



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

TEK TARAFLI FONKSİYON GÖREN BÖBREĞİ OLAN ÇOCUKLARDA BÖBREK HASARLANMASININ ERKEN TESPİTİ

Dr. Özgül GÖRÜR

Uzmanlık Tezi

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aysun KARABAY BAYAZIT**

ADANA-2018



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

TEK TARAFLI FONKSİYON GÖREN BÖBREĞİ OLAN ÇOCUKLARDA BÖBREK HASARLANMASININ ERKEN TESPİTİ

Dr. Özgül GÖRÜR

Uzmanlık Tezi

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aysun KARABAY BAYAZIT**

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu Tarafından
TTU-2016-6722 no'lu proje olarak desteklenmiştir.**

ADANA-2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezi çalışmalarım boyunca engin bilgi, tecrübesinden faydalandığım, kendisine ne zaman danışsam bana zaman ayırıp sabırla ve büyük ilgiyle elinden gelenin fazlasını sunan, her sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim ve mesleki hayatımda bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağım kıymetli hocam Prof. Dr. Aysun Karabay Bayazıt'a teşekkürü bir borç bilirim.

Bilgi ve deneyimlerini paylaşarak beni bugünlere getiren Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri sayın hocalarıma, yine çalışmamda konu, kaynak ve yöntem açısından bana sürekli yardımda bulunarak yol gösteren ve gelecekteki hayatında da başarılı olacağına inandığım kıymetli arkadaşım Çağrı Avcı Özçelik'e de sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum yol arkadaşlarım Pediatri araştırma görevlisi, hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, maddi manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, en büyük desteğim annem, babam ve kardeşlerime; bana sürekli yol gösteren canım ablam Ayşenur Özbek Demirci'ye, teşekkürlerin az kalacağı geçirdiğim zor günlerde hep yanımda olan en büyük şansım eşim Op. Dr. Mustafa Görür'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatıma anlam katan canlarım; kızım ALYA ve oğlum AHMET'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Böbreklerin Anatomisi ve Embriyolojisi	3
2.1.1. Böbrek Anatomisi	3
2.1.2. Böbreklerin Vaskülarizasyonu.....	4
2.1.3. Böbrek Sinir ve Lenfatik Sistemi.....	5
2.1.4. Böbrek Fizyolojisi.....	5
2.1.5. Böbrek Embriyolojisi ve Gelişimi	6
2.2. Üreter, Mesane ve Üretra	8
2.2.1. Alt Üriner Sistemin Anatomisi	8
2.2.2. Vaskülarizasyon ve İnnervasyon	9
2.2.3. Üreterlerin Embriyolojisi ve Gelişimi	9
2.3. Ürogenital Sistem Konjenital Anomalileri	10
2.3.1. Renal Displazi ve Multikistik Displastik Böbrek (MKDB).....	10
2.3.2. Renal Hipoplazi	11
2.3.3. Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı	12
2.3.4. Füzyon Anomalileri	12
2.3.5. Aksesuar Böbrek.....	12
2.3.6. Renal Agenezi.....	12
2.3.6.1. Tanımı ve Klinik Özellikleri.....	12
2.3.6.2. Embriyoloji ve Genetik.....	13
2.4. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	15
2.4.1. Glomerüler Filtrasyon Hızı	15
2.4.2. Üre	15
2.4.3. Kreatinin	16
2.4.4. Sistatin C.....	16
2.5. Glomerüler Hiperfiltrasyon ve Belirteçleri	17
2.5.1. Glomerüler Hiperfiltrasyon.....	17
2.5.2. İnterlokin - 18	17
2.5.3. Mikroalbuminüri	18
2.5.4. NGAL	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM	20
3.1. Kliniğimizde İzlemede Olan Doğuştan Tek Taraflı Fonksiyon Gören Böbreği Olan Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi.....	20
3.2. Hasta ve Sağlam Kontrol Gruplarının Seçimi	20
3.3. Yöntem.....	20
3.4. İstatistiksel Analiz.....	21
4. BULGULAR.....	23

4.1. Unilateral Renal Agenezili Grubunun Özellikleri	23
4.2. Renal Agenezili ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Klinik Özellikleri	26
4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	27
4.4. Hasta ve Kontrol Gruplarında Yaş Dağılımına Göre Biyobelirteçlerin Değerlendirilmesi.....	31
4.5. Hasta ve Kontrol Gruplarının Klinik Kan Basıncı Sonuçlarının Değerlendirmesi.....	33
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR.....	43
7. KAYNAKÇA.....	47
8. EKLER.....	56
8.1. Ek 1. Etik Kurul Onayı	56
8.2. Ek 2. Aydınlatılmış Onam Formu.....	57
9. ÖZGEÇMİŞ	58

TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Yaş ve cinsiyete bağı GFH değerleri	15
Tablo 2. Hasta grubunun cinsiyete göre dağılımı	23
Tablo 3. Tek taraflı renal agenezi tanı hastaların cinsiyet, agenezi tarafı, akraba evliliği ve ailede böbrek hastalığı özellikleri dağılımı	24
Tablo 4. Hastaların ek hastalık veya konjenital anomali varlığı	25
Tablo 5. Hastaların böbrek USG sonuçları	25
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubuna göre cinsiyete ilişkin ki kare sonuçları	26
Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özelliklerine göre dağılımı	27
Tablo 8. Gruplarına göre biyokimyasal parametrelerin dağılımı	29
Tablo 9. Yaş ve çalışma gruplarına göre idrar mikroalbumin/kreatinin atılımı	32
Tablo 10. Yaş ve çalışma gruplarına göre idrar NGAL/kreatinin analizi	32
Tablo 11. Yaş ve çalışma gruplarına göre IL-18 /kreatinin analizi	33
Tablo 12. Hasta ve kontrol grupları kan basıncı ölçümlerine göre ki kare analiz sonuçları	33

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Üriner sistemin anatomik görünümü	4
Şekil 2. Böbrek embriyoloji.....	7
Şekil 3. Embriyolojik gelişim sonrası böbreğin son hali.....	7
Şekil 4. Üreter ve daralan kısımları	8
Şekil 5. Hastaların cinsiyet dağılım grafiği	23
Şekil 6. Hastaların renal agenezi taraf dağılım grafiği	24
Şekil 7. Hastaların ek konjenital anomali dağılım grafiği	25
Şekil 8. Hastaların böbrek boyutu persentil değerlerine göre hasta sayıları ve yüzdeleri	26
Şekil 9. Hasta ve kontrol gruplarının idrar mikroalbumin/idrara kreatinin değerlerinin dağılımı	28
Şekil 10. Hasta ve kontrol gruplarının idrar IL-18/idrara kreatinin değerlerinin dağılımı	30
Şekil 11. Hasta ve kontrol gruplarının idrar NGAL/idrara kreatinin değerlerinin dağılımı.....	31

KISALTMALAR LİSTESİ

a	: Arteria
ABH	: Akut Böbrek Hasarı
ASD	: Atriyal Septal Defekt
BUN	: Kan Üre Azotu
cm	: Santimetre
cr	: Kreatinin
ÇÜTF	: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
dl	: Desilitre
DMSA	: Statik Böbrek Sintigrafisi
FeNa	: Fraksiyonel Sodyum Ekskresyonu
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
İL-18	: İnterlokın 18
K	: Potasyum
KIMONO	: Kidney of Monofunctional Origin
mg	: miligram
MKDB	: Multikistik Displastik Böbrek
ml	: Mililitre
Na	: Sodyum
NaCl	: Sodyum Klorür
ng	: Nanogram
NGAL	: Nötrofil Jelatinaz İlgili Lipokalin
URA	: Unilateral Renal Agenezi
USG	: Ultrasonografi
USKA	: Ürogenital Sistem Konjenital Anomalileri
v	: Vena
VCUG	: Voiding Sistouretrografi

ÖZET

Tek Taraflı Fonksiyon Gören Böbreği Olan Çocuklarda Böbrek Hasarlanmasının Erken Tespiti

Amaç: Tek taraflı renal gelişimin embriyolojik olarak olmaması nedeniyle doğuştan fonksiyon gören tek böbrekli olma durumuna konjenital unilateral renal agenezi denir. Doğuştan unilateral renal agenezi olan hastalar, uzun süreli takiplerinde proteinüri, hipertansiyon ve yıllar içinde böbrek yetmezliği gelişimi açısından risk altındadırlar. Bu çalışmada tek taraflı fonksiyon gören böbreği olan çocuklarda yeni belirteçler kullanılarak böbrek hasarlanması başlamadan erken dönemde tespit etmek amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çukurova Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı'nda 01 Ocak 2016 - 31 Aralık 2017 yılları arasında yaşları 5'ten büyük olup unilateral renal agenezi tanısıyla takip edilen ve ek diğer üriner sistem anomalisi olmayan 44 hasta ile aynı yaş ve cinsiyette 43 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Bu hastaların sağlam böbreğinde DMSA, USG ve VCUG ile bir patoloji olmadığı gösterilmişti.

Hasta ve kontrol grupları yaşa göre 3 gruba ayrıldı. Hasta gruplarından 1. Grupta 5-9 yaş arası 14 (% 32), ikinci grupta 10-14 yaş arası 17 (% 39), üçüncü grupta 15-19 yaş arası 13 hasta çocuk (% 29) var iken; sağlıklı kontrol grubunda 1. Grupta 5-9 yaş arası 12 çocuk (% 28), ikinci grupta 10-14 yaş arası 14 çocuk (% 33), üçüncü grupta 15-19 yaş arası 17 çocuk (% 39) mevcuttu. Hasta ve kontrol gruplarında böbrek fonksiyon testlerine ek olarak, idrarda miroalbumin/kreatinin nefelometrik, idrarda NGAL/kreatinin ve idrarda Interlökin 18/kreatinin değerleri ELİSA yöntemiyle ölçüldü. Hastaların renal ultrasondaki böbrek boyutları yaşa göre persentil çizelgesine göre değerlendirildi.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları arasında böbrek fonksiyon testleri, böbrek boyutları, ortalama kan basınçları ve idrar mikroalbumin/kreatinin atılımı açısından fark bulunmadı. İdrar NGAL/kreatinin oranı hasta grubunda ortalaması $2,46 \pm 2,24$ ng/mg, kontrol grubunda $1,93 \pm 1,44$ ng/mg saptandı, tüm gruplar arasında idrar NGAL/cr açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,427$). Hasta grubunda idrar IL-18/idrar kreatinin oranları 5-9 yaş arası ortanca değeri 0,30 pg/mg, 10-14 yaş arası ortanca değeri 0,84 pg/mg, 15-19 yaş arası ortanca değeri 21,13 pg/mg tespit edildi. Kontrol gruplarında ortanca değerleri grup 1, 5-9 yaş arası 0,33 pg/mg; grup 2, 10-14 yaş arası 0,20 pg/mg; grup 3, 15-19 yaş arası 0,18 pg/mg tespit edildi. İdrar IL-18/cr oranı hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi, hasta grubunda ortalaması $17,70 \pm 32,79$, kontrol grubunda $2,79 \pm 5,32$ p değerleri sırası ile $p=0,014$ ve $p=0,002$).

Sonuç: Böbrek hasarının erken belirteçlerinden biri olan idrar IL-18/ idrar kreatinin oranlarının hasta yaş artışıyla birlikte ortanca değerlerindeki artışın gösterilmesi, bu çocuklarda ikinci dekattan başlayarak glomerüler hasarın başlayabileceğinin erken göstergesi olarak kabul edilebilir. Konjenital unilateral renal

agenezi ile doğan çocukların hayatlarının ilerleyen dönemlerinde glomerüler hiperfiltrasyona bağlı kalıcı böbrek hasarı riskleri olduğu akılda tutulmalı ve hasarın erken tanı ve tedavisi ile kalıcı böbrek hasarına gidiş hızı yavaşlatılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Tek taraflı renal agenezi, idrarda NGAL/Cr, idrarda IL-18/Cr, glomerüler hiperfiltrasyon



ABSTRACT

Early Determination Of Renal Injury In Children With Solitary Functioning Kidney

Aim: Unilateral renal agenesis; is a situation where the unilateral renal embryologic development is not formed and there is a solitary functional ectopic kidney on the contralateral side. Patients with congenital unilateral renal agenesis are at risk for developing proteinuria, hypertension and renal failure in their long-term follow-up. In this study we aimed to determine the renal injury before proceeded at early phase by using the new markers in children with solitary functioning kidney

Materials and Methods: Forty-four patients, with an age of ≥ 5 years, who were regularly followed up for unilateral renal agenesis in Çukurova University Balcalı Hospital Pediatric Nephrology Clinic between 1 January 2016 and 31 December 2017 dates and 43 healthy controls of similar age and sex without any disease were included in the study. It has been shown that there is no pathology with DMSA, USG and VCUG in the intact kidney of these patients.

Patients and control groups were divided into 3 groups according to their age. Fourteen patients (32%) aged between 5-9 years in the first group, 17 patients (39%) aged between 10-14 years in the second group and 13 patients (29%) aged between 15-19 in the third group were included in patient group. In the healthy control group, there were 12 healthy children aged 5 to 9 years (28%) in the first group, 14 healthy children (33%) aged 10-14 years in the second group and 17 healthy children (39%) aged 15-19 years in the third group. Renal function tests were evaluated in patients and control groups. Microalbumin/creatinine nephelometric, NGAL/creatinine and interleukin 18/creatinine levels in urine were measured by ELISA method. Renal ultrasound kidney size was assessed according to the age-specific percentile chart.

Results: There were no difference between patient and control groups in terms of renal function tests, renal size, mean blood pressures and urinary microalbumin/creatinine excretion. In patient group the median value of the NGAL/creatinine levels was 2,46-2.24 ng/mg and in the control group the median value of the NGAL/creatinine levels at the ages of 5-9 were 1,93-1,44 ng/mg. There was no statistical difference between patient and control groups in terms of urinal NGAL/cr findings ($p=0,427$). In patient group urinal IL-18/urinal creatinine median value was 0.30pg/mg at ages 5-9, 0,84 pg/mg at ages 10-14 and 21.13pg/mg at ages of 15-19. In the control group these median values were as follows; 0,33 pg/mg in group 1 at ages 5-9, 0,20 pg/mg in group 2 at ages 10-14 and 0,18 pg/mg in group 3 at ages 15-19. Urine IL-18/Cr ratio was statistically significantly different between patient and control groups with the median value of 17.70 in patient group and 2,79 in control group (p values were $p = 0.014$ and $p = 0.002$, respectively).

Conclusion: The increase in urinary IL-18/urinary creatinine ratios, which is one of the early markers of renal damage, with the patient's age increase, can be regarded as

an early indication that glomerular injury may begin in the second decatum in these children. Children born with congenital unilateral renal agenesis should be reminded that there is a risk of permanent renal damage due to glomerular hyperfiltration in the later stages of their life and the rate of permanent renal damage should be reduced with early diagnosis and treatment of the damage.

Keywords: Unilateral renal agenesis, NGAL/Cr in urine, IL-18/Cr in urine, glomerular hyperfiltration



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tek taraflı ya da bilateral olarak böbreğin olmaması haline renal agenezi denir. Tek taraflı renal agenezi; tek taraflı renal gelişimin embriyolojik olarak olmaması ve karşı tarafta soliter fonksiyonu olup ektopik olmayan böbrek olması durumudur.¹ Tek fonksiyon gören bir böbrek ile yaşamak pekçok doktor tarafından iki böbreğe sahip olanları gibi kabul edilir. Bu kanı genellikle böbrek vericilerinin harika prognozlarına bakılarak yapılmaktadır.² Aslında tek böbrek, iki böbreğin görevinin tümünü üstlenmektedir. Bu kompanzatuvar mekanizma nefronların hiperfiltrasyonu ile gerçekleşmektedir.³

Normal böbrekte glomerüler filtrasyon hızı doğumdan sonra, vücudun atık maddelerden temizlenmesi ve sıvı dengesinin devamı için hızla artar.⁴ Konjenital tek böbreği olanlarda karşı böbrek tamamıyla normalse glomerüler filtrasyon hızı (GFH) hızı 100 ml/dk/1,73 m²'ye ulaşırken, hayatının herhangi bir döneminde sonradan tek böbrek kaybına uğrayanlarda GFH hızı yaklaşık 75 ml/dk/1,73 m² civarında kalır.⁵ Konjenital tek böbreği olanlarda GFH bu şekilde % 100 artış gösterirken, nefrektomi sonrası yetişkinlerde % 50 artış görülmesi kompensatuvar hiperfiltrasyon ile açıklanabilir.⁶ Erişkinlerde nefrektomi sonrası tek nefron GFH'si ortalama % 47 artarken, hayatın erken infant döneminde nefrektomi yapılan sıçanlarda tek nefron GFH'sinin % 115 arttığı gösterilmiştir.⁷ Glomerüler hiperfiltrasyon arasındaki bu farklılığın hangi mekanizma ile oluştuğu bilinmemektedir.

Konjenital tek taraflı renal agenezi olan çocuklarda oluşan glomerüler hiperfiltrasyon zamanla mikroalbuminürinin gelişmesine ve uzun vadede makroproteinüri, hipertansiyon, kreatininde yükselme ile GFH'de bozulmaya neden olabilir.^{8,9} Bu hastalar da yıllar içinde GFH'deki bozulma özellikle 2. ve 3. dekattan sonra görülmeye başlayabilir.⁹ Konjenital renal agenezi olan çocuklarda yakın takip, böbrek boyutunun ultrasonografik değerlendirilmesi ve mikroalbuminüri tespiti ile glomerüler hiperfiltrasyona bağlı bozulmanın erken bulguları saptanabilir.^{10,11} Çalışmamızda bu çocuklarda mikroalbuminüri ve serum kreatinine ek olarak, daha hassas belirteçlerin kullanılması ile hasarlanmanın çok daha erken bulgularına rastalanabilir mi hipotezi kurulmuştur. Bu hipoteze dayanarak literatürde akut böbrek hasarının erken belirteçleri olarak kabul edilen idrarda NGAL ve IL-18 değerlerini

farklı yaş gruplarındaki çocuklarda ölçtük ve yaşa göre değişimi tespit etmeyi amaçladık.⁶ Bu çalışma ile konjenital tek taraflı renal agenezi olan çocuklarda farklı yaş gruplarında, glomerüler hipertrofi, glomerüler hiperfiltrasyon, GFH, idrarda mikroalbuminüri ve hasarlanmanın erken belirteçlerinin düzeylerinin değerlendirilmesi planlanmış ve sonuçlara göre bu çocuklara uzun vadede koruyucu önlemlerin ve tedavilerin uygulanması planlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbreklerin Anatomisi ve Embriyolojisi

2.1.1. Böbrek Anatomisi

Böbrekler karın arka duvarında, vertebral kolonun her iki yanında, retroperitoneal olarak yerleşmiş solid yapıda organlardır. Yüzeyleri tümüyle ince veya kalın adipoz doku tabakasıyla kaplıdır. Üst uçları 12. torakal vertebra, alt uçları 2. lomber vertebraya kadar uzanır. Genellikle sağ böbrek karaciğerden dolayı sola göre 1-2 cm daha aşağı yerleşimlidir. Solunum ve pozisyonla yaklaşık 1-4 cm yer değiştirebilmektedir.¹²

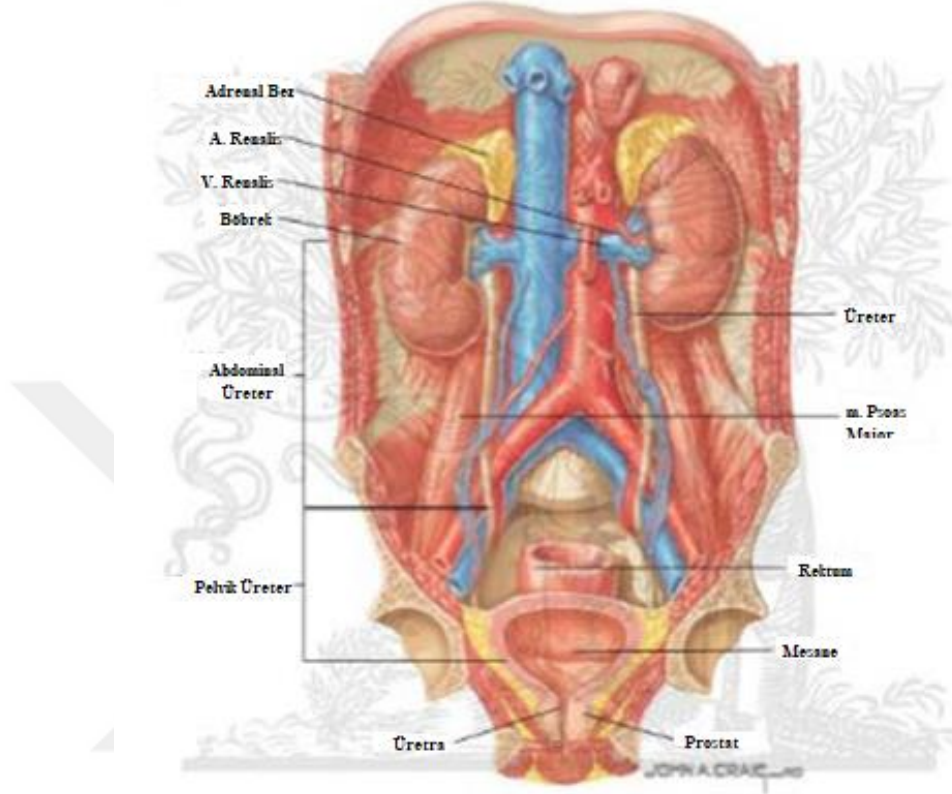
Böbrekler ince ve sağlam bir bağ dokusu tabakasıyla sarılmıştır. Kapsula fibroza adı verilen bu doku hilus düzeyinde böbreğe giren oluşumların üzerini sarar. Böbreğin arka tarafında yağ dokusundan zengin kalın bir tabaka olan kapsula adipoza bulunur. Ön kısmı peritonla kaplıdır ve yağ dokusu bulunmaz. Böbreği tamamen saran ince fascia gerato fasiasıdır (fasia renalis) ve bu fascia böbrek orjinli patolojik durumları sınırlayan bir bariyer görevi görür.¹³

Sağ böbrek sola göre karaciğer komşuluğundan dolayı bir miktar aşağıdadır. Önde karaciğer, hilus yakınlarında duodenum, vena kava inferior ve kolon hepatik fleksura ile komşudur. Sol böbrek dalak, hilus yakınlarında pankreas kuyruğu, mide, jejunum ve kolonla komşudur. Her iki böbrek de sürrenal bezler, diyafram, kuadratus lumborum kası ve psoas kası ile yakın komşuluktadır.¹⁴

Böbrek parankimi korteks ve medulladan oluşur. Medulla, sinüse piramit şekilli (piramis) çıkıntılar verir. Bunların uç kısımlarına da papilla denir. Piramis ve buna uyan renal korteks bir renal lobu oluşturur. Her bir papilla, minör kaliks adı verilen ve 7-14 arası değişen boşluklara açılır. Minör kaliksler birleşerek 2-3 majör kalikse onlar da renal pelvise açılıp üreter olarak devam ederler. Renal hilusta böbreğin arter, ven, sinirleri ve üreter bulunur. Bu yapıları yağ dokusu çevreler. Oluşan idrar böbreklerden üreter yoluyla mesaneye boşalır.¹⁵

Böbrekte idrarın yapıldığı morfolojik üniteye nefron adı verilir. Her böbrek yaklaşık bir milyon nefrondan oluşur ve 40 yaşından sonra işlev gören nefron sayısı her on yıl için % 10 azalır. Nefron iki kısımdan oluşur; birinci kısım renal korpüskül ve

ikinci kısım renal tübülüdür. Renal korpüskül glomerül ve bowman kapsülünden, renal tübülüs proksimal tübül, henle kulpu, distal tübülüs ve toplayıcı kanallardan oluşur.¹⁶



Şekil 1. Üriner sistemin anatomik görünümü¹⁷

2.1.2. Böbreklerin Vaskülarizasyonu

Renal arterler L2 vertebra hizasında aortun lateralinden çıkarlar. Sağ renal arter, renal ven ve vena cavanın arkasında uzanır. Sol renal arter renal venin arkasında uzanır. Hilus yakınlarında 5 segmental artere ayrılırlar. İlk ve en geniş dalı olan posterior segmental arter çoğunlukla hilusa girmeden ayrılır ve böbrek posteriorunun büyük bir kısmını besler. Segmental arterler arasında kollateraller yoktur. Tıkanması durumunda beslediği alanda enfarkt gelişir. Renal sinüste dallanarak her piramit için önce lobar arter dallarını verirler. Daha sonra sırasıyla interlobar arterler, arkuat arterler ve interlobüler arter dallarını verip afferent arteriollerini oluştururlar.^{18,19} Afferent arterioller, glomerüler kapiller yumağı oluştururlar. Glomerüler kapillerlerin distal ucu, böbrek tübüllerinin etrafını saran ikinci bir kapiller ağ oluşturur ve buna peritübüler kapiller ağı denir. Bu ağ arteriyollere paralel seyreden venöz sistemin damarlarına boşalarak

sırasıyla interlobüler ven, arkuat ven, interlobar ven ve son olarak renal vene dökülürler. Her iki renal ven direk vena cavaya açılır.^{20,21}

2.1.3. Böbrek Sinir ve Lenfatik Sistemi

Böbreklerin sempatik sinirleri trunkus sempatikusun lumbal parçasından ve nervus splanicus minörden gelir. Preganglionik sinirler çöliak ve aortikorenal gangionlara dahil olurlar. Postganglionik lifler otonomik pleksustan renal arteri çevreleyerek böbreğe gelirler. Parasempatik lifler nervus vagustan gelir.²² Sinirlerin böbrek fonksiyonları üzerine etkisi olmadığı transplante böbreklerin fonksiyon görmesiyle gösterilmiştir.²³

2.1.4. Böbrek Fizyolojisi

Böbreklerin başlıca görevleri, metabolik artıkların atılması ve vücut için gerekli olanların korunması, sıvı-elektrolit dengelerinin ve asit-baz dengelerinin sağlanması, kan basıncının düzenlenmesi ve endokrin fonksiyonlardır.²⁴ Plazma dengesinin sağlanmasında glomerüler filtrasyon ve idrar yapımının eksiksiz olması önemlidir. İdrarın yapıldığı morfolojik üniteye nefron adı verilir ve 40 yaşından sonra sayısı azalmakla beraber her böbrek yaklaşık 1 milyon nefrondan oluşur. Nefronların temel işlevi kan plazmasını böbrekten geçerken istenmeyen maddelerden temizlemektir. Nefronlar glomerül ve tübüler sistem olmak üzere 2 ana bölümden oluşur. Glomerül kapiller ağ yüksek hidrostatik basınca sahiptir. Süzülen sıvı bowman kapsülüne ve oradan da tübüler sisteme geçer.²⁵

Tübüler sistem; proksimal tübül, henle kulpu, distal tübül ve toplayıcı kanallardan oluşur. Proksimal tübül hücreleri çok sayıda mitokondri içeren metabolik olarak aktif hücrelerdir. Hücrelerin bu özelliği enerji gerektiren aktif transport için önemlidir. Hücreleri birbirine bağlayan bağlantıların çok sıkı olmaması; suyun ve birçok küçük molekülün sızması için elverişli bir alan sağlar. Tübüler sistemdeki tüm reabsorbsiyon ve sekresyonun yaklaşık % 65'i proksimal tübülde gerçekleşir.²⁶

Henle kulpu, U şeklinde, büyük kısmı medullada bulunan bir nefron segmentidir. İnen ve çıkan kol olmak üzere iki parçadan oluşur. Henle kulpuğun proksimal tübülden temel farkı göreceli olarak daha çok sodyum ve klorürün geri emiliminin olmasıdır. Henle kulpuğun inen ince kolunda su geri emilirken, sodyum klorür geri emilmez.

Henle kulpunun çıkan ince kolu suya geçirgen değil iken, üre ve NaCl'a yüksek oranda geçirgendir. Bu da medüllerinin hipertonik olmasını sağlar. Henle kulpunun çıkan kalın kolunda filtre edilen NaCl'ın yaklaşık % 25'i reabsorbe edilir.²⁶

Distal tübüller 2 kısımdan oluşur. İlk kısım henle kalın segmenti ile benzer özelliklerdedir ve idrarın seyreltilmesinde rol oynar. İkinci kısım ise aldosteron kontrolünde sodyum emiliminin yüksek olduğu bölümdür.²⁷

Toplayıcı tübüller idrar yoğunlaştırma ve asit-baz dengesinde önemli role sahiptir. Bunu aldosteron hormonunun etkisiyle büyük miktarda su emilimi ve hidrojen sekresyonu ile sağlar.^{28,29}

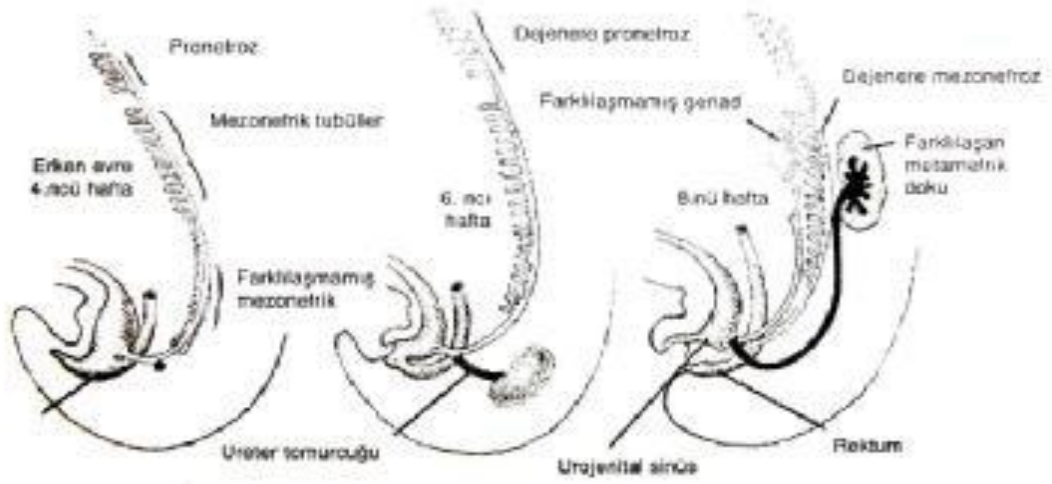
2.1.5. Böbrek Embriyolojisi ve Gelişimi

Üriner sistem intrauterin yaşam boyunca pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olmak üzere üç sistem tarafından temsil edilir. Embriyolojik gelişim döneminde oluşan ilk iki böbrek taslağı intrauterin dönemde kaybolur ve üçüncüsü kalıcı böbrek haline gelir. Bu böbrek taslağı embriyonun dorsal vücut duvarı boyunca yerleşen intermediyer mezoderm plağından gelişir. Üreteral tomurcuk ve metanefroz 5. haftada oluşur. Metanefrozun içerisindeki üreter tomurcuğu nefron farklılaşmasını ve metanefrik doku uyarımı ile tübüler sistem oluşumunu tetikler. Böbrek ve toplayıcı sistem anomalilerinin temelinde bu etkileşimde meydana gelen eksiklikler vardır. Üreter tomurcuğunun gelişimi ve normal böbrek dokusuna dönüşümü esnasında rol oynayan en önemli etkenler kollojen, fibronektin ve laminin gibi ekstrasellüler matriks bileşenleridir. Ayrıca insülin like growth faktör 1 ve 2 (IGF-1 ve IGF-2), nerve growth faktör (NGF), transforming growth faktör alfa (TGF-alfa), fibroblast growth faktör (FGF), hepatik growth faktör (HGF) gibi büyüme faktörleri; Wilms tümör geni-1, EYA 1, SIX 1, PAX 2 gibi translokasyon ürünleri rol oynar.³⁰

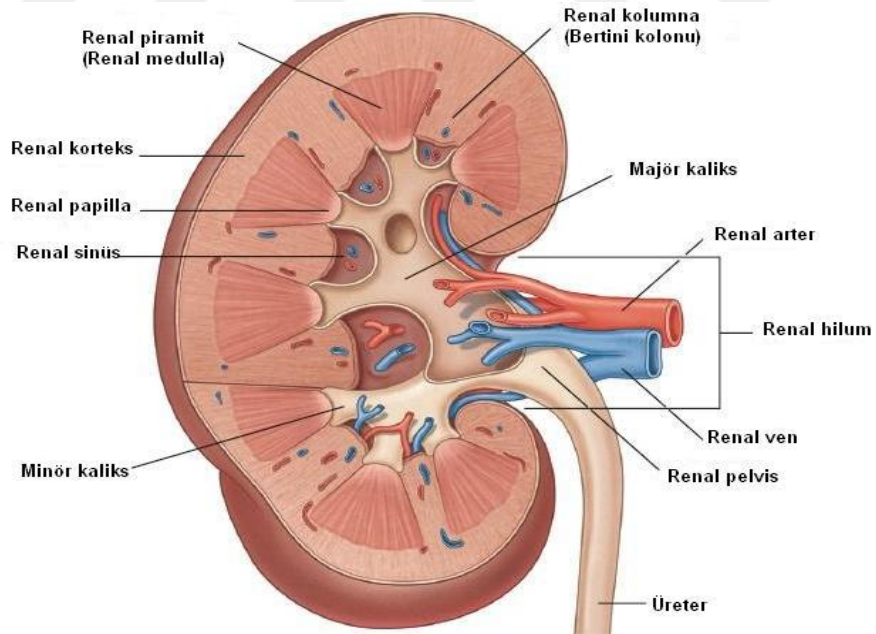
Kalıcı böbrekler 9-12. haftalar arasında oluşur. İlk olarak L4 seviyesinde olan böbrekler ilerleyen dönemlerde L1-T12 seviyesine yükselirler. Böbreğin mediale doğru 90° dönmesiyle pelvis son hali olan medial kısımda kalır. Böbreğin yukarı seviyelere yer değişikliği esnasında embriyolojik arterler kaybolmaz ise birden fazla renal arter oluştuğu gözlenir.³¹

İntrauterin ilk haftalarda üreter tomurcuğunun oluşumunu tetiklediği nefronların sayısı artar ve tübüler yapı normal böbrek halini alır. Böbrek lobüler bir görünüm

kazanır ancak doğumdan sonraki dönemde nefronların büyümesi ve sayısının artmamasıyla bu lobüler görünüm kaybolur (Şekil 2) ve böbrekler son yerleşimine ve görünümüne ulaşır (Şekil 3).³²



Şekil 2. Böbrek embriyolojisi³³



Şekil 3. Embriyolojik gelişim sonrası böbreğin son hali³⁴

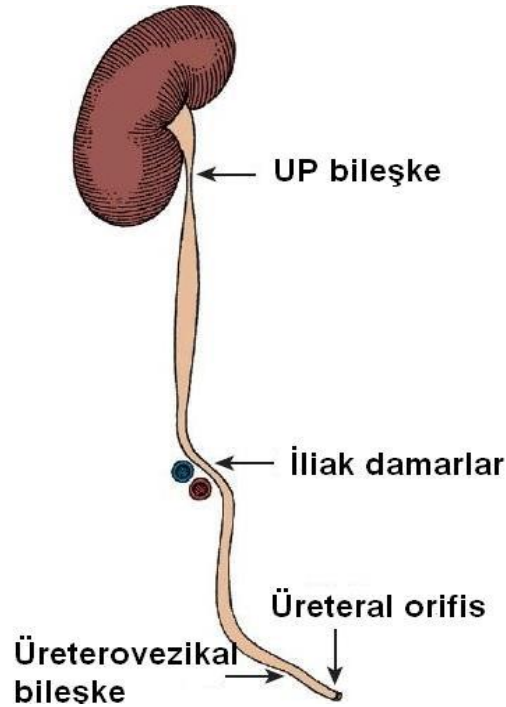
2.2. Üreter, Mesane ve Üretra

2.2.1. Alt Üriner Sistemin Anatomisi

Üreterler; pelvis renalisten başlayarak retroperitoneal bölgede bulunan, radyolojik olarak üst, orta ve alt segmentleri olan, yaklaşık 25-30 cm uzunluğunda, ortalama 3 mm çapında, idrarı böbreklerden mesaneye taşımakla görevli, tübüler ve musküler yapıda kanallardır. Üreteropelvik bileşkede, iliak damarları çaprazladığı yerde ve mesaneye giriş kısmında 3 adet fizyolojik darlık gösterir.³⁵

Mesane; idrarın depolandığı, yerleşimi boşken pelviste, doluyken bir miktar batın içine uzanan, hacmi ortalama 350-500 ml olan musküler yapıda bir organdır. Çocuklarda genelde karın içinde bulunur. Alt ve dış yüzleri periton ile örtülü değildir. Fundusun üst köşelerinden üreterler fizyolojik olarak intramural alanda bir darlık oluşturarak mesane içine girerler (Şekil 3). Alt köşesinde “ostium urethrae interum” ile üretra başlar. Mesane; erkeklerde posteriorda rektum ile komşudur. Kadınlarda uterus, serviks ve vajen üst bölümü ile komşudur.³⁶

Üretra ortalama erkeklerde 18-20 cm kadınlarda 4cm uzunluğundadır. Pars prostatica, membranacea ve spongiosadan oluşur. Ostium uretra eksternum en dar yeridir.³⁷



Şekil 4. Üreter ve daralan kısımları³⁴

2.2.2. Vaskülarizasyon ve İnnervasyon

Üreterlerin arteriyel kan akımı esas olarak a. renalis, a. testicularis (ovarica) ve abdominal aortadan gelir. Venöz drenaj; etrafında oluşmuş venöz ağ aracılığıyla testiküler ven (ovarian) ve internal iliak vene dökülür. Üreterlerde syncytial tip düz kas hücreleri bulunmaktadır ve bu özelliği sayesinde peristaltizmin innervasyon olmadan da olabileceği gösterilmiştir ancak otonom sinir sisteminin düzenleyici rol üstlendiği belirlenmiştir. Sempatik lifler T11-L2'den, parasempatik lifler vagus ve S2-S4 segmentlerinden gelir.^{38,39}

Mesanein arteriyel kan akımı a. vesicalis superior ve a. vesicalis inferior'dan gelir. A. iliaca internanın dallarıdır. Venöz drenaj v. iliaca internaya dökülür. Mesane fonksiyonları parasempatik ve sempatik sistemin korele çalışmasıyla düzenlenir. Nervi splanchnici pelvici ile S2-S4'ten gelen parasempatik lifler m. sphincter urethrayı gevşetir, m. detrusoru kasar ve mesane boşalmasını sağlar. T11-12 ve L1-2 spinal segmentlerden gelen sempatik lifler ters etki ile mesanein dolmasını sağlar.³⁷

2.2.3. Üreterlerin Embriyolojisi ve Gelişimi

Üreterler, intrauterin 6. haftada üreterler solid, obstrükte bir yapıya sahiptir. İlerleyen dönemde ortadan başlayarak kranial ve kaudal yönde rekanalizasyon olur. Üreterler intrauterin dönemde basit küboidal epitel tübülü olarak başlar ve 14. haftada transiyonel epitele dönüşür. İlk dönemlerde kıvrımlı görünümde olan üreterler, böbreğin yükselmesi ve boy uzamasına paralel olarak düz hale gelir.³²

Gelişimin 4. ve 7. haftaları arasında kloaka; primitif ürogenital sinüs ve anorektal kanal olarak ikiye bölünür. Primitif ürogenital sinüsün en büyük parçası olan üst kısmından mesane gelişir. 10. haftadan sonra mesane epiteli tek küboidal hücrelerden 17. haftaya doğru olgunlaşmış üroepitelyal karakter kazanmaya başlar. Son olarak trigondaki mezodermal epitelin endodermal epitle değişmesi sonucu mesane içi son halini almış olur.³²

Prostatik üretra epiteli dördüncü ayın başında hızlı proliferasyon dönemine girer. Çevreye penetre olan tomurcuklanmalar gösterir ve erkeklerde bu yapılardan prostat bezi oluşur. Kadınlarda paraüretral ve üretral bezler oluşur.^{32,40}

2.3. Ürogenital Sistem Konjenital Anomalileri

Ürogenital sistemin konjenital anomalileri (USKA) geniş bir gruptur. Böbreğin gelişimi gestasyonel 34. haftada tamamlanır. Embriyolojik gelişim esnasında anormal matürasyona bağlı konjenital anomaliler oluşur. Böbrek ve üriner sistem konjenital anomalileri 1000 doğumda 0,3-1,6 oranında görülür ve ürogenital sistem anomalileri en sık karşılaşılan konjenital organ malformasyonlarıdır. Gebeliklerin % 1-3'ünde ultrasonografik yapısal fetal anomaliler saptanmıştır ve bunların yaklaşık % 20'si genitoüriner sistem anomalileridir.^{41,42}

Üriner sistem konjenital anomalileri sıklıkla diğer sistem anomalileriyle beraber seyreder. Kardiyovasküler sistem anomalileri bunlara en sık eşlik eden malformasyonlardır.⁴³ Renal ve üriner sistem anomalilerinin eşlik ettiği birçok sendrom bilinmektedir.⁴⁴

Konjenital böbrek anomalileri; sayı anomalileri (agenezis, aksesuar böbrek), hacim ve yapı anomalileri (hipoplazi, displazi, polikistik böbrek), yükselme anomalileri (ektopiler), şekil ve füzyon anomalileri, rotasyon anomalileri ve vasküler anomalilerdir.⁴⁴

2.3.1. Renal Displazi ve Multikistik Displastik Böbrek (MKDB)

Gelişimi tam olmayan, nefronların ön planda olduğu, stroması artmış kistik yapılar içeren böbreğin konjenital anomalileri renal displazi olarak adlandırılır. Herbir böbrekte yaklaşık 0,3-1,1 milyon nefron bulunmaktadır. Etiyolojisinde çevresel ve genetik faktörler önem taşımaktadır. Prognoz doğumdan sonraki sağlam böbreğin fonksiyonuna göre değişiklik gösterebilir. Bazı durumlarda erken transplantasyon endikasyonu mevcuttur.^{45,46}

MKDB infantlarda en sık görülen konjenital üriner sistem anomalilerinden biridir. Fetal USG kullanımının artmasıyla insidansı belirginleşmiş olup tüm dünyada 3640-4300 canlı doğumda 1 insidans aralığına sahiptir. Normal böbrek gelişimi esnasında immatür ve düzensiz nefronların böbrek dokusunun yerini alması sebebiyle oluşur. Genellikle tek taraflıdır ve bilateral olması yaşamla bağdaşmaz. Sıklıkla sol böbreği tutar.⁴⁷

Amerikan Pediatri Akademisi displazi kavramına açıklık getirerek MKDB'nin 3 farklı formunu tanımlamıştır. Bunlar solid kistik displazi, multikistik displazik böbrek ve hidronefrotik formdur.⁴⁸

MKDB'in etiyolojisi net değildir ancak intrauterin enfeksiyonlar, üriner sistem obstrüksiyonları, genetik nedenlere ve teratojen ajanlara bağlı olduğu düşünülmektedir. Genellikle gebeliğin 8-10. haftalarından önce fetal üreterlerin obstrüksiyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir.⁴⁹ Eskiden klinik tanısı genellikle yaşamın ilk yılında batında ele gelen kitle ile konulurken, günümüzde rutin prenatal USG'nin yaygınlaşmasıyla erken tanı konulma sıklığı artmıştır.⁵⁰

Unilateral MKDB'ne eşlik eden ek anomaliler yok ise prognoz genellikle iyi seyreder. Ancak kontralateral böbrekte zaman içinde glomerüler hiperfiltrasyon ve mikroalbuminüri ile böbrek hasarlanmasını ilk bulguları görülebileceğinden bu hastaların yıllar içinde yakın takip edilmeleri gereklidir. Renal fonksiyon kaybını önlemek için mikroalbuminüri ve hipertansiyon varlığında tedaviye erken dönemde başlanmalıdır. Hastalığın doğal seyrinde 10. yıla kadar böbreğin involüsyon oranı % 74'tür.⁴⁴

MKDB tedavisinde eskiden nefrektomi önerilmekte iken günümüz yaklaşımında tümör gelişme oranının düşük olması ve yakın USG takibinin yapılabilmesi sebebiyle medikal yaklaşım tercih edilmektedir. Hipertansiyon takibi, böbrek fonksiyon testlerinin takibi, düzenli batın muayenesi ve USG takibi hastalığın prognozu esnasında tedavi yaklaşımını belirlemede önemlidir.^{51,52}

2.3.2. Renal Hipoplazi

Böbreğin doğuştan normalden daha küçük boyutlarda olması durumudur. Daha az sayıda kaliks ve nefron mevcuttur. 400 canlı doğumda 1 görülür. Genelde tek taraflıdır ve erkeklerde daha sıktır. Geniş ya da segmenter olabilir. Segmental renal hipoplazi Ask-Upmark böbreği olarak da bilinir ve genç erişkinlerde sekonder hipertansiyonun önemli sebeplerinden biridir. Görüntüleme yöntemleri küçük fonksiyone olmayan böbrek veya üst yada alt polde fokal hipoplazi gösterir. Kesin tanı karakteristik histolojik bulgularla konur.^{53,54}

2.3.3. Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı

Prenatal dönemde USG ile tanı konabilen 6. kromozomdaki gen mutasyonuna bağlı infantil polikistik böbrek hastalığıdır. Böbreklerde nefron sayısı normaldir ve başlarda fibrozis ve tübüler atrofi olmayabilir. İlerleyen dönemde böbrekler küçülmeye başlar. Beraberinde karaciğerde kistler ve fibrozis vardır ancak böbrek tutulumu karaciğer tutulumuna göre daha ön plandadır.⁵⁵

2.3.4. Füzyon Anomalileri

Embriyolojik dönemde böbreklerin anormal yerleşimleri ve ayrılma sorunları nedeniyle oluşan anomalilerdir. En sık rastlanan füzyon anomalisi 1/400 oranıyla at nalı böbrektir. Alt kutupların birbirlerine yapışık kalmasıyla gelişir. Rotasyon tamamlanamadığı için pelvis renalis anteriorda kalır. Genellikle asemptomatiktir ancak belli dönemlerde hidronefroz, infeksiyonlar, hipertansiyon ve taş oluşumu meydana gelebilir. Turner sendromunda sıklığı artar.⁵⁶

Ektopik böbrek; gelişim esnasında yükselme eyleminin olmamasıyla karakterize arteria iliaca communis komşuluğunda anormal yerleşimli konjenital füzyon anomalisidir.⁵⁶

2.3.5. Aksesuar Böbrek

Literatürde ikiden fazla sayıda böbrek varlığı az rastlanan bir anomali olarak değerlendirilmiştir. Genellikle sol böbreğin kaudalinde görülür. Normal böbreğe göre daha az fonksiyoneldir ve boyut olarak küçüktür. Beraberinde üreter anomalileri görülebilir.⁵⁷

2.3.6. Renal Agenezi

2.3.6.1. Tanımı ve Klinik Özellikleri

Tek taraflı ya da bilateral olarak böbreğin olmaması haline renal agenezi denir. Tek taraflı renal agenezi; tek taraflı renal gelişimin embriyolojik olarak olmaması ve karşı tarafta soliter fonksiyonu olup ektopik olmayan böbrek olması durumudur. İnsidansı 1/500-1000 doğumdur. Erkek/kız oranı 2/1'dir.¹

Embriyolojik gelişim esnasında gestasyonun 5. haftasında başlayan böbreğin gelişim ve farklılaşması döneminde, wolffian kanal üreter tomurcuğunu oluşturur. Bu basamakta oluşabilecek sorunlarda tomurcuk gelişemez veya metanefroza farklılaşamaz ise renal agenezi oluşur. Bu siklusta defekt oluşmasına sebep olan gen mutasyonları, diğer sistem anomalilerine de eşlik edebilir. Bu vakalarda en sık iskelet anomalilerinin eşlik ettiği görülür.^{13,14,30,58}

Bilateral renal agenezi potter sendromu olarak adlandırılır. İntrauterin dönemde her iki böbreğin gelişmemesiyle tanı konur. Beraberinde oligohidramniyoz ve potter yüzü adı verilen fenotipik görünüm mevcuttur. 1/3000 insidansa sahip olup potter sendromlu hastalar genellikle yaşamın ilk haftasında akciğer hipoplazisi ve pnömotoraks gibi nedenlerle kaybedilir.^{59,60}

Unilateral renal agenezi olan hastalar da karşı böbrek normal fonksiyon gösterdiği sürece herhangi bir klinik bulgu görülmez. Bu hastaların uzun süreli takiplerinde proteinüri, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği görülebilir. Sağlam böbrekte zamanla adaptasyon mekanizması ile glomerüler hiperfiltrasyon gelişir ve bu böbrekler de kompanzatuvar olarak hipertrofi oluşur. Tek taraflı renal agenezi modeli oluşturulan sıçan deneylerinde uzun dönemde proteinüri, hipertansiyon, glomeruloskleroz ve böbrek yetmezliğinin geliştiği gösterilmiştir. Wasilewska ve ark.'nın tek taraflı renal agenezi olan çocuklarda yaptıkları çalışmada serum sistatin C'nin böbrek boyutlarındaki artışa korele olarak 12 yaş üstünde yükseldiğini saptamışlardır.⁶¹ Mei-zahav ve ark. yaptıkları çalışmada gün boyu ve gece ölçülen kan basınçlarının böbrek boyutlarıyla korele olarak, URA olan çocuklarda daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.⁸ Doğuştan renal agenezisi olmayıp, diğer böbrek hastalıklarına bağlı nefrektomi yapılan çocukların kan basıncı takiplerinin kontrol gruplarıyla benzer olması; URA olan çocukların sonradan nefrektomi yapılan çocuklara göre risklerinin daha yüksek olduğu ve bu hastaların yakın takip edilmesi gerektiği gösterilmiştir.²

2.3.6.2. Embriyoloji ve Genetik

Böbrek gelişiminde üreter tomurcuğundaki epitel hücreleri ve çevre mezenkimal hücrelerin birbiriyle etkileşimi önemlidir. Mezenkimden salınan glial hücre zincirinden köken alan nörotropik faktörün (GDNF)'nin mezenterik tübüldeki GDNF-ailesi reseptör $\alpha-1$ ve tirozin kinaz reseptörüne (RTK) bağlanmasıyla sinyal yolağı aktifleşerek epitel

hücre çoğalması başlar. Bu etkileşim gerçekleşmezse unilateral veya bilateral renal agenezi, hipoplastik ya da displastik böbrek gelişir.⁶² Sıçan deneylerinde bu durum gösterilmiş olsa da insanlarda bu proteinlere ait mutasyon gösterilememiştir. İnsanlarda GDNF ve RET proteinlerindeki hafif azalma veya proteinlerin tam yokluğunda fetal ölüm gerçekleşir. Gösterilebilen gen mutasyonları EYA1, SIX1, 4, 5 mutasyonlarıdır ve bunlar renal ageneziye neden olabilmektedirler.⁶²

Renal agenezi ile beraber aynı tarafta vaz deferens anomalileri ve uterin anomaliler görülebilmektedir. Dursun ve ark. çalışmasında URA'lı 87 vakanın % 44'ünde ürolojik anomaliler dışında kardiyak ve gastrointestinal malformasyonlar olduğunu göstermişlerdir.⁶³ Renal agenezi bazı durumlarda sendromların bir parçası olabilmektedir. Bunlardan bazıları;

- **DiGeorge Sendromu:** 22q11 delesyonu, konjenital kalp hastalığı, hipokalsemi, immün yetmezlik, nörokognitif bozukluklar.
- **Branchio-oto-renal sendrom:** EYA 1 dominant mutasyonu, sağırılık, brankial cleft.
- **Fankoni anemisi:** Çoklu gen mutasyonu, pansitopeni.
- **Kallmann sendromu:** Anosmin-1 x-linked resesif mutasyon, hipogonadotropik hipogonadizm ve anozmi.
- **Klinefelter sendromu:** 47 XXY, jinekomasti, azospermi ve hipergonadotropik hipogonadizm.
- **Rokitansky-Kuster-Hauser sendromu:** WNT4 dominant mutasyonu, üst vajen ve uterus yokluğudur.⁶⁴

Teratojenik bazı ajanlar da renal agenezise sebep olabilir. Kontrolsüz maternal diabetes mellitus ve renin-anjiyotensin inhibitörlerinin kullanımı renal agenezi gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.⁶⁵

Unilateral renal agenezili kişilerin çocuklarında da bu patolojinin görülme oranı % 7'dir. Bu hastaların 1. derece akrabalarında mutlaka ultrasonografik tarama gerekmektedir.⁶⁶

2.4. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

2.4.1. Glomerüler Filtrasyon Hızı

Böbreğin fonksiyonlarının değerlendirilmesi tıbbi değerlendirmenin önemli bir parçasıdır. Genel iyilik halinin değerlendirilmesi, kullanılan ilaçlarda doz ayarlanması, akut ve kronik böbrek yetmezliği tanı ve izleminde, böbrek hasarı veya fonksiyon kaybı olduğu durumlarda çeşitli böbrek fonksiyon testleri kullanılır.⁴

Her iki böbreğin tamamında, bütün nefronların birim zamanda oluşan glomerülerfiltrat miktarına glomerüler filtrasyon hızı (GFH) denir. Normal aralığı yaşla ve cinsiyetle değişmekle beraber birim ml/dk'dır (Tablo 1).⁶⁷

Tablo 1. Yaş ve cinsiyete bağlı GFH değerleri

YAŞ	ORTALAMA GFH ± SD (ml/dk/1.73 m ²)
29-34 gebelik haftası ve postnatal 1 hafta	15.3 ± 5.6
29-34 gebelik haftası ve postnatal 2-8 hafta	28.7 ± 13.8
29-34 gebelik haftası ve postnatal >8 hafta	51.4
Term erkek ve kızlar ve postnatal 1 hafta	41 ± 15
Term erkek ve kızlar ve postnatal 2-8 hafta	66 ± 25
Term erkek ve kızlar ve postnatal >8 hafta	96 ± 22
2-12 yaş erkekler ve kızlar	133 ± 27
13-21 yaş erkekler	140 ± 30
13-21 yaş kızlar	126 ± 22

GFH doğrudan ölçümü kolaylık sağlaması amacıyla belirli bir maddeden tamamen temizlenen plazma hacmini gösteren klirens hesabı yardımıyla yapılır. En sık kullanılan üre ve kreatinin klirensi ile GFH hesaplanmasıdır. Genelde kullanılan Schwartz formülüdür.⁶⁸

$$GFH = k \times [Boy (cm) / serum Cr (mg/dl)]$$

k* değeri 0.413'dür.

2.4.2. Üre

Proteinlerin yıkım ürünüdür. Karaciğerde katabolizma ürünü olarak ortaya çıkar ve böbrekten atılır. Böbreklerde filtre olan ürenin yaklaşık yarısı proksimal tübüllerde geri emilmektedir. Sağlıklı kişilerde kan üre azotu (BUN) böbreklerden ürenin atılmasıyla; artan değerlerinde de bağırsaklardaki bakteriler tarafından amonyağa parçalanmasıyla kanda normal seviyelerde tutulur. Yüksek proteinli diet alımından,

karaciğer hastalıklarından, malabsorbsiyondan etkilenerek kandaki miktarı artar, tersi durumlarda azalır. Birçok faktörden etkilenmesinden dolayı glomerüler fonksiyonu göstermede kreatinininden daha az güvenilirdir ancak kronik böbrek yetmezliği tayininde protein alımını göstermesi ve üremik semptomlar için kreatinine oranla daha güvenilir bir gösterge olmasından dolayı genellikle üre ve kreatinin konsantrasyonları birlikte değerlendirilir.⁶⁹

2.4.3. Kreatinin

Fosfokreatinin dehidratasyonu ve yapı farklılaşması sonrası oluşur. Kreatinin glomerüllerden serbestçe filtre edilir. Tübüler sekresyona uğraması en önemli dezavantajıdır. Ölçümü kolaydır ancak seviyesi erkek cinsiyet, protein ağırlıklı diet, bazı ilaçlar ve kas kitlesinden etkilendiği için duyarlılığı düşüktür. GFH hızı diürenal ritm gösterdiği için 24 saatlik idrar toplanarak ölçülen kreatinin klirensi renal fonksiyonları saptanmasında yaygın kullanılır.^{70,71}

2.4.4. Sistatin C

122 aminoasitli, 13 kDa ağırlığında nonglikolize polipeptidli bir sistein proteinaz inhibitörüdür. Düşük molekül ağırlığı ve pH'sının bazik olması sebebiyle glomerüllerden serbestçe süzülür ve proksimal tübüllerden megalin aracılığı ile tamamına yakını geri emilerek tübül epitel hücrelerinde katabolize edilir. Kreatinininden farklı olarak sekresyona uğramaz.⁷² Kas kitlesi, cinsiyet, beslenme farklılıkları veya diğer metabolik faktörlerden etkilenmez ancak az miktarda tiroid fonksiyonlarındaki değişikliklerden etkilenir.⁷³

Çocuklarda 2 yaşına kadar artış gösteren böbrek matürasyonuna bağlı olarak yaşamın ilk günlerinde yüksek konsantrasyonda olan sistatin C düzeyi sonraki aylarda düşmeye başlar. Kreatininin plasentayı geçebilmesi sebebiyle yenidoğanda glomerüler filtrasyon kapasitesinin değerlendirilmesinde sistatin C daha iyi sonuçlar vermektedir.⁷⁴

Schwartz formülüne dayalı GFH ve serum sistatin C değerlerine dayalı GFH ölçümlerinin pediatrik olgularda karşılaştırıldığı çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermiştir ancak genel anlamda sistatin C'nin Schwartz'a denk olduğu söylenebilir. Sistatin C kullanılarak GFH hesaplanmasında Larsson, Zappitelli ve Hoek denklemleri kullanılmaktadır ancak birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir.⁷⁵

2.5. Glomerüler Hiperfiltrasyon ve Belirteçleri

2.5.1. Glomerüler Hiperfiltrasyon

Böbrek hasarından sonra sağlam kalan nefronlarda ya da konjenital anomaliler gibi tek taraflı fonksiyon gören böbreklerdeki nefronlarda her nefronun, glomerüler filtrasyon hızını sağlayabilmek için glomeruler kan akımı ve basıncı arttırdığı duruma glomerüler hiperfiltrasyon denir.³ İlk bakışta faydalı gibi görünmekle beraber ilerleyen dönemlerde sağlam nefronlarda glomerüler hipertansiyon sebebiyle glomerüloskleroz ve sonucunda kronik böbrek hastalığı meydana gelir.⁷⁶

Glomerüler hiperfiltrasyon mekanizmaları gebelik, fokal segmental glomerüloskleroz, diabet ve otozomal dominant polikistik böbrek hastalıklarında tanımlanmıştır. Ortak mekanizma nefron başına düşen plazma akım artışı olarak gösterilmiştir.⁷⁷

Unilateral renal agenezi veya multi kistik displastik böbrek hastalığı olan soliter fonksiyone böbrekli çocuklarda henüz glomerüler hiperfiltrasyonun çocukluk döneminde olduğuna dair bulgu yoktur. Renal fonksiyonel rezervi ve glomerüler hiperfiltrasyonu göstermek için simetidin tedavisi gören çocuklara etsiz protein diyeti verilerek kreatinin klirensi hesaplanmış ve glomerüler hiperfiltrasyon gösterilmeye çalışılmıştır.⁷⁸ Konjenital soliter fonksiyone böbrekli çocuklarda serum sistatin C ve kreatininle beraber Hellerstain'in yöntemi kullanılarak böbrek fonksiyonları değerlendirilmiş ve normal sınırlarda olmayan sonuçlar alınmıştır.⁵ KIMONO çalışmasında konjenital veya akkiz olarak tek böbrekli 400 kadar hasta çocuk değerlendirilmiştir. Bu çalışmada URA'da renal hasarlanma, glomerüler hiperfiltrasyon hipotezine dayandırılmıştır.⁶ Araştırmacılar doğuştan tek taraflı soliter böbreği olan çocuklarda, sonradan herhangi bir nedenle tek böbreği kalan çocuklara göre renal hasarlanmanın çok daha yüksek oranda olduğunu göstermişlerdir. (% 48,3'e karşı % 24,6, $p < 0,05$).⁶

2.5.2. İnterlokın - 18

İnterlokın-18 interferon-gamma tetikleyici faktör olarak da bilinen interlokın-1 grubuna ait proinflamatuvar sitokindir. İL-18 inaktif prekürsör olarak salındıktan sonra kaspaz-1 ile aktifleşir. Hem doğuştan hem kazanılmış bağışıklık yanıtı üzerine etkili

olan İL-18; T hücre, doğal öldürücü hücre matürasyonunu ve sitotoksitesini artırır. Özellikle makrofaj aktivitesini düzenleyerek inflamasyonda çok önemli rol oynar.⁷⁵

Kaspaz-1 ve İL-18 kaskadının çalışmasını birçok hücre yüzey antijeni tetikler. Toll-like reseptörler, retinoik asit-induced gene-like reseptörler ve lektin bunlara örnek olarak verilebilir.⁷⁹

İmmün sistem akut böbrek hasarında önemli rol oynamaktadır. İL-18 iskemik doku hasarında artar ve nötrofil kemotaksisi sağlar. İL-18 ve kaspaz-1 proksimal tübüllerde oluşur. İL-18 ayrıca distal tübül ve toplayıcı tübülde de eksprese olabilmektedir.⁸⁰ Bu özelliğini araştırmak için yapılan hayvan deneylerinde Wu ve ark. İL-18 defisiti olan sıçanların iskemi/reperfüzyon hasarından kurtuldukları ve böbreklerinde akut renal hasarın gelişmediği gözlemlenmiştir.⁸¹ İL-18 birçok çalışmada akut renal hasar biyobelirteci olarak değerlendirilmiştir.⁸²

2.5.3. Mikroalbuminüri

Erişkinlerde günde 150 mg altında protein atılımı normal olarak kabul edilmektedir. Bunun yaklaşık 30 mg'ı albumin 120 mg'ı tübüler proteinlerdir. Bundan yola çıkarak idrarda düşük düzeyde albumin atılımı yani mikroalbuminüri 30-300 mg albumin atılması olarak kabul edilmiştir.⁸³ Proteinürinin erken saptanması diabetteki gibi daha sonra ortaya çıkabilecek nefropatinin erken tanısı, takibi ve önlenmesi açısından önemli bir bulgudur.⁸³

Glomerüler proteinüride filtrasyon bariyerlerindeki defektlere sekonder olarak glomerüler kapiller duvar geçirgenliğindeki artış olmakta ve albumin filtrata kolayca geçmektedir. Tübüler proteinüride ise proteinlerin normal reabsorbsiyonundaki sorun nedeniyle proteinlerin idrarla atılımı artmaktadır. Bu nedenle mikroalbuminüri diabetik nefropatinin erken teşhisinde kullanıldığı gibi renal hasar oluşturan ancak erken dönemde tespit edilmesi gereken bazı hastalıklarda da kullanılmaktadır.⁸⁴

2.5.4. NGAL

Nötrofil jelatinaza bağlı bir lipoproteindir ve ilk kez nötrofillerde tanımlanmıştır. 25-k Da ağırlığındadır. Başlıca fonksiyonu demir siderofor kompleksleri oluşturmaktır ve bakterisidal etkisini bu şekilde gösterir.⁸⁵ Plazmada ölçülen değeri ve idrarda ölçülen değeri olmak üzere 2 farklı formu vardır. NGAL farklı hücre tiplerinde düşük sabit

değerlerde salınır. En yüksek değerlerine iskemik veya toksik böbrek hasarında ulaştığı gösterilmiştir. İdrarda NGAL genitoüriner epitele spesifiktir ve akut renal hasar göstergesi olarak kullanılır.⁸⁶

İdrar NGAL düzeyleri böbrek hasarının şiddetine ve hasarın süresine göre yükseklik gösterir. Tipik olarak hasar düzeldiğinde düzeyleri azalmaktadır.^{87,88} Serum kreatinin değerleri ile karşılaştırıldığında % 50'den daha az olan hasarlarda ya da bazı hastalıkların erken dönemlerinde NGAL seviyelerinin artışının kan kreatinin artışından çok daha önce yükseldiği gözlenmiştir. Aynı zamanda böbrek hasarı olmadan oluşan ancak prerenal azotemi gibi fonksiyonel bozukluklarda, NGAL değerlerinin normal olduğu ve serum kreatinin değerlerinin etkilendiği gözlemlenmiştir. Bunların sonucunda NGAL böbrek hasarının değerlendirilmesinde kreatinin değerlerine göre daha sensitif olarak bulunmuştur.⁸⁹

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Kliniğimizde İzlemde Olan Doğuştan Tek Taraflı Fonksiyon Gören Böbreği Olan Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Bu çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı'nda doğuştan tek taraflı böbrek nedeniyle 2016-2107 yıllarında düzenli takipte olan hastalar arasından retrospektif tarama yapılarak çalışmamıza uygun halen takipte olan 44 hasta belirlendi. Bu 44 hastanın tanı alma yaşları, fonksiyon gören böbreğin tarafı, anne-baba akrabalık durumu, yapılan görüntülemelere göre ek ürolojik ve sistemik hastalıklarının olup olmadığı dosyalarından retrospektif olarak değerlendirildi. Bu veriler sonucunda kliniğimizde takipli olan unilateral renal agenezili olup 5 yaşından büyük olan, ek renal patolojisi veya sistemik hastalığı olmayan, DMSA'larında skar tespit edilmeyen ve böbrek fonksiyonları normal olan hastaların bilgileri dosyalardan tespit edildi. Çalışma TC Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan 1 Nisan 2016 tarihinde onay alınarak yapılmıştır.

3.2. Hasta ve Sağlam Kontrol Gruplarının Seçimi

Çalışmanın ikinci aşamasında hastaların ailesi telefonla aranarak davet edildi. Gelen ailelere yapılacak çalışma anlatıldı. 5-19 yaş arası olup tekrar renal USG yapılmasını, kan ve idrar vermeyi gönüllü kabul eden 44 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubuna çalışma grubu ile benzer yaş ve cinsiyette, bilinen herhangi bir sistemik ya da böbrek hastalığı olmayan, ilaç kullanımı olmayan, kan ve idrar tahlili yaptırmayı gönüllü kabul eden 43 sağlam çocuk seçildi. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların ailelerine çalışmayla ilgili bilgi verilerek imzalı aydınlatılmış onam formu alındı.

3.3. Yöntem

Hastalara ve kontrol grubuna rutin poliklinik muayenesi yapıldıktan sonra idrar analizi yapılarak idrar yolu enfeksiyonu bulgusu saptanmayan hasta ve kontrol grubundan 4 ml periferik venöz kan örnekleri bir adet biyokimya jelli tüp içine alındı. Biyokimya tüpü anlık çalışmaya alınarak ÇÜTF Balcalı Merkez Laboratuvarına; kan üre azotu (BUN), kreatinin (Cr), ürik asit, sodyum (Na), potasyum (K) çalışılmak üzere

gönderildi. Hasta ve kontrol grubundan iki ayrı tüpe 5'er ml idrar örnekleri alındı. Aynı gün bu idrar örneklerinden birisi idrarda mikroalbumin, kreatinin, idrar sodyumu çalışılması için ÇÜTF Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarına gönderildi. Diğer idrar örneği idrar NGAL, idrar IL 18 çalışılması için, -80 °C'de derin dondurucuda saklandı. Çalışma günü tüm örnekler dondurucudan çıkarılıp oda sıcaklığına gelene kadar beklendi. İdrar örneği NGAL, IL 18 çalışılması için ÇÜTF Balcalı Merkez Laboratuvarına gönderildi.

Kan biyokimyasında BUN, Cr, idrarda mikroalbumin ve kreatinin Beckman Coulter kullanılarak türbidometrik yöntemle, Na, K ISE-1800 (Roche) ve iyon selektif elektrod kullanılarak çalışıldı. İdrar IL-18 eBioscience Platinum ELISA kiti ile ELISA yöntemiyle çalışıldı ve pg/ml birimi ile ölçüldü. İdrar NGAL Cloud-Clone Corp ELISA kiti ile ELISA yöntemi ile çalışıldı ve sonuçlar ng/ml birimi ile elde edildi.

Her bir hastanın ve kontrol grubunun GFH değerleri Schwartz formülü ile hesaplandı.

$$GFH = k * x [Boy (cm) / serum Cr (mg/dl)]$$

* k değeri 0.413

Hastalara renal USG yapıldı. Renal USG'de olan böbreğin konumu, genel görüntüsü, ekojenitesi, boyutları değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde PASW/SPSS 18,0 paket programı kullanıldı. Öncelikle her grubun ilgili parametrelerinin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov Smirnov testi ile kontrol edildi. Serum kreatinin, idrar sodyumu, ürik asit değerlerinin normal dağılıma uygun olduğu görüldü. BUN, idrar kreatinin, mikroalbumin, idrar mikroalbumin/idrar kreatinin, idrar IL-18, idrar NGAL, idrar IL-18/idrar kreatinin, idrar NGAL/idrar kreatinin, idrar sodyumu/idrar kreatinin, FeNa, GFH normal dağılıma uygun olmadığı görüldü. Normal dağılıma uygun olan parametrelerin gruplar arası ortalama değerleri arasındaki farklar parametrik "t testi" kullanılarak, normal dağılıma uymayan parametrelerde gruplar arası farklar ise nonparametrik "Mann-Whitney U testi" ve "Kruskall Wallis" kullanılarak bulundu. Üç grup arasındaki ortalamalar arasındaki farkın hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için ileri analiz olarak "Mann-Whitney U testi" kullanıldı. Kategorik ölçümlerle elde

edilen gruplar arasında görölme sıklığı (frekans, oran) arasındaki farkların bulunmasında “ki kare” testi uygulandı. Görölme sıklıkları sayı ve yüzde ile ifade edilirken, normal dağılıma uyan parametrelerde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan parametrelerde ortanca ve minimum-maksimum değerler kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.



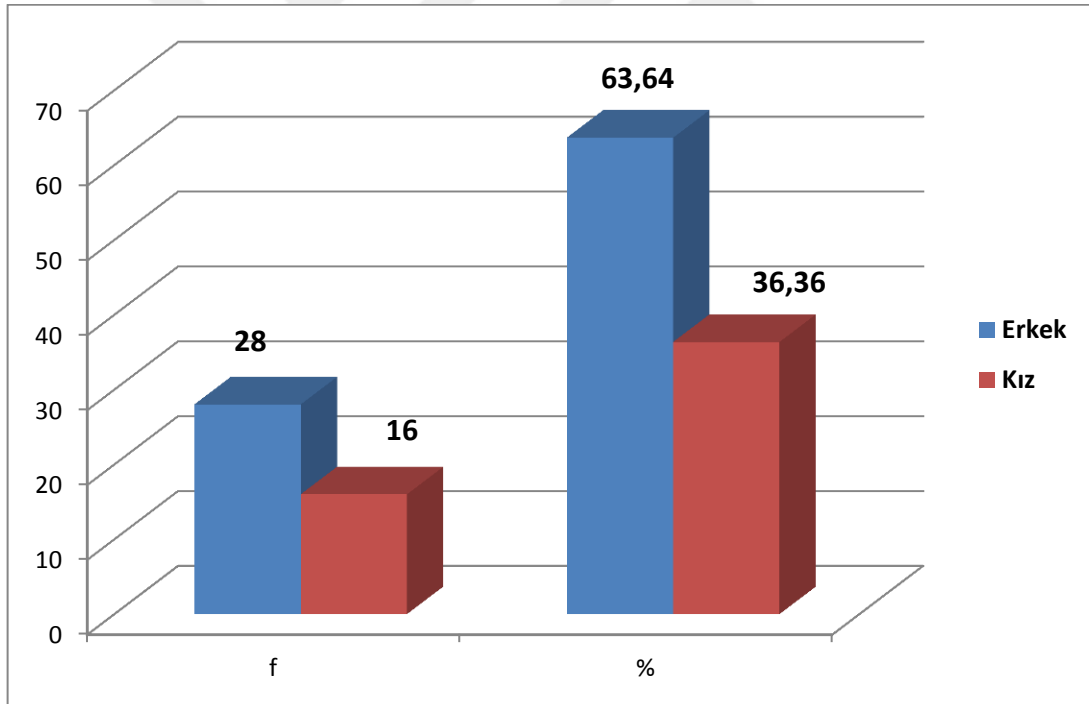
4. BULGULAR

4.1. Unilateral Renal Agenezili Grubunun Özellikleri

Çalışmanın ilk aşamasında ÇÜTF Çocuk Nefroloji Bilim Dalında unilateral renal agenezi tanısıyla düzenli izlemde olan 44 hastanın dosyaları incelenerek hastaların verileri değerlendirildi. Hasta grubunun 16'sı kız (% 36,36), 28'i (% 63,64) erkekti (Tablo 2, Şekil 5).

Tablo 2. Hasta grubunun cinsiyete göre dağılımı

	Hasta	
	n	%
Erkek	28	63,64
Kız	16	36,36
Toplam	44	100,0



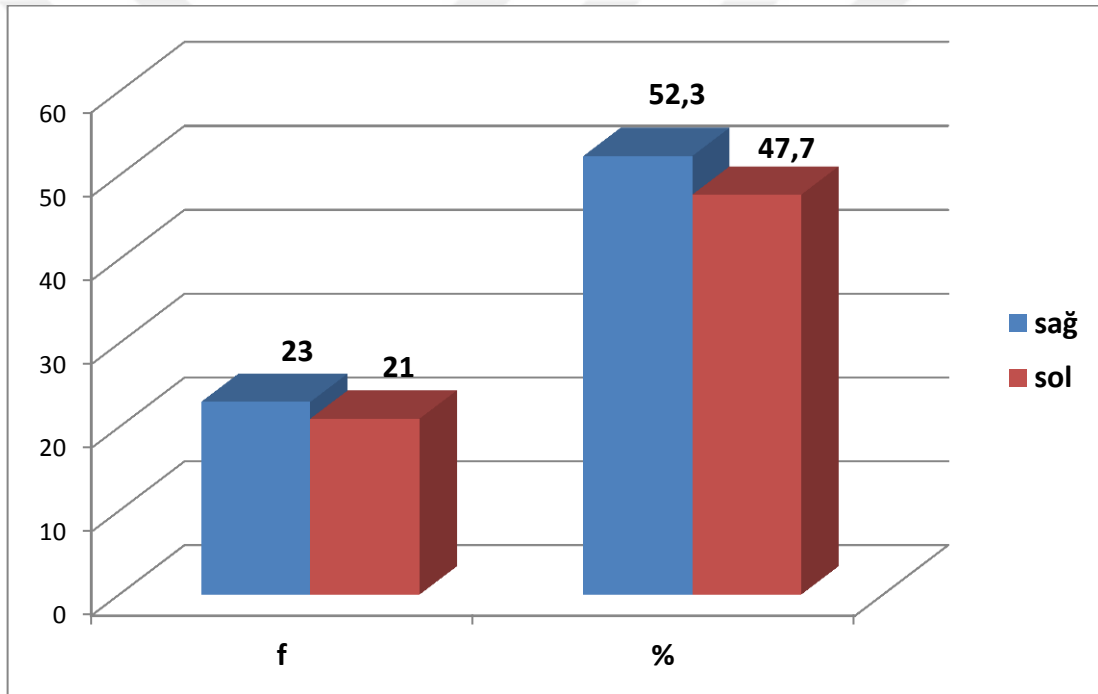
Şekil 5. Hastaların cinsiyet dağılım grafiği

Hastaların tanı yaş ortalaması $5,80 \pm 3,81$ yıldır. Hastaların cinsiyet, renal agenezi tarafı, anne baba akrabalığı, ailede böbrek hastalığı olup olmadığı Tablo 3'te görülmektedir.

Tablo 3. Tek taraflı renal agenezi tanılı hastaların cinsiyet, agenezi tarafı, akraba evliliği ve ailede böbrek hastalığı özellikleri dağılımı

Özellikler		n	%
Cinsiyet	Kız	28	63,64
	Erkek	16	36,36
Renal agenezi	Sağ	23	52,3
	Sol	21	47,7
Anne-baba akrabalığı	Var	9	20,5
	Yok	35	79,5
Ailede böbrek hastalığı	Var	3	6,8
	Yok	41	93,2

Renalagenezi tanılı 44 hastanın 23'ün de (% 52,3) sağ, 21'in de sol (% 47,7) böbrek yoktu (Şekil 6).

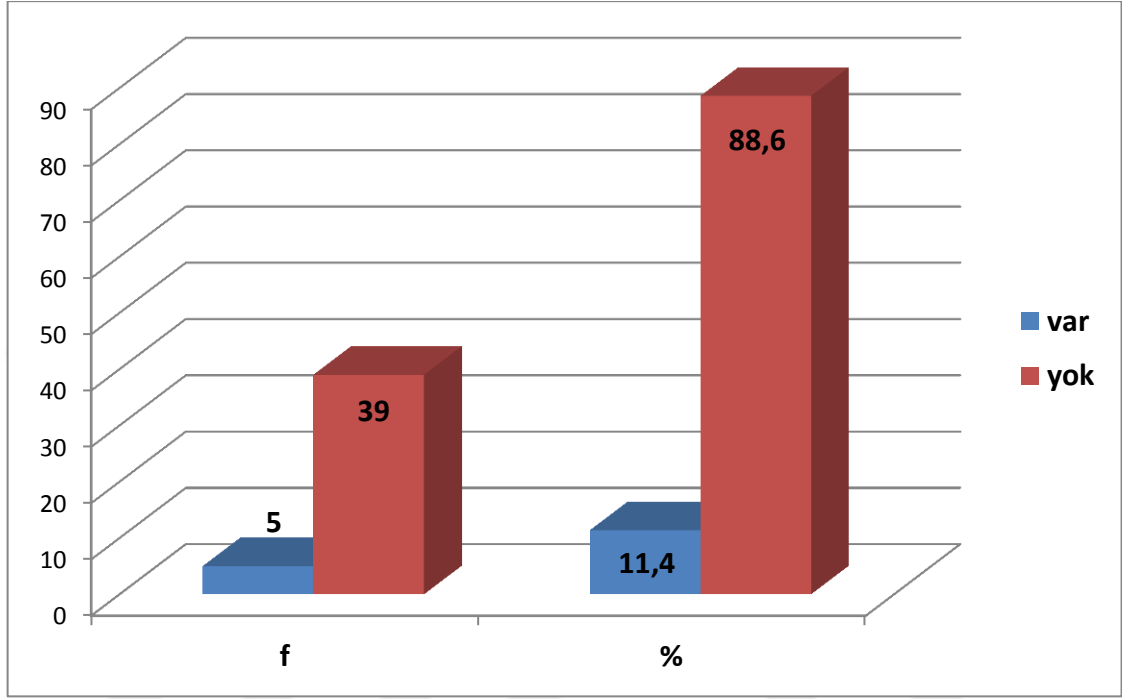


Şekil 6. Hastaların renal agenezi taraf dağılım grafiği

Hastaların 9'unda (% 20,5) anne-baba arasında akraba evliliği mevcut olup, 35'inde (% 79,5) anne-baba arasında akraba evliliği yoktu. Hastaların 3'ünün (% 6,8) aile öyküsünde böbrek hastalığı mevcuttu. Birinin halasında, birinin dedesinde, diğerinin babaannesinde doğuştan tek taraflı renal agenezi öyküsü vardı (Tablo 3).

Tablo 4. Hastaların hastalık veya ek konjenital anomali varlığı

Ek konjenital anomali	n	%
Var	5	11,4
Yok	39	88,6
Toplam	44	100,0

**Şekil 7. Hastaların ek hastalık veya konjenital anomali dağılım grafiği**

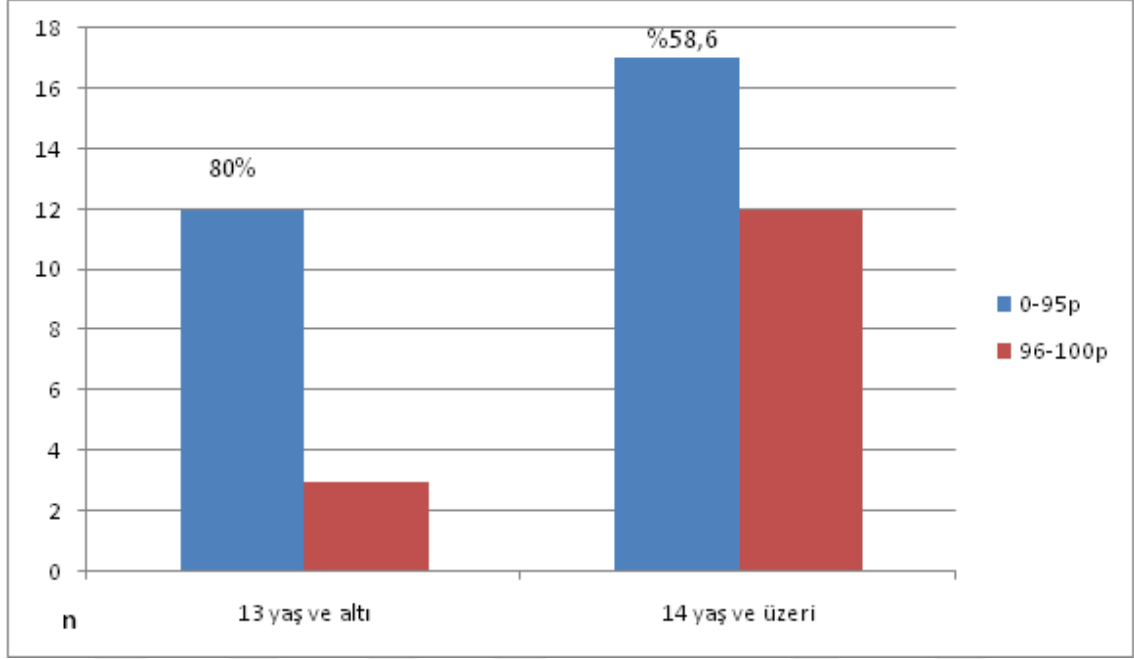
Hastaların 5'inde (% 11,4) ek hastalık veya konjenital anomali bulunmuştur. Bu hastaların 1'inde ASD, 1'inde situs inversus, skolyoz, pektus karinatum, 1'inde opere hipospadias, 1'inde opere inguinal herni, 1'inde talasemi taşıyıcılığı mevcuttu (Tablo 4, Şekil 7).

Tablo 5. Hastaların böbrek USG sonuçları

Değişkenler		Böbrek Boyutu Persentil Grubu						p/ χ^2
		0-95		96-100		Toplam		
		n	% *	n	% *	n	% **	
Yaş Grubu	5-13	12	80,0	3	20,0	15	34,1	p=0,156 $\chi^2=2,011$
	14-19	17	58,6	12	41,4	29	65,9	
Toplam		29	65,9	15	34,1	44	100	

Hastaların 15'i (% 34,1) 5-13 yaş grubunda olup bunların 12'sinin (% 80) böbrek USG değerlendirilmesinde boyutu 95 persentil altında, 3'ünün (% 20) 95 persentil üzerinde bulunmuştur. Hasta grubunun 29'u (% 65,9) 14-19 yaş grubunda olup bunların

17'sinin (% 58,6) böbrek USG değerlendirilmesinde boyutu 95 persentil altında, 12'sinin (% 41,4) 95 persentil üzerinde bulunmuştur. Her iki grubun böbrek boyutu dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,156) (Tablo 5) (Şekil 8).



Şekil 8. Hastaların böbrek boyutu persentil değerlerine göre hasta sayı ve yüzdeleri

4.2. Renal Agenezili ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Klinik Özellikleri

Çalışmamızın ikinci basamağında 44 renal agenezi hastası ile benzer yaş ve cinsiyette ailesinde böbrek hastalığı ve ek hastalığı olmayan 43 sağlıklı kontrol grubu seçildi.

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubuna göre cinsiyete ilişkin ki kare sonuçları

Cinsiyet	Hasta		Kontrol	
	n	%	n	%
Erkek	28	63,64	27	62,79
Kız	16	36,36	16	37,21
Toplam	44	100,0	43	100,0

Renal agenezi grubunun 28'i (% 63,64) erkek, 16'sı (% 36,36) kız olup; kontrol grubunun 27'si (% 62,79) erkek, 16'sı (% 37,21) kızdı. Her iki grubun cinsiyet dağılımı

açısından arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: 0,935, $\chi^2 = 0,007$) (Tablo 6).

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özelliklerine göre dağılımı

Değişkenler		Hasta		Kontrol	
		n	%	n	%
Yaş Ortalaması		11,91±4,11		12,30±3,90	
Boy		146,23±22,67		147,98±17,85	
Cinsiyet	Kız	16	36,36	16	37,21
	Erkek	28	63,64	27	62,79
Yaş Dağılımı	5-9	14	32	12	28
	10-14	17	39	14	33
	15-19	13	29	17	39

Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalaması karşılaştırıldığında hasta grubunun 11,91±4,11 kontrol grubunun ise 12,30±3,90 olup; her iki grubun yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p: 0,689) (Tablo 7).

Hasta ve kontrol gruplarının boy ortalaması karşılaştırıldığında hasta grubunun 146,23±22,67 kontrol grubunun ise 147,98±17,85 olup; her iki grubun boy ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,690) (Tablo 7).

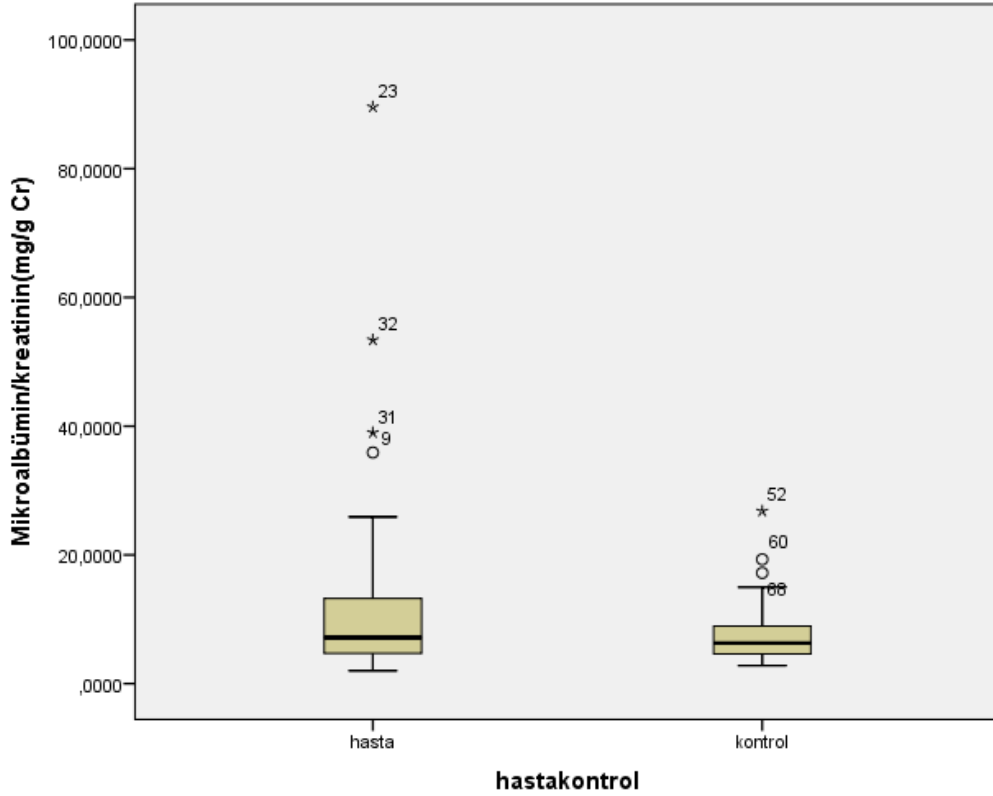
Renal agenezi tanılı hastalar yaşa göre gruplandırıldığında 5-9 yaş arası 14 hasta (% 32), 10-14 yaş arası 17 hasta (% 39), 15-19 yaş arası 13 hasta (% 29) kontrol grubunda ise 5-9 yaş arası 12 sağlıklı çocuk (% 28), 10-14 yaş arası 14 sağlıklı çocuk (% 33), 15-19 yaş arası 17 sağlıklı çocuk (% 39) mevcuttur (Tablo7).

4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol gruplarının böbrek fonksiyon testlerinin değerlendirilmesinde serum BUN değerleri hasta grubunda 5-20 mg/dl arasında ortalama 10,20±3,88 mg/dl, kontrol grubunda ise 5-17 mg/dl arasında ortalama 10,65±3,18 mg/dl; serum kreatinin değerleri hasta grubunda 0,23-0,77 mg/dl arasında ortalama 0,53±0,17 mg/dl, kontrol grubunda ise 0,25-0,84 mg/dl arasında ortalama 0,49±0,15 mg/dl; ürik asit değerleri hasta grubunda 2,6-7,4 mg/dl arasında ortalama 4,32±1,10 mg/dl, kontrol grubunda ise 2,5-6,1 mg/dl arasında olup ortalaması 4,31±0,84 mg/dl; GFH değerleri hasta grubunda 88,8-296,52 ml/dk/1,73m² arasında olup ortalama 171,46±46,51 ml/dk/1,73m² kontrol

grubunda ise 121,19-276,83 ml/dk/1,73m² arasında olup ortalaması 189,90±38,23 ml/dk 1,73 m² bulunmuştur. Hasta ve kontrol gruplarının BUN, serum kreatinin, ürik asit ve GFH ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 8).

İdrar biyokimyasına bakıldığında; idrar mikroalbumin/idrar kreatinin (Umalb/Ucr) oranları mg/g Cr cinsinden hasta grubunda 2,1-89,6 arasında olup ortalaması 12,87±16,06; kontrol grubunda 2,8-26,8 arasında olup ortalaması 7,67±4,95 bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında idrar mikroalbumin/ kreatinin oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p: 0,264) (Şekil 9, Tablo 8).



Şekil 9. Hasta ve kontrol gruplarının idrar mikroalbumin/idrar kreatinin değerlerinin dağılımı

Hasta ve kontrol grubu idrar sodyum değerleri açısından incelendiğinde idrar sodyum düzeyi hasta grubunda 17-250 mmol/L arasında ortalama 125,49±65,13; kontrol grubunda 17-236 mmol/L arasında olup ortalama 141,91±59,04 olarak bulunmuştur. İdrar sodyumu/idrar kreatinin oranı hasta grubunda 0,16-3,43 arasında ortalaması 1,42±0,84, kontrol grubunda 0,09-3,50 arasında olup ortalaması

1,32±0,80 bulundu. Fraksiyonel sodyum ekskresyonu (FeNa) hasta ve kontrol grubunda incelendiğinde FeNa düzeyi hasta grubunda 0,1-1,4 arasında ortalama 0,52±0,29; kontrol grubunda 0,1-1,2 arasında olup ortalama 0,40±0,26 olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında idrar sodyumu, idrar sodyumu/idrar kreatinin ve fraksiyonel sodyum ekskresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p değerleri sırası ile 0,021, 0,533, 0,062) (Tablo 8).

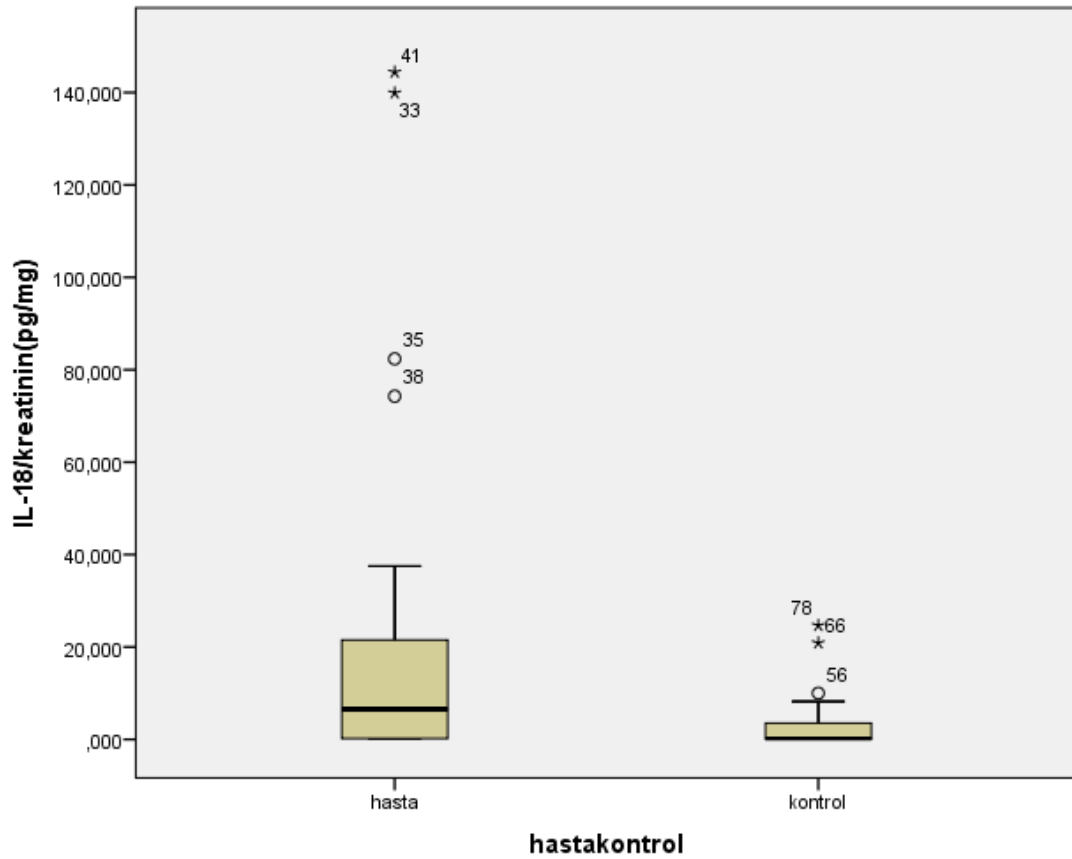
Tablo 8. Gruplarına göre biyokimyasal parametrelerin dağılımı

Biyokimyasal parametreler	Çalışma Grubu(Ort±SD)	
	Hasta (44)	Kontrol (43)
Bun(kan üre azotu)*	10,20±3,88	10,65±3,18
	p=0,344	
Serum kreatinin	0,53±0,17	0,49±0,15
	t=1,212, p=0,229	
Ürik asit	4,32±1,10	4,31±0,84
	t=-0,042, p=0,966	
İdrar kreatinin mg/dl *	113,71±71,62	142,04±85,26
	p=0,107	
Mikroalbumin mg/dl *	1,55±2,58	1,37±1,43
	p=0,507	
İdrar sodyumu mmol/L	125,49±65,13	141,91±59,04
	t=-1,232, p=0,221	
İdrar mikroalbumin/kreatinin mg/ gr Cr*	12,87±16,06	7,67±4,95
	p=0,264	
İdrar NGAL ng/ml*	2,33±2,21	2,27±1,60
	p=0,450	
İdrar IL-18*pg/ml	25,41±51,55	3,86±7,73
	p=0,014	
İdrar sodyumu/idrar kreatinin	1,42±0,84	1,32±0,80
	p=0,533	
İdrar NGAL/kreatinin*ng/mg	2,46±2,24	1,93±1,44
	p=0,527	
FeNa*	0,52±0,29	0,40±0,26
	p=0,062	
GFR schwartz*	171,46±46,51	189,90±38,23
	p=0,075	
İdrar IL-18/kreatinin pg/mg*	17,70±32,79	2,79±5,32
	p=0,002	

*Mann-Whitney U analizi kullanılmıştır.

Hasta ve kontrol grubu idrar IL-18 değerleri açısından incelendiğinde idrar IL-18 düzeyi hasta grubunda 0,1-285,37 pg/ml arasında ortalama 25,41±51,55; kontrol grubunda 0,1-35,84 pg/ml arasında olup ortalama 3,86±7,73 olarak bulunmuştur. Bu değerleri standardize edebilmek için idrar IL-18 değerleri pg/mg Cr cinsinden idrar kreatinin ile oranlandı. İdrar IL-18/kreatinin oranı hasta grubunda 0,052-139,89 pg/mg

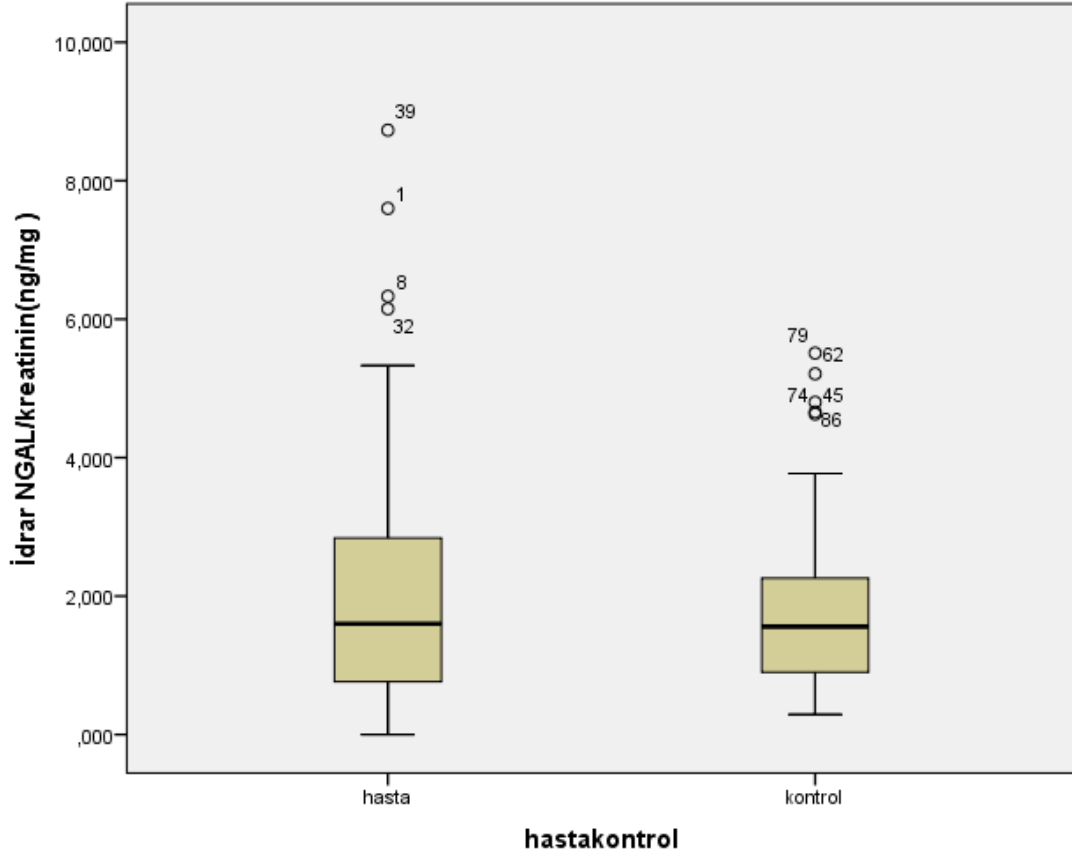
arasında ortalaması $17,70 \pm 32,79$, kontrol grubunda $0,026-26,23$ arasında olup ortalaması $2,79 \pm 5,32$ bulundu. Her iki grup arasında idrar IL-18 ve idrar IL-18/kreatinin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p değerleri sırası ile 0,014, 0,002) (Tablo 8, Şekil 10).



Şekil 10. Hasta ve kontrol gruplarının idrar IL-18/idrara kreatinin değerlerinin dağılımı

Hasta ve kontrol grubu idrar NGAL değerleri açısından değerlendirildiğinde idrar NGAL düzeyi hasta grupta $0,193-8,63$ ng/ml arasında ortalaması $2,33 \pm 2,21$ ng/ml; kontrol grubunda $0,395-5,68$ ng/ml arasında olup ortalama $2,27 \pm 1,60$ ng/ml bulunmuştur. Bu değerleri standardize edebilmek için idrar NGAL değerleri ng/mg Cr cinsinden idrar kreatinin ile oranlanmıştır. İdrar NGAL/kreatinin oranı hasta grubunda $0,15-8,73$ ng/mg arasında ortalaması $2,46 \pm 2,24$ ng/mg, kontrol grubunda $0,29-5,51$ ng/mg arasında olup ortalaması $1,93 \pm 1,44$ ng/mg bulunmuştur. Her iki grup arasında idrar NGAL ve idrar NGAL/kreatinin düzeyleri açısından istatistiksel

olarak anlamlı fark tespit edilememiştir (p değerleri sırası ile 0,450, 0,533) (Tablo 8, Şekil 11).



Şekil 11. Hasta ve kontrol gruplarının idrar NGAL/idrara kreatinin değerlerinin dağılımı

4.4. Hasta ve Kontrol Gruplarında Yaş Dağılımına Göre Biyobelirteçlerin Değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol grubu idrar mikroalbumin/kreatinin (Umalb/Ucr) oranları mg/g Cr cinsinden değerlendirildiğinde hasta 5-9 yaş grubunda ortalama değeri 5,79 mg/g Cr, 10-14 yaş grubunda ortalama değeri 7,30 mg/g Cr, 15-19 yaş grubunda ortalama değeri 9,80 mg/g Cr tespit edilmiştir. Kontrol grubu 5-9 yaş arası ortalama değeri 5,90 mg/g Cr, 10-14 yaş arası ortalama değeri 6,50 mg/g Cr, 15-19 yaş arası ortalama değeri 5,50 mg/g Cr tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda idrar mikroalbumin/kreatinin oranının yaş artışına bağlı değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p değerleri sırasıyla 0,160, 0,738) (Tablo 9).

Tablo 9. Yaş ve çalışma gruplarına göre idrar mikroalbumin/kreatinin atılımı

Değişkenler		Hasta (44)			Kontrol (43)		
		n	Ortanca	Min-Max	n	Ortanca	Min-Max
Yaş grubu	5-9	14	5,9	2,30-53,40	12	5,90	2,80-19,30
	10-14	17	7,30	2,00-89,60	14	6,50	2,90-11,00
	15-19	13	9,80	3,50-35,90	17	5,50	2,90-26,80
p		0,160*			0,738*		

*Kruskal-Wallis analizi kullanılmıştır.

Hasta ve kontrol grubu idrar NGAL/kreatinin oranların g/mgCr cinsinden değerlendirildiğinde hasta 5-9 yaş arasında ortanca değeri 1,36 ng/mg; 10-14 yaş arası ortanca değeri 0,96 ng/mg; 15-19 yaş arasında ortanca değeri 2,59 ng/mg tespit edilmiştir. Kontrol grubu 5-9 yaş arası ortanca değeri 1,34 ng/mg; 10-14 yaş arası ortanca değeri 1,04 ng/ml; 15-19 yaş arası ortanca değeri 1,97 ng/mg tespit edilmiştir. Yaş grupları ile hasta grubundaki NGAL/idrar kreatinin oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,03). Mann Whitney U testi ile yapılan ileri analizde bu farkın 15-19 yaş grubundaki hastalarda değer artışından kaynaklandığı saptanmıştır. Yaş grupları ile kontrol grubundaki NGAL/idrar kreatinin oranı arasında ise istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,427) (Tablo 10).

Tablo 10. Yaş ve çalışma gruplarına göre idrar NGAL/kreatinin analizi

Değişkenler		İdrar NGAL/keatinin					
		Hasta (44)			Kontrol (43)		
		n	Ortanca	Min-Max	n	Ortanca	Min-Max
Yaş grubu	5-9	14	1,36	0,01-6,33	12	1,34	0,39-1,86
	10-14	17	0,96	0,15-5,12	14	1,04	0,35-5,51
	15-19	13	2,59	1,11-8,53	17	1,97	0,90-3,77
p		0,03*			0,427*		

*Kruskal-Wallis analizi kullanılmıştır.

Hasta ve kontrol grubu idrar IL-18/idrar kreatinin oranları pg/mgCr cinsinden değerlendirildiğinde hasta grubu 5-9 yaş arası ortanca değeri 0,30 pg/mg, 10-14 yaş arası ortanca değeri 0,84 pg/mg, 15-19 yaş arası ortanca değeri 21,13 pg/mg tespit edilmiştir. Kontrol grubu 5-9 yaş arası ortanca değeri 0,33 pg/mg, 10-14 yaş arası ortanca değeri 0,20 pg/mg, 15-19 yaş arası ortanca değeri 0,18 pg/mg tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda idrar IL-18/kreatinin oranının yaş artışına bağlı değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p değerleri sırasıyla 0,147, 0,467) (Tablo 11).

Tablo 11. Yaş ve çalışma gruplarına göre IL-18 /kreatinin analizi

		İdrar IL18/kreatinin					
Değişkenler		Hasta (44)			Kontrol (43)		
		n	Ortanca	Min-Max	n	Ortanca	Min-Max
Yaş grubu	5-9	14	0,30	0,08-139,8	12	0,33	0,05-8,20
	10-14	17	0,84	0,05-37,54	14	0,20	0,02-24,65
	15-19	13	21,13	0,06-144,40	17	0,18	0,03-5,30
p		0,147*			0,467*		

*Kruskal-Wallis analizi kullanılmıştır.

4.5. Hasta ve Kontrol Gruplarının Klinik Kan Basıncı Sonuçlarının Değerlendirmesi

Hastalar ve kontrol grubundaki sağlıklı çocuklar 30 dk kadar dinlendirildikten sonra uygun manşonlu aneroid manometre ile oskultatuar yöntemle 3 ardışık kan basıncı ölçümü yapılarak bunların ortalamaları alındı. Sistolik kan basıncı ve/veya diastolik kan basıncı yaş ve cinsiyete göre 90. persentil ve üzerinde olup 95. persentilin altında olan olgular prehipertansiyon, 95. persentil ve üzerinde olanlar hipertansiyon olarak sınıflandırıldı.

Tablo 12. Hasta ve kontrol grupları kan basıncı ölçümlerine göre ki kare analiz sonuçları

	Hasta		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
90 p altı	41	% 49,4	42	% 50,6	83	% 100
90-95 p arası	3	% 75	1	% 25	4	% 100
Toplam	44	% 50,6	43	% 49,4	87	% 100

$\chi^2= 1,00$ sd=1 p=0,317

Klinik kan basıncı değerlendirilmesinde renal agenezi tanımlı çocuklarda 3 olguda prehipertansiyon tespit edilirken, kontrol grubunda 1 olguda prehipertansiyon tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu klinik kan basıncına göre sınıflandırılmalarının dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($\chi^2= 1,00$ sd=1 p=0,317) (Tablo 12).

5. TARTIŞMA

Tek taraflı ya da bilateral olarak böbreğin olmaması haline renal agenezi denir. Tek tarafta embriyolojik renal gelişimin olmaması ve karşı tarafta soliter fonksiyone ektopik olmayan böbrek olması hali unilateral renal agenezi (URA) olarak adlandırılır. İnsidansı 1/500-1000 doğumdur. Fonksiyonel tek böbreği olup, diğer böbreği doğuştan olmayan hastaların uzun dönemli takiplerinde ikinci dekattan sonra mikroalbuminüri, proteinüri, hipertansiyon gelişebilir ve bu hastalar ileri yaşlarda böbrek yetmezliği açısından risk altındadırlar. Bu riskler, ratlarda yapılan çalışmalarla deneysel olarak da ispat edilmiştir.⁶¹ Fonksiyon gören tek böbrekte yıllar içinde oluşan kompensatuar hipertrofi, böbrek boyutlarında artışa neden olur. Sağlam olan böbrek, her iki böbreğin toplam işini tek başına karşıladığından, glomerüler hiperfiltrasyon olmakta ve sonuçta kompensatuar olarak hipertrofi gelişmektedir. Bu konu üzerinde unilateral renal agenezili çok sayıda çocuk ile yapılan çalışma KIMONO çalışmasıdır. Son 10 yılda yapılan KIMONO (Kidney of Monofunctional Origin) çalışmasında konjenital ve edinsel soliter fonksiyone böbrekli 400 çocuk renal hasar açısından değerlendirilmiştir. Hastaların 1/3'lük kısmında 10 yaşında, yaklaşık yarısında ise 18 yaşında hipertansiyon, albuminüri ve GFH azalması gibi renal hasar bulguları gözlemlenmiştir.⁶

Tek taraflı renal agenezide cinsiyet sıklığı açısından fark var mı diye değerlendirildiğinde literatürde erkek cinsiyetinde URA görülme sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır. Literatürde Garcia ve ark. yaptıkları çalışmada 67 URA'lı hastanın 43'ünü erkek (% 64), 24'ünü kız (% 36) olarak saptamışlar ve E/K oranı 1,79 olarak bulmuşlardır.⁹⁰ Westland ve ark. çalışmasında 26 URA'lı hastanın 20'si erkek (% 76), 6'sı kız (% 24) olup; E/K oranı 3,3'tür.⁶ Peco-Antic ve ark. 22 URA'lı hastadan oluşan çalışmada 13'ü (% 59,1) erkek, 9'u kız (% 30,9) olup E/K oranını 1,44 olarak bildirilmişlerdir.⁵ Bizim çalışmamızda, kliniğimizde 2016-2017 yılında takip edilen URA'lı 44 olgudan 16'sını kız (% 36,36), 28'ini (% 63,64) erkek olarak saptadık ve E/K oranı 1,75 olarak tespit edildi. Literatürde belirtilen 2/1 oranını destekler nitelikte erkeklerde belirgin olarak daha fazla bulundu.¹

Günümüzde ultrason cihazlarında teknolojik gelişme ve ultrason konusunda deneyimli uzman hekimlerin yetişmesi, antenatal ultrasonografinin daha yaygın olarak kullanılmasına yol açmış ve URA tanısı yenidoğan döneminden itibaren de

konulabilmeye başlanmıştır.⁹¹ Unilateral renal agenezili hastalarda karşı böbrek normal fonksiyon gösterdiği sürece klinik bulgu görülmez. Hipertansiyon, proteinüri gibi klinik bulguların hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıkmasının da sebebiyle tanı yaşı gecikmektedir. Türkiye’de URA’lı çocuklarda yapılan çalışmada Evrengül ve ark. tanı yaşını $4,5 \pm 4,3$ yıl (1-15 yıl) olarak bulmuşlardır.¹⁰ C. de Lucas ve ark. 2006 yılında soliter fonksiyone böbrekli çocuklarda yaptığı çalışmada renal agenezi ortalama tanı yaşını 2,8 yaş olarak bulmuşlardır.¹¹ Bizim çalışmamızda hastaların tanı yaş ortalaması $5,80 \pm 3,81$ yıl (5-19 yıl) saptanmıştır. Hastaların ülkemizde rutin batin ultrasonu yapma sıklığının az oluşu ve 5 yaş altı hastaların çalışmaya alınmamasından dolayı literatüre göre daha geç tanı yaşı değerlerine ulaşmamıza sebep olarak gösterilebilir.

Renal agenezi genetik yatkınlıkla riski artan bir hastalık olması dolayısıyla hastalar aile öyküleriyle birlikte değerlendirildiğinde, 9’unda (% 20,5) anne baba arasında akraba evliliği mevcuttu ve hastaların 3’ünde (% 6,8) aile öyküsünde URA olduğu görüldü. Bu hastaların birinin halasında, birinin dedesinde, diğerinin babaannesinde doğuştan URA mevcuttu. Evrengül ve ark. çalışmalarında URA aile öyküsünü 3 (% 12) hastada bulmuş, bir olgunun babasında renal agenezi, bir olgunun kardeşinde renal agenezi, bir olgunun da halasında nedeni belli olmayan kronik böbrek hastalığı olduğunu rapor etmişlerdir.¹⁰ Schwaderer ve ark. çalışmasında renal agenezi ve displazinin ailevi geçişleri incelenmiş ve çalışmalarında kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında renal agenezili hastaların ailelerinde kontrol grubuna göre % 14,7 - % 2,2 oranıyla daha fazla renal anomali olduğu tesbit edilmiştir. En sık belirlenen anomalilerden biri soliter böbrek olduğu belirtilmiştir.⁹² Elmacı ve ark. 2014 yılında yaptığı çalışmada 232 vakanın 118’inde (% 50,9) akraba evliliği olduğu belirlemişlerdir. Bu hastaların 49’unda (% 21,1) renal agenezi mevcuttu.⁹³ Literatür ile kıyaslandığında akraba evliliklerinin ülkemizde fazla olması ve renal agenezinin genetik yatkınlıkla ilişkisi olması dolayısıyla ülkemizde renal agenezi insidansının görece yüksek olması beklenebilir.

Tek taraflı renal agenezili çocuklarda diğer sistemlerde ek anomaliler de beklenen bir bulgudur. Çalışmamızdaki hastaların 5’inde (% 11,4) ek konjenital anomali bulunmuştur. Bu hastaların 1’inde ASD, 1’inde situs inversus, skolyoz, pektus karinatum, 1’inde opere hipospadias, 1’inde opere inguinal herni, 1’inde talasemi taşıyıcılığı saptanmıştır. Evrengül ve ark. çalışmalarında URA’lı 11 (% 44) hastada ek

anomali saptamışlar ve bunların 6'sında (% 24) oranıyla ürogenital anomaliler en yüksek ek anomali olarak saptanmıştır. Bu araştırmacılar 2 (% 8) hastada kardiyak patoloji, 1 (% 4) hastada immün yetmezlik, 1 (% 4) hastada metabolik hastalık, 1 (% 4) hastada panhipoparatiroidizm tespit etmişlerdir.¹⁰ Sarhan ve ark.'nın URA ve buna eşlik eden anomaliler üzerine yaptıkları çalışmada 9 (% 19) hastada hidronefroz, 4 (% 12) hastada VUR başta olmak üzere diğer ürogenital anomalilerin de sıklıkla eşlik ettiğini göstermişlerdir. Bu çalışmacılar, ürogenital dışı anomaliler olarak 3 (% 6,5) hastada kardiyak anomali, 3 (% 6,5) hastada inguinal herni, 1 (% 2) hastada serebral palsiyi düşük oranlarda tespit etmişlerdir.⁹⁴

Çalışmamızdaki 44 hastanın 23'ünde (% 52,3) sağ, 21'inde sol (% 47,7) böbrek izlenmedi. Sarhan ve ark. çalışmalarında URA'lı 46 hastanın 34'ünde solda (% 73), 12 hastada sağda (% 27) renal agenezi saptamışlardır.⁹⁴ Peco-Antic ve ark. çalışmalarında renal agenezi % 55'inde solda, % 45'inde sağda;⁵ Garcia Nieto ve ark. çalışmalarında URA 41(% 61) vakada solda, 26 (% 39) vakada sağda saptanmıştır.⁹⁰ Literatürde renal agenezinin daha çok sağ tarafta olduğu gösterilmiştir.^{95,96} Bizim çalışmamızda da benzer şekilde sıklık ağırlıklı olarak sağ taraftaydı.

Hasta ve kontrol gruplarının böbrek fonksiyon testlerinin değerlendirilmesinde BUN, serum kreatinin, ürik asit ve GFH ortalamaları açısından istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark ($p>0,05$) bulunmamıştır (Tablo 8). Peco-Antic ve ark. çalışmasında hasta ve kontrol grupları arasında serum kreatinin ve GFH değerleri arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır. Bu bulgular literatürde ciddi bir ek anomalisi olmayan URA'lı hastalarda prognozun daha iyi olmasının sebebi olarak değerlendirilmiştir.⁵

Unilateral renal agenezili çocukların uzun süreli takiplerinde, erişkin hayatta hipertansiyon gelişimi açısından risk altındadırlar. Çalışmamızda klinik kan basıncı değerlendirilmesinde URA'lı çocukların 3'ünde prehipertansiyon tespit edilirken, kontrol grubunda 1 olguda prehipertansiyon tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu kan basıncı sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Mei-zahav ve ark. yaptıkları çalışmada gün boyu ve gece ölçülen kan basınçlarının böbrek boyutlarıyla korele olarak URA olan çocuklarda daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.⁸ Diğer böbrek hastalıklarına bağlı olarak nefrektomi öyküsü olan çocukların kan basıncı takiplerinin kontrol gruplarıyla benzer olduğu görülmüştür.

Doğuştan URA'lı olan çocukların daha yüksek risk altında olduğunu ve daha yakın takip edilmeleri gerektirdiğini göstermiştir.²

Tek böbrekli hastalarda glomerüler hiperfiltrasyonun ilk bulgusu mikroalbuminüridir. URA'lı hastalarda mikroalbuminürinin 10-15 yıl kadar sonra başlayabileceğine dair kanıtlar literatürde vardır. Bu durum 2. ve 3. dekatlardan sonra daha belirgin olmaktadır.⁹ Çalışmamızda hastaların yaşları 5-20 yaş arasındaydı ve olguların idrarda mikroalbumin/kreatinin değerleri hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,264$). Hasta ve kontrol grubu idrar mikroalbumin/kreatinin (Umalb/Ucr) oranları 5-9 yaş arası hasta grubunda ortalama değeri 5,79 mg/g Cr, 10-14 yaş arası hasta grubunda ortalama değeri 7,30 mg/g Cr, 15-19 yaş arası hasta grubunda ortalama değeri 9,80 mg/g Cr tespit edilmiştir. İdrar mikroalbumin/kreatinin oranlarındaki yaşla birlikte bulunan belirgin artış glomerüler hiperfiltrasyonun yaşla beraber yani doğumdan sonra geçen yıllar ile başladığının bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunda yaşla birlikte idrar mikroalbumin/kreatinin oranında anlamlı bir fark tesbit edilememiş olması bu teorimizi destekler niteliktedir. Shirzai ve ark. soliter böbrekli çocuklarda mikroalbuminürinin; böbrek hasarlanmasının bir belirtici olabileceği ile ilgili yapmış oldukları çalışmada, hastaları 5 yaş altı ve 5 yaş üstü olarak iki gruba ayırmış olup ikinci grup hastalarda üriner mikroalbumin atılımının belirgin arttığını ve bunun hiperfiltrasyona bağlı hasarlanmanın erken belirtici olarak ortaya çıktığını göstermişlerdir. Bu hastalarda zamanla proteinüri ve hipertansiyon geliştiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada 5 yaş altı olan birinci grupta mikroalbuminüri 27,6 mg/m²/gün bulunurken 5 yaş üzerindeki ikinci grupta 67,7 mg/m²/gün olarak saptanmıştır.⁹⁷

Renal konjenital anomaliler nedenli soliter fonksiyone böbrekli çocuklarda literatürde böbrek boyutlarının ilerleyen yaşlardaki durumu ile ilgili yapılmış çalışma sayısı azdır. Unilateral renal agenezili hastalarda karşı böbrek normal fonksiyon gösterdiği sürece klinik bulgu görülmez. Sağlam böbrek tek olarak fonksiyon gösterdiği için kompensatuar olarak hipertrofi eğilimindedir. Peco-antic ve ark. 2012 yılında yaptıkları çalışmada soliter fonksiyone böbrekli çocuklarda böbrek boyutu sağlıklı çocuklara göre büyük olduğu belirtilmiş. Kompensatuar renal hipertrofi hastalarda % 72,7 olarak tespit edilerek diğer çalışmalar ile uyumlu olduğu belirtilmiştir.^{5,98}

Wasilewska ve ark. 2006 yılında yaptıkları çalışmada renal fonksiyonda azalmaya bağlı olarak gelişen kompensatuar hipertrofinin unilateral renal agenezili çocuklarda 12 yaşından sonra gözlemlendiğini belirtmişlerdir.⁶¹ Bizim çalışmamızda hasta grubunun 15'i 5-13 yaş grubundaydı ve 3'ünün (% 20) böbrek boyutları 95 persentil üzerinde olarak bulundu. 14-19 yaş grubundaki hasta sayısı 29'du ve 12'sinin (% 41,4) böbrek boyutları 95 persentilin üzerindeydi. Gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olsa da ($p=0,156$) 14 yaş sonrası grupta böbrek boyutlarının daha fazla hastada 95 persentil üzerinde olması literatürle benzer sonuçlar olarak değerlendirilmiştir ($87,36 \pm 19,24$ - $90,16 \pm 20$).

Çalışmamızda mikroalbuminüri ve proteinüri başlamadan çok önce glomerüler hiperfiltrasyona bağlı yıllar içinde gelişen böbrek hasarlanmasının erken bulgularını gösteren belirteçleri kullanmayı planladık. Bu amaçla erken böbrek hasarını, kan kreatinin yükselmeden günler önce tespit ettiği literatürde ispatlanmış olan NGAL ve IL-18 gibi belirteçleri kullandık.

Renal tüp hücreleri ve makrofajlar tarafından üretilen proinflamatuvar bir sitokin olan IL-18, renal hasarlanma sonrası proksimal renal tübülde aktive olur ve üriner atılımı artar. Yapılan çalışmalar idrar IL-18'in iskemi sırasında arttığını göstermiştir.⁹⁹ Zheng ve ark. 2013 yılında Çin'de yaptıkları bir çalışmada IL-18 düzeylerinin akut böbrek hasarı (ABH) olan ve olmayan gruplardaki değişkenliğini araştırmışlar ve ABH olmayan grupta IL-18 (pg/ml) cinsinden ortalanca değerleri 7,9 pg/ml bulunurken ABH olan grupta 17,6 pg/ml olduğunu göstermişlerdir.¹⁰⁰ Sirota ve ark. ABD'de karaciğer transplantasyonu sonrası ilk 24 saatte ABH varlığını göstermede IL-18 değerlerinin sensitivitesini % 72 spesifitesini % 79 olarak belirtmişlerdir.¹⁰¹ Parikh ve ark. prospektif kohort çalışmasında üriner IL-18 düzeylerinin cerrahi sonrası ilk 12 saat içindeki artışını saptamışlar ve 4-6 saat arasında pik yaptığını göstermişlerdir.⁹⁶ Buna karşın erişkinlerde yapılan başka bir kohort çalışmasında da cerrahi sonrası takip hastalarında üriner IL-18 atılımının ABH olanlar ve olmayanlar arasında ilk 4 saatte anlamlı bir fark göstermediği saptanmıştır. Haase ve ark. bu durumu IL-18'in ABH'nın spesifik bir belirteci değil de sistemik inflamasyonla ilişkilendirilebileceği şeklinde yorumlamışlardır.¹⁰² Bu sonuçlar doğrultusunda böbrek hasarı belirteci olarak kullanılabileceği belirtilen IL-18 çalışmamızda, renal agenezi olgularında böbrek hasarının erken göstergesi olabilir mi hipoteziyle incelenmiştir. IL-18'in idrardaki miktarı ve idrar kreatinine oranı, hasta

grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Hasta idrar IL-18/ idrar kreatinin oranlarının hasta yaş artışıyla birlikte ortanca değerlerindeki artış, glomerüler hasarın başlangıcının erken göstergesi olarak kullanılabileceği hipotezini desteklemiştir. Kontrol grubu idrar IL-18/ idrar kreatinin oranları değerlendirildiğinde, yaşla birlikte bir değişiklik gösterilememiştir. Bu bulgular renal agenezili hastalarda böbrek hasarlanmasının yaş grubu arttıkça IL-18 değerleri ile değerlendirilebileceğini göstermektedir. Çocukluk yaş grubunda renal agenezi tanılı hastalarda idrar IL-18 çalışılmasıyla ilgili literatürde benzer çalışmaya rastlamadık. Bu bakımdan çalışmamız bir ilk niteliğindedir. Buna karşın, gruplarda ölçülebilir değerin altında IL-18 düzeyi olanların sayısının fazla olması, IL-18 ile ilgili de daha anlamlı yorum yapmayı güçleştirmiştir.

Genetik ve moleküler gelişmeler akut böbrek hasarında kullanılabilecek yeni biyobelirteçler bulunmasını sağlamıştır. ABH'nin erken tanısında NGAL en sık üstünde çalışılan, çok umut vaad eden biyobelirteçtir. NGAL akut böbrek hasarlanmasının erken noninvaziv belirteci olan bir lipoproteindir.⁸⁶ Bu belirteç lipokalin-2 olarak da tanımlanabilmektedir. NGAL nötrofillerde bulunmasına karşın epitel hücrelerinden de salınabilmektedir. pNGAL ve uNGAL olarak iki formu vardır. pNGAL sistemik inflamatuvar yanıt markeri olarak çalışırken uNGAL, renal epitele spesifiktir ve renal hasar göstergesi olarak kullanılan bir lipoproteindir. Bunun yanı sıra pNGAL piyelonefrit ve renal hasarlanmaya bağlı sistemik inflamatuvar yanıtın da iyi bir göstergesidir. uNGAL serum kreatinininden daha duyarlı bir erken belirteç olup böbrek hasarlanması takibinde serum kreatinine üstünlük olarak hasar % 50'nin altındayken de artma eğilimindedir. Yine serum kreatininini prerenal azotemiye bağlı artabilirken NGAL seviyeleri üriner epitel kaynaklı olması dolayısıyla renal stress ve hasarlanma durumlarında artar. Bu veriler, yalnız serum kreatinine dayalı akut böbrek hasarlanması tanısının yetersiz olduğunu ve NGAL kullanarak farklı hasta katagorilerine ayırlabileceğini düşündürmektedir.⁸⁹ Ancak unutulmamalıdır ki idrar yolu enfeksiyonu gibi bazı durumlarda uNGAL seviyeleri yükselir ve bu durumda pNGAL'i ölçmek önerilir.^{103,104} Nickolas ve ark. 2012 yılında yaptıkları çalışmada NGAL'in böbrek hasarının ciddiyetini doz bağımlı bir şekilde net olarak gösterdiğini belirtmişlerdir. Ayrıca volüm kaybına bağlı prerenal azotemi ve intrinsik böbrek hasarlanmasını ayırt etmekte oldukça yardımcıdır.¹⁰⁵

Renal agenezi hastalarında idrar NGAL düzeyi ile ilgili yapılan çalışmaya literatürde rastlanmadı. Araştırmamızda hasta ve kontrol grubu arasında idrar NGAL değerleri ve idrar NGAL/kreatinin açısından fark bulunmadı. Ancak çalışmamızda idrar NGAL/kreatinin oranları artan yaşla birlikte artmış ve 15-19 yaş grubunda en yüksek ortanca değerini göstermiştir. Sağlıklı kontrol grubunda ise yaşla birlikte herhangi bir değişim olmadığı bulunmuştur. Literatürde Mishra ve ark. kardiopulmoner bypass geçiren 71 çocuk hastadaki olası böbrek hasarlanmasının erken göstergesi olarak serum ve üriner NGAL seviyelerinin akut böbrek hasarlanmasıyla korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Aynı çalışmada serum kreatinin seviyelerindeki artış 1-3 gün aralığında ortaya çıkmaya başlarken, uriner ve serum NGAL seviyelerinin ilk 2 saatte artış gösterdiği kanıtlanmıştır.¹⁰⁶ Bizim çalışmamızda NGAL/kreatinin oranları hasta 5-9 yaş arasında ortanca değeri 1,36 ng/mg; 10-14 yaş arası ortanca değeri 0,96 ng/mg; 15-19 yaş arasında ortanca değeri 2,59 ng/mg tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,03). Bolignano ve ark. persistan proteinürili glomerulonefrit hastalarında kontrol grubuna nazaran uriner NGAL seviyelerinin artış gösterdiğini belirtmişlerdir.¹⁰⁷ Brunner ve ark. lupus nefritinde kronik böbrek hasarını göstermede serum kreatinin ile birlikte yüksek korelasyon gösterdiğini % 90 sensitivite % 100 spesifite ile göstermişlerdir. Bu çalışmalar NGAL'in sadece akut hasarlanmaya bağlı değil kronik hasarlanmaya bağlı renal fonksiyon kaybında da arttığını gösteren çalışmalardır.¹⁰⁸ Bizim çalışmamızda yaş ilerledikçe NGAL artışının saptanması, URA'lı çocuklarda glomerüler hiperfiltrasyonun yıllar içinde artışı ve buna bağlı renal hasarlanmanın başladığının bir bulgusu olarak kabul edilebilir. Ayrıca hastalarımızda hipertansiyon, albuminüri ve GFH'de ılımlı artış ortaya çıkmadan önce NGAL seviyelerindeki artışı göstermemiz de diğer bir avantaj olarak kabul edilebilir. Bu durumda tek böbrekli hastalarda böbrek hasarlanması kliniği belirginleşmeden önce hasta takibinde prognozu değerlendirirken kullanılabilecek belirteçlerden biri olarak düşünülebilir. Ancak bu sonucun anlam kazanabilmesi için hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır. Renal agenezisi olan hastalarda idrar NGAL düzeyinin yaşla artışını gösterdiğimiz bu sonuçlar literatüre katkı sağlayabilir.

GFH'nin ölçümünde altın standart olan inülin klirensi maalesef masraflı, zahmetli ve bu nedenlerle yaygın olarak kullanılamayan bir yöntemdir. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) kılavuzunda da önerildiği gibi pediatrik

kliriklerde bunun yerini kreatinin klirensinden faydalanarak hesaplanan tahmini GFH almıştır.^{6,109} Diğer bir alternatif de orjinal schwartz formölünün kullanılmasıdır; serum kreatinini, boy, k sabiti kullanılarak hesaplanır. KİMONO çalışması içerisinde tek böbrekli 77 hasta GFH hesaplama sonuçları karşılaştırılmıştır. Altın standart olan inülin değeri ile GFH hesaplanmasını schwartz, sistatin C ve kreatinin klirensi üzerinden hesaplama ile değerlendirilmiştir. Sonucunda schwartz formölüne göre hesaplanan GFH'nin kreatinin klirensini esas alandan daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bunun yanısıra schwartz formölüne göre hesaplanmış GFH değerinin konjenital renal agenezi vakalarında akkiz olanlardan daha yüksek değere sahip olduğu gösterilmiştir.^{6,61} Bizim çalışmamız da GFH değerleri schwartz formölüne göre hesaplanmıştır. Çalışma kapsamına konjenital renal agenezi vakaları alınmış, akkiz olanlar dışlanmıştır. Hasta grubunda ortalama $171,46 \pm 46,51$ ml/dk/1,73m² kontrol grubunda ise ortalaması $189,90 \pm 38,23$ ml/dk/1,73m² bulunmuştur. Hasta ve kontrol gruplarının GFH ortalamaları açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. GFH değerlerinin yüksek oluşu çalışmadaki kontrol ve hasta gruplarının boy ortalamasının yüksek olması ve GFH'nin böbrek hasarlanması geç dönemine kadar düşüş göstermemesiyle ilgili olduğu düşünülebilir. Schreuder ve ark.'in çalışmasında soliter fonksiyone böbrekli çocukların tek böbrekle oluşturduğu GFH değerleri, donör nefrektomili hastalarda tek böbreğin oluşturduğu GFH değerlerinin normal çift böbreklilere göre artış oranları değerlendirilmiş ve nefrektomili olgularda % 50, konjenital soliter fonksiyone böbrekli olgularda % 100 olarak bulunmuştur.¹¹⁰ Bunun sebebinin hiperfiltrasyon nedeniyle olduğu belirtilmiş ve Bidani ve ark. yaptığı rat deneyinde de tek nefron üzerinde gösterilmiştir.⁷

Sonuç olarak, tek taraflı renal agenezi olan çocuklarda glomerüler hiperfiltrasyon ve mikroalbuminüri gelişmesiyle uzun vadede makroproteinüri, hipertansiyon, kreatininde yükselme ve GFH'de bozulma riski yüksektir. Bu hastalar da yıllar içinde GFH'de bozulma özellikle 2. Dekattan sonra görülmeye başlayabilir. Çalışmamızda 3. Grupta NGAL/cr artışının diğer gruplara göre daha belirgin olması ve bu artışın mikroalbuminüri başlamadan önce görülmesi çocukluk yaş döneminde de glomerüler hiperfiltrasyon ve böbrekte etkilenmenin başladığının erken sensitif bir göstergesi olduğu kabul edilebilir. Bu hastalarda daha uzun süreli (20-30 yıl) takipleri ve

glomerüler hiperfiltrasyonun erken yakalanıp ACEi gibi koruyucu tedavilerin kullanılmaya başlanması önemlidir.



6. SONUÇLAR

1. 2016-2017 yıllarında kliniğimizde takip edilen 44 konjenital renal agenezi hastasının 16'sı kız (% 36,36), 28'i (% 63,64) erkek idi.
2. Hasta grubunun 23'ün de (% 52,3) sağ, 21'in de sol (% 47,7) böbrek yoktu.
3. Hastaların tanı yaş ortalaması $5,80 \pm 3,81$ yıldır.
4. Hastaların 9'unda (% 20,5) anne baba arasında akraba evliliği mevcut olup, 35'inde (% 79,5) anne baba arasında akraba evliliği yoktu.
5. Hastaların 3'ünün (% 6,8) aile öyküsünde böbrek hastalığı mevcuttu. Birinin halasında, birinin dedesinde, diğerinin babaannesinde doğuştan tek taraflı renal agenezi mevcuttur.
6. Hastaların 5'inde (% 11,4) ek konjenital anomali bulundu. Bunların 2'sinde (% 4,5) kardiyak anomali, 1'sinde (% 2,25) üriner sistem anomalisi vardı. Üriner sistem dışı anomaliler arasında 1'inde ASD, 1'inde situs inversus, skolyoz, pektus karinatum, 1'inde talasemi taşıyıcılığı, 1'inde inguinal herni mevcuttu.
7. Renal agenezi grubunun 28'i (% 63,64) erkek, 16'sı (% 36,36) kız olup; kontrol grubunun 27'si (% 62,79) erkek, 16'sı (% 37,21) kız olup her iki grubun cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı.
8. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalaması karşılaştırıldığında hasta grubunun $11,91 \pm 4,11$ kontrol grubunun ise $12,30 \pm 3,90$ olup; her iki grubun yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:0,689$).
9. Hasta ve kontrol gruplarının boy ortalaması karşılaştırıldığında hasta grubunun $146,23 \pm 22,67$ kontrol grubunun ise $147,98 \pm 17,85$ olup; her iki grubun boy ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:0,690$).
10. Renal agenezi tanılı hastalar yaşa göre gruplandırıldığında 5-9 yaş arası 14 hasta (% 32), 10-14 yaş arası 17 hasta (% 39), 15-19 yaş arası 13 hasta (% 29) kontrol grubunda ise 5-9 yaş arası 12 sağlıklı çocuk (% 28), 10-14 yaş arası 14 sağlıklı çocuk (% 33), 15-19 yaş arası 17 sağlıklı çocuk (% 39) mevcuttu.
11. Hastaların 15'i (% 34,1) 5-13 yaş grubunda olup bunların 12'sinin (% 80) böbrek USG değerlendirilmesinde boyutu 95 persentil altında, 3'ünün (% 20) 95 persentil üzerinde bulunmuştur. Hasta grubunun 29'u (% 65,9) 14-19 yaş

grubunda olup bunların 17'sinin (% 58,6) böbrek USG değerlendirilmesinde boyutu 95 persentil altında, 12'sinin (% 41,4) 95 persentil üzerinde bulunmuştur. Her iki grubun böbrek boyutu dağılımı açısından istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir ($p=0,156$).

12. Hasta ve kontrol gruplarının serum BUN değerleri ortalamaları arasında fark yoktu ($10,20\pm3,88$ mg/dl ve $10,65\pm3,18$ mg/dl, $p>0,05$).
13. Hasta ve kontrol gruplarının serum kreatinin değerleri ortalamaları arasında fark yoktu ($0,53\pm0,17$ mg/dl, ve $0,49\pm0,15$, $p>0,05$).
14. Hasta ve kontrol gruplarının serum ürik asit değerleri ortalamaları arasında fark yoktu ($4,32\pm1,10$ mg/dl, ve $4,31\pm0,84$ mg/dl, $p>0,05$).
15. Hasta ve kontrol gruplarının schwartz formülüne göre GFH değerleri ortalamaları arasında fark yoktu. ($171,46\pm46,51$ ml/dk/ $1,73m^2$, ve $189,90\pm38,23$ ml/dk/ $1,73m^2$; $p>0,05$).
16. Hasta ve kontrol gruplarının idrar sodyumu değerleri ortalamaları arasında fark yoktu ($125,49\pm65,13$ ve $141,91\pm59,04$; $p= 0,021$).
17. Hasta ve kontrol gruplarının idrar sodyumu/idrar kreatinin değerleri ortalamaları arasında fark yoktu ($1,42\pm0,84$ ve $1,32\pm0,80$ $p= 0,533$).
18. Hasta ve kontrol gruplarının fraksiyonel sodyum ekskresyonu (FeNa) değerleri ortalamaları arasında fark yoktu ($0,52\pm0,29$ ve $0,40\pm0,26$; $p= 0,062$).
19. Hasta ve kontrol gruplarının idrarda mikroalbumin değerleri ortalamaları arasında fark yoktu. ($1,55\pm2,58$ ve $1,37\pm1,43$ mg/gün; $p=0,507$).
20. Hasta ve kontrol gruplarının idrarda mikroalbumin/ idrar kreatinin değerleri ortalamaları arasında fark yoktu. ($12,87\pm16,06$ mg/g Cr ve $7,67\pm4,95$ mg/g Cr; $p=0,264$).
21. Hasta grubu idrar mikroalbumin/idrar kreatinin (Umalb/Ucr) oranları 5-9 yaş arası hasta grubunda ortalanca değeri $5,79$ mg/g Cr, 10-14 yaş arası hasta grubunda ortalanca değeri $7,30$ mg/g Cr, 15-19 yaş arası hasta grubunda ortalanca değeri $9,80$ mg/g Cr tespit edildi. Hasta idrar mikroalbumin/kreatinin oranlarının yaşla birlikte artış vardı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,160$).
22. Kontrol grubu idrar mikroalbumin/idrar kreatinin (Umalb/Ucr) oranları 5-9 yaş arası ortalanca değeri $5,90$ mg/gCr, 10-14 yaş arası ortalanca değeri $6,50$ mg/gCr,

- 15-19 yaş arası ortanca değeri 5,50mg/gCr idi. Kontrol grubunda yaş artışıyla birlikte Umalb/Ucr değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,738).
23. Hasta ve kontrol grubunda idrar mikroalbumin/ kreatinin oranının yaş artışına bağlı değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değerleri sırasıyla 0,160, 0,738).
24. Hasta ve kontrol gruplarının idrarda NGAL değerleri ortalamaları arasında fark yoktu ($2,33 \pm 2,21$ ng/ml ve $2,27 \pm 1,60$ ng/ml; p=0,450).
25. Hasta ve kontrol gruplarının idrarda NGAL/idrar kreatinin değerleri ortalamaları arasında fark yoktu. ($2,46 \pm 2,24$ ng/mg ve $1,93 \pm 1,44$ ng/mg; p=0,533)
26. Hasta grubu idrar NGAL/kreatinin oranları değerlendirildiğinde hasta 5-9 yaş arasında ortanca değeri 1,36ng/mg; 10-14 yaş arası ortanca değeri 0,96ng/mg; 15-19 yaş arasında ortanca değeri 2,59ng/mg tespit edildi. Yaş grupları ile hasta grubundaki idrar NGAL/idrar kreatinin oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,03). Mann Whitney U testi ile yapılan ileri analizde bu farkın 15-19 yaş grubundaki hastalarında değer artışından kaynaklandığı saptandı. (p=0,03)
27. Kontrol grubu idrar NGAL/idrar kreatinin oranları değerlendirildiğinde 5-9 yaş arası ortanca değeri 1,34ng/mg; 10-14 yaş arası ortanca değeri 1,04; 15-19 yaş arası ortanca değeri 1,97ng/mg tespit edildi. Kontrol grubunda yaş artışıyla birlikte idrar NGAL/idrar kreatinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. (p=0,427)
28. Hasta ve kontrol gruplarının idrarda IL-18 değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($25,41 \pm 51,55$ pg/ml ve $3,86 \pm 7,73$ pg/ml; p=0,014).
29. Hasta ve kontrol gruplarının idrarda IL-18 /idrara kreatinin değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($17,70 \pm 32,79$ pg/mg Cr ve $2,79 \pm 5,32$ pg/mg Cr; p=0,002).
30. Hasta grubu idrar IL-18/idrar kreatinin oranları değerlendirildiğinde hasta 5-9 yaş arası ortanca değeri 0,30pg/mg, 10-14 yaş arası ortanca değeri 0,84pg/mg, 15-19 yaş arası ortanca değeri 21,13pg/mg tespit edildi (p=0,147). Hasta idrar

IL-18/ kreatinin oranlarının hasta yaşıyla birlikte ortalama değerlerindeki artış bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

31. Kontrol grubu idrar IL-18/ idrar kreatinin oranları değerlendirildiğinde 5-9 yaş arası ortalama değeri 0,33pg/mg, 10-14 yaş arası ortalama değeri 0,20pg/mg, 15-19 yaş arası ortalama değeri 0,18 pg/mg tespit edildi ($p=0,467$).
32. Hasta ve kontrol grubunda idrar IL-18/ kreatinin oranının yaşıyla ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p=0,147$ ve $0,467$).
33. Klinik kan basıncı değerlendirilmesinde renal agenezi tanılı çocuklarda 3 olguda prehipertansiyon tespit edilirken, kontrol grubunda 1 olguda prehipertansiyon tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu klinik kan basıncına göre sınıflandırılmalarının dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2= 1,00$ sd=1 $p=0,317$).

7. KAYNAKÇA

1. **Roodhooft AM, Birnholz JC, Holmes LB.** Familial nature of congenital absence and severe dysgenesis of both kidneys. *New England Journal of Medicine*, **1984**; 310(21):1341-1345.
2. **Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K.** Nephron number in patients with primary hypertension. *New England Journal of Medicine*, **2003**; 348(2):101-108.
3. **Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS.** The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney international*, **1996**; 49(6):1774-1777.
4. **Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al.** A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*, **2009**; 150(9):604-612.
5. **Peco-Antić A, Paripović D, Kotur-Stevuljević J, Stefanović A, Šćekić G, Miloševski-Lomić G.** Renal functional reserve in children with apparently normal congenital solitary functioning kidney. *Clinical biochemistry*, **2012**; 45(15):1173-1177.
6. **Westland R, Abraham Y, Bökenkamp A, Stoffel-Wagner B, Schreuder MF, van Wijk JA.** Precision of estimating equations for GFH in children with a solitary functioning kidney: the KIMONO study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **2013**; 8(5):764-772.
7. **Bidani AK, Mitchell KD, Schwartz MM, Navar LG, Lewis EJ.** Absence of glomerular injury or nephron loss in a normotensive rat remnant kidney model. *Kidney International*, **1990**; 38(1):28-38.
8. **Mei-Zahav M, Korzets ZE, Cohen I, Kessler O, Rathaus V, Wolach B, Pomeranz A.** Ambulatory blood pressure monitoring in children with a solitary kidney—a comparison between unilateral renal agenesis and uninephrectomy. *Blood pressure monitoring*, **2001**; 6(5):263-267.
9. **Oldrizzi L, Rugiu C, De Biase V, Maschio G.** The solitary kidney: a risky situation for progressive renal damage?. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, **1991**; 17(5):57.
10. **Evrengül H, Ertan P, Serdaroğlu E, Yüksel S.** Tek taraflı renal agenezi ve hipoplazili çocukların klinik özellikleri ve izlem sonuçları. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* **2016**; 6(3):185-190.
11. **De Lucas C, Nocea A, Roman JS, Espínola B, Eciija JL, Martul MV.** Solitary kidney. Study of renal morphology and function in 95 children. *Nefrologia*, **2006**; 26(1):56.
12. **Odor İV.** Anatomi ders kitabı. 7. Baskı, Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd. Şti; **1986**:230-277.
13. **Hinman FJ.** Development of the kidney, ureter and adrenal gland. *Atlas of urosurgical anatomy*. WB Saunders Company, Philadelphia **1996**.

14. **Dere F.** Anatomi ders kitabı, I. Baskı, Adana: Okullar Pazarı Kitapevi, **1998**:655-668.
15. **Tisher, C. C.** Anatomy of the kidney. *The kidney*, **1996**; 3-72.
16. **Guyton AC.** The kidneys and body fluids. *Textbook of medical physiology*, **1996**; 297-420.
17. **Frank HN.** Regional anatomy of urinary system 5;4:118-19.
18. **Anderson JK.** Surgical anatomy of the retroperitoneum, adrenals, kidneys, and ureters. *Campbells-Walsh Urology*, **2009**; 29-30.
19. **Arıkan NG.** Ürolojik Cerrahi 7. Baskı Türkçe Çeviri. Ankara, Güneş; **2011**:1-6.
20. **Navar LG, Carmines PK, Mitchell KD.** Renal circulation in: Massry SG, Glasscock RJ (eds). Text book of nephrology. Williams and Wilkins Baltimore; **1995**:41-54.
21. **Mescher AL.** *Junqueira's basic histology: text and atlas*. McGraw-hill. **2013**.
22. **Moore KL, Agur AMR.** Essential Clinical Anatomy. 3rd Ed., Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, **2007**:174-180.
23. **Shannon JL, Headland R, MacIver AG, Ferryman SR, Barber PC, Howie AJ.** Studies on the innervation of human renal allografts. *The Journal of pathology*, **1998**; 186(1):109-115.
24. **Despopoulos A, Silbernagl S.** *Color atlas of physiology*. Thieme, **2003**.
25. **Dönmez Ş.** Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda hematolojik bazı parametrelerin değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi Dumlupınar Üniversitesi, **2012**.
26. **Guyton AC.** The kidneys and body fluids. In: Guyton AC (eds). Textbook of Medical Physiology. WB Saunders Company, Philadelphia; **1991**:273-353.
27. **Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y.** Temel Üroloji, Ürogenital sistemin fizyolojisi, Güneş kitapevi; **2011**:27-42.
28. **Hasbay BB.** Renal hücreli karsinomlarda claudin ekspresyonunun tanısal ve prognostik önemi, Uzmanlık Tezi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, **2010**.
29. **Marieb E, Hoehn K.** Human Anatomy and Physiology with Interactive Physiology 10-System Suite, **2010**.

30. **Schluskel RN.** Disorders of renal position and parenchymal development. *Pediatric Urology Practice. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999;* 285-293.
31. **Park JM.** Normal development of the genitourinary tract. *Campbell-Walsh Urology, 2012;* 4:2975-3001.
32. **Sadler TW.** Langman's Medikal Embrioloji, Sadler TW. Ürogenital Sistem Emriyolojisi, 7. Baskı, 1995; 260-271.
33. **Tanagho EA.** Embriology of the genitourinary system In: Tanagho EA, McAninch JW (Eds). Smith's General Urology, 17th edition, The McGraw Hill Companies, United States of America, 2004:18-30.
34. **Anderson JK, Cadeddu JA.** Surgical anatomy of the retroperitoneum, adrenals, kidneys and ureters. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Eds. *Campbell-Walsh Urology.* 10th Ed., Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012:3-32.
35. **Moore KL, Agur AMR.** Essential Clinical Anatomy. 3rd Ed., Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2007:174-180.
36. **Kuran O.** Sistematik Anatomi. Ürogenital Sistem Anatomisi. 1976:489-499.
37. **Richard S. Snell.** Klinik Anatomi. Snell SR, Ürogenital Sistem Anatomisi. 5. baskı, 1997:224-226.
38. **Weiss RM, Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Mitchell ME, Eds.** Adult and Pediatric Urology. 4th Ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, The Ureter. 2002:999-1022.
39. **Edyvane KA, Trussell DC, Jonavicius J, Henwood A, Marshall VR.** Presence and regional variation in peptide-containing nerves in the human ureter. *Journal of the autonomic nervous system, 1992;* 39(2):127-137.
40. **Patrick CW, Alan BR, Daracott EV, Alan JW.** Cambell Üroloji Pediatrik. Schluskel RN, Retik AB, Ektopik Üreter, Üreterosel ve diğer Üreter Anomalileri. 8. basım, 2005:2008-2011.
41. **Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, Schlaefer K, Spranger J.** Malformations in newborn: results based on 30940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998). *Archives of gynecology and obstetrics, 2002;* 266(3):163-167.
42. **Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C, EUROSCAN Study Group.** Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709,030 births in 12 European countries. *European journal of medical genetics, 2005;* 48(2):131-144.
43. **Patrick CW, Alan BR, Daracott EV, Alan JW.** Cambell Üroloji Pediatrik. Craig A, Peters, M.D. Perinatal Üroloji. 8. baskı, 2005:1781-1811.

44. **Limwongse C, Cassidy SB.** Syndromes and malformations of the urinary tract. In: Avner ED, Harmon WE, Naudet P (ed). *Pediatric Nephrology*, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. **2004**.
45. **Elder JS.** Congenital anomalies and dysgenesis of the kidneys. In: Behrman RE, Kliegman, Jenson HB (ed). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th ed, Saunders Company, Philadelphia. **2007**; 2221-3.
46. **Ismaili K, Schurmans T, Wissing KM, Hall M, Van Aelst C, Janssen F.** Early prognostic factors of infants with chronic renal failure caused by renal dysplasia. *Pediatric nephrology*, **2001**; 16(3):260-264.
47. **Krzemień G, Roszkowska-Blaim M, Kostro I, Wojnar J, Karpińska M, Sękowska R.** Urological anomalies in children with renal agenesis or multicystic dysplastic kidney. *Journal of applied genetics*, **2006**; 47(2):171-176.
48. **Glassberg KI, Stephens FD, Lebowitz RL, Braren V, Duckett JW, Jacobs EC, Perlmutter AD.** Renal dysgenesis and cystic disease of the kidney: a report of the Committee on Terminology, Nomenclature and Classification, Section on Urology, American Academy of Pediatrics. *The Journal of urology*, **1987**; 138(4):1085-1092.
49. **Dunnick R, Sandler CM, Newhouse JH.** Textbook of uroradiology. Chapter 7: Renal Cystic Disease. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 5th ed, **2013**:111-2.
50. **Glassberg KI.** Renal dysgenesis and cystic disease of the kidney. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Eds. *Campbell-Walsh Urology*, 9th Ed., Philadelphia: Saunders Company, **2007**:3305-3358.
51. **Hains, D. S., Bates, C. M., Ingraham, S., & Schwaderer, A. L.** Management and etiology of the unilateral multicystic dysplastic kidney: a review. *Pediatric Nephrology*, **2009**; 24(2):233.
52. **Wiener JS.** Multicystic dysplastic kidney. In: Belman AB, King LR, Kramer SA, Eds. *Clinical Pediatric Urology*, 4th Ed., London: Martin Dunitz Ltd., **2004**:633-645.
53. **Toka, H. R., Toka, O., Hariri, A., & Nguyen, H. T.** Congenital anomalies of kidney and urinary tract. In *Seminars in nephrology* **2010**; 30(4):374-386.
54. **Ask-Upmark E.** One-sided Kidney Affections and Arterial Hypertension. *Journal of Internal Medicine*, **1963**; 173(2):141-146.
55. **Capisonda R, Phan V, Traubci J, Daneman A, Balfe JW, Guay-Woodford LM.** Autosomal recessive polycystic kidney disease: outcomes from a single-center experience. *Pediatric Nephrology*, **2003**; 18(2):119-126.
56. **Zderic SA.** Developmental abnormalities of the genitourinary system. In Taeusch HW, Ballard RA (eds). *Avery's Diseases of the Newborn* 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, **1998**:1144-1157.

57. **Conrad GR, Loes DJ, Franken EA.** General case of the day. Ectopic supernumerary kidney. *Radiographics*, **1987**; 7(4):815-817.
58. **Acien P, Ruiz J, Hernandez J, Susarte F.** Renal agenesis in association with malformation of the female genital tract. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **1991**; 165(4):1368-1370.
59. **McPherson E.** Renal anomalies in families of individuals with congenital solitary kidney. *Genetics in medicine*, **2007**; 9(5):298.
60. **Elder JS.** Urologic disorders of infants and children. In Berhman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds):Nelson Textbook of Pediatrics 15th ed. Philadelphia: WB Saunders. **2000**:1638-1639.
61. **Wasilewska A, Zoch-Zwierz W, Jadeszko I, Porowski T, Biernacka A, Niewiarowska A, Korzeniecka-Kozerska A.** Assessment of serum cystatin C in children with congenital solitary kidney. *Pediatric nephrology*, **2006**; 21(5):688.
62. **Cullen-McEwen LA, Caruana G, Bertram JF.** The where, what and why of the developing renal stroma. *Nephron Experimental Nephrology*, **2005**; 99(1):1-8.
63. **Dursun H, Bayazit AK, Büyükçelik M, Soran M, Noyan A, Anarat A.** Associated anomalies in children with congenital solitary functioning kidney. *Pediatric surgery international*, **2005**; 21(6):456-459.
64. **Woolf, A. S. & Hillman, K. A.** Unilateral renal agenesis and the congenital solitary functioning kidney: developmental, genetic and clinical perspectives. *BJU international*, **2007**; 99(1):17-21.
65. **Herman KW, Leung MB, Woolf AS, Menke AL, Hastie ND, Gosling JA, et al.** Implication of Wt1 in the pathogenesis of nephrogenic failure in a mouse model of retinoic acid-induced caudal regression syndrome. *The American journal of pathology*, **2005**; 166(5):1295-1307.
66. **McPherson, E.** Renal anomalies in families of individuals with congenital solitary kidney. *Genetics in medicine*, **2007**; 9(5):298.
67. **Waybill MM, Waybill PN.** Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patients at risk and algorithms for prevention. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, **2001**; 12(1):3-9.
68. **Set T, Şahin EM.** Birinci basamak hekimi için böbrek fonksiyon testleri. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, **2003**; 12:344.
69. **Noyan A.** Yaşamda ve hekimlikte fizyoloji, Meteksan Anonim Şirketi, **1999**:1157.
70. **Perrone RD, Madias NE, Levey AS.** Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clinical chemistry*, **1992**; 38(10):1933-1953.

71. **Peake M, Whiting M.** Measurement of serum creatinine—current status and future goals. *Clinical biochemist reviews*, **2006**; 27(4):173.
72. **Andersen TB, Eskild-Jensen A, Frøkiær J, Brøchner-Mortensen J.** Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review. *Pediatric nephrology*, **2009**; 24(5):929-941.
73. **Wiesli P, Schwegler B, Spinaz GA, Schmid C.** Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. *Clinica Chimica Acta*, **2003**; 338(1-2):87-90.
74. **Randers E, Erlandsen EJ.** Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function a review. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **1999**; 37(4):389-395.
75. **Fantuzzi G, Reed DA, Dinarello CA.** IL-12-induced IFN- γ is dependent on caspase-1 processing of the IL-18 precursor. *The Journal of clinical investigation*, **1999**; 104(6):761-767.
76. **Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH.** Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *New England Journal of Medicine*, **1982**; 307(11):652-659.
77. **Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW.** Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nature Reviews Nephrology*, **2012**; 8(5):293.
78. **Hellerstein S, Barenbom M, Erwin P, Wilson N, DiMaggio S.** Measurement of renal functional reserve in children. *Pediatr Nephrol*, **2004**; 19:1132-6.
79. **Chang A, Ko K, Clark MR.** The emerging role of the inflammasome in kidney diseases. *Current opinion in nephrology and hypertension*, **2014**; 23(3):204.
80. **Gauer S, Sichler O, Obermüller N, Holzmann Y, Kiss E, Sobkowiak E, et al.** IL-18 is expressed in the intercalated cell of human kidney. *Kidney international*, **2007**; 72(9):1081-1087.
81. **Wu H, Craft M L, Wang P, Wyburn KR, Chen G, Ma J, et al.** IL-18 contributes to renal damage after ischemia-reperfusion. *Journal of the American Society of Nephrology*, **2008**; 19(12):2331-2341.
82. **Lin X, Yuan J, Zhao Y, Zha Y.** Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Journal of nephrology*, **2015**; 28(1):7-16.
83. **Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong, et al.** Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Annals of internal medicine*, **2003**; 139(4):244-252.

84. **Siverman LM, Christenson RH, Grant G H.** Amino acids and proteins. In: Tietz NW. Textbook of clinical chemistry. Philadelphia: WB Saunders Company, **1986**:602-4.
85. **Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK.** The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Molecular cell*, **2002**; 10(5):1033-1043.
86. **Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al.** Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, **2003**; 14(10):2534-2543.
87. **Axelsson L, Bergenfeldt M, Ohlsson K.** Studies of the release and turnover of a human neutrophil lipocalin. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, **1995**; 55(7):577-588.
88. **Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, et al.** Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, **2008**; 3(3):665-673.
89. **Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, Westhoff T, Schmidt-Ott KM.** Biomarkers in acute kidney injury-pathophysiological basis and clinical performance. *Acta physiologica*, **2017**; 219(3):556-574.
90. **Nieto VG, Díaz BH, Subias JE, Alacio MTA, Rodríguez JDG, Sevilla JEC, et al.** Unilateral renal agenesis. New arguments about the genetic relationship between kidney malformations and urolithiasis. *Anales de Pediatría (English Edition)*, **2016**; 85(5):240-246.
91. **Sepulveda W, Stagiannis KD, Flack NJ, Fisk NM.** Accuracy of prenatal diagnosis of renal agenesis with color flow imaging in severe second-trimester oligohydramnios. *American journal of obstetrics and gynecology*, **1995**; 173(6):1788-1792.
92. **Schwaderer AL, Bates CM, McHugh KM, McBride KL.** Renal anomalies in family members of infants with bilateral renal agenesis/adysplasia. *Pediatric nephrology*, **2007**; 22(1):52-56.
93. **Elmacı AM, Akın F.** Konjenital böbrek ve üriner kanal anomalisi bulunan çocukların klinik ve demografik özellikleri. *Dicle Tıp Dergisi* **2014**; 41(2).
94. **Sarhan OM, Albedaiwi K, Al Harbi B, Al Otay A, Al Ghanbar M, Nakshabandi Z.** Unilateral Renal Agenesis: Necessity of Postnatal Evaluation in a Contemporary Series. *Urology*, **2016**; 98:144-148.
95. **Bökenkamp A, Laarman CA, Braam KI, van Wijk JA, Kors WA, Kool M, et al.** Effect of Corticosteroid Therapy on Low-Molecular-Weight Protein Markers of Kidney Function. *Clinical chemistry*, **2007**; 53(12):2219-2221.

96. **Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL.** Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *Journal of the American Society of Nephrology*, **2005**; 16(10):3046-3052.
97. **Shirzai A, Yildiz N, Biyikli N, Ustunsoy S, Benzer M, Alpay H.** Is microalbuminuria a risk factor for hypertension in children with solitary kidney? *Pediatric nephrology*, **2014**; 29(2):283-288.
98. **Dursun H, Bayazit AK, Cengiz N, Seydaoglu G, Buyukcelik M, Soran M, et al.** Ambulatory blood pressure monitoring and renal functions in children with a solitary kidney. *Pediatric nephrology*, **2007**; 22(4):559-564.
99. **Melnikov VY, Ecder T, Fantuzzi G, SiegmundB, Lucia MS, Dinarello CA, et al.** Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic renal failure. *J Clin Invest* **2001**; 107:1145-1152.
100. **Zheng J, Xiao Y, Yao Y, Xu G, Li C, Zhang Q, et al.** Comparison of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass surgery in infants and young children. *Pediatric cardiology*, **2013**; 34(4):880-886.
101. **Sirota JC, Walcher A, Faubel S, Jani A, McFann K, Devarajan P, et al.** Urine IL-18, NGAL, IL-8 and serum IL-8 are biomarkers of acute kidney injury following liver transplantation. *BMC nephrology*, **2013**; 14(1):17.
102. **Haase M, Bellomo R, Story D, Davenport P, Haase-Fielitz A.** Urinary interleukin-18 does not predict acute kidney injury after adult cardiac surgery: a prospective observational cohort study. *Critical Care*, **2008**; 12(4):96.
103. **Devarajan P.** Emerging biomarkers of acute kidney injury. *In Acute Kidney Injury* **2007**; 156:203-212.
104. **Schmidt-Ott KM.** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury-where do we stand today? **2011**.
105. **Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, ForsterC, Singer E, Sise, M, et al.** Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *Journal of the American College of Cardiology*, **2012**; 59(3):246-255.
106. **Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al.** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *The Lancet*, **2005**; 365(9466):1231-1238.
107. **Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, et al.** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *American Journal of Kidney Diseases*, **2008**; 52(3):595-605.

- 108. Brunner HI, Mueller M, Rutherford C, Passo MH, Witte D, Grom A, et al.** Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, **2006**; 54(8):2577-2584.
- 109. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, et al.** National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics*, **2003**; 111(6):1416-1421.
- 110. Schreuder MF.** Life with one kidney. *Pediatric Nephrology*, **2017**; 1-10.



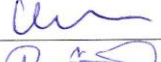
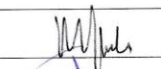
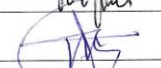
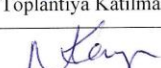
8. EKLER

8.1. Ek 1. Etik Kurul Onayı

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
52	1 Nisan 2016

KARAR NO 27- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Aysun Karabay Bayazıt yönetiminde, Araş. Gör. Dr. Özgül Görür tarafından yürütülmesi öngörülen, "Tek Taraflı Fonksiyon Gören Böbreği Olan Çocuklarda Böbrek Hasarlanmasının Erken Tespiti" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Mehmet Kanadaşı Kardiyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyostatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Doç Dr Suat Gezer Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	Toplantıya Katılmadı
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

8.2. Ek 2. Aydınlatılmış Onam Formu

AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

TEK TARAFLI FONKSİYON GÖREN BÖBREĞİ OLAN ÇOCUKLARDA BÖBREK HASARLANMASININ ERKEN TESPİTİ

Yapılacak olan bu çalışmada amaç tek taraflı fonksiyon gören böbreği olan çocuklarda böbrek hasar derecesini ve hiperfiltrasyonu tam olarak tespit etmektir. Bu amaçla hastadan kan alınarak ek inceleme yapılacaktır.

Sonuçlar öncelikle bilimsel amaçla kullanılacak, çocuğunuzun kişisel bilgileriniz gizli tutulacak, sorun saptanması halinde durum size bildirilecek ve alınması gereken önlemler konusunda ayrıntılı bilgilendirme yapılacaktır. Parasal bir bedel ödemenizi gerektirmeyen ve size de bir ödeme yapılması söz konusu olmayan bu çalışmaya katılmama ve katıldıktan sonra çekilme hakkınız bulunmaktadır. Çalışmadan ayrılmanız durumunda, bu durum hastanızın tedavi ve izlemine etkilemeyecektir. Ek bilgi talebiniz olursa sözlü olarak karşılanacaktır.

Araştırmamıza çocuğunuzun katılmasını kabul ediyorsanız, lütfen aşağıdaki bölüme adınızı-soyadınızı yazıp tarih ve imza atınız. Teşekkür ederiz.

SÖZ KONUSU ARAŞTIRMAYA, YUKARIDA BELİRTİLEN KOŞULLAR ÇERÇEVESİNDE HİÇBİR BASKI VE ZORLAMA OLMAKSIZIN KENDİ RIZAMLA KATILMAYI KABUL EDİYORUM.

TARİH
AD-SOYADI

Anne
Adı, soyadı:
İmza

Baba
Adı, soyadı:
İmza

Katılımcı ile görüşen hekim
Adı, Soyadı, Unvanı:
İmza

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Özgül GÖRÜR
Doğum Tarihi ve Yeri : 18.11.1987- Adana
Medeni Durumu : Evli
Adres : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sarıçam/ADANA
Telefon : 0(322) 338 60 84
E-posta : ozgulbekk@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : İmamoğlu Devlet Hastanesi
Başkent Üniversitesi Adana Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Yabancı Dil : İngilizce