az iken elektrolitten fakir su diürezine bağlı yan etkilerin (susuzluk, poliüri, noktüri, polidipsi) daha fazla olduğu görülmüştür. Tolvaptan grubunda karaciğer enzimlerinde artışın daha fazla olduğu bildirilmiştir. Tolvaptana bağlı yan etkiler nedeni ile daha fazla hasta ilacı bırakmak zorunda kalmıştır. Hastaların ilacı bırakma nedeni daha çok, tolvaptanın aquaretik (elektrolitten fakir su diürezi) etkileri olmuştur.

Erişkinlerde yapılan randomize, çift-kör kontrollü bir çalışmada, uzun etki süreli somatostatin analogu oktreotidin etkiliği araştırılmıştır.<sup>60</sup> ODPBH’de cAMP’nin kist oluşumu ve kist içine sıvı salgılamasında büyük rolü olduğu gerçeğinden yola çıkılarak, cAMP inhibisyonu yapan oktreotidin etkiliği 38 hasta üzerinde araştırılmıştır. Birinci yılın sonunda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile

yapılan kontrollerde oktreotid grubunda total böbrek volümünde ve total kist volümünde artış, plasebo grubuna göre daha az bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,032$ ;  $p=0,016$ ). Üçüncü yılın sonunda yapılan kontrollerde de oktreotid grubunda total böbrek volümünde ve total kist volümünde artış plaseboya göre daha az olmakla birlikte, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla  $p=0,25$ ;  $p=0,11$ ). Tedavi öncesi GFH değerleri ile karşılaştırıldığında (bu çalışmada GFH, ioheksol plazma klerens tekniğine göre hesaplanmış), tedavinin birinci yılının sonunda GFH'de azalma oktreotid grubunda %10,8, plasebo grubunda %9,7 olarak bulunmuştur. Ancak, üç yılın sonunda oktreotid grubunda GFH değerleri stabil seyrederken, plasebo grubunda progresif olarak azalmaya devam etmiştir. Tüm üç yıl olarak GFH'de azalma yeniden hesaplandığında, oktreotid grubunda azalma plaseboya göre daha az ( $3,85 \text{ mL/dk}/1,73 \text{ m}^2$ 'ye karşılık  $4,95 \text{ mL/dk}/1,73 \text{ m}^2$ ) olmasına karşın, bu farklılık anlamlı bulunmamıştır. Oktreotid grubunda kan basıncında düşüşe daha fazla rastlanmış, yani hipertansiyon kontrolünün daha iyi olduğu saptanmıştır. Oktreotid grubunda, tedavi ile ilgili olduğu düşünülen kolesistit veya kolelitiazis olgularına rastlanmış olmakla birlikte, ilaç genel olarak güvenli ve iyi tolere edilir olarak bulunmuştur.

Tolvaptan ve mTOR inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda yan etkiler ile kıyaslandığında oktreotid, bu hastalığın uzun süreli tedavisinde etkili tek seçenek gibi durmaktadır.

## BASİT KİSTLER

Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin artışıyla çocuklarda basit kist tanısı artmaya başlamıştır. Sağ-

lıklı çocukların %0,3'ünde basit böbrek kisti vardır.<sup>61</sup> Renal kistlerde, bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri için hazırlanan, ancak MRG ve ultrasonografi (USG) de kullanılabilen Bosniak renal kist klasifikasyon sistemi geliştirilmiştir (Tablo 1).<sup>62-64</sup> Bu sistem, BT'de görülen renal kistteki sıvı dansitesine, kistin duvar ve septa kalınlığına ve kist duvarında kalsifikasyon olup olmamasına dayanmaktadır.

Evre I ve II lezyonlarında izleme gerek yoktur. Ancak semptomatik iseler (kistte hemoraji, enfeksiyon veya rüptür olabilir, kistin büyümesine bağlı kaliksiyal ya da pelvik obstrüksiyon olabilir) USG ya da BT eşliğinde kist boşaltımı yapılabilir. Ancak tek başına kist boşaltımı etkisizdir, çünkü %30-80 oranında kist nüksüne yol açar. Bu nedenle kist boşaltımı, kist içine sklerozan madde enjeksiyonu (en sık etanol kullanılır) ile birlikte yapılmalıdır.<sup>65</sup>

Evre III ve IV lezyonlarda cerrahi eksizyon önerilir. Çünkü bu lezyonlarda malignansi riski sırasıyla %59-81,8 ve %100'dür.<sup>66-68</sup>

Evre IIF lezyonlarda izlem önerilir. Evre IIF kistleri, BT ile 3,6, 12. aylarda ve daha sonra, kistte büyüme ve yapısında değişiklik açısından yılda bir izlenmelidir.<sup>69,70</sup> Bazı araştırmacılar izlem süresini beş yıl olarak bildirmişlerdir.<sup>71-73</sup> Beş yıllık gözlemlerde kist kategorisinde bir değişiklik olmamışsa, kist Evre II seviyesine indirilip izlemiden çıkarılabilir. Ancak takiplerde Evre IIF kistin Evre III'e ilerleyebileceği ve cerrahiye gereksinim duyulabileceği bildirilmiştir.<sup>67</sup>

## MULTİLOKÜLER KİSTLER (KİSTİK NEFROMA)

Wilms tümörünün benign varyantı olarak kabul edilir.<sup>74</sup> Abdominal kitle ile karakterizedir. Teda-

**TABLO 1:** Bosniak renal kist klasifikasyonu.

Evre	Kist duvarı	Septa	Kalsifikasyon	Kist büyümesi
I	Çok ince (saç gibi)	Hayır	Hayır	Hayır
II	Minimal regüler kalınlaşma	Çok az kalınlıkta, saç gibi ince	Düz, saç inceliğinde	Hayır
IIF*	Minimal regüler kalınlaşma	Multipl, minimal düz kalınlaşma	Kalın, nodüler	Hayır
III	İrregüler kalınlaşma	Ölçülebilir kalınlıkta, irregüler	Kalın, nodüler, irregüler	Evet
IV	Gros, irregüler kalınlaşma	İrregüler gros kalınlaşma	Kalın, nodüler, irregüler	Evet

\*F: "follow-up" (izlem). Eğer kist çapı >3 cm olursa izlem kriteridir.



visi nefrektomidir, kemoterapi ya da radyoterapiye gerek yoktur.<sup>75</sup> Kist dışındaki renal dokuda nefronlar sağlamdır. Bu nedenle cerrahi teknik ile sadece kist çıkarılabilirse geriye kalan sağlam nefronlar korunmuş olur.<sup>76</sup>

## MEDÜLLER SÜNGER BÖBREK

Tek ya da çift taraflı tutulum olabilir. Komplikasyon yaratmamış medüller sünger böbrek ne semptomu ne de renal fonksiyonlarda bozulmaya neden olmaz.<sup>14</sup> Çocukluk çağında pek saptanmaz. Hayatın 3 ya da 4. dekadında idrar yolu enfeksiyonu, nefrokalsinoz, nefrolitiazis ya da hematüri araştırması sırasında saptanır.<sup>77,78</sup> Bazı olgularda tübüler asidifikasyon defektleri olabilir. Bu durumda hastalık çocukluk çağında teşhis edilir ve renal tübüler asidoz tedavisi uygulanır.<sup>79</sup>

## NEFRONOFİTİZİ VE MEDÜLLER KİSTİK BÖBREK HASTALIĞI

Nefronofitizis, otozomal resesif kalıtmı bir hastalık olup çocuklarda en sık rastlanan SDBY nedenlerinden biridir. Medüller kistik hastalıkla (MKH) nefronofitizisin radyolojik ve histolojik görünümü benzerdir. Ancak MKH otozomal dominant kalıtılır ve SDBY erişkin çağda gelişir.<sup>80,81</sup> Bu iki hastalığa yönelik spesifik hiçbir tedavi bulunmamaktadır. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) geliştiğinde tedavi KBY tedavisidir. Böbrek nakli yapıldığında hastalığın nüks riski yoktur.

Nefronofitizisin altı tipi vardır. Adölesan formu olan Tip 3 için bir fare modeli oluşturulmuş (pyc mice) ve V2 reseptör antagonistlerinin kist oluşumunu azalttığı hatta durdurduğu gösterilmiştir.<sup>82</sup> Bu etkinin intraselüler cAMP düzeylerinin azalmasıyla ilgili olduğu düşünülmektedir.<sup>83</sup>

## HÜCRESEL TEDAVİLER

Akut böbrek hasarı ve KBY'de deneysel hücresel tedaviler başarılı olsa da, doku tamirine yönelik hücresel tedavilerle her durumda başarı sağlanamamaktadır. Nefrolojide bunun tipik örneği PBH'dir.<sup>84</sup> PBH'de hücresel tedavilerin işe yarayıp yaramayacağı şüphelidir. Kistik fibrozis gibi diğer genetik hastalıklarda hücresel tedaviler ile kistik

fibrozise neden olan CFTR protein fonksiyonunun %10'unun sağlanması bile hastalığın fenotipinde düzelme sağlamaktadır.<sup>85</sup> Bu durum PBH'de hastalığın doğası gereği pek mümkün değildir.<sup>84</sup> Çünkü PBH'de kist oluşumu ön plandadır ve primer epitelyal defekt mevcuttur. Etkilenen epitelyal hücreler devamlı proliferasyon olurlar. Dolayısıyla kist oluşumunu yavaşlatmak ya da durdurmak için hücresel tedavi bu hücreleri hedef almalıdır. Kistik tübüllerin yerini genetik olarak normal nefronlar almalıdır ya da en azından yeterli sayıda tübüler hücre defektif hücrelerin yerini almalıdır. Bunu yaparken defektif hücrelerin, verilecek hücresel tedaviler üzerine proliferasyon özelliği gibi bir üstünlüğü vardır. PBH'nin hücresel tedavisinde endojen kök hücre vermenin de bir mantığı yoktur, çünkü bu hücreler de aynı genetik defekte sahiptir.

## BESLENME

Hayvan modellerinde keten tohumu, proteinden kısıtlı diyet ve kafein sınırlandırılmasının hastalık progresyonunu yavaşlattığı gösterilmiştir. Ancak insanlarda bu yöntemin hastalığın klinik seyrini değiştirdiğine dair kanıt yoktur.<sup>86</sup>

## DiĞER TEDAVİ YÖNTEMLERİ

PBH'de renal kistlerde dediferansiye hücreler mevcuttur. Bu nedenle pek çok araştırmacı, PBH'nin bir çeşit kanser olduğunu ve kanser gibi tedavi edilmesi gerektiğini bildirmiştir.<sup>58</sup> Buradan hareketle, PBH oluşturulmuş fare modelinde (cpk mutant fare) taxol tedavisi denenmiştir.<sup>87</sup> Taxol, bir mikrotübül stabilize edici ajandır. Taxolun cpk mutant farelerdeki olumlu etkisi (yaşam süresini uzatmıştır) gösterilmiştir.<sup>87</sup> Cpk mutant farede, silier aminoasit olan sistinde mutasyon vardır. Taxolun koruyucu etkisi silier fonksiyonu düzeltmesi ile ilgilidir. Fakat daha sonraları kemirgen modellerinde yapılan çalışmalarda taxol etkili bulunmamıştır.<sup>88,89</sup>

Bir onkojen olan *c-myc* taşıyan farelerde PBH gelişmiş, bu onkogenin ortadan kaldırılmasıyla PBH kaybolmuştur.<sup>90,91</sup> PBH oluşturulan kemirgen modellerinde *c-myc*'nin aşırı ekspres (ove-

repression) olduğu gösterilmiştir.<sup>92-94</sup> Bu aşırı ekspresyon insanlarda da gösterilmiştir.<sup>95</sup> *C-myc* aşırı ekspresyonu olan cpk mutant farelerde, spesifik antisense oligonükleotidlerle *c-myc* aşırı ekspresyonunun inhibisyonu hem renal hem de hepatobiliyer patolojide belirgin düzelme ile sonuçlanmıştır.<sup>96,97</sup> Hayvan çalışmalarındaki bu başarı üzerine ODPBH olan insanlardaki çalışma devam etmektedir.

## SONUÇ

Kistik böbrek hastalıklarının tedavisinde etkili tedavi yöntemleri henüz bulunamamış olmasına karşın deney hayvanları sayesinde bu hastalıkların patogenezi anlamaya yönelik büyük ilerlemeler kaydedilmektedir. Bu ilerlemeler sayesinde gelecekte etkili tedavi yöntemleri bulunacağına dair umudumuzu korumaktayız.

## KAYNAKLAR

- Grantham JJ, Levine E. Acquired cystic disease: Replacing one kidney disease with another. *Kidney Int* 1985;28(2):99-105.
- Leichter HE, Dietrich RB, Salusky IB, Foley J, Cohen AH, Kangaroo H, et al. Acquired cystic kidney disease in children undergoing long term dialysis. *Pediatr Nephrol* 1988;2(1):8-11.
- Dell KM, Sweeney WE, Avner ED. Polycystic kidney disease. In: Avner ED, ed. *Pediatric Nephrology*. 6<sup>th</sup> ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. p.849-87.
- Avni EF, Thoua Y, Lalmand B, Didier F, Droulle P, Schulman CC. Multicystic dysplastic kidney: natural history from in utero diagnosis and postnatal followup. *J Urol* 1987;138(6):1420-4.
- Ismaili K, Avni EF, Alexander M, Schulman C, Collier F, Hall M. Routine voiding cystourethrography is of no value in neonates with unilateral multicystic dysplastic kidney. *J Pediatr* 2005;146(6):759-63.
- Mei-Zahav M, Korzets Z, Cohen I, Kessler O, Rathaus V, Wolach B, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children with a solitary kidney-a comparison between unilateral renal agenesis and uninephrectomy. *Blood Press Monit* 2001;6(5):263-7.
- Wikstad I, Celsi G, Larsson L, Herin P, Aperia A. Kidney function in adults born with unilateral renal agenesis or nephrectomized in childhood. *Pediatr Nephrol* 1988;2(2):177-82.
- Konda R, Sato H, Ito S, Sakai K, Kimura N, Nagura H. Renin containing cells are present predominantly in scarred areas but not in dysplastic regions in multicystic dysplastic kidney. *J Urol* 2001;166(5):1910-4.
- Oliveira EA, Silva AC, Rabelo EA, Filgueiras FF, Pereira AK, Mesquita FM. Spontaneous improvement of hypertension in multicystic dysplastic kidney: a case report. *Pediatr Nephrol* 2002;17(11):954-8.
- Javadpour N, Chelouhy E, Moncada L, Rosenthal IM, Bush IM. Hypertension in a child caused by a multicystic kidney. *J Urol* 1970;104(6):918-21.
- Angermeier KW, Kay R, Levin H. Hypertension as a complication of multicystic dysplastic kidney. *Urology* 1992;39(1):55-8.
- Chen YH, Stapleton FB, Roy S 3rd, Noe HN. Neonatal hypertension from a unilateral multicystic dysplastic kidney. *J Urol* 1985;133(4):664-5.
- Husmann DA. Renal dysplasia: the risks and consequences of leaving dysplastic tissue in situ. *Urology* 1998;52(4):533-6.
- Snodgrass WT. Hypertension associated with multicystic dysplastic kidney in children. *J Urol* 2000;164(2):472-3.
- Narchi H. Risk of hypertension with multicystic kidney disease: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005;90(9):921-4.
- Hains DS, Bates CM, Ingraham S, Schwaderer AL. Management and etiology of the unilateral multicystic dysplastic kidney: a review. *Pediatr Nephrol* 2009;24(2):233-41.
- Birken G, King D, Vane D, Lloyd T. Renal cell carcinoma arising in a multicystic dysplastic kidney. *J Pediatr Surg* 1985;20(6):619-21.
- Hartman GE, Smolik LM, Shochat SJ. The dilemma of the multicystic dysplastic kidney. *Am J Dis Child* 1986;140(9):925-8.
- Webb NJ, Lewis MA, Bruce J, Gough DC, Ladusans EJ, Thomson AP, et al. Unilateral multicystic dysplastic kidney: the case for nephrectomy. *Arch Dis Child* 1997;76(1):31-4.
- Homsy YL, Anderson JH, Oudjhane K, Russo P. Wilms tumor and multicystic dysplastic kidney disease. *J Urol* 1997;158(6):2256-9.
- Narchi H. Risk of Wilms' tumour with multicystic kidney disease: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005;90(2):147-9.
- Cambio AJ, Evans CP, Kurzrock EA. Non-surgical management of multicystic dysplastic kidney. *BJU Int* 2008;101(7):804-8.
- Aslam M, Watson AR; Trent & Anglia MCDK Study Group. Unilateral multicystic dysplastic kidney: long term outcomes. *Arch Dis Child* 2006;91(10):820-3.
- Onal B, Kogan BA. Natural history of patients with multicystic dysplastic kidney--what followup is needed? *J Urol* 2006;176(4 Pt 1):1607-11.
- Oliveira EA, Diniz JS, Vilasboas AS, Rabêlo EA, Silva JM, Filgueiras MT. Multicystic dysplastic kidney detected by fetal sonography: conservative management and follow-up. *Pediatr Surg Int* 2001;17(1):54-7.
- Kaneko K, Yamashiro Y, Yamataka A, Miyano T. Nephrectomy for multicystic dysplastic kidneys: a new therapeutic option. *Pediatr Nephrol* 2005;20(5):690-1.
- Steven LC, Li AG, Driver CP, Mahomed AA. Laparoscopic nephrectomy for unilateral multicystic dysplastic kidney in children. *Surg Endosc* 2005;19(8):1135-8.
- Sharma S, Gupta DK, Kumar L, Dinda AK, Bagga A, Mohanty S. Are therapeutic stem cells justified in bilateral multicystic kidney disease? A review of literature with insights into the embryology. *Pediatr Surg Int* 2007;23(8):801-6.
- Ismaili K, Avni FE, Hall M. Antenatal assessment of kidney morphology and function. In: Geary DF, Schaefer F, eds. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p.63-78.
- Anand SK, Chan JC, Lieberman E. Polycystic disease and hepatic fibrosis in children. Renal function studies. *Am J Dis Child* 1975;129(7):810-3.
- Dell KM, Sweeney WE, Avner ED. Polycystic kidney disease. In: Avner ED, ed. *Pediatric Nephrology*. 6<sup>th</sup> ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. p.667-702.
- Avner ED, McAteer KA, Evan AP. Models of cysts and cystic kidneys. In: Gardner KD, ed. *The Cystic Kidney*. 1<sup>st</sup> ed. Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic; 1990. p.55-8.

33. Davis LC, Gonwa AT, Wilkinson AH. Identification of patients best suited for combined liver kidney transplantation: part II. *Liver Transpl* 2002;8(3):193-211.
34. Srinath A, Shneider BL. Congenital hepatic fibrosis and autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(5):580-7.
35. Arikan C, Ozgenc F, Akman SA, Kilic M, Tokat Y, Yagci RV, et al. Impact of liver transplantation on renal function of patients with congenital hepatic fibrosis associated with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Transplant* 2004;8(6):558-60.
36. Nakamura M, Fuchinoue S, Nakajima I, Kitajima K, Tojimbara T, Takasaki K, et al. Three cases of sequential liver-kidney transplantation from living-related donors. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(1):166-8.
37. Sweeney WE, Chen Y, Nakanishi K, Frost P, Avner ED. Treatment of polycystic kidney disease with a novel tyrosine kinase inhibitor. *Kidney Int* 2000;57(1):33-40.
38. Torres VE, Sweeney WE Jr, Wang X, Qian Q, Harris PC, Frost P, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibition is not protective in PCK rats. *Kidney Int* 2004;66(5):1766-73.
39. Lilova M, Kaplan BS, Meyers KE. Recombinant human growth hormone therapy in autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2003;18(1):57-61.
40. Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2004;350(2):151-64.
41. Igarashi P, Somlo S. Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(9):2384-98.
42. Chapman AB, Torres VE, Perrone RD, Steinman TI, Bae KT, Miller JP, et al. The HALT polycystic kidney disease trials: design and implementation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(1):102-9.
43. Cadnapaphornchai MA, Fick-Brosnahan GM, Duley I, Johnson AM, Strain JD, DeGross CG, et al. Design and baseline characteristics of participants in the study of antihypertensive therapy in children and adolescents with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Contemp Clin Trials* 2005;26(2):211-22.
44. Cadnapaphornchai MA, George DM, Masoumi A, McFann K, Strain JD, Schrier RW. Effect of statin therapy on disease progression in pediatric ADPKD: design and baseline characteristics of participants. *Contemp Clin Trials* 2011;32(3):437-45.
45. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Kimberling WJ, Lezotte DC, Duley IT, et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992;41(5):1311-9.
46. Torres VE. Water for ADPKD? Probably, yes. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(8):2089-91.
47. Hebert LA, Greene T, Levey A, Falkenhain ME, Klahr S. High urine volume and low urine osmolality are risk factors for faster progression of renal disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41(5):962-71.
48. Torres VE, Sweeney WE Jr, Wang X, Qian Q, Harris PC, Frost P, et al. EGF receptor tyrosine kinase inhibition attenuates the development of PKD in Hans: SPRD rats. *Kidney Int* 2003;64(5):1573-9.
49. Leuenroth SJ, Okuhara D, Shotwell JD, Markowitz GS, Yu Z, Somlo S, et al. Triptolide is a traditional Chinese medicine-derived inhibitor of polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(11):4389-94.
50. Leuenroth SJ, Bencivenga N, Igarashi P, Somlo S, Crews CM. Triptolide reduces cystogenesis in a model of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(9):1659-62.
51. Tao Y, Kim J, Schrier RW, Edelstein CL. Rapamycin markedly slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(1):46-51.
52. Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, Low SH, Hedgepeth R, Brown N, et al. The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(14):5466-71.
53. Wahl PR, Serra AL, Le Hir M, Molle KD, Hall MN, Wüthrich RP. Inhibition of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han: SPRD rats with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(3):598-604.
54. Wu M, Wahl PR, Le Hir M, Wackerle-Men Y, Wüthrich RP, Serra AL. Everolimus retards cyst growth and preserves kidney function in a rodent model for polycystic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2007;30(4):253-9.
55. Qian Q, Du H, King BF, Kumar S, Dean PG, Cosio FG, et al. Sirolimus reduces polycystic liver volume in ADPKD patients. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(3):631-8.
56. Walz G, Budde K, Mannaa M, Nümberger J, Wanner C, Sommerer C, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363(9):830-40.
57. Serra AL, Poster D, Kistler AD, Krauer F, Raina S, Young J, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363(9):820-9.
58. Grantham JJ, Lillian Jean Kaplan International Prize for advancement in the understanding of polycystic kidney disease. Understanding polycystic kidney disease: A systems biology approach. *Kidney Int* 2003;64(4):1157-62.
59. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in Patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367(25):2407-18.
60. Caroli A, Perico N, Perna A, Antiga L, Brambilla P, Pisani A, et al. Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013;382(9903):1485-95.
61. McHugh K, Stringer DA, Hebert D, Babiak CA. Simple renal cysts in children: diagnosis and follow-up with US. *Radiology* 1991;178(2):383-5.
62. Israel GM, Hindman N, Bosniak MA. Evaluation of cystic renal masses: comparison of CT and MR imaging by using the Bosniak classification. *Radiology* 2004;231(2):365-71.
63. Ascenti G, Mazziotti S, Zimbaro G, Settineri N, Magno C, Melloni D, et al. Complex cystic renal masses: characterization with contrast-enhanced US. *Radiology* 2007;243(1):158-65.
64. Robbin ML, Lockhart ME, Barr RG. Renal imaging with ultrasound contrast: current status. *Radiol Clin North Am* 2003;41(5):963-78.
65. Skolarikos A, Laguna MP, de la Rosette JJ. Conservative and radiological management of simple renal cysts: a comprehensive review. *BJU Int* 2012;110(2):170-8.
66. Curry NS, Cochran ST, Bissada NK. Cystic renal masses: adequate Bosniak classification requires adequate renal CT. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175(2):339-42.
67. O'Malley RL, Godoy G, Hecht EM, Stifelman MD, Taneja SS. Bosniak category IIF designation and surgery for complex renal cysts. *J Urol* 2009;182(3):1091-5.
68. Harisinghani MG, Maher MM, Gervais DA, McGovern F, Hahn P, Jhaveri K, et al. Incidence of malignancy in complex cystic renal masses (Bosniak category III): should image-guided biopsy precede surgery? *AJR Am J Roentgenol* 2003;180(3):755-8.
69. Eknoyan G. A clinical view of simple and complex renal cysts. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(9):1874-6.
70. Bisceglia M, Galliani CA, Senger C, Stallone C, Sessa A. Renal cystic diseases: a review. *Adv Anat Pathol* 2006;13(1):26-56.
71. Israel GM, Bosniak MA. Follow-up CT of moderately complex cystic lesions of the kidney (Bosniak category IIF). *AJR Am J Roentgenol* 2003;181(3):627-33.
72. Silverman SG, Israel GM, Herts BR, Richie JP. Management of the incidental renal mass. *Radiology* 2008;249(1):16-31.
73. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, Mayo-Smith WW, Megibow AJ, Yee J, et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol* 2010;7(10):754-73.



74. Joshi VV, Beckwith JB. Multilocular cyst of the kidney (cystic nephroma) and cystic partially differentiated nephroblastoma. Terminology and criteria for diagnosis. *Cancer* 1989;64(2):466-79.
75. Sharma S, Nagar R, Singh K, Chrungoo RK. Cystic nephroma: an unusual renal lesion. *J Urol* 2000;163(6):1860.
76. Cheng EY, Cohn RA, Palmer LS, Fernbach S, Firlit CF. A rare case of bilateral multilocular renal cysts. *J Urol* 1997;157(5):1861-2.
77. Proesmans W, Van Molhem S, Lateur L. A 16-year-old boy with medullary sponge kidneys, osteoporosis and premature loss of all teeth. *Pediatr Nephrol* 2000;14(3):259-62.
78. Stapleton FB. Medullary sponge kidney. In: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, eds. *The Principles and Practice of Nephrology*. 2<sup>nd</sup> ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1995. p.243-6.
79. Kasap B, Soylu A, Ören O, Türkmen M, Kavukçu S. Medullary sponge kidney associated with distal tubular acidosis in a 5 year old girl. *Eur J Pediatr* 2006;165(9):648-51.
80. Dahan K, Fuchshuber A, Adamis S, Smaers M, Kroiss S, Loute G, et al. Familial juvenile hyperuricemic nephropathy and autosomal dominant medullary cystic kidney disease type 2: two facets of the same disease? *J Am Soc Nephrol* 2001;12(11):2348-57.
81. Scolati F, Valzorio B, Vizzardi V, Carli O, Costantino E, Viola F, et al. Nephronophthisis-medullary cystic kidney disease complex: a report on 24 patients from 5 families with Italian ancestry. *Contrib Nephrol* 1997;122:61-3.
82. Gattone VH 2nd, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 2003;9(10):1323-6.
83. Sayer JA, Otto EA, O'Toole JF, Nurnberg G, Kennedy MA, Becker C, et al. The centrosomal protein nephrocystin-6 is mutated in Joubert syndrome and activates transcription factor ATF4. *Nat Genet* 2006;38(6):674-81.
84. Little MH, Rae FK. Review article: Potential cellular therapies for renal disease: Can we translate results from animal studies to the human condition? *Nephrology (Carlton)* 2009;14(6):544-53.
85. Dorin JR, Farley R, Webb S, Smith SN, Farini E, Delaney SJ, et al. A demonstration using mouse models that successful gene therapy for cystic fibrosis requires only partial gene correction. *Gene Ther* 1996;3(9):797-801.
86. Davis ID, MacRae Dell K, Sweeney WE, Avner ED. Can progression of autosomal dominant or autosomal recessive polycystic kidney disease be prevented? *Semin Nephrol* 2001;21(5):430-40.
87. Woo DD, Miao SY, Pelayo JC, Woolf AS. Taxol inhibits progression of congenital polycystic kidney disease. *Nature* 1994;368(6473):750-3.
88. Sommadahl CS, Woychik RP, Sweeney WE, Avner ED, Wilkonson JE. Efficacy of taxol in the orpk mouse model of polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 1997;11(6):728-33.
89. Martinez JR, Cowley BD, Gattone VH 2nd, Nagao S, Yamaguchi T, Kaneta S, et al. The effect of paclitaxel on the progression of polycystic kidney disease in rodents. *Am J Kidney Dis* 1997;29(3):435-44.
90. Trudel M, D'Agati V, Costantini F. C-myc as an inducer of polycystic kidney disease in transgenic mice. *Kidney Int* 1991;39(4):665-71.
91. Trudel M, Chretien N, D'Agati V. Disappearance of polycystic kidney disease in revertant c-myc transgenic mice. *Mamm Genome* 1994;5(3):149-52.
92. Cowley BD Jr, Smardo FL Jr, Grantham JJ, Calvet JP. Elevated c-myc protooncogene expression in autosomal recessive polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84(23):8394-8.
93. Gattone VH 2nd, Kuentler KA, Lindemann GW, Lu X, Cowley BD Jr, Rankin CA, et al. Renal expression of a transforming growth factor-alpha transgene accelerates the progression of inherited, slowly progressive polycystic kidney disease in the mouse. *J Lab Clin Med* 1996;127(2):214-22.
94. Harding MA, Gattone VH 2nd, Grantham JJ, Calvet JP. Localization of overexpressed c-myc mRNA in polycystic kidneys of the cpk mouse. *Kidney Int* 1992;41(2):317-25.
95. Husson H, Manavalan P, Akmaev VR, Russo RJ, Cook B, Richards B, et al. New insights into ADPKD molecular pathways using combination of SAGE and microarray technologies. *Genomics* 2004;84(3):497-510.
96. Ricker JL, Mata JE, Iversen PL, Gattone VH. c-myc antisense oligonucleotide treatment ameliorates murine ARPKD. *Kidney Int* 2002;61(1 Suppl):S125-31.
97. Gattone VH 2nd, Ricker JR. Interventions in polycystic kidney disease using antisense oligonucleotide. *FASEB J* 2002;16:A1097.