



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ

**ÇAKUT' LU (CONGENITAL ANOMALIES OF KIDNEY AND
URINARY TRACT: DOĞUMSAL BÖBREK VE ÜRİNER SİSTEM
ANOMALİLERİ) ÇOCUKLARDA SINIFLANDIRMA, OLASI RİSK
FAKTÖRLERİ VE AİLE AĞACININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Elif KÖSEOĞLU YILDIRIM

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Ahmet Nevzat NAYIR

İSTANBUL

2017

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mübeccel Demirkol olmak üzere, İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü'nün tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Tez çalışmamın yürütülmesinde yol gösterici olan, yoğun çalışma temposu içerisinde bana değerli vaktini ayıran, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ahmet Nevzat Nayır'a

Tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, desteğini her zaman hissettiğim, tezimin her aşamasında bana yol gösteren Uzm. Dr. Zeynep Yürük Yıldırım ve Uzm. Dr. Özde Gezici Türkkan'a

Tüm çalışmam boyunca bana sonsuz destek veren tüm Çocuk Nefroloji Bilim Dalı çalışanlarına,

Bu yoğun ve zorlu süreçte hep yanımda olan Dr. Özden Durmuş Gönültaş ve Dr. Büşra Gürpınar olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kliniğimizdeki diğer değerli uzman, asistan doktor, hemşire arkadaşlarıma ve tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı çalışanlarına,

Yaşamım boyunca her zaman beni destekleyen, zor günlerimde hep yanımda olan, beni sevgi ile büyütüp yetiştiren canım aileme,

Çocukluğumdan bu yana elini üzerimden hiç eksik etmeyen, emeğini asla ödeyemeyeceğim canım ablama,

Hayatımın acı, tatlı her gününde, ama en çok da zor günlerimde, ayakta durmamı sağlayan, her zaman arkamda bir destek olarak bulduğum çok sevdiğim biricik eşime,

Yoğun çalışma dönemim boyunca istemeden de olsa yanında bulunamadığım her saniye için beni affetmesini dilediğim, herşeyden çok sevdiğim, birtanecik, canım oğlum Efe'ciğime

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Elif KÖSEOĞLU YILDIRIM

İstanbul 2017

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
KISALTMALAR	VII
1. ÖZET.....	1
2. SUMMARY	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	4
4. GENEL BİLGİLER.....	6
4.1 ÜRİNER SİSTEM ANATOMİSİ.....	6
4.2 ÜRİNER SİSTEM EMBRİYOLOJİSİ.....	10
4.3 NEFROGENEZ GENETİĞİ	12
4.4 KONJENİTAL BÖBREK VE ÜRİNER SİSTEM ANOMALİLERİ	18
4.4.1 ÜST ÜRİNER SİSTEM ANOMALİLERİ	20
4.4.1.1 Renal disgenezi.....	20
4.4.1.1.1 Renal Agenezi.....	20
4.4.1.1.2 Renal Hipoplazi	23
4.4.1.1.3 Renal Displazi.....	25
4.4.1.2 Kistik böbrek hastalıkları	28
4.4.1.2.1 Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı	29
4.4.1.2.2 Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı.....	29
4.4.1.2.3 Juvenil nefronofitiz.....	30
4.4.1.2.4 İzole böbrek kisti	30
4.4.1.3 Şekil, pozisyon ve füzyon anomalileri	30
4.4.1.3.1 Ektopi.....	30
4.4.1.3.2 Atnalı Böbrek.....	31
4.4.2 ALT ÜRİNER SİSTEM ANOMALİLERİ	31
4.4.2.1 Böbrek Pelvisi ve Üreter Anomalileri	31
4.4.2.1.1 Üreteropelvik Bileşke Darlığı.....	31
4.4.2.1.2 Üreterovezikal bileşke darlığı.....	32
4.4.2.1.3 Üreter agenezisi	32

4.4.2.1.4 Üreter duplikasyonu.....	32
4.4.2.1.5 Ektopik üreter	32
4.4.2.1.6 Üreterosel.....	33
4.4.2.1.7 Megaüreter.....	33
4.4.2.1.8 Vezikoüreteral reflü	33
4.4.2.2 Mesane ve Üretra Anomalileri	35
4.4.2.2.1 Mesane divertikülü	35
4.4.2.2.2 Mesane ekstrofisi.....	35
4.4.2.2.3 Megasistis	36
4.4.2.2.4 Mesane agenezisi	36
4.4.2.2.5 Mesane hipoplazisi	36
4.4.2.2.6 Üretral Atrezi/Hipoplazi	37
4.4.2.2.7 Posterior üretral valv.....	37
4.5 Antenatal Hidronefroz Prevalans, Klinik, Tanı, Tedavi	39
4.6 Kronik Böbrek Yetmezliği ve CAKUT	41
5. HASTALAR VE YÖNTEM	45
5.1 Hastaların Seçilmesi	45
5.2 İstatistiksel Analizler	46
5.3 Etik Kurul Onayı	46
6. BULGULAR	47
7. TARTIŞMA	70
8. SONUÇLAR	74
9. KAYNAKLAR.....	77
ETİK KURUL ONAYI	89
ÖZGEÇMİŞ FORMU	90

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 4.1: Böbreğin embriyolojik gelişim şeması (kaynak: High-Yield Systems, Kidney 2007).....	12
Tablo 4.2: İzole Cakut Ve Cakut Baskınlığında Sendroma Neden Olan Tek Genler(40)	17
Tablo 4.3: Böbrek ve Üriner Sistemin Konjenital Anomalileri Sınıflaması	20
Tablo 4.4: Multikistik Displastik Böbrek.....	27
Tablo 4.5: Fetal Üroloji Topluluğu tarafından belirlenen Prenatal Hidronefroz Derecelendirilmesi (117).....	40
Tablo 4.6: Böbrek Hasarı Belirteçleri (125).....	41
Tablo 6.1: Hastaların yaş&cinsiyet dağılımı ve tanı zamanları	47
Tablo 6.2: ÇAKUT başlığı altında yer alan hastaların dağılımı.....	48
Tablo 6.3: ÇAKUT ve eşlik eden ÇAKUT alt tipi.....	49
Tablo 6.4: ÇAKUT üst ve alt grupların yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması	50
Tablo 6.5: ÇAKUT üst ve alt grupların tanı zamanı açısından karşılaştırılması	50
Tablo 6.6: Hastalarda antenatal öykünün değerlendirilmesi	51
Tablo 6.7: ÇAKUT alt ve üst grubun antenatal faktörler açısından karşılaştırılması	52
Tablo 6.8: ÇAKUT üst ve alt grubun antenatal madde ve ilaç kullanımı açısından karşılaştırılması	53
Tablo 6.9: Hastaların antenatal öykülerinin değerlendirilmesi	54
Tablo 6.10: ÇAKUT üst ve alt grubun antenatal özellikler açısından karşılaştırılması.....	55
Tablo 6.11: Postnatal tanı alan grupta ilk başvuru şikayetlerinin değerlendirilmesi	56
Tablo 6.12: ÇAKUT üst ve alt grubun başvuru şikayeti açısından karşılaştırılması	57
Tablo 6.13: ÇAKUT üst ve alt grubun doğum şekli ve fetal risk faktörleri açısından karşılaştırılması	58
Tablo 6.14: Hastaların HT, proteinüri ve hematüri açısından değerlendirilmesi.....	58
Tablo 6.15: ÇAKUT üst ve alt grubun HT, proteinüri ve hematüri açısından karşılaştırılması	59
Tablo 6.16: Hastaların İYE öyküleri ve ilaç kullanımı açısından değerlendirilmesi	59
Tablo 6.17: ÇAKUT üst ve alt grubun ilaç kullanımı açısından karşılaştırılması	60
Tablo 6.18: Antibiyotik kullanımı ve İYE ilişkisinin değerlendirilmesi	61
Tablo 6.19: KBY hastalarında cinsiyete göre dağılım	62
Tablo 6.20: KBY hastalarında diyaliz ve transplantasyon	62

Tablo 6.21: ÇAKUT üst ve alt grubun İYE, KBY, Diyaliz ve transplantasyon açısından karşılaştırılması	63
Tablo 6.22: KBY ve ÇAKUT nedeni ile operasyon geçirme arasında ilişki	64
Tablo 6.23: Opere olan ve olmayan grubun KBY gelişimi açısından karşılaştırılması	64
Tablo 6.24: Hastaların aile öykülerinin değerlendirilmesi	66
Tablo 6. 25: ÇAKUT üst ve alt grubun aile öyküleri açısından karşılaştırılması	67
Tablo 6.26: Hastaların ileri görüntüleme açısından değerlendirilmesi	68
Tablo 6.27: ÇAKUT üst ve alt grubun ileri görüntüleme açısından karşılaştırılması.....	68



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 4.1: Üriner sistem anatomisi (kaynak:Netter. Regional anatomy of urinary system 2th edition)	6
Şekil 4.2: Böbreğin kaliks yapısı (Kaynak : Junqueira's Basic Histology:Text and Atlas,12th Edition).....	7
Şekil 4.3: Glomerülün yapısı (kaynak: Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition)	8
Şekil 4.4: Nefronun yapısı (kaynak:Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition)	9
Şekil 4.5: Mesanenin kısımları (kaynak: High-Yield Systems, Kidney 2007)	10
Şekil 4. 6: Potter Sendromu (57)	22
Şekil 4.7: Vezikoüreteral Reflünün Derecelendirilmesi	35
Şekil 4.8: Antenatal hidronefroz, AP çap; renal pelvisin transverse düzlemde ölçümüdür. (+....+ renal hilumun AP çapı, x....x sağ böbreğin anteroposterior boyutu) (119)	40
Şekil 6.1: ÇAKUT dağılımı	48
Şekil 6.2: ÇAKUT alt gruplarının dağılımı.....	49
Şekil 6.3: ÇAKUT alt ve üst grubun maternal kilo alımı açısından karşılaştırılması	52
Şekil 6.4: ÇAKUT üst ve alt grubun antenatal ilaç kullanımı açısından karşılaştırılması.....	54
Şekil 6.5: ÇAKUT üst ve alt grubun İYE açısından karşılaştırılması.....	60
Şekil 6.6: ÇAKUT üst ve alt grubun ilaç kullanımı açısından karşılaştırılması	61
Şekil 6.7: Opere olan ve olmayan grubun KBY gelişimi açısından karşılaştırılması	65
Şekil 6.8: ÇAKUT üst ve alt grubun ileri görüntüleme açısından karşılaştırılması.....	69

KISALTMALAR

Agt2r	: Angiotensin tip 2 reseptör geni
AP	: Ön-arka (Anteriyor-posteriyor)
BMP4	: Bone Morphogenic Protein 4
CAKUT	: Konjenital böbrek ve üriner sistem anomalileri (congenital anomalies of kidney and urinary tract)
CHARGE	: Coloboma, Heart defect, Atresia of choana, Retarded growth, Genital hypoplasia, Ear abnormalities
Cl	: Klor
CRF	: Chronic renal failure
DMSA	: Dimerkaptosüksinik asit
DTPA	: Dietilen triamin penta asetik asit
EGF	: Epidermal growth factor
ESRRG	: Encoding the nuclear steroid hormone receptor
EYA1	: Eyes absent homolog 1 geni
FGF10	: Fibroblast growth factor 10
FOXC1	: Forkhead box protein C1
GATA3	: GATA binding protein 3
GDNF	: Glial cell line-derived neurotropic factor
GDNF-1	: GDNF-family receptor a1
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı(rate)
GFRA1	: GDNF family receptor a1
GFL	: Glial cell derived neurotrophic factor (GDNF) family ligands
GREM1	: Gremlin1
HGF	: Hepatocyte growth factor
HN	: Hidronefroz
HNF-1B	: Hepatocyte nuclear factor-1B
HT	: Hipertansiyon
IGF1-2	: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1-2 (insulin like growth factor)
IVP	: Intravenöz pyelografi
ITGA8	: İntegrin alfa 8 proteini
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
KAL1	: Kallmann sendrom 1 sekans

KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
LMX1B	: Homebox transcriptional factor 1B
MAG3	: Merkaptoasetil triglisin
MKDB	: Multikistik displastik böbrek
MM	: Metanefrik mezenkim
MODY	: Maturity-onset diabetes of the young
MR	: Manyetik Rezonans
Na	: Sodyum
NGF	: Nerve growth factor
NK	: Nefrik kanal
OD	: Otozomal dominant
OR	: Otozomal resesif
PAX1	: Paired box protein 1
PAX2	: Paired box protein 2
PDGF	: Platelet derived growth factor
PKD1-2	: Polycystic kidney disease 1-2
PKHD1	: Polycystic kidney and hepatic disease 1
PM	: Primer megaüreter
PUV	: Posteriyor üretral valf
RA	: Renal agenezi
RCAD	: Renal kist ve diyabet
RDG	: Renal development gene
ROBO 2	: Roundabout homologue 2
RTK	: Tirozin kinaz reseptörü
SALL1	: Sal-like 1
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SIX1	: SIX homebox 1
SLIT 2	: Slit homologue 2
SOX	: SRY-related HMG-box
SPRY 1	: Reseptör tirozin kinaz antagonist sprouty 1
SS	: Standart sapma
TGF-alfa	: Trnasforming growth factor
TNXB	: Tenascin-x
UMOD	: Uromodulin

US	: Ultrasonografi
ÜPB	: Üreteropelvik bileşke
ÜT	: Üreter tomurcuğu
ÜVB	: Üreterovezikal bileşke
VATERL	: Vertebral anomali, anal atrezi, kardiayak anomali, trakeoözefagial fistül, renal anomali, limb anomali
VCUG	: Voiding sistoüretrografide (voiding cystourethrography)
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
VUR	: Vezikoureteral reflü
WNT11	: Wingless type MMTV integration site family member 11
WT	: Wolfiyan tüp
WT1	: Wilms' tümör transcription factor

1. ÖZET

CAKUT' lu (doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalileri) çocuklarda sınıflandırma, olası risk faktörleri ve aile ağacının değerlendirilmesi

Amaç: Konjenital böbrek ve üriner sistem anomalileri (CAKUT) çocukluk çağıının en sık görülen kronik böbrek yetmezliği (KBY) nedenlerinden birisidir. Hastalığın temelinde genetik nedenler yatmakta olup böbrek, üreter, mesane ve üretra ile ilgili patolojileri kapsayan geniş bir yelpazedir. Dünyada CAKUT'un klinik seyri ve patogeneziyle ilgili yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak hastalığın klinik seyri ve prognozda etkili faktörlerle ilgili tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Ayrıca üriner sistem anomalilerinin alt ve üst sistem ayrımı ile ilgili bir çalışma da bulunmamaktadır. Bu çalışmada CAKUT alt tiplerinin genel özellikleri, yeni bir sınıflandırma oluşturularak alt ve üst üriner sistem anomalilerinin karşılaştırılması, CAKUT ve KBY ilişkisi ve hastalık için olası risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı'nda konjenital böbrek ve üriner sistem anomalileri (CAKUT) tanısı ile izlenen rastgele 350 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Poliklinik takiplerine düzenli devam etmeyen ve 0-17 yaş aralığında yer almayan hasta dosyaları elendi. Telefon ile ulaşılabilen ve katılmayı kabul eden 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların dosyalarından; cinsiyetleri, yaşları, ebeveynler arasında akrabalık, idrar yolu enfeksiyonu sıklıkları, radyolojik görüntülemelerle yapılan ölçümler, KBY sürecinde olup olmadıkları, üriner sistem nedeni geçirilmiş ameliyat verileri düzenlenen hasta bilgi formuna kaydedildi. Ayrıca hastaların alt tanılarına göre yapılan voiding sistoüretrografi (VCUG), dimerkaptosüksinik asit (DMSA), Merkaptoasetil triglisin (MAG3), manyetik rezonans (MR) ürografi tetkiklerinin sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların %46' sı kız, %54' ü erkekti. Hastaların tanı alma yaşları en büyük 15 yaş, en küçük antenatal 3 ay idi. Çalışmada en sık saptanan anomali multikistik displastik böbrek (MKDB) idi. CAKUT tanılı hastalar tutulum bölgesine göre alt ve üst anomaliler şeklinde sınıflandırıldığında hastaların %62' sinde üst CAKUT, %38' inde alt CAKUT tanısı olduğu görüldü. Kızlarda en sık saptanan CAKUT tipi MKDB iken erkeklerde renal agenezi idi. Maternal olası risk faktörleri sorgulandığında; 4 hastada diabetes mellitus (DM), 6 hastada hipertansiyon (HT), 7 hastada hiperglisemi ve 2 hastada

vejeteryan beslenme olmak üzere toplamda 17 hastada maternal risk faktörü mevcut idi. Hastaların %43'ünde en az bir kez geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu (İYE) öyküsü vardı. Hastaların %14'ünde kronik böbrek yetmezliği izlendi. KBY tanılı hastaların %85,7'si erkek idi. Renal agenezi, nefronofitizis ve VUR tanılı toplamda 3 hastaya renal transplantasyon yapılmıştı. Hastaların %29'unda ekstrarenal malformasyonlar eşlik etmekteydi. Bu hastalar içerisinde spesifik sendrom tanılarına bakıldığında Turner Sendromu, Holt Oram Sendromu, Townes Brock Sendromu, Morning Glory Sendromu ve RKM Sendromu tanıları bulunmaktaydı. Akraba evliliği olan hastalarda en çok MKDB, renal agenezi ve vezikoüreteral reflü (VUR) tanıları olduğu görüldü. Hastaların %37'sinde ekstrarenal hastalık vardı. VCUG yapılan hastaların tanıları en çok VUR ve PUV idi. MR ürografi ise ÜPB darlığı ve megaüreter tanılarında tercih edilmişti.

Sonuçlar: Hastalarda en sık MKDB, ikinci sıklıkta renal agenezi tespit edildi. En sık eşlik eden CAKUT tipi ise hidronefrozu. Üst üriner sistem anomalileri daha fazlaydı. Alt üriner sistem anomalilerinde ise en sık görülen posteriyor üretral valv (PUV) ve VUR idi. PUV'un en kötü prognozlu grup olduğu, bu hastaların KBY'ne diğer gruplara göre çok daha erken yaşta girdiği tespit edildi. En çok ameliyat edilen PUV grubu olup ameliyat olanlarda KBY gelişiminin daha yüksek oranda görülmesi bu hastalarda altta yatan üriner patolojinin daha ciddi olmasına bağlandı.

Oligohidramniyoz tanısı olanlarda en sık PUV tanısı olduğu görüldü. Postnatal dönemde tanı alanlarda en sık başvuru şikayeti karın ağrısıydı. Hipertansiyon (HT) üst CAKUT tanılılarda daha sıklıkla. Üst CAKUT grubunda maternal kilo alımı normal sınırların üzerindeydi. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE) alt grupta özellikle PUV hastalarında daha fazlaydı. Akraba evliliği olan hastalarda en çok MKDB, renal agenezi ve VUR tanıları olduğu görüldü.

CAKUT'un olası risk faktörlerinin tespit edilmesi özellikle antenatal dönemde tanı almamış hastalarda CAKUT tanısına yönelmeyi sağlayarak hekimler ve hastalar için yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Üriner sistemin konjenital anomalileri, kronik böbrek yetmezliği, olası risk faktörleri

2. SUMMARY

“Classification of CAKUT(congenital kidney and urinary tract anomalies) and evaluation of possible risk factors and family tree”

Purpose: Congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT) is one of the most common causes of chronic renal failure (CRF) in childhood. CAKUT is a spectrum of renal, ureteral, bladder and urethral anomalies and results from genetic abnormalities. There are several studies related to pathogenesis, progression and outcome of CAKUT but there is no consensus on them. In this retrospective study, we aimed to characterize subgroups of CAKUT, their particular course and possible risk factors for CAKUT.

Patients and Methods: One hundred patients between the ages 0-17 -diagnosed CAKUT- were enrolled in the study. We obtained possible prenatal risk factors for CAKUT.

Results: Initially patients were divided into 2 subgroups according to upper and lower urinary tract anomalies. Then they divided totally 19 subgroups. The most CAKUT group was upper urinary system anomalies. Multicystic dysplastic kidney and renal agenesis diseases were found as the most common subgroup of CAKUT. The most accompanying anomaly was hydronephrosis. Posterior urethral valve (PUV) and vesicoureteral reflux (VUR) were the most seen lower urinary system anomalies. Males were dominant in all subgroups. Patients with PUV had the worst prognosis in CAKUT and these patients progressed to CRF earlier than the other subgroups.

PUV was the most seen diagnosis in oligohydramnios. The most common complaint in postnatal diagnosis was abdominal pain. This study provides important findings in terms of disease course and outcome that would be a guide in routine practice.

Key Words: Congenital anomaly of kidney and urinary tract, Chronic renal failure, possible risk factors

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital Böbrek ve Üriner Sistem Anomalileri (CAKUT: Congenital Anomalies of Kidney and Urinary System) antenatal dönemde saptanan malformasyonlar arasında en ön sırada yer alır, her 1000 canlı doğumda 17,7 oranında görülmektedir (1). Çocukluk çağında kronik böbrek yetmezliğinin majör nedenidir ve izole (non-sendromik) olabildiği gibi bir sendromun parçası olarak da görülebilmektedir. CAKUT oluşumu çevresel, genetik, epigenetik birçok faktöre bağlıdır (2). İnsan böbreğinin gelişimi ara mezoderminden köken alan nefritik kanaldan (NK), üreterik tomurcuğun (ÜT) gelişmesi ile beşinci haftada başlar. ÜT'deki epitel hücreleri ile çevresindeki mezenkimal hücreler etkileşerek üriner sistemi oluştururlar. Bu aşamada birçok büyüme faktörü, matriks molekülleri ve transkripsiyon faktörleri (RET, GDNF, PAX2, BMP4, EYA1) görev alır. Bu süreçte hücrelerde çoğalma, farklılaşma ve ölüm görülür. Bu moleküller üreter tomurcuğunun oluşumu, dallanması, çevre dokularla etkileşimi, böbrek ve toplayıcı sistem oluşumu üzerinde etkilidir. ÜT dallanıp farklılaşarak toplayıcı tübüller, renal pelvis ve üreterleri; metanefrik blastem epitel hücrelerine dönüşerek proksimal ve distal tübüller ile glomerülleri oluşturur. Nefrogenezis intrauterin 34-36. haftaya kadar uzar. Bu süreçte rol alan transkripsiyon, büyüme faktörleri ve çeşitli moleküller, ÜT ve metanefrik blastemin birbiriyle ilişkisini sağlar. Bu molekülleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar böbrek ve toplayıcı sistem anormallikleri yanı sıra çeşitli sistemlerde de ek anormalliklere, hatta fetüsün kaybına neden olabilirler (3).

Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda izlenen CAKUT tanılı hastaların sınıflandırılması, klinik olarak değerlendirilmesi, ailede benzer hastalık öyküsü ve olası risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu şekilde hastalığa neden olabilecek antenatal risk faktörlerinin sorgulanması ve olguların genetik geçişi hakkında bilgi toplanması hedeflenmiştir. Çalışma sonucunda genetik geçiş olduğu düşünülen hastalarda daha sonraki genetik tetkikler için ön bilgi sağlanmış olacaktır.

İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji Dalı'nda Konjenital Böbrek ve Üriner Sistem Anomalileri tanısı ile takip edilen 0-17 yaş arası CAKUT tanılı hastaların poliklinik dosya kayıtları, epikrizleri ve geçmiş laboratuvar kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışma verilerinin yer aldığı hasta bilgilendirme formu oluşturuldu. Çalışmaya katılmayı kabul eden 100 hastanın prenatal ve postnatal dönemlerine ait bilgiler, hastanemiz bilgisayar veri tabanından, hastaların geçmiş epikrizlerinden ve poliklinik dosya kayıtlarından elde edildi. Kimlik bilgileri, yaş, cinsiyet, CAKUT tipi, eşlik

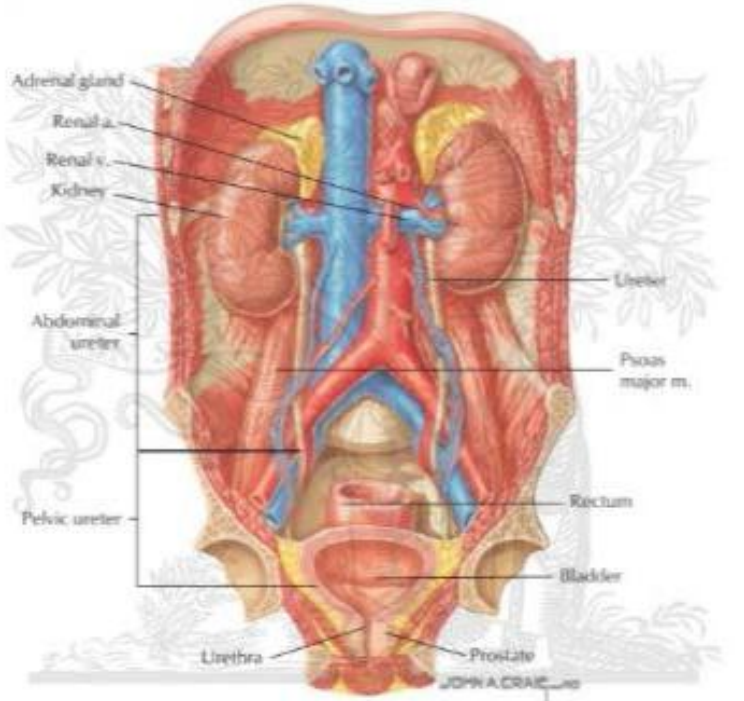
eden sendrom ya da malformasyon varlığı, maternal faktörler (antenatal ilaç-madde kullanımı, oligohidramnion), tanı zamanı, tanıda ilk bulgu, öz geçmişlerine ait bilgiler (doğum öyküsü, postnatal asfiksi, zayıf tartı alımı), soy geçmişlerine ait bilgiler (akraba evliliği, kardeş ölüm öyküsü, benzer hastalık öyküsü, renal ya da ekstrarenal hastalık varlığı), tanı anında ve daha sonrasında yapılan görüntülemeler (Üriner US, DMSA, MAG3, VCUG), geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu-önemli hastalık-ameliyat öyküsü, eşlik eden hipertansiyon varlığı, ilaç kullanım öyküsü, diyaliz/nakil öyküsü hastaların ebeveynleri ile yapılan görüşmeler sonunda oluşturulan formlara aktarıldı.

Yapılan değerlendirme sonrasında çalışma grubumuz ışığında yeni bir CAKUT sınıflandırması oluşturulması, bu grupların görülme sıklığı, seyri ve hastaların demografik özelliklerinin sıklık ve prognoz üzerine etkilerinin uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak saptanması amaçlandı.

4. GENEL BİLGİLER

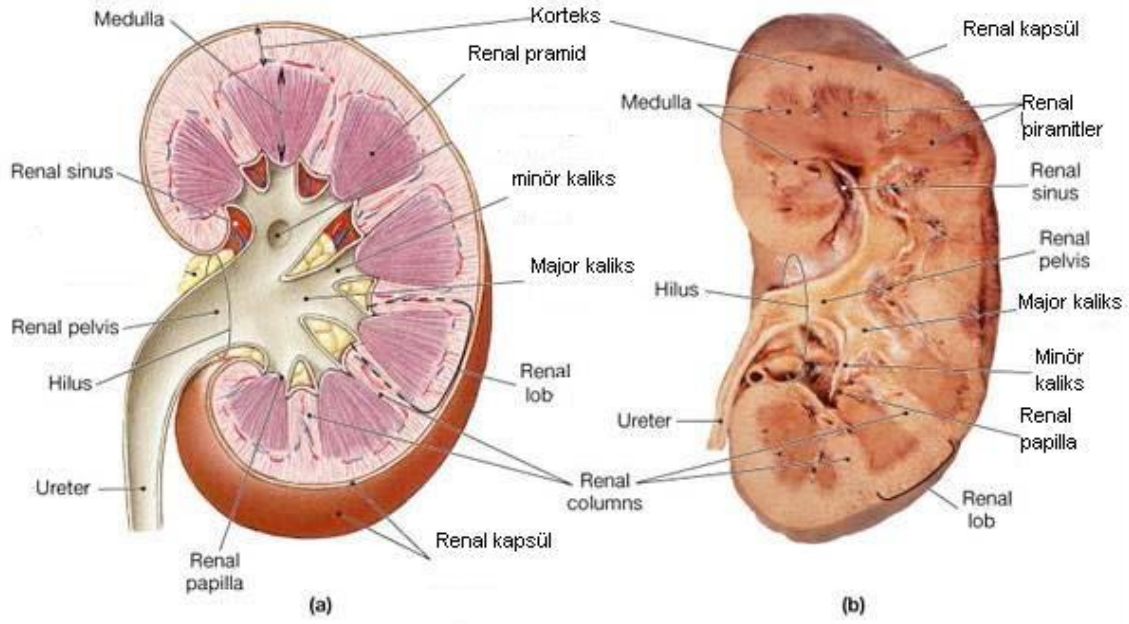
4.1 ÜRİNER SİSTEM ANATOMİSİ

Üriner sistem; böbrekler, üreterler, mesane ve üretra yapılarından oluşur. Böbrekler organizmada yaşamsal önemi olan birçok görevi yüklenen, bu nedenle çok gelişmiş yapıya sahip organlardır (4). İdrar oluşumu ve atılımı, asit-baz dengesi, sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması, üre-amonyak gibi toksik maddelerin ve bazı ilaç metabolitlerinin vücuttan atılması gibi görevleri bulunmaktadır. Embriyolojik hayatta üç taslaktan sonra kalıcı şeklini alan böbrekler normal gelişimini tamamladığında diyaframın altında vertebral kolonun iki yanında retroperitoneal olarak yer alırlar. Üst kutupları adrenal bezlerle komşudur. Sağ böbrek karaciğerle olan komşuluğu nedeniyle sol böbreğe göre biraz daha aşağıdadır. Sağ böbrek arka tarafta on ikinci kosta, sol böbrek ise on birinci ve on ikinci kosta ile komşudur (Şekil 4.1). Oblik pozisyonda psoas kasının her iki yanında yağ dokusu içinde gömülü halde bulunurlar. İki yaş altı bir çocukta böbreğin longitudinal uzunluğu lomber birinci ve dördüncü vertebra arası mesafe kadarken erişkinde uzunluk 12-14 cm'ye kadar ulaşır. Ağırlığı yenidoğanda vücut ağırlığının %1'i iken, erişkinde % 0,4'ü kadardır (5).



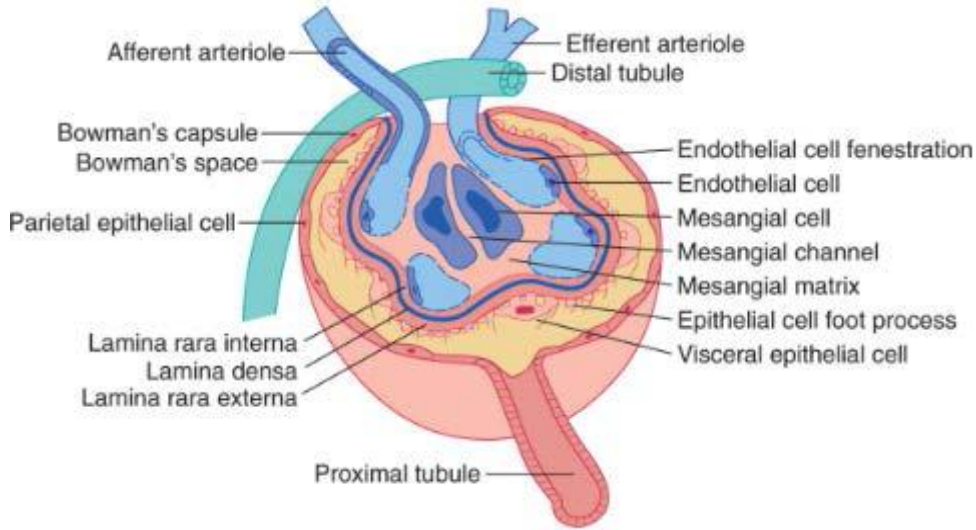
Şekil 4.1: Üriner sistem anatomisi (kaynak:Netter. Regional anatomy of urinary system 2th edition)

Kesit yüzünde fibröz kapsülün hemen altında korteks görülür. Burada glomerüller, kıvrıntılı tübüller ve bunların arasına giren ince medulla şeritleri bulunur. Bu tabakanın altında ise piramitler şeklinde medulla yer alır, piramitlerin kalikslere uzanan tepe kısımlarına papilla denir. Piramitlerin arasından korteks kolonlar halinde aşağı doğru uzanır (4). Renal papillaların her biri bir minör kalikse, üç veya dört minör kaliks de bir major kalikse açılır. Major kaliksler birleşerek renal pelvisi oluştururlar ve renal pelvis distale doğru incelerek üreteropelvik bileşkeden sonra üreter olarak devam eder (Şekil 4.2). Her iki üreter vertebral kolonun iki yanından aşağı doğru inerek superior pelvik girimden geçtikten sonra pelviste yer alan mesaneye posterolateralden trigon bölgesinden girer ve kas tabakası içinde intramural olarak oblik seyir gösterdikten sonra mesane lümenine açılırlar. Bu seyir işeme sırasında idrarın üreterlere geri kaçışını önleyen valv mekanizmasını oluşturur. Mesane alt tarafta internal üretral orifisten sonra üretra ile devam eder. Üretra da eksternal üretral orifisle dış ortama açılır. Üretra kadınlarda kısadır. Erkeklerde uzundur ve prostatik üretra, membranöz üretra, penil üretra olmak üzere üç anatomik kısımda incelenir.

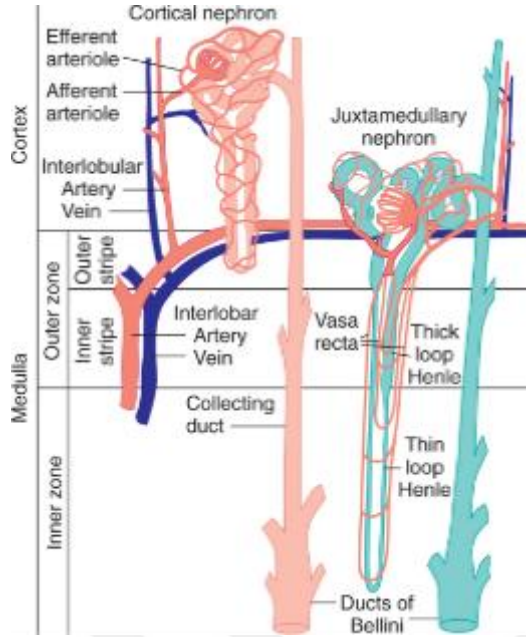


Şekil 4.2: Böbreğin kaliks yapısı (Kaynak : Junqueira's Basic Histology:Text and Atlas,12th Edition)

Böbreklerde idrar oluşumunda görev alan en küçük birim nefronlardır. Nefron iki kısımdan oluşur; renal tübülüs ve renal korpüskül. Renal korpüskül, glomerül ve Bowman kapsülünden; renal tübülüs ise henle kulpu, distal ve proksimal tübüller ile toplayıcı kanallardan oluşur (6). Böbreğe ulaşan afferent arteriyoller renal korpüsküller içinde kapiller damarları oluşturur. Bu kapiller damar ağı bowman kapsülü adı verilen yapının içinde yer alır ve sonradan efferent arteriyol olarak bowman kapsülünü terk eder. Bowman kapsülü pariyetal ve visseral tabakadan oluşur (6). Böbrek tübülleri; proksimal tübül, henle kulpu, distal tübül ve toplayıcı kanaldan oluşmaktadır (Şekil 4.3, 4.4). Distal tübülün glomerülde afferent arteriyolle temas ettiği yerde, afferent arteriyol ve distal tübül hücreleri değişikliğe uğrayarak "makula densa" adını alır. Değişikliğe uğrayan afferent arteriyol ve distal tübül hücrelerine glomerülün hemen yanında yer aldığı için "juxtaglomerüler apparatus" (glomerül yanında yer alan aygıt) adı verilmiştir (Şekil 4.3). Görevi kan basıncını kontrol etmek, vücudun sodyum dengesini sağlamak ve glomerüler filtrasyon hızını kontrol etmektir.



Şekil 4.3: Glomerülün yapısı (kaynak: Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition)



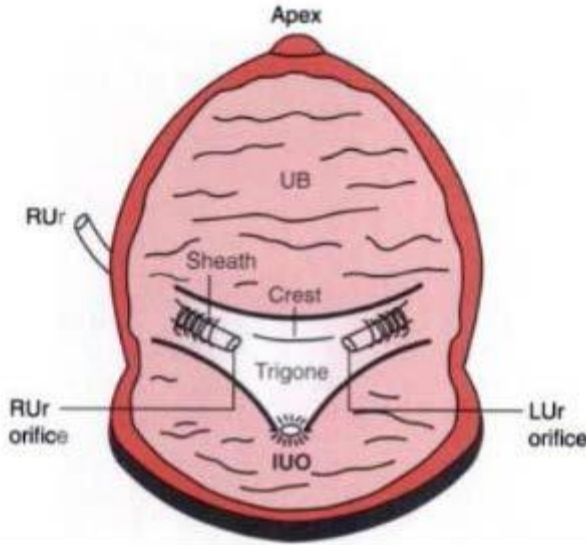
Şekil 4.4: Nefronun yapısı (kaynak:Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition)

Glomerülde kapillerden süzülen plazma glomerüler bazal membran ve bowman kapsülünün visseral tabakasını geçerek Bowman boşluğuna dökülür. Bowman'ın visseral epiteli geniş parmaklı çıkıntılar oluşturarak podositlerin ayaklı çıkıntılarını meydana getirir. Ayaklı çıkıntılar birbirine çok sıkı bir şekilde bağlanırlar ve sadece aralarında 20-30 mm mesafe bırakacak şekilde dizilirler. Bu aralıklara "filtrasyon yarıkları" adı verilir (7). Süzülen filtrat buradan proksimal tübül, henle kulpu, distal tübül ve toplayıcı kanala doğru ilerler, geri emilim, sekresyon işlemlerine uğrar, idrar halini alır ve buradan mesanede depolanmak üzere üretere geçer.

Renal pelvisin devamı olan üreterler idrarı böbreklerden mesaneye ileten düz kastan yapılmış retroperitoneal kanallardır. Ortalama uzunlukları 25-30 cm'dir. İç yüzü değişik tipte epitel ile örtülü olup toksik maddelerin geri emilimini engelleyen mukus tabaka ile kaplıdır (8). Üreterler mesaneye korpusun her iki yan kısmından supralateral (oblik) açıyla girmektedir. Üreterin, mesanenin musküler ve submukozal tabakaları arasındaki 1-2 cm'lik geçiş bölümüne "üreterovezikal bileşke" denir. Bu bileşke; mesane içi basınç arttığında submukozadaki üreter kısmını sıkıştırarak idrarın geriye kaçışını engeller. Üreterin daraldığı üç nokta vardır; birinci darlık üreterin başlangıç yerinde üreteropelvik bileşkedir, ikinci darlık üreterlerin iliyak arterleri çaprazladığı yerdir, üçüncü darlık ise mesaneye girdiği yerdir (9).

Mesanede "trigon" adı verilen kısım her iki üreterin mesaneye girdiği kısımdan mesane boynuna kadar olan kısımdır (Şekil 4.5). Mesane duvarı helezon şeklinde sıralanmış

"detrüsör" adı verilen düz kas tabakasından oluşmaktadır (8). Boşken piramit şeklindedir; apeks, korpus, fundus ve boyun kısımlarından oluşur. Mesanenin iç yüzü değişici epitel ile örtülüdür. Mesanede idrar depolanırken sempatik uyarı artar parasempatik uyarı baskılanır ve idrarın depolanması sağlanır. Ancak giderek mesane içinde basınç artar. Detrüsör kası kasılır, sfinkter gevşer, sempatik aktivite baskılanırken parasempatik aktivite artar ve işeme gerçekleşir.



Şekil 4.5: Mesanenin kısımları (kaynak: High-Yield Systems, Kidney 2007)

4.2 ÜRİNER SİSTEM EMBRİYOLOJİSİ

Üriner sistemin embriyonal gelişimi ara mezodermden nefritik kanal oluşumu ile başlar. Nefritik kanal kaudal olarak uzayarak geçici böbrek yapıları olan pronefroz ve mezonefrozu oluşturur. İlk oluşan yapı olan ve servikal ve üst torasik segmentli ara mezodermden gelişen pronefroz böbreğin en ilkel halidir, 4. gestasyon haftasının sonunda kaybolur. Dördüncü haftanın son dönemine doğru rudimenter olan pronefrozların kaudal kısmında üst torasik ve lumbar segmentlerin ara mezoderminden mezonefroz gelişir. Mezonefrik tübülüsler medial uzantılarıyla kapiller yumak olan glomerülü oluşturur (10), lateral uçları ise mezonefroz kanalına (Wolf Kanalı) açılırlar. Wolf Kanalları önce kloakaya sonra ürogenital sinüsa açılır (11). Mezonefrozun medialinde gelişmekte olan gonadlardan dolayı, bu dönemde her iki yapıya birden ürogenital kabartı adı verilir. Mezonefroza ait lateral tübüller iki kısımda incelenir. Kraniyaldekiler dejenere olur kaudaldekiler ise kalır. Kaudalde geriye kalan tübüllerden erkeklerde 'ductuli efferentes testis' oluşurken kadınlarda ortadan kalkar (12). Kalıcı böbreklerin erken dönemi olan metanefrozlar beşinci haftanın başında

gelişmeye başlar ve dokuzuncu gestasyon haftasının sonunda fonksiyon görür hale gelir. Kalıcı böbrekler genel olarak iki kaynaktan gelişirler; metanefrik divertikül (üreter tomurcuğu) ve ara mezodermin metanefrik kısmı (metanefrik blastem) (11). Bu iki bölge de mezodermal kökenlidir. Üreter tomurcuğu, mezonefrik kanalın kloakaya açılan kısmına yakın dışa doğru bir divertikül şeklindedir. Üreter tomurcuğunun bölünmesi ile üreter, renal pelvis, kaliksler ve toplayıcı kanallar meydana gelir. Bu bölünme metanefrik blastem ile üreter tomurcuğu arasındaki induksiyona bağlıdır. Yeni oluşan her bir distal tübülün ucu metanefrik blastem ile örtülüdür. Metanefrik blastem içindeki hücreler tübüllerin indükleyici etkisiyle renal vezikülü oluşturur. Renal vezikül, nefronu oluşturmak üzere daha sonra S şeklinde kıvrılarak uzar. S şeklindeki bu yapının proksimal ucu invagine olarak bowman kapsülünü meydana getirir. İnvagine olan kısmın içine doğru büyüyen kapiller damarlar glomerüle farklılaşır. Böylece; glomerül, proksimal tübül, henle kulpu, distal tübül olmak üzere nefron oluşur. S şeklindeki tübülün distal parçası ise bağlayıcı parça ile toplayıcı tübüllere bağlanır.

Fetal idrar üretimi onuncu gestasyon haftasında başlar (13). 22.gestasyon haftasında amniyon sıvısının %90' ından çoğunu fetal idrar oluşturur. Bu nedenle bu haftadan sonra saptanan oligohidramniyoz renal fonksiyon bozukluğuna işaret eder (14). Amniyon sıvısında;

-Na>90meq/L

-Cl>90meq/L

-Osmolalite<210mOsm/kgH₂O olarak saptanması renal tutulum olduğuna işaret eder.

Antenatal dönemde oligohidramniyoz ya da böbrek, mesane, üreterde saptanan varyasyonlar tanıda yönlendirici olduğu gibi; postnatal dönemde de palpabl abdominal kitle, tek umbilikal arter, beslenme güçlüğü, azalmış idrar çıkışı, abdominal kas eksikliği ve inmemiş testis gibi bulgular uyarıcı olmalıdır (15).

Bu lobülasyon genelde nefronların ve intersisyal dokunun büyüdüğü süt çocukluğu döneminde ortadan kalkar (16). Nefronlar doğuma kadar oluşmaya devam eder, ortalama her bir böbrek için bir milyon nefron oluşur (10). Prematüreler hariç termde nefron oluşumu tamamlanır. Böbreğin erişkin boyutlarına ulaşması hipertrofi esasına dayanmaktadır. Böbrekler doğumda lobüllü bir yapı gösterir. İdrar kesesi puberte dönemine kadar pelvis minöre inmez bu yüzden pelvik organ olarak değerlendirilmez.

Tablo 4.1: Böbreğin embriyolojik gelişim şeması (kaynak: High-Yield Systems, Kidney 2007)

EMBRİYODAKİ YAPILAR	ERİŞKİN İNSANDAKİ KARŞILIĞI
Üreterik tomurcuk	Toplayıcı tübüller
	Minör kaliksler
	Majör kaliksler
	Üreterler
Metanefrik mezenkim	Bowman kapsülü
Renal kesecikler	Toplayıcı kanal
Virgül/S-şekilli cisimcikler	Proksimal tübül
	Distal tübül
	Henle kulpu

4.3 NEFROGENEZ GENETİĞİ

Normal böbrek oluşumu üreterik tomurcuk ile metanefrik blastem arasındaki uygun etkileşime bağlıdır. Ayrıca ekstrasellüler matriks bileşenleri (kollajen, fibronektin ve laminin), özel gen transkripsiyon, translasyon ürünleri (WT-1, EYA 1, SIX 1, PAX 2) ve büyüme faktörleri de (EGF, TGF-alfa, IGF-1 ve IGF-2, NGF, HGF, FGF) rol oynar (15). İlk olarak mezenkimden salınan "glial cell line-derived neurotropic factor (GDNF)", mezenterik tübüldeki "tirozin kinaz reseptörü (RTK)" ve 'GDNF-family receptor a1' reseptörlerine bağlanır ve sinyal yolağı aktive olur; böylece epitel hücre çoğalması ve dallanması gerçekleşir (17). Daha sonra diğer moleküller sırayla sinyal yolağında görev alır. Üreterik tomurcuk oluşuktan sonra metanefrik blastemle etkileşir ve sonra ikiye ayrılarak renal vezikülleri oluşturur (18).

WNT4, virgül ve S şeklindeki üreter parçasında epitel oluşumu için metanefrik mezenkimdeki (MM) hücrelerden sentezlenir (19). WNT4 MM hücrelerinin epitel hücrelerine dönüşümünü sağlar. Diğer büyüme ve transkripsiyon faktörleri ortamda olsa bile WNT4

olmadığı için renal parankimal gelişimi olmaz (20). WNT4'de homozigot veya heterozigot mutasyonu olan farelerin (null mutasyon) renal agenezi nedeniyle öldüğü gösterilmiştir.

Yine böbrek gelişiminde önemli olan bir diğer faktör WT1 (Wilms' tümör) geninin mutasyonu renal tümör (Wilms' tümörü) ve ürogenital malformasyonlara yol açar (21). WT1 embriyogeneizde rol alan birçok molekülü düzenlemektedir. WT1 null farelerde ÜT oluşamaması ve MM farklılaşamaması nedeniyle böbrek oluşamamaktadır (22).

Renal parankim ve üreterlerin gelişimi için; "gremlin1 (GREM1)" ve "Bone Morphogenetic Protein 4 (BMP4)" arasındaki etkileşim; "Forkhead box protein C1 (FOXC1)", "slit homologue 2 (SLIT2)", "roundabout homologue2 (ROBO2)", "paired box protein 2 (PAX2)", "Wilms' tumor transcription factor (WT1)", "wingless type MMTV integration site family member 11 (WNT11)", "fibroblast growth factor 10 (FGF10)", retinoik asit, "vascular endothelial growth factor (VEGF)", "platelet derived growth factor (PDGF)", "LIM homebox transcriptional factor 1B (LMX1B)", "encoding the nuclear steroid hormone receptor (ESRRG)", "polycystic kidney disease 1 ve 2 (PKD1-2)", uromodulin (UMOD), "nephrocystin protein 1-5", "hepatocyte nuclear factor-1B (HNF-1B)" gibi proteinler, büyüme faktörleri görev alır.

GDNF seviyeleri ve ekspresyonu PAX2, EYA1, SIX1 FOXC1, ROBO2, SLIT2, WNT11 gibi birçok büyüme ve transkripsiyonel faktörler tarafından kontrol edilir. RTK ekspresyonu ve aktivitesi ise PAX2 ve retinoik asit tarafından indüklenir (23).

Böbreğin embriyogenezi sırasında Wolf kanalından ÜT oluşarak dallanır; MM ile etkileşir ve sonuçta glomerüller, kaliksler, renal pelvis ve üreter oluşur. ÜT' nin Wolf kanalından çıkış noktasında "C-ret"; kanal komşuluğundaki MM'de ise c-ret ligandı olan "GDNF" yoğun bir şekilde eksprese edilmeye başlar. C-ret ve GDNF etkileşerek ÜT oluşumunu sağlar. Bu arada BMP4, ÜT'nin oluştuğu nokta hariç Wolf kanalına komşu olan MM'de çok miktarda salgınır. BMP4 ya GDNF' yi direkt olarak ya da GDNF/C-ret kompleksine bağlanarak dolaylı olarak inhibe eder (24). Böylece diğer noktalarda ÜT oluşumu engellenip tek bir tomurcuk oluşumu sağlanır.

BMP4' ün böbrek morfogenezinde birçok fonksiyonu bulunmaktadır. Üreterin tomurcuklanmasında inhibitör etkisi bulunurken (doğru bölgeden bir tane ÜT çıkması için etki gösteririr) çıkan ÜT'nin uzaması ve büyümesini, MM'deki hücrelerin ölümünü engelleyerek, hücrelerin çoğalmasını dolaylı olarak etkiler.

Üreterik tomurcuk teorisi

Yakın geçmişte CAKUT 'daki anomalilerin oluşumunu açıklamak için çok çeşitli teoriler üretilmiştir. Bunlardan en çok kabul gören üreterik tomurcuk teorisi; Meckie ve Stephens tarafından 1995 yılında geliştirilen hipoteze göre; üreter orifisinin yerleşim noktası oluşacak olan patolojiyi belirlemektedir. Metanefrik kanaldan köken alan üreterik tomurcuk değişime uğramamış (indiferansiye) metanefrik blastem ile birleşir. Eğer bu birleşim gerçekleşmezse, üreterik tomurcuk toplayıcı sistemi oluşturamaz ve metanefrik blastem de matür böbreğe dönüşemez. Üreter, primitif renal blastem ile periferik lokalizasyonda birleşirse indüksiyon oluşur, ancak renal parankim genellikle displastiktir. Üreter orifisleri sonuç olarak trigonda, mesane boynunda ya da üretrada sonlanabilir. Mesane ile distalde anormal bağlantı olursa obstrüksiyon gelişir. Obstrüksiyonun derecesine bağlı olarak çeşitli renal parankim anomalileri ve hidronefroz gözlenir. Bu teori ile Mackie ve Stephens tüm CAKUT olgularının açıklanabileceğini savunmuştur (25).

Yapılan çalışmalarda CAKUT' un gelişiminde mekanik faktörlerin rolü gösterilmiştir. Bununla beraber ÜT'nin Wolf kanalından çıkış noktasının belirlenmesi, hücre farklılaşması, etkileşmesi ve iletişimi için de birçok molekülün ortamda bulunması gerektiği bilinmektedir. Bu moleküllerle ilgili genlerdeki mutasyon, böbrek ve toplayıcı sistem oluşumunda anomalilere neden olmaktadır. Yani hem moleküler seviyedeki sorunlar hem de mekanik nedenler CAKUT gelişiminde rol oynamaktadır. Sendromik olmayan CAKUT' lu hastalarda ailesel geçişin gösterilmiş olması genetik zemin olduğu kanısını güçlendirmektedir (15).

Böbrek ve üriner sistemin normal gelişimi için mezenkim, stroma, üreterik tomurcuk ve kloakadan eksprese edilen böbrek gelişim genlerinin (RDGs-renal developmental genes-) birbirleri ile etkileşimi gerekmektedir. RDG' deki tek gen mutasyonu böbrek gelişiminin birden fazla basamağını etkileyerek vezikoüreteral reflüden renal ageneziye kadar birçok anomaliye neden olabilir. Şimdiye kadar memeli böbrek gelişiminde 30' dan fazla genin sorumlu olduğu gösterilmiştir (Tablo 4.2).

WT-1 proteini böbrek gelişiminde önemli görevleri olan bir transkripsiyon faktörüdür ve çoğu büyüme faktörü geninin inhibisyonunda rol alır. Mezenkim ve epitelin farklılaşmasını sağlar. Deneysel olarak yapılan çalışmalar ile hayvanlarda WT-1 (Wilms tümör supresör geni) mutasyonunda renal agenezi veya bazen hipodisplazi olduğu gösterilmiştir (26).

Angiotensin tip 2 reseptör geni (Agtr 2), insan ve hayvan embriyolarında böbrek ve toplayıcı sistemin gelişiminde rol oynayan bir gen olup fetal dönem boyunca aktif kalır ve doğumdan sonra etkinliği kaybolur. Yapılan deneylerde çeşitli yöntemlerle inaktive edilen Agtr 2 geni fare embriyolarına yerleştirilmiş ve mutant farelerde normal Agtr 2 genine sahip olanlara göre daha fazla renal anomali (%2-3) olduğu gözlenmiştir (27). Bu farelerden olan yavrularda da %20 oranında benzer renal anomaliler gözlemlenmiştir. İnsanda Agtr 2 mutasyonuna sahip CAKUT vakaları daha çok erkek hastalardır ve tek taraflıdır.

Bundan başka "Bone morfogenezik protein 4 (BMP4)" de renal gelişimde rol alan diğer bir büyüme faktörüdür. Fare embriyolarında yapılan deneylerde homozigot null BMP4 mutasyonu olanlar ölmekteyken; heterozigot mutasyonu olan farelerin %50'sinde insandaki CAKUT'a benzer patolojilerin ortaya çıktığı gösterilmiştir. BMP4 mutasyonu olan farelerde ÜT'nin normale göre daha kraniyalden çıktığı, ektopik yerden gelişen ÜT'nin de CAKUT'a neden olduğu gösterilmiştir (28).

Böbrek ve toplayıcı sistemin gelişiminde rol alan moleküllerin eksikliği ya da fonksiyonlarını kaybetmesi sonucunda üriner sistemin konjenital anomalileri ortaya çıkar. Bu malformasyonlar bazı sendromların parçası veya ailevi olabileceği gibi, tek başına da görülebilir. Böbreğin embriyolojik gelişiminde mezenkimden salınan GDNF, reseptörü olan RET'e bağlanarak sinyal yolağını aktive etmektedir. Böylece epitel hücre çoğalması ve dallanması gerçekleşir. GDNF ve RET etkileşimi gerçekleşmezse unilateral veya bilateral renal agenezi, böbrek dokusunun olmadığı, kör uçlu üreterler, hipoplastik veya displastik böbrekler ortaya çıkabilir (29).

Ret, reseptör tirozin kinaz (RTK)'ı kodlayan alt ve üst üriner sistem gelişiminde rol oynayan bir gendir. Homozigot Ret mutasyonu olan farelerde ÜT oluşumunun başladığı ancak GDNF ile ekileşim olmadığı için nefrogenezin durduğu gösterilmiştir (30). Aynı şekilde homozigot null GDNF mutasyonu olan mutant farelerde de mezonefrik tübüller gelişmiş, Wolf kanalı oluşmuş, fakat ÜT oluşmamıştır (31). Ret mutasyonları, genin inaktivasyonu (Hirschprung hastalığı, intestinal aganglionosis) veya aktivasyonu (multiple endokrin neoplazi tip 2-MEN tip 2) medüller ve papiller tiroid karsinomlarda tanımlanmıştır (32).

BMP4, GDNF aktivitesini; GREM1 ise BMP4'ü inhibe eder. Farelerde GREM1 mutasyonunun renal agenezi, insanda BMP4'ün renal hipodisplaziye neden olduğu gösterilmiştir (33). Tirozin kinaz reseptör antagonisti olan sprouty 1 (SPRY1) geni hücre içi

RTK sinyal yolağını inhibe ederek işlev görür ve mutasyonunda ektopik üreter oluşur. FOXC1, SLIT2, ROBO2 ise nefritik tüpün kaudal parçasında GDNF ekspresyonunun gerçekleşmesini sağlar; eğer bu faktörlerden herhangi birinin mutasyonu gerçekleşirse üreter duplikasyonu görülebilir. İnsanlarda nadir olgularda vezikoüreteral reflüde ROBO2' nin "missense" mutasyonları bildirilmiştir. Aynı aile içinde farklı CAKUT tipleri ve hatta CAKUT'un aynı tipi farklı derecelerde görülebilir. Bu durum kişinin genetik alt yapısı ve çevresel faktörlere bağlıdır. Şimdiye kadar sendromik olmayan CAKUT tanısı alan hastaların %20' sinde genetik mutasyon olduğu gösterilebilmiştir (34). Avrupa toplumunda sendromik olmayan CAKUT tanısı alan hastaların %1,9' unda HNF1B, PAX2, UMOD, EYA1 mutasyonları gösterilmiştir (35). Renal hipodisplazi ve tek taraflı MKDB tanısı alan Japon çocukların %10' unda HNF1B mutasyonu saptanmıştır. Renal agenezi tanılı hastaların ise %35' inde Ret mutasyonu olduğu gösterilmiştir (36). Almanya, İtalya ve Kore' de yapılan çalışmalarda AGTR2 genindeki poliformizmin ÜPB darlığı, megaüreter, renal agenezi ve MKDB tanılı çocuklarda saptandığı raporlansa da Japon popülasyonunda sendromik olmayan CAKUT' lu çocuklarda AT2R geninde herhangi bir mutasyon saptanmamıştır (37). Aynı şekilde Avrupa popülasyonunda vezikoüreteral reflü ile PAX2, HNF1B, Ret ve ROBO2 genleri arasında herhangi bir ilişki saptanamamış olması, sendromik olmayan CAKUT' a yol açan genlerin dağılımı ve etkilerindeki farklılığın nedeninin henüz aydınlatılamamış olduğunu göstermektedir (38).

Yine nefrojenizde görevli olan PAX2 ve EYA1 genlerindeki homozigot null mutasyonu olan farelerde böbrek ve toplayıcı sistemin hiç oluşmadığı görülmüştür. PAX2' de homozigot null mutasyon olup EYA1 geni normal olsa bile bu farelerde üriner sistem gelişmez. Bunun nedeni; PAX2 geninin Wolf kanalının büyümesi ve uzaması için gerekli iken EYA1 geninin ÜT oluşumu için gerekli olan GDNF salınımında görevli olmasıdır (39).

Tablo 4.2: İzole Cakut Ve Cakut Baskınlığında Sendroma Neden Olan Tek Genler(40)

Gen Sembol	Renal Fenotip	Ekstra Renal Fenotip	Hastalık
GTR1	Renal tübüler displazi	Düşük kulak çizgisi, AC hipoplazisi, artrogripozis, parmak anomalileri	
BMP4	Renal hipodisplazi	Yarık dudak,mikrooftalmi	Orofasiyal yarık
EYA1	Renal agenezi,MKDB	Sağırılık,kulak malformasyonları,brankiyal kist	Brankiootik sendrom1,brankiootorenal sendrom,otofasiyoservikal sendrom
GATA3	Renal displazi	Hipoparatiroidi,kalp defektleri,sağırılık,immün yetmezlik	
HNF1B	Renal hipodisplazi,tek böbrek,atnalı böbrek	MODY5,hiperürisemi,hipomagnezemi,KC enzimlerinde artma	İnsülin bağımsız DM,renal kist ve diabetik sendrom
KAL1	Renal agenezi	Mikropenis, bilaeral kriptoorşidizm,anozmi	Hipogonadotropik hipogonadizm, Kallmann sendromu
PAX2	VUR,renal hipoplazi	Optik sinir kolobomu, duyma kaybı	Papillorenal sendrom
RET	Renal agenezi		Santral hipoventilasyon sendromu, MEN2A-2B feokromasitoma,medüller tiroid Ca
ROBO2	VUR,ÜVB defektleri	YOK	
SALL1	Renal hipodisplazi, renal agenezi	Parmak, kulak ve anal anomalileri	Townes-Brocks sendromu
SIX1	Renal hipodisplazi, VUR	Sağırılık, kulak defektleri, brankiyal kistler	Brakiootik sendrom3,
SIX2	Renal hipodisplazi	YOK	-
SIX5	Renal hipodisplazi, VUR	Sağırılık, kulak defektleri, brankiyal kistler	Brankiootorenal sendrom
SOX17	VUR, ÜPB darlığı	YOK	
TNXB	VUR	Eklemlerde hipermobilité	Ehler-Danlos Sendromu

Yapılan deneylerde farelerde çeşitli böbrek ve toplayıcı sistem anomalilerine neden olabilecek mutasyonların insanda gösterilemediği veya az sayıda vakada tespit edildiği görülmüştür. Örneğin; ROBO2/SLIT2 mutant olan farelerde çok sayıda üreter oluşumu görülürken bu gen mutasyonu insanda nadir vakalarda, sendromik olmayan vezikoüreteral reflüye neden olmaktadır (41). BMP4 ve SIX2 mutasyonları insanda tek veya çift taraflı hipodisplazi ve kistik displaziye (izole veya VUR ile beraber) neden olmaktadır (42). Bunun yanında bir sendromun parçası olan CAKUT tipleri de mevcuttur. HNF1B mutasyonu ile giden MODY tip 5 veya renal kist ve diyabet (RCAD) sendromu bunlara örnek olarak verilebilir. Burada böbrekte kistler ve hastada diyabet ortaya çıkar. EYA1, SIX1, 4, 5, SPRY1 mutasyonlarında renal agenezi, hipoplazi, displazi, ektopik üreter, çoklu üreter, kulak anomalileri, boyunda brankial kleft kalıntılarına ait olan fistül veya kist ile karakterize otozomal dominant geçen brankiootorenal sendrom gelişir (42). PAX2 gen mutasyonunda renal kolobom, (optik sinir displazisi, renal hipodisplazi, multikistik displastik böbrek ve at nalı böbrek; WT1 mutasyonunda Denys-Drash sendromu (gonadal disgenezi, Wilms' tümörü, diffüz mezangial skleroz); PKHD1 mutasyonunda otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (karaciğer ve böbrekte kistler, hepatik fibrozis); PKD1-2 mutasyonunda otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (böbrekte kistler, serebral anevrizma); KAL1 mutasyonu ile Kallman sendromu (anosmi, hiposmi, hipogonadotropik hipogonadizm, tek taraflı renal agenezi veya aplazi, kraniyofasyal defektler); SALL1 mutasyonu ile Townes Brocks sendromu (trifalangeal baş parmak, imperfore anüs, iç kulak deformiteleri, hipoplastik böbrekler) meydana gelir (42).

4.4 KONJENİTAL BÖBREK VE ÜRİNER SİSTEM ANOMALİLERİ

Konjenital Böbrek ve Üriner Sistem Anomalileri (CAKUT: Congenital Anomalies of Kidney and Urinary System) antenatal dönemde saptanan malformasyonlar arasında en ön sırada yer alır, her 1000 canlı doğumda 17.7 oranında görülmektedir (1). CAKUT gelişmiş ülkelerde çocuklardaki kronik böbrek yetmezliğinin en sık nedeni olması ve son dönem böbrek yetmezliğinin %30 'undan sorumlu olup, çocuklardaki hipertansiyon ve kardivasküler hastalıkların da sebebi olması nedeniyle oldukça önem taşımaktadır (43). CAKUT'lularda fenotipik farklılıklar genetik, epigenetik ve çevresel birçok etmene bağlıdır:

1-Mutasyonların farklı lokuslarda olması, (Lokus heterojenitesi)

2-Mutasyonların farklı kombinasyonları (Allelik heterojenite)

3-Gen ekspresyonundaki farklılıklar (Allelik çeşitlilik)

4-Tamamlayıcı genlerin etkileri (Genetik modifikasyon)

5- Epigenetik değişkenler (temel olarak gen regülasyonunun epigenetik kontrolü metilasyon ve asetilasyon şeklindedir)

6-Kalıtım şekli (monogenik veya poligenik kalıtım) (15)

7-Çevresel faktörler :

-Düşük proteinli diyet; farelerde yapılan çalışmalarda gebeliğin ilk dönemlerinde proteinden fakir beslenmenin RDG ekspresyonunda değişikliğe yol açarak nefron sayısında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (44).

-Maternal sodyum alımının az ya da çok olması; glomerül sayısında azalmaya yol açarak ilerleyen dönemde hipertansiyon gelişimi için risk teşkil eder (45).

-Maternal renin anjiyotensin sistem blokörleri, steroid, antiepileptik ilaç, kokain ya da alkol kullanımı

-A vitamini eksikliği

-Hiperglisemi

İleri prenatal görüntüleme teknikleri sayesinde bu hastaların çoğu 18-20. Gestasyon haftasında yapılan US ile tanı almaktadır. Prenatal dönemde tanı alan genetik malformasyonların %20' sinden fazlasını bu hastalar oluşturmaktadır (46). En sık izole (sendromik olmayan) olarak görülür. Otozomal resesif/dominant kalıtılan bir sendromun parçası olarak karşımıza çıkabildiği gibi tek gen hastalıkları da konjenital böbrek ve üriner sistem anomalilerine sebep olabilir (11). Böbrek ve üriner sistem anomalileri alt ve üst üriner sistem anomalileri şeklinde sınıflandırılabilir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Böbrek ve Üriner Sistemin Konjenital Anomalileri Sınıflaması

ÜST ÜRİNER SİSTEM ANOMALİLERİ	ALT ÜRİNER SİSTEM ANOMALİLERİ
I.Renal disgenezis 1. Renal Agenezi 2. Çok Sayıda Böbrek 3. Renal Displazi - Multikistik Displastik Böbrek - Obstrüktif Renal Hipoplazi 4. Renal Hipoplazi - Basit(gerçek) Hipoplazi - Segmental Hipoplazi (Ask-Upmark Böbreği) - Oligomeganefroni	I.Böbrek Pelvisi ve Üreter Anomalileri 1. Ekstrarenal Pelvis 2. Üreteropelvik Bileşke Darlığı 3. Üreterovezikal Bileşke Darlığı 4. Üreter Agenezisi 5. Üreter Duplikasyonu 6. Ektopik Üreter 7. Üreterosel 8. Megaüreter 9. Vezikoüreteral Reflü
II.Kistik Böbrek Hastalıkları 1. Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı 2. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı 3. Medüller Kistik Hastalık/Nefronofitiz Kompleksi 4. İzole Böbrek Kisti	II .Mesane ve Üretra Anomalileri 1. Mesane Divertikülü 2. Mesane Ekstrofisi 3. Megasistis 4. Mesane Agenezisi 5. Mesane Hipoplazisi 6. Üretra Atrezisi/Hipoplazisi 7. Posterior Üretral Valv
III.Şekil,pozisyon ve füzyon anomalileri 1. Pelvik Ektopik Böbrek 2. Torasik Ektopik Böbrek 3. Füzyonlu/Füzyonsuz Çapraz Ektopi 4. Atnalı Böbrek	

4.4.1 ÜST ÜRİNER SİSTEM ANOMALİLERİ

4.4.1.1 Renal disgenezi

4.4.1.1.1 Renal Agenezi

Böbreğin bir veya ikisinin birden tam yokluğunu ifade eder. Renal anomaliler içinde en ağır seyreden tiplerden biridir ve çoğunlukla üreter agenezisi de eşlik eder (47). Böbrek gelişiminde mezenkimden salınarak tirozin kinaz (RTK) ve GFRA1' e bağlanarak sinyal

yolağını başlatan glial hücre kaynaklı nörotropik faktörün (GDNF) öneminden yukarıda bahsedilmişti. Bu olaydan sonra epitel hücre çoğalması ve farklılaşması başlamaktadır. Eğer bu yolakta bir sorun olursa renal agenezi meydana gelmektedir. Bu durum fare deneylerinde gösterilmiş; ancak insanlarda mutasyon gösterilememiştir. Bunun nedeni insanda GDNF ve RET proteinlerindeki hafif bir azalmaya duyarlı olmaması ve homozigot mutasyonlarında (proteinin tam yokluğunda) ise fetal ölüme neden olmasıdır. Ancak GDNF regülatörleri olan EYA1, SIX1, 4, 5 mutasyonlarının brankiyootorenal sendroma ve buna eşlik eden renal ageneziye neden olduğu gösterilmiştir. BMP4, GDNF aktivitesini; Gremlin 1 (GREM1) ise BMP4 'ü inhibe eder. GREM1 mutasyonu taşıyan farelerde BMP4 inhibisyonuna bağlı renal agenezi saptanırken; BMP4 mutasyonunun insanlarda renal hipodisplaziye neden olduğu gösterilmiştir (42).

Unilateral Renal Agenezi

Unilateral renal agenezi insidansı her 450-1000 canlı doğum da birdir, heriki cinsten eşit olarak görülür. Genellikle asemptomatiktir ve rastlantısal tespit edilir. Unilateral RA bazen prenatal US yapılırken gözden kaçabilir bunun nedeni aynı taraftaki adrenal bezin boş olan böbrek lojuna doğru yer değişikliği yapması ve böbrek olarak değerlendirilmesidir (48). Zaman içinde karşı böbrekte normalin iki katına çıkabilen kompensatuar büyüme olur. Bu hipertrofinin olmaması karşı böbrekte displazi veya hipoplaziye işaret edebilir. Bu durumda muhtemelen doğumdan başlayarak aşırı yüklenme nedeniyle bazı vakalarda proteinüri, fokal glomerüloskleroz ve böbrek yetmezliği gelişebilir. Tek taraflı renal agenezinin diyabetik anne çocuklarında ve zencilerde daha sık görüldüğü saptanmıştır (49). Karşı böbrekte %30-40 oranında üreteropelvik darlık, hidronefroz, vezikoureteral reflü ve bazen displazi eşlik edebilir (50). Prognoz karşı böbreğin fonksiyonel durumuna bağlıdır, eğer normal ise prognozun çok iyi olduğu söylenebilir (51). Son yıllarda; unilateral renal displazi veya bir böbreğin displazik diğer böbreğin agenetik olduğu vakalar aynı aile soyağacı içinde bildirilmekte ve bu nedenle hereditör renal displazi sendromu olarak isimlendirilmektedir. Bu vakaların otozomal dominant kalıtım gösterdiği bulunmuştur, ancak bazı durumlarda anne ve babanın normal olmasına rağmen görülmesi hereditör renal adisplazide başka kalıtım modellerinin de olabileceğini göstermektedir. Moerman ve arkadaşları (52) hereditör renal displazili bir hastada de-novo 6p/19q translokasyonu saptamışlar ve 6p bölgesindeki genlerde kayıp olduğunu bulmuşlardır. 6p bölgesinde bulunan genlerin de normal böbrek gelişiminde önemli bir yere sahip olduğu gösterilmiştir (53). Tek taraflı renal agenezi diğer sistem malformasyonları ile beraber görülebilir; en sık solunum sistemi anomalileri eşlik eder,

diğerleri ise sindirim sistemi, genital sistem ve kalp anomalileridir. Çoğu tek taraflı renal agenezi izoledir, sendromik RA örnekleri; trizomi 13-18, VATER, Fraser Sendromu, Williams' Sendromu, brakiotorenal sendrom, kloakal ekstrofi olarak sayılabilir (54).

Bilateral Renal Agenezi

Bilateral RA 1/5000 fetusta görülür. Erkeklerde kızlardan 2 kat daha sıktır (55). Ciddi oligohidramnion ve sıklıkla fetal ya da perinatal ölümle sonuçlanır. Bu durum 'Potter Sekansı' (Şekil 4.6) olarak isimlendirilir, insidansı her 3000 doğumda birdir. Potter sekansında hipertelorizm, düşük kulak, basık ve büyük burun, kırıxık cilt bulguları ve pulmoner hipoplazi görülür. Bu değişiklikler yine intrauterin idrar yapımının yetersiz olduğu bilateral renal displazi, hipoplazi ve otozomal resesif polikistik böbrek hastalığında da görülebilir. Bilateral pulmoner hipoplazi bilateral RA ya her zaman eşlik eden bir anomalidir (55). Pulmoner hipoplazi ağır olabilir ve pnömotoraks gelişebilir. Periton diyalizi başlanması düşünülebilir. Ancak pulmoner hipoplazinin derecesi, yaşamla bağdaşıp bağdaşmadığı periton diyalizine başlarken göz önünde bulundurulmalıdır (51). Önceki dönemlerde daha kötü prognozlar (56) bildirilirken özellikle yenidoğan yoğun bakımdaki gelişmeler ve son dönem böbrek yetmezliği tedavisindeki tecrübelerin artması ile daha iyi prognozlar bildirilmeye başlanmıştır (51). Fransa da yapılan bir çalışmada iki aile incelenmiş (bunlardan biri akraba) ve renal gelişimde önemli rol oynayan ITGA8 (integrin alfa8 proteinini kodlayan) geninde resesif mutasyonlar saptanmış ve bilateral renal agenezinin otozomal resesif bir bozukluk olabileceği öne sürülmüştür. Bu nedenle bu hastaların birinci derece akrabalarına tarama amacıyla böbrek ultrasonografisi yapılması önerilmektedir (57).

Potter Sendromu



Şekil 4.6: Potter Sendromu (57)

Tek taraflı veya çift taraflı RA'nın ilişkili olduğu çok sayıda sendrom ve asosiasyon (iki veya daha fazla fenotipik özelliğin normalde beklenenden daha sık birlikte görülmesi, temelde genetik bir defekt yoktur) bulunmaktadır. Bunlardan birkaç tanesi; Turner sendromu, VACTERL asosiasyonu (vertebral, anal, kardiyak, trakeal, özefajiyal, renal, ekstremité anomalileri), Klippel– Feil sendromu ve CHARGE asosiasyonu (koloboma, kardiyak hastalık, koanal atrezi, büyüme ve gelişme geriliği, genital hipoplazi, kulak anomalileri) dur.

Tanı koymak için kullanılan en basit yöntem abdominal US'dir, şüpheli olgularda intravenöz piyelografi, bilgisayarlı tomografi ve radyonüklid çalışmaları yardımcı olabilir. Bu tanı yöntemleri kullanılırken ektopik böbrek olasılığını dışlamaya dikkat edilmelidir.

4.4.1.1.2 Renal Hipoplazi

Hipoplazi yapısal olarak böbreklerin normal fakat küçük olduğu, primer olarak nefron sayısının az olması olarak tanımlanabilir (51). Üreterik tomurcuk dallanmasındaki bir defekt nefron sayısında azalmaya yol açacağından hipoplaziye neden olur. Üreter ucundan salınan WNT11; mezenkim üzerine etki ederek GDNF ekspresyonunu artırır; WNT11'deki herhangi bir mutasyon ya da GDNF-RTK sinyalinde herhangi bir azalma renal hipoplazi ile sonuçlanır.

PAX2; GDNF-RTK sinyalizasyonunu aktive ederek üreter dallanması ve nefron oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Bu gendeki heterozigot bir mutasyon renal hipoplazi ile seyreden renal kolobom sendromuna yol açmaktadır (47).

Özellikle çocukluk çağlarında küçük displazik böbrekle ve kazanılmış hastalıklara bağlı küçülme ile ayırıcı tanısını yapmak gerekir (53). Displazi genellikle alt üriner sistem anomalileri ile birlikte olurken, hipoplazi çoğunlukla izole böbrek anomalisi olarak görülür (58). Displazinin dışlanabilmesi için mutlaka histopatolojik incelemeye gereksinim vardır. Diğer malformasyonlarla birlikte olmadığı sürece renal hipoplazi asemptomatiktir (59). Bilateral renal hipoplazi renal yetersizlik, hipertansiyon ve KBY ye yol açabilir. Renal hipoplazinin tanımlanmış 3 formu bulunur (48):

- Basit (gerçek) hipoplazi
- Segmental hipoplazi (Ask-Upmark böbreği)
- Oligomeganefroni (oligonefronik hipoplazi)

Basit(Gerçek) Renal Hipoplazi

Nedeni bilinmeyen, nadir görülen bir konjenital defekt olan basit hipoplazide böbrek loblarının sayısı azalmıştır ve böbrek ağırlığı hastanın yaşına göre olması gerekenin %50'nden azdır (60). Genellikle tek taraflıdır ancak çift taraflı da olabilir. Normal bir böbrek 10 ya da daha fazla lob içerirken hipoplazide 5 ya da daha az lob vardır ve displazik doku içermez (61).Bilinmeyen bir nedenle erkeklerde daha sık görülür ve sıklıkla sol böbrek etkilenir. Renal US de etkilenen böbrek küçük, renal papilla ve minör kaliksler sayıca azalmış olarak görülür. Kontralateral böbrekte kompensatuar hipertrofi vardır. Basit renal hipoplazi böbreğin küçük olarak görüldüğü diğer durumlardan (displazik böbrek, vasküler nedenli son dönem böbrek ve pyelonefrit) ayırtedilmelidir. Displazik böbreğin aksine parankim normaldir (48).

Segmental hipoplazi (Ask-Upmark böbreği)

Segmental bir renal skardan kaynaklanan fokal renal hipoplazidir. İlk kez 1929 da Eric Ask-Upmark tarafından konjenital unilateral renal hipoplazi olarak tanımlanmıştır. Derin kapsüler oluklar ve renal piramitlerde sayıca azalma ile karakterizedir. Mikroskopik olarak hipoplazik olanlarda glomerül izlenmez, tiroid yapısındakine benzer tübüller ve arter duvarında kalınlaşmalar dikkat çekicidir. Oldukça nadir görülür. Üriner sistem enfeksiyonları ve VUR' un sık olması nedeni ile çoğunlukla kızlarda görülür. Anormal renin salınımına bağlı olarak ciddi hipertansiyon sıklıkla eşlik eder (62). Genellikle tek taraflıdır, ancak bilateral asimetrik segmental hipoplazi vakaları da rapor edilmiştir. Orta zonda derin ve dar segmental skarlara sahip küçük bir böbreğe neden olur. Bu yarık skarlar klasik radyolojik bulgudur. Ayırt edici özelliği tiroid bezindeki benzer şekilde glandlardan oluşan parankim altında seyreden, lateral konveksitede bir veya daha fazla derin oluk bulunmasıdır. Hipoplazik segment komşu bölgelerden ayırt edilebilir. Bu böbrekler çoğunlukla vezikoüreteral reflüye bağlı gelişen pyelonefrit kaynaklıdır ve edinseldir. Hastalar genellikle 10 yaş üzerinde tanı alır. Ciddi hipertansiyon, hipertansif ensefalopati- retinopati gibi belirtiler olabilir (62).

Tek taraflı hastalığı olanlarda parsiyel veya total nefrektomi ile hipertansiyon kontrol altına alınabilir. Eğer kan basıncı kontrol altına alınamazsa diğer böbrekte farkedilmemiş skar veya generalize ateroskleroz olabileceği unutulmamalıdır. Eğer hastalık bilateral ise diyaliz veya transplantasyon gerekebilir.

Oligomeganefroni (oligonefronik hipoplazi)

Renal hipoplazinin nadir görülen bir formudur, azalmış nefron sayısı ve genişlemiş glomerul ile karakterizedir. Çoğu vakanın nedeni bilinmemektedir. Gestasyonun 14-20. Haftaları arasında metanefrik blastemin gelişiminin durması sonucu nefronda hipertrofi oluşur (64). İkinci dekatta yavaş ilerleyen böbrek yetersizliği gözlenir. Oligomeganefroni sıklıkla düşük doğum ağırlığı ile ilişkilidir ve erkeklerde daha sık görülür (4). Klinik olarak bulantı, kusma, epizodik dehidratasyon, proteinüri, poliüri, asidoz ve büyüme geriliği ile prezente olabilir. Kalıtsal paterni bulunmamakla birlikte bazı hastaların aile bireylerinde konjenital renal lezyonlar rapor edilmiştir. Kontralateral agenezi gözlenen iki olgu dışında tanı alan bütün olgular bilateraldir. Genetik olarak 4p delesyonu sorumlu tutulmaktadır. Hastalığın ileri dönemlerinde genişlemiş ve sklerotik glomerul, atrofik tübüller ve intersisyonel fibröz gözlenir (4). Uzun dönem izlenen asemptomatik proteinürisi nedeni ile takip edilen bazı hastalarda yapılan renal biopside oligomeganefroni (geç başlangıçlı) saptandığı bildirilmiştir. PAX2 geni, HNF-1 mutasyonları ile birliktelik gözlenmektedir (63). Kesin tanı histolojik olarak koyulur. Tedavi desteğe yöneliktir (64).

4.4.1.1.3 Renal Displazi

Renal displazi; dallanması ve farklılaşması tam olmayan nefron ve toplayıcı tübüllerden oluşan, stroması artmış, kistik yapılar bulunduran, metaplastik doku içerebilen yapılardır. Altta yatan neden genellikle mekanik faktörler (obstrüksiyon), teratojenler ve ilaçlardır. Bazen bunlar olmadan da gelişebilir (48). Renal ageneziden farklı olarak nefrogenezin ilerleyen basamaklarındaki duraksamalardan kaynaklanır (65). Patolojisinde mezenkimal ve epitelyal yapıda anormal farklılaşma, artmış stroma, nefron ve toplayıcı tübül sayısının azalması, kortikomedüller yapının kaybı ve displastik yapılar (kemik, kıkırdak) saptanır (47). Displazi otopsi serilerinde %2 oranında saptanır ve erkeklerde daha sıktır (58). Çoğunlukla sporadiktir, %90 oranında alt üriner sistem tıkanıklığına eşlik eder (61). Bazen, %10 oranında herediter sendromların bir parçası olarak da görülebilir (66). Kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve iskelet anomalileriyle birliktelik gösterebilir (67). Eğer displazik böbrekte kistler görülürse bu duruma multikistik displastik böbrek denir. Nefron segmentleri etkilenebilir; atrofik veya kistik görünümle beraber tübül çevresindeki mezenkimal doku halkalar halinde izlenebilir (48). Tek taraflı renal displazide %40 oranında karşı üriner sistemde vezikoureteral reflü, hidronefroz ve agenezi görülebilir (68). Bilateral renal displazi oligohidramniosis ve ilerleyici renal yetersizlik ile karakterizedir. Çoğunlukla

intrauterin ya da yenidoğan döneminde kaybedilir (68). Üriner sistem US de bilateral ekojen böbrekler, kortikal diferansiasyon kaybı ve kortikal kistler görülebilir (51).

4.4.1.1.3.1 Multikistik Displastik Böbrek (MKDB)

Multikistik displastik böbrek (MKDB) hastalığı çocuklarda böbreğin en yaygın kistik hastalıklarından olup, abdominal kitlenin infantlarda en sık neonatal dönemde ise 2. sık sebebidir (69). Fetal üropatilerin %10'undan daha fazlasını oluşturur. Amerikan Pediatri Akademisi, her zaman kistler ile ilişkili olan pirimitif duktusların ve metaplastik kıkırdak adacıklarının varlığı ile karakterize olan displazi kavramına açıklık getirmiştir. MKDB nin 3 farklı formunu tanımlamıştır (70):

1-Solid kistik displazi

2-Multikistik displastik böbrek

3-Hidronefrotik form

MKDB non herediterdir, 1/4300 doğumda görülmektedir ve patogenezi multifaktöriyeldir (48). Etiyolojide en çok kabul görülen görüş erken obstrüksiyonun bir sonucu olarak ortaya çıktığıdır. MKDB etiyojisi ile ilgili öne sürülen diğer bir hipotez ise, erken fetal hayatta metanefrik blastem indüksiyonunun üreterik tomurcuk göçü tarafından kesintiye uğratılmasıdır (15). Prognoz genellikle hastaların karşı taraf böbreğinin sağlamlığına, eşlik eden böbrek dışı anomalilere ve komplikasyonlara bağlıdır. MKDB hastalığında arteriyel hipertansiyon başlıca görülen komplikasyondur. MKDB hastalarında hipertansiyon patogenezinde, renin aracılı hipertansiyon gelişimi genel kabul görmektedir. MKDB olgularının büyük kısmı tek taraflı ve asemptomatiktir. Nadiren bilateral tutulum olur ve bu durum yaşamla bağdaşmaz (71). Tek taraflı vakalarda ise en çok sol böbrek etkilenir. MKDB erkeklerde daha sık görülür. Bilateral MKDB ise kızlarda iki kat daha fazla görülmektedir (72). Makroskopik olarak MKDB genellikle birkaç milimetre ile birkaç santimetre arasında değişen bir çapa ulaşabilir. Sıklıkla sıvı içerikli non-komünike kistler şeklinde prezente olurlar (73). Geçmişte MKDB hastalarının büyük bir kısmına yaşamlarının ilk yılında teşhis konuluyordu. Bunların yaklaşık üçte biri batında ele gelen kitle ile, üçte biri MKDB'nin bası etkisine bağlı iştahsızlık ve kusma şikayetleri ile başvurur iken; geri kalanları ise idrar yolu enfeksiyonları ve konjenital anomaliler araştırılırken tesadüfen tespit edilirdi (71). Rutin prenatal USG ile birlikte MKDB'nin klinik prezentasyonu da dramatik olarak değişmiştir. Günümüzde prenatal tanı standart iken semptomatik tanı çok nadir görülmektedir.

Daha geç tanı almış olan büyük çocuklarda karın ağrısı, hematüri, hipertansiyon ve ele gelen kitle gibi semptomlara neden olabilmektedir (72).

MKDB’li hastaların yaklaşık %50’sinden fazlasında diğer üriner sistem anomalileri de eşlik etmektedir (71). Kontralateral ÜPB obstrüksiyonu, MKDB ile en çok ilişkilendirilen ürolojik anomali iken son yıllarda yenidoğan döneminde sistografinin artan rutin kullanımı sonucu vezikoüreteral reflünün (VUR) daha sık rastlandığı tespit edilmiştir. Daha çok kontralateral böbrekte görülen ve genellikle düşük dereceli olan VUR’un prognostik önemi vardır (15). Üreterovezikal bileşke obstrüksiyonu ise MKDB’li hastaların %6’sında görülmektedir (48). Üreteral ektopi ve ureterosel, diğer kontralateral obstrüktif üropatilerdir (15). MKDB kardiyak, respiratuvar ve gastrointestinal sistemleri içeren farklı anomalilerle de birlikte görülebilir. Ayrıca tek gen mutasyonu sonucu ortaya çıkan bazı nadir sendromlarla da ilişkilendirilmiştir (71).

Tablo 4.4: Multikistik Displastik Böbrek

ANAHTAR NOKTALAR: MULTİKİSTİK DİSPLASTİK BÖBREK
MKDB kistlerden oluşan displastik böbrektir. Nefrogeneziste görev alan aktif ekspresyon genleri morfolojik değişikliğe uğramıştır.
Böbrekler genellikle küçülür veya görüntüleme tekniklerinde displastik böbrek görülmez, nadiren wilms tümörü ile ilişkilidir.
Hastalar, en az yaşamın ilk beş yılı boyunca tümör ve hipertansiyon açısından takip edilmelidir.
Nefrektomi için kesinleşmiş bir karar olmasa da solid doku artışı halinde düşünülmelidir.
Hastaların %15’ inde kontralateral böbrekte reflü mevcuttur. Bu yüksek reflü insidansı nedeniyle multikistik böbrekli yenidoğanlarda voiding sistoüretrogram yapılması önerilmektedir.

Pankreas, böbrek ve karaciğer başta olmak üzere birçok dokudan salınan bir transkripsiyon faktörü olan HNF-1 β (hepatosit nükleer faktör) yi kodlayan gendeki mutasyon sonucunda otozomal dominant kalıtılan ‘maturity-onset diabetes of the young, type 5 (MODY type 5)’ ve renal kistler (renal kist ve diabet birlikteliği) oluşmaktadır. Ayrıca çocuklarda prenatal ultrasonografide hiperekojen böbrek görünümüne neden olan renal hipoplazi/displaziye de yol açabilmektedir (74). MKDB’ nin kesin tanısı radyografik olarak

konulmalıdır. Ultrasonografide geniş, ince duvarlı, böbrek dokusu içermeyen kitle şeklinde görülür. Doppler ultrasonografide renal arter görülemez (51). Sintigrafi ile non-fonksiyone olan böbrek gösterilir. Antenatal şüphesi olan yenidoğanda, eğer postnatal US bulguları normal ise 6 haftalıkken US kontrolü gerekir; çünkü doğumda relatif oligüriye bağlı yalancı negatif sonuçlar alınabilir (15). MKDB' li hastalar diğer üriner sistem anomalileri açısından kontrol edilmelidir. VUR elimine edilene kadar yenidoğanda antibiyotik profilaksisine başlanmalıdır. Genellikle asemptomatik olan MKDB' nin yönetimi son zamanlarda pediatri ve ürolojinin tartışmalı konularındandır. Önceleri displazik dokunun neoplastik potansiyeli düşünülerek nefrektomi önerilirken günümüzde US ve klinik değerlendirme ile takip önerilmektedir (73). Medikal izlem Wilm's tümörü gelişme riski düşük olmasına rağmen önerilen ultrasonografik değerlendirme sıklığı konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır. US genellikle hayatın ilk 2 yılında üç ayda bir, 5 yaşına kadar ya da kitle küçülene kadar 6-12 ayda bir yapılmalıdır. Kompansatuar hipertrofi beklenen kontralateral böbreğin boyutları ve ekojenitesi de dikkatle izlenmelidir. Hastada ÜPB darlığı, renal pelvis dilatasyonu tespit edilmişse daha yakın US takibi gerekir (15). Aileler kan basıncının belirli aralıklarla ölçülmesi ve karın muayenesi yapmak üzere bilgilendirilmelidir. Wilms tümörü çok hızlı bir şekilde gelişebilir ve negatif bir US sonrasındaki 6 ay içinde kitle palpe edilebilir hale gelebilir. MKDB kaynaklı diğer renal maligniteler için ise hayat boyunca radyolojik kontrol gereklidir. MKDB' de şüpheli bir büyüme veya genişleme olduğunda ise cerrahi gerekir (48).

4.4.1.1.3.2 Obstrüktif Renal Displazi

Obstrüktif renal displazi alt idrar yolu obstrüksiyonu ile birlikte görülür. Çoğu formunda fetal US' de aşırı genişlemiş mesane izlenirken diğer vakalarda hidroüreter veya dilate renal pelvisi görebilmek için detaylı bir inceleme gerekir. Pelviste idrar birikimi ile oluşan hidrostatik basınç sonucu medullaya bası olur ve hidronefroz gelişir. Renal korteks ve/veya medullada fibroz gelişimi intrauterin obstrüksiyon gelişme zamanı ile ilişkilidir (57).

4.4.1.2 Kistik böbrek hastalıkları

Böbreğin kistik lezyonları herediter ve herediter olmayanlar ile edinilmiş olarak gözlenen kistleri içeren çok geniş lezyon aralığına sahiptir. Bunlar tek bulgu olabileceği gibi ekstrarenal bir hastalığa eşlik edebilir veya iyi bilinen bir klinik sendromun parçası olabilir. Bu nedenle kistik lezyonlar değişik birimleri içeren disiplinler yaklaşım gerektirir.

4.4.1.2.1 Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

Otozomal polikistik böbrek hastalığı, konjenital hepatorenal fibrokistik sendromlar grubunda olup çocuklarda önemli karaciğer ve böbrek ilişkili morbidite ve mortalite nedenidir. Herediter olan bu hastalık 20.000-40.000 doğumda bir görülmektedir (57). Toplayıcı kanal ve biliyer sistem epitelinin terminal farklılaşmasında rol oynayan fibrosistin (poliduktin) proteini ve bu proteini kodlayan PKHD1 (polikistik böbrek ve karaciğer hastalığı) geninin hastalığa neden olduğu düşünülmektedir (47). Bu hastalık geçmişte perinatal, neonatal, infantil, juvenil olmak üzere dört gruba ayrılmış olsa da, bugün bunların genetik açıdan değil sadece hastalığın ortaya çıkış yaşı ve buna bağlı olarak klinik belirtiler açısından farklı olduğu kabul edilmiştir (75). Hastalık çoğunlukla yenidoğan ve erken çocukluk çağında ortaya çıkmakla birlikte, ortaya çıkışı adolesan yaşa kadar uzayabilir. Hasta çocukların hemen hepsinde böbreklerle birlikte karaciğerde de patoloji (konjenital hepatik fibröz) vardır. Erken yaşlarda genellikle böbrek lezyonları baskın iken daha geç yaşta ortaya çıkan hastalıkta karaciğer hastalığı belirtileri ön planda yer alır (57). Çocuklar doğduğunda karınları belirgin derecede şiştir. Bu çocuklarda oligohidramnion, akciğer hipoplazisi ve Potter Sendromu görülebilir. Bebeklerin bir kısmı ya ölü doğar ya da doğumdan hemen sonra böbrek ve solunum yetmezliği nedeniyle ölürlür. %70-80' i yenidoğan dönemini atlatır ve çoğunda ilerleyici böbrek yetmezliği gelişir. Bazılarında ise böbrek fonksiyonları kısmen korunur fakat karaciğer bulguları ağırlık kazanır. Makroskopik incelemede böbrekler simetrik olarak büyümüş ve şekilleri bozulmamıştır. Yüzeyden kabarık olmayan 1-2mm çapında sayısız kistler görülür (65).

Bütün hastalarda doğumda asemptomatik mikroskobik anormalliklerden konjenital hepatik fibroza kadar değişen bir yelpazede biliyer duktal anormallikler vardır. Karaciğer tutulumunun temel patolojik bulgusu, primer duktal tabaka tutulumuna bağlı olarak gelişen periportal fibrozisin eşlik ettiği biliyer disgenezidir (75). Karaciğer lezyonu erken dönemde hafif portal genişleme, safra kanallarında düzensiz proliferasyon ve hafif dilatasyon şeklinde gözlenirken, uzun dönem yaşayanlarda portal fibrozisin artmasıyla konjenital hepatik fibrozis olarak bilinen portal hipertansiyona yol açan lezyona ilerler (76).

4.4.1.2.2 Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı geç başlangıçlı, sistemik bir hastalıktır ve tüm nefron segmentlerinde geniş, fokal kistler ile karakterizedir. Genel olarak orta yaşa kadar asemptomatik olsa da %2-5 oranında yenidoğan döneminde başlar ve ağır seyreder.

Yenidoğan başlangıçlı otozomal dominant polikistik böbrek hastalığını otozomal resesif tipten ayırmak ancak genetik ve histolojik değerlendirme ile mümkündür. Bu hastalığa yol açan genler PKD1 ve PKD2 genleridir ve bunlar sırasıyla polisistin-1 ve polisistin-2 proteinlerini kodlar (75).

4.4.1.2.3 Juvenil nefronofitiz

Juvenil nefronofitiz kortikomedüller bileşke veya derin medullada distal kıvrımlı tüp veya toplayıcı tübüllerden kaynaklanan küçük kistler ve tübülointerstisyel hasarla birlikte seyreden otozomal resesif bir hastalıktır. Çocuklarda kronik böbrek yetmezliği nedenlerinden biridir (77).

4.4.1.2.4 İzole böbrek kisti

Patogenezi aydınlatılamamış olan bu kistler yenidoğan döneminde nadiren de olsa görülebilirler. Çapları genellikle 5cm den küçük nadiren 10cm olabilir, klinik olarak anlam taşımazlar. Normal böbrek zemininde gelişmeleri ile kazanılmış böbrek kistlerinden ayırt edilebilirler. Makroskopik olarak şeffaf görünen, düzgün gri bir membranla kaplı berrak sıvı içeren kistler olarak görülür (78).

4.4.1.3 Şekil, pozisyon ve füzyon anomalileri

4.4.1.3. .Ektopi

Böbrekler pelviste başlayan embriyolojik gelişimleri sırasında giderek yükselir ve sonuçta lomber bölgedeki yerini alır. Yükselmeye birlikte başlangıçta ön tarafta bulunan hilus da böbreğin rotasyonu sonucu iç tarafa geçer. Bu işlemin kesintiye uğraması genellikle böbreğin normalden aşağı pozisyonunda (en sık olarak pelviste) yerleştiği ektopiye ve bunların çoğunda gözlenen hilusun ön yüzde kaldığı malrotasyona neden olur. Çok nadir olarak da torasik yerleşimli olabilir (58). Bazen de ektopik böbrek orta hattın diğer tarafında yerleşebilir, bu durumda üreter orta hattı çaprazlayarak mesaneye normal yerinden açılır. Aynı tarafta yer alan böbrekler birbirine yapışık olabilirler. Ektopik böbrekler 1/3 oranında hipoplazik veya displazik olabilir (66). Ektopik böbreklere üreter anomalileri eşlik edebilirse de genellikle asemptomatiktir ve tesadüfen saptanır. Pelvis ve üreterlerin kıvrılma ve katlanmaları nedeniyle idrar akımı güçleşip hidronefroza, enfeksiyon ve taş oluşumuna neden olabilir. Hipoplazi, displazi ve hidronefrozun eşlik etmediği ektopik böbreklerde ek anomalilerin olma sıklığı oldukça düşüktür (60).

4.4.1.3.2 Atnalı Böbrek

Böbreğin en sık rastlanan füzyon anomalisidir İki böbreğin sıklıkla alt, nadiren üst kutuplarından parankimlerin birbiriyle devam edecek şekilde kaynaşmış olmalarına bağlı olarak at nalı görünümü almaları sonucu oluşur. Bazen parankim dokusu olmaksızın fibröz bir bant ile birleşebilirler (17). Erkeklerde daha sıktır. Sağ ve sol metanefrik blastem yükselirken birbirlerine dokunur pozisyonudadır daha sonra her iki blastemin birbirinden ayrılması gerekir fakat böbreklerin arteriyel çataldan geçerken birbirlerine doğru itilmeleri yüzünden bu ayrılma gerçekleşmez ve alt kutuplarda birbirine yapışık kalmaya devam ederler. At nalı böbrek anomalisinde böbrekler rotasyonunu tamamlamamıştır. Bu nedenle renal pelvis genellikle önde ve ekstrarenaldır. Üreterler de böbreğin ön yüzünden çıkarlar ve istmusun önünden aşağı doğru inerler. Üreter duplikasyonu gibi üreter anomalileri de atnalı böbrekle birlikte sık görülür. Genellikle asemptomatiktir (79). Bazen ÜPB darlığı gelişebilir ve hastalar buna bağlı böbrek taşı, hematüri ve İYE ile başvurabilirler (57). Turner sendromlu çocukların %7'sinde görülür (66). Birleşim bölgesinin nefroblastik dokudan zengin olması nedeniyle Wilms tümörü gelişme riski normal popülasyondan fazladır (80).

4.4.2 ALT ÜRİNER SİSTEM ANOMALİLERİ

4.4.2.1 Böbrek Pelvisi ve Üreter Anomalileri

4.4.2.1.1 Üreteropelvik Bileşke Darlığı

Üreteropelvik bileşke darlığı antenatal hidronefrozun en sık nedenlerinden biridir. Her 1500-2000 canlı doğumda bir görülür (57). Erkeklerde ve sol böbrekte daha sık görülmekle birlikte vakaların %10-40' ında bilateral tutulum vardır (81). Patogenezinde farklı teoriler öne sürülmüştür. Bunlardan ilki rekanalizasyon teorisi; rekanalizasyon üreterin ortasından uçlara yani ÜPB'ye ve ÜVB'ye doğrudur, bu aşamada darlık nerede oluştu ise ona göre klinik bulgu verir; ÜPB'de ise hidronefroz (HN), ÜVB' de ise hidroüreteronefroz gelişir. ÜPB histolojik olarak incelendiğinde bu bölgede daha az sayıda kas hücresi vardır ve kaslar yeterice fonksiyon gösteremez sonuç olarak peristaltizm sağlanamaz. Bir diğer teori ise üreterin pelvisle bağlandığı noktada bir açılanma oluşması sonucu akımın bozulmasıdır. ÜPB darlığına neden olan en sık dış faktör ise ÜPB' ye yakın seyreden aberan böbrek damarlarının neden olduğu mekanik tıkanıklıktır (57). Prenatal US'de renal pelviste dilatasyon, üreter ve mesanenin ise normal olduğu durumlarda ÜPB darlığından şüphe edilmelidir. Tek taraflı darlıklar, karşı böbrek normal fonksiyona sahipse böbrek yetmezliğine yol açmaz ve

kendiliğinden düzelme şansı vardır. Atnalı böbrek, ÜVB tıkanıklığı, üreter hipoplazisi ve duplikasyonu ve VUR ile birlikteliği sıktır (82).

4.4.2.1.2 Üreterovezikal bileşke darlığı

Üreterovezikal bileşke darlığı üreteri saran kas tabakasındaki hücresel eksiklikten kaynaklanmaktadır. Bu da adinamik ve fonksiyonel tıkanıklığa neden olan bir segment ile sonuçlanmaktadır. Dolayısıyla üreterin proksimal kısmında dilatasyon olmakta ve ikincil olarak mega üreter gelişmektedir (83).

4.4.2.1.3 Üreter agenezisi

Patogenezinde üreter tomurcuğunun oluşamaması sorumlu tutulmaktadır. Üreter tomurcuğu oluşmadığından böbrek gelişimi için gerekli olan metanefrik blastemle karşılıklı etkileşim de gerçekleşemez ve aynı taraftaki böbrek de agenetik olur (84).

4.4.2.1.4 Üreter duplikasyonu

Üreterin en sık görülen anomalisidir. Genellikle tek taraflıdır ve kızlarda daha sık görülür (57). Embriyogenez esnasında üreter tomurcuğunun erken bölünmesi ya da aynı anda iki tane üreter tomurcuğunun oluşması sonucunda duplikasyon kısmi veya tam olabilir. Kısmi olanda üreterler mesanenin üzerinde birleşirler ve tek bir delik ile mesaneye açılırlar. Tam olan tipinde ise üreterler ayrı ayrı mesaneye açılırlar. Mesaneye açılım yeri nedeniyle alt pole yerleşmiş olan üreter VUR'a neden olabilir (57). FOXC1, SLIT2 ve ROBO2 mutasyonlarının GDNF ekspresyonuna yol açarak üreter duplikasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (47).

4.4.2.1.5 Ektopik üreter

Üreterin mesaneye normal giriş yerinin dışında açılması durumudur. Üreter tomurcuğunun gelişim bozukluğu nedeniyle oluşur. Çocuklarda üriner inkontinansın nadir nedenlerinden biri olan ektopik üreter kızlarda daha sık gözlenir. Çoğu vaka asemptomatik iken tanı alanların %80 inde çift toplayıcı sistem eşlik etmektedir (85). Erkeklerde ektopik üreter posterior üretraya, mesane alt kısmına, seminal veziküle veya ejakülatör kanala açılır. Kızlarda ise mesane alt kısmına, üretraya, vestibül veya vajinaya açılır. Ektopik üreter sıklıkla çift toplayıcı sistem ve üreterosel ile birlikte görülür. Tirozin kinaz reseptör antagonisti olan SPRY1 genindeki mutasyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir (47).

4.4.2.1.6 Üreterosel

Üreterin mesaneyle birleştiği en uç kısmında meydana gelen kistik dilatasyondur. Bu kistik genişleme tıkanıklığa neden olabilir ve bu nedenle de üreterin proksimalinde dilatasyon gelişebilir (86). 4000 canlı doğumda bir görülür, kızlarda erkeklerden daha sıktır. En sık başvuru nedeni tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu iken taş, işeme disfonksiyonu ve renal yetmezlik de görülebilir (87).

4.4.2.1.7 Megaüreter

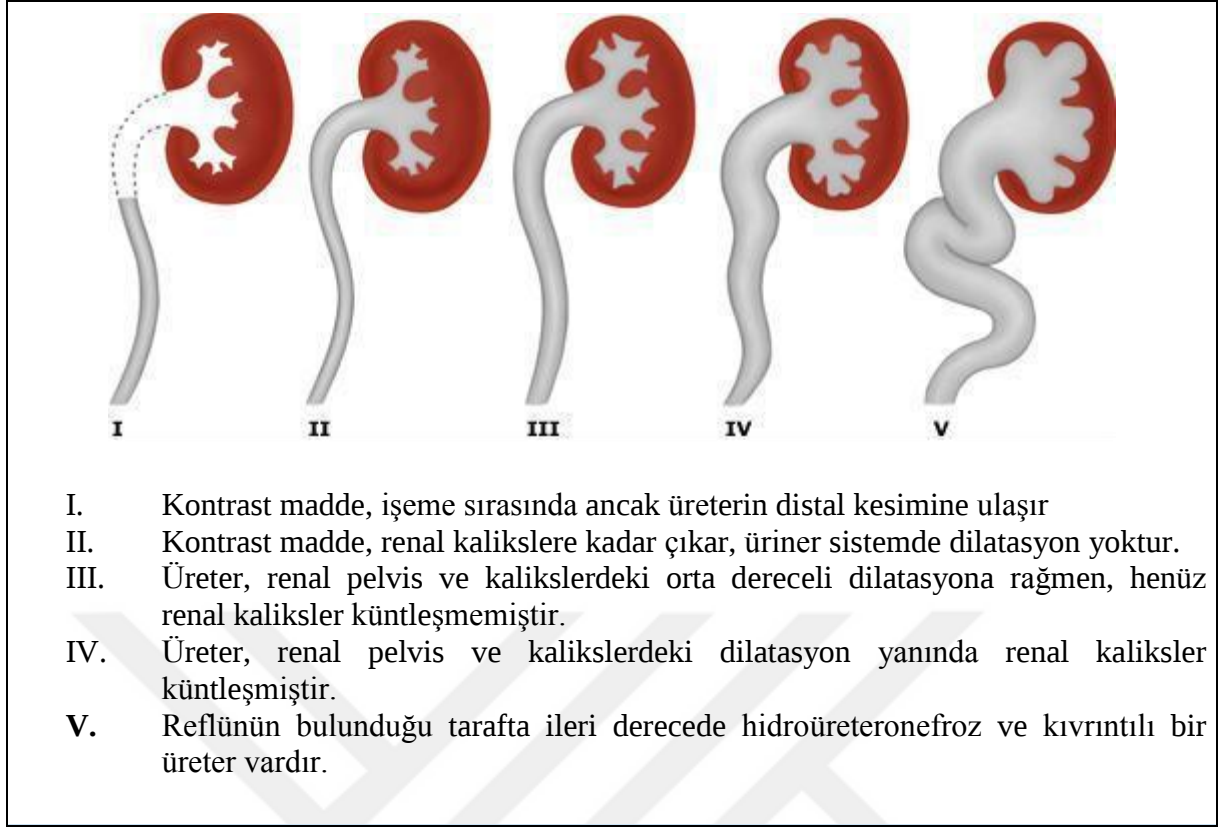
Megaüreter; üreterin anormal şekilde genişlemesidir. Bu durum üreterin kendisiyle ilgili nedenlerden (primer, konjenital) veya mesanedeki patolojiler nedeni ile idrarın proksimalde birikip üreterde genişleme oluşturmasıyla ilgili (sekonder) olarak meydana gelebilir. Erkeklerde ve sol tarafta daha sıktır. Kontralateral böbrekte %10-15 renal agenezi ya da displazi eşlik eder. Primer megaüreter (PM); obstrüktif PM, reflünün eşlik ettiği PM ve reflünün eşlik etmediği obstrüktif olmayan PM olmak üzere üçe ayrılır. Obstrüktif megaüreter; üreterin peristaltik aktivitesi olmayan distal kısmından dolayı proksimal kısmın genişlemesi nedeni ile olur. Üreter orifisi genelde normaldir. Üreterin distalinde üreterden kaynaklı patolojiler sonucu oluşur. Reflünün eşlik ettiği megaüreterde ise üreterosel, üreter duplikasyonu, üreterovezikal bileşkedeki patolojilerden dolayı üreterin aşırı genişlemesi söz konusudur. Reflünün eşlik etmediği obstrüktif olmayan megaüreterde ise ne reflü ne de distalde herhangi bir darlık vardır. En sık görülen tipi budur. Hastalar tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, taş nedeni ile başvururlar. Tanıda US, işeme sistoüretrografisi, intravenöz piyelografi (IVP), sintigrafik görüntüleme yöntemleri gibi tetkikler kullanılabilir. Hastalar genellikle asemptomatiktir. Renal fonksiyon %40 'ın altına inerse, ciddi parankim hasarı varlığında, her iki böbrek ekilendiğinde, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu veya hastada hem soliter böbrek olup hem de megaüreter varsa hızlı bir şekilde cerrahi planlanmalıdır (88).

4.4.2.1.8 Vezikoüreteral reflü

Vezikoüreteral reflü; idrarın, depolanması ve boşaltılması esnasında mesaneden üretere doğru retrograd akımını ifade eder. Üreterin mesaneye giriş açısı, yeri ve mesane duvarı içindeki uzunluğu pasif bir fizyolojik kapak mekanizması oluşturmaktadır. Bu mekanizma idrarın mesaneye rahatça akmasına izin verirken, işeme sırasında mesane içi basıncın artmasına rağmen idrarın böbreklere doğru çıkmasını engellemektedir. Üreterik tomurcuğun anormal formasyonu sonucu üreterin submukozal katettiği mesafe kısalır ve

VUR meydana gelir. İYE ile başvuran çocuklarda altta yatan nedenin; 5 yaş altında %25-40, 1 yaş altında ise %70 oranında VUR olduğu saptanmıştır (89).

İnsidans tarama yapılan yaşa göre değişir, çünkü VUR zaman içinde spontan iyileşebilen bir durumdur. Yaşla birlikte üreterin intravezikal parçasının uzunluğu artmaktadır, bu da birçok vakada reflünün zaman içinde spontan olarak iyileşmesinin nedeni olarak görülmektedir (90). İdrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda VUR sıklığı 5 yaş altında %25-40, 1 yaş altında ise %70 tir. Erkeklerde genellikle daha yüksek derecede VUR tespit edilir. Kızlar daha sık İYE geçirmeleri nedeniyle daha sık tanı alırlar (89). Vezikoüreteral reflü saptanan hastaların %71,4'ünde akraba evliliği olması ve VUR tanılı ailelerin çocuklarında 2/3 oranında reflü saptanması bu hastalığın genetik geçişli olduğu kanısını güçlendirmektedir (91). Vezikoüreteral reflü primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Primer VUR'da herhangi bir major anatomik anomali yoktur. Vezikoüreteral bileşkenin immatüritesi ya da minör yapısal anomalisi söz konusudur. Sekonder VUR'da ise mesane içi basıncı arttıran durumlar (nörojenik mesane, PUV, üretral stenoz üreterosel, komplet üreter duplikasyonu, ektopik üreter orfisi) veya inflamatuvar olaylar veya geçirilen cerrahi girişimler söz konusudur. Vezikoüreteral reflünün spontan olarak gerilemesi VUR'un derecesine (Şekil 4.7), tek veya çift taraflı olmasına ve tanı anındaki yaşa bağlıdır. I- II. derece VUR %80, III. derece VUR % 50, IV. derece VUR % 30 oranında spontan geriler. V. derece reflüde spontan gerileme nadirdir. VUR mesanedeki bakterilerin üst üriner sisteme geçişini kolaylaştırmakta bu da pyelonefrite zemin hazırlamaktadır. VUR ve İYE birlikteliği sonucu oluşan renal hasar reflü nefropatisi olarak isimlendirilir. Son dönem böbrek hastalığı olan çocukların %15-20'sinde neden reflü nefropatisidir. Reflü nefropatisi çocuklarda görülen HT'nin en sık nedenlerinden biridir. Tüm bu nedenlerden dolayı erken tanı konulması ve doğru tedavi edilmesi çok önemlidir.



Şekil 4.7: Vezikoüreteral Reflünün Derecelendirilmesi

4.4.2.2 Mesane ve Üretra Anomalileri

4.4.2.2.1 Mesane divertikülü

Konjenital mesane divertikülü genellikle kasların yetersiz olarak oluştuğu, tipik olarak da üreterovezikal bölgede veya hipertrofiye olmuş kasların arasından oluşmaktadır. Konjenital mesane divertikülü çoğunlukla asemptomatiktir ve vakaları tesadüfen bulunur (92). Nadir olarak bazı vakalarda üretraya baskı yaparak üriner obstrüksiyona, üreter orifisin yanında yerleşerek üreterovezikal bileşkeye hasar verip reflüye neden olarak veya divertikül içerisinde rezidü idrar kalmasına neden olarak İYE'ye neden olabilmektedir (93).

4.4.2.2.2 Mesane ekstrofisi

Mesane ekstrofisi, embriyogenez esnasında kloakal mezodermal yapıların orta hatta birleşmemesi nedeniyle oluşan, nadir görülen konjenital bir anomalidir. Mezoderm oluşumunu tamamlayamayınca ürogenital sinüsün üst tarafı devamlılığını koruyamaz ve yırtılır; böylece mesane arka duvarı karın alt-ön duvarına yerleşir. Her 30.000 ile 50.000 canlı doğumda bir görülür ve erkeklerde daha sıktır. Epispadias, pelvik taban kas displazisi,

mikropenis ve klitoris anomalileri eşlik edebilir (94). Tedavi edilmeyen ekstrofi olguları yedi yaşından önce ölürlür. Hastalarda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, inkontinans ve hidronefroz görülür. Tedavisi cerrahidir (95).

4.4.2.2.3 Megacistis

Mesane çok geniş, mesane duvarının çok ince, trigonun ise az gelişmiş ve geniş olması ile karakterizedir. Mesane çıkışında herhangi bir darlık söz konusu değildir. Üreterler daha lateralden mesaneye girerler, üreter ağızları geniştir ve her işeme sırasında üreterlere doğru ciddi bir reflü söz konusudur; ancak mesane kasılması normaldir. Bu hastalar genellikle antenatal olarak tespit edilirler. Hastalara doğum sonrasında profilaktik antibiyotik başlayıp idrar yolu enfeksiyonlarından korumak esastır. Altı aydan sonra da VUR'a yönelik düzeltme operasyonu yapmak gereklidir. Mesaneye yönelik sistoplasti yapılabilir ancak gereksizdir. Megacistis; megacistis-mikrokolon-intestinal hipoperistalsis sendromu ile beraber görülebilir.

Önü mekanik olarak tıkalı olmayan genişleyerek kistleşmiş mesane, buna bağlı abdominal şişlik, azalmış veya hiç olmayan intestinal peristaltizm ve mikrokolon görülen oldukça kötü prognozlu doğumsal bir sendromdur (96). Mesane hipotonik olup, buna ikincil üst üriner sistemde değişen derecelerde genişleme görülebilir. Sendrom akraba evliliklerinde daha sıktır ve otozomal resesif kalıtım gösterir (97). Kaynaklarda sendromun kızlarda dört kat fazla olduğu bildirilmektedir (98). Prenatal ultrasonografide en sık bulgu karnın distal bölümünde kistik lezyon bulunmasıdır.

4.4.2.2.4 Mesane agenezisi

Mesane agenezisi mesanenin hiç oluşmamasıdır. Hastalar ancak idrar urakus yoluyla boşalırsa veya üreterler kloakaya ya da Müllerian yapılarına boşalırsa hayatta kalabilirler. Oldukça nadir görülen bir üriner sistem anomalisidir; her 600.000 canlı doğumda bir görülür, hayatta kalan çok az hasta vardır. Kızlarda 30 kat daha sık görülür (99).

4.4.2.2.5 Mesane hipoplazisi

Hipoplastik mesanede mesane kapasitesi oldukça azalmıştır. İntrauterin dönemde mesanenin yeterince dolum ve boşaltım işlemi yapamaması nedeni ile tam gelişmemesi söz konusudur. Bu nedenlerin başında renal agenezi, üreteral atrezi, ektopik üreter gibi nedenler gelir. Hastalar kliniğe idrar yolu enfeksiyonu, inkontinans, hidronefroz ile gelebilirler. Tanıda

ultrasonografi, işeme sistoüretrografisi kullanılır. Tedavide mesane augmentasyonu yapılmaktadır (100).

4.4.2.2.6 Üretral Atrezi/Hipoplazi

Erkeklerde görülen obstrüktif üropatilerin en ağır formu üretral atrezidir. Antenatal dönemde büyük ve ince duvarlı mesane, bilateral hidroüreteronefroz ve oligohidramniyoz görülür. Çok ağır seyreder, intrauterin dönemde ya da doğduktan kısa bir süre sonra pülmoner hipoplazi nedeniyle kaybedilirler. Kromozom anomalisi ile birlikteliği sık olduğundan fetüse kromozom analizi mutlaka yapılmalıdır.

Üretral hipoplazi obstrüktif üropatiler içinde nadir görülen bir formdur ve üretral atreziye oranla daha az ciddi bir anomalidir.

4.4.2.2.7 Posterior üretral valv

Posterior üretral valv (PUV) posterior üretrayı kısmen ya da tamamen tıkanıklığa uğratan, böbrek ve mesane fonksiyonlarında çoğu zaman geri dönüşü mümkün olmayan sorunlara neden olan doğumsal bir membrandır. Erkek yenidoğanlarda alt üriner sistem anomalilerinin en sık nedenidir (101). Erkek çocuklarda görülmesinin nedeni PUV'a neden olan valvler verumontarumdan köken alır ve bu parça kızlarda hymene dönüşür. Bu nedenle kızlarda böyle bir üretra obstrüksiyonu söz konusu değildir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte mezonefrik kanalın primitif fetal kloakanın içine anormal yerleşimi sonucu olduğu düşünülmektedir (102). Bu durum ne kadar erken olursa okadar ciddi sonuçlara yol açar; tamamen böbrek oluşmayabilir, Potter Sendromu görülebilir veya fetüs ölebilir. 24.gestasyon haftasından önce tanı alan hastaların %50'sinde intrauterin ölüm ya da böbrek yetmezliği gelişmektedir (103). Ancak çok hafif olup herhangi bir semptomun izlenmediği vakalar da vardır (104). PUV tanısı alanların 1/3'i kronik böbrek yetmezliği, %15-20' si son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanır. Vakaların %48,7' sinde akrabalık ilişkisi olması genetik zeminli olduğunu desteklemektedir (105). Her 4000 canlı erkek doğumda 1 görülür (104). Bu vakaların %8'i intrauterin, % 34' ü yenidoğan döneminde, % 32' si ilk bir yaşta, % 25' i ise bir yaşından sonra tespit edilir. PUV intrauterin ilk 20 haftada VUR'a ikincil olarak renal hasar ve ciddi renal displaziye neden olur. Mesane hipertrofiye uğrar, belirgin trabekülasyon gelişir; üreterin mesaneye girdiği yerde oluşan bası nedeni ile üreterovezikal bileşke darlığı oluşur (106). PUV nadiren diğer anomalilere eşlik eder; beraber görüldüğü en sık anomali %12 oranında inmemiş testistir (104).

PUV tanısı %80 oranında intrauterin olarak konulur. Daha büyük yaşlarda tanı alan çocukların çoğu işeme disfonksiyonu veya idrar yolu enfeksiyonuyla başvurumaktadırlar. Ortalama tanı yaşının 7,5 yıl olduğu, geç dönemde tanı alan hastaların incelendiği bir seride başvuru yakınmaları; hastaların %67'inde nokturnal enürezis, %60'ında sık idrara çıkma, %47'inde diurnal enürezis, %16'ında hematüri, %12'inde idrar yolu enfeksiyonu olarak rapor edilmiştir (103). Prenatal veya neonatal dönemde ilk değerlendirme ve tanı aracı ultrasonografidir. Ultrasonografinin, PUV taramasında bir tanı aracı olarak etkinliğini değerlendiren bir çalışmada olguların %74'ünde iki taraflı, %14'ünde tek taraflı hidronefroz ve %87'inde anormal mesane (kalınlaşmış, distandü veya trabeküle) bulguları tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, PUV hastalarında böbrek ultrasonografisinin duyarlılığının %88 iken böbrek ve mesane ultrasonografisi kombine edildiğinde bu oranını %95'e çıktığı bildirilmektedir (107).

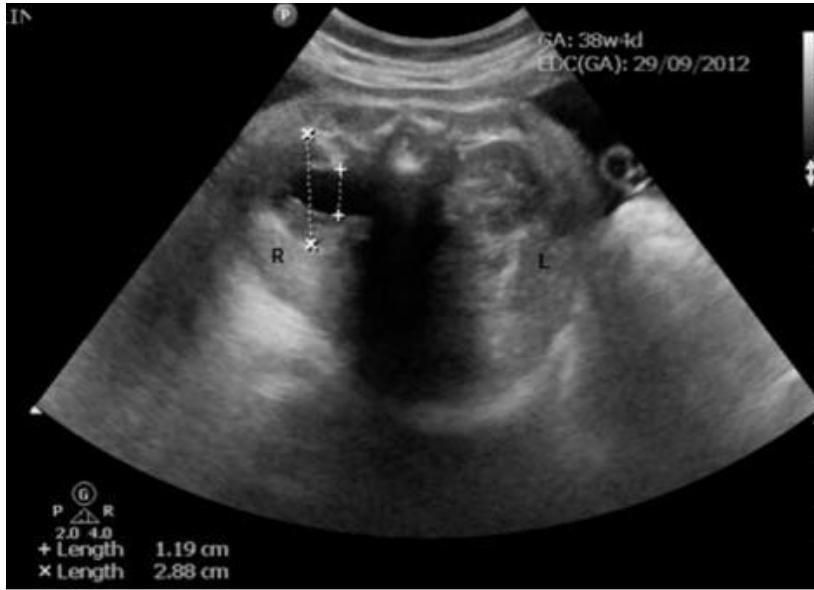
Eğer çok erken dönemde tanı almışsa hastanın doğduktan sonra prognozu kötü olacağından gebelik sonlandırılabilir ya da bir kateter yardımıyla fetal mesaneye girilerek idrar amniotik boşluğa boşaltılabilir. Bunun en önemli endikasyonu ciddi oligohidromnion varlığıdır. Böylece renal hasar önlenmeye çalışılır (108). Bunun dışında intrauterin dönemde PUV ablasyonu yapılmaktadır; ancak maternal enfeksiyon, abortus, prematür eylem ve %43 oranında fetal ölüm riski vardır (109). Yenidoğanda tedavi; doğduktan sonra üretraya sonda yerleştirmek, sıvı elektrolit dengesini sağlamak, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarından korumak ve PUV ablasyonu şeklindedir. Daha büyük çocuklarda PUV ablasyonu yapılmaktadır. Ablasyonun başarısı hastanın klinik olarak iyileşmesi ile anlaşılır; yani hasta kilo almaya başlar, hızla serum kreatinini düşer, idrar yolu enfeksiyonu azalır veya olmaz. Hastalar uzun dönem sintigrafik, radyolojik görüntüleme, işeme sistoüretrogramı, böbrek fonksiyon testleri ile takip edilmelidir (104).

Prune-Belly sendromu prenatal ve postnatal dönemdeki görüntülemeler boyunca PUV'un ayırıcı tanıları içinde yer alır. Her iki durum da hidronefroz, genişlemiş posterior üretra ve oligohidramnios ile ilişkilidir (110). Prune-Belly sendromu karın kaslarının yokluğu ve kriptorşidizmin eşlik ettiği ciddi üriner sistem anomalileri ile birliktelik gösteren bir sendromdur (111). İnsidansı 35,000-50,000 doğumda birdir ve erkeklerde kızlardan 18-20 kat daha sık görülmektedir.

4.5 Antenatal Hidronefroz Prevalans, Klinik, Tanı, Tedavi

Hidronefroz renal pelvis ve kalikslerin, hidroüreteronefroz ise pelvis, kaliks ve üreterlerin dilatasyonunu ifade eden radyolojik olarak tespit edilen patolojik bir bulgudur, tanı değildir (112). Prenatal US ile ölçülen renal pelvis ön-arka çapına göre tanımlanır (113). Tek veya iki taraflı olabilir. Tüm gebeliklerin %1-5'inde görülür; fetal dönemde görülen en sık anomalidir (114). Görülen tüm anomalilerin %50' sini oluşturur (115). Erkek fetuslarda daha sıktır, %60' ı geçidir ve fizyolojiktir. Olguların %8'inde aile hikayesi vardır (116). Antenatal hidronefrozun (HN) patogenezinde üreteral tomurcuğun gelişimi sırasında oluşan patolojiler yer alır. Bu patolojiler sonucunda oluşan görüntü fetal ultrasonografide HN olarak görülür. Antenatal HN'nin birçoğu herhangi bir girişimde bulunulmadan kendiliğinden geriler. Bunun nedenleri; üreteropelvik bileşkedeki olgunlaşmanın zamanla düzelmesi, anneden geçen hormonların üreter peristaltizmi üzerindeki olumsuz etkilerinin kalkması, bebeğin büyümesi ile üreterlerdeki kıvrımların düzelmesidir.

Prenatal olarak tespit edilen her hidronefroz klinik olarak anlamlı değildir, %80' i ikinci trimesterde kendiliğinden düzelir. Klinik olarak anlamlı kabul edilerek postnatal dönemde araştırılması gereken durumlar için farklı görüşler mevcuttur. Bunlardan bir tanesi gebelik haftası < 20 hafta için APÇ > 6mm, 20-30 hafta arasında > 8mm , >30 hafta için ise > 10mm olmasını anlamlı kabul eder (117). Diğer bir görüş ise prenatal US'nin yapıldığı gebelik haftasından bağımsız olarak APÇ'nin 5mm ve üzerinde ölçüldüğü her durumun anlamlı kabul edilmesi gerektiğini öngörür (112). Antenatal hidronefrozda alt üriner sistem obstrüksiyonu, oligohidramnion varlığı ve antenatal takiplerde US' de ilerleme önemli belirleyici faktörlerdir. Üçüncü trimesterde devam eden hidronefroz bulguları postnatal dönemde ciddi patolojiler ortaya çıkacağının göstergesidir. Bu bebeklerin 1/3' ünde cerrahi girişim gerekmektedir (118).



Şekil 4.8: Antenatal hidronefroz, AP çap; renal pelvisin transverse düzlemde ölçümüdür. (+....+ renal hilumun AP çapı, x....x sağ böbreğin anteroposterior boyutu) (119)

Prenatal hidronefrozun sınıflandırılmasında Fetal Üroloji Topluluğu'nun (Society for Fetal Urology) (SFU) sınıflaması en geçerli sınıflama olarak kabul görmektedir (Tablo 4.5) (117). Kalikslerin normal ve APÇ<10 mm olduğu hidronefroz olguları %50 oranında postnatal dönemde normale dönerler. APÇ>15 mm olan ve orta derece kaliektazi tespit edilen olgularda ise bu oran %3 civarındadır (120).

Tablo 4.5: Fetal Üroloji Topluluğu tarafından belirlenen Prenatal Hidronefroz Derecelendirilmesi (117)

Hidronefrozun Derecesi	Toplayıcı Sistem	Renal Parankim
0	Sağlam	Normal
1	Önemszenmeyecek ölçüde dilatasyon	Normal
2	Böbrek sınırları içerisinde kalmış belirgin dilatasyon	Normal
3	Böbrek sınırları dışına taşmış belirgin dilatasyon, kalikslerde dilatasyon	Normal
4	İleri derecede pelvis ve kaliks dilatasyonu	İncelmiş

HN' ye en sık neden olan anomali ÜPB darlığıdır (%44-65). ÜVB darlığı %14 ile ikinci sırada, üreterosel %5 ile üçüncü sırada yer alır (117). Ekstrarenal obstrüktif nedenler;

sakrokoksigeal teratom, diğer pelvik kitleler (gastrointestinal duplikasyonları, over kistleri gibi) ve hidrokolpostur. Obstrüksiyon dışı nedenler ise VUR, MKDB, Prune-Belly sendromu ve fizyolojik renal pelvik dilatasyondur. Bu anomaliler arasında en sık hidronefroz nedeni %14 gibi bir oran ile VUR'dur (121).

4.6 Kronik Böbrek Yetmezliği ve ÇAKUT

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılayamayacak şekilde böbrek fonksiyonlarının geri dönüşümsüz kaybıdır. Tipik olarak KBY aylar veya yıllar süren bir süreçte ortaya çıkar; Amerikan Ulusal Böbrek Komitesi; KBY'yi altta yatan nedene bakılmaksızın, 3 ay ya da daha uzun süredir böbrek hasarının varlığı veya böbrek fonksiyonlarının azalması şeklinde tanımlamaktadır (122). KBY'nin tedavisinde altın kural, altta yatan hastalığın ilerlemesinin önlenmesi/geciktilmesi ve eşlik eden komplikasyonların etkilerinin en aza indirilmesidir (123). Yılda her 100.000 çocuktan biri KBY'den etkilenmektedir (124). Böbrek hasarı, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma olsun veya olmasın patolojik (böbrek biyopsisi), laboratuvar (kan/idrar analizleri) veya görüntüleme bulgularını içerecek şekilde böbreklerin yapısal veya fonksiyonel anormalliklerini içerir (Tablo 4.6). Azalmış böbrek fonksiyonu ise, böbrek hasarı bulguları olsun veya olmasın GFR'nin 60 ml/dk/1,73 m²'nin altına inmesi şeklinde tanımlanmaktadır (125).

Tablo 4.6: Böbrek Hasarı Belirteçleri (125)

KAN	İDRAR	GÖRÜNTÜLEME
Serum kreatinin artışı Kan üre nitrojen (BUN) artışı Hipoalbuminemi Hiperürisemi Hipo/hipernatremi Hipo/hiperkalemi Hipo/hiperfosfatemi Metabolik asidoz	Mikroalbüminüri Proteinüri Hematüri Eritrosit silendirleri Lökosit silendirleri Granüler silendirler Piyüri	Artmış ekojenite Küçük hiperekoik böbrekler Tek böbrek yokluğu Böbrekte skar Büyük böbrekler Böbrek boyutlarında farklılık Hidronefroz Üriner obstrüksiyon Renal arter stenozu Nefrokalsinozis Üriner taş hastalığı Kistik böbrek hastalığı Medüller sünger böbrek

Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) glomerüler filtrasyon hızı azalır ve buna bağlı olarak kan üre azotu, kreatinin yükselir. Hastaların kliniği böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızına göre değişmektedir. KBY tüm organ ve sistemleri etkilemektedir. GFR 50 ml/dk/1.73 m²'nin altına inince semptomlar başlar ve 10 ml/dk/1.73 m²'nin altına inince de son dönem böbrek yetmezliği gelişir ve diyaliz, böbrek nakli gündeme gelir (Tablo 4.7) (126).

Tablo 4.7: Kronik Böbrek Yetmezliği Evreleri

EVRE	GFR(ml/dk/1.73m2)	TANIM	TEDAVİ
1	≥90	Normal veya artmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	Primer/eşlik eden durumların tedavisi, hasarı yavaşlatma, kardiyovasküler riskleri azaltma
2	60-89	GFR de hafif derecede azalma ile birlikte böbrek hasarı	KBY'nin ilerleme hızının değerlendirilmesi
3	30-59	GFR de orta derecede azalma	Komplikasyonların değerlendirilmesi ve tedavisi
4	15-29	GFR de ciddi azalma	Renal replasman tedavisine hazırlık
5	<15	Son dönem böbrek yetmezliği	Renal replasman tedavisi

KBY'de nefron hasarı sonucunda geri kalan sağlam nefronlarda hiperfiltrasyon olmaktadır. Bunun için de afferent arteriollerde direnç oldukça düşmekte ve glomerül içi basınç ve plazma akımı artmaktadır. Fazla miktarda plazma süzülüp yine fazla miktarda protein geri emilimi olmaktadır; bu da tubulointerstisiyal inflamasyona yol açmaktadır. Hastalarda ilk olarak böbreğin idrarı konsantre etme özelliği bozulur, elektrolit dengesizliği gelişir, hastalar aldıkları fazla miktardaki sıvıları vücuttan atamazlar ve hipervolemi gelişir. KBY tüm sistemleri etkiler ancak kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri mortalite üzerinde birinci sırada yer alır. Hipertansiyon, kalp yetmezliği, aritmi, miyokard enfarktüsü, koroner arter hastalığı bunlardan bazılarıdır. Bunların dışında; bulantı, kusma, iştahsızlık, peptik ülser, gastrit, gastrointestinal sistem kanamaları, anemi, kanamaya yatkınlık,

immünitede bozukluklar, baş ağrısı, periferik nöropati, konvülsiyon, koma, sekonder hiperparatiroidizm, renal osteodistrofi gibi sistem bulguları görülebilir. Erken evrede hastalar asemptomatiktir. KBY'nin çocuklardaki en önemli komplikasyonları; büyüme geriliği, osteodistrofi, rikets, anemi, insülin rezistansı, tiroid ve diğer endokrinolojik problemlerdir (127).

Çocukta KBY'nin en önemli nedenleri CAKUT (%48), glomerülonefritler (%14) ve hereditör nefropatilerdir (%10) (128). Bu nedenler yaş gruplarına göre farklılık gösterir; küçük yaşta çocuklarda KBY nedeni daha çok CAKUT iken; 12 yaş üzeri çocuklarda ise genellikle neden glomerülonefritlerdir. CAKUT alt gruplarından da ilk sırayı üropatiler, sonrasında hipodisplaziler almaktadır. Bu hastaların son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) gidiş hızları diğer nedeni KBY hastalarına göre daha yavaştır. CAKUT hastalarının bir bölümü cerrahi düzeltmeler veya tedavilere rağmen yine de KBY'e ilerlemektedirler. Bunun da muhtemel nedeninin bebeğin anne karnında anormal hücre ölümünün önceden programlanması, intrinsik böbrek hasarının doğumdan sonra da ilerleyici olarak devam etmesidir; böylece cerrahi düzeltme yapıp başarılı bir işlem gerçekleştirilse bile yine de SDBY önlenemeyebilir (129).

Çocukluk çağında KBY erkekleri kızlardan daha fazla etkilemekte ve etkilenmiş popülasyonun %64' ünü erkekler oluşturmaktadır. Çocuklarda KBY'nin evrelendirilmesi sıklıkla tahmini GFR hesaplanması ile yapılmaktadır. Tahmini GFR'nin hesaplanmasında en sık kullanılan yöntem vücut ağırlığı, boy ve serum kreatinin düzeylerinin kullanıldığı Schwartz formülüdür (125).

CAKUT'da KBY'ne gidişin temel nedeni; hasarlı böbreğin karşısındaki böbrekte kompensasyon yapabilmek için hiperfiltrasyon olması ve sonrasında da skleroza kadar olayların ilerlemesidir. Hastaların %82'sinde ilk üç yıl içinde böbrek fonksiyonları iyiye doğru gider; bunların %52'sinde 11 yaşına kadar böbrek fonksiyonları düzelir ancak geriye kalan %48'lik kısmın böbrek fonksiyonları kötüleşir; (130) %43'ünde KBY'e gidiş gözlenirken; %57'sinde böbrek fonksiyonları sabit kalır. CAKUT'da KBY nedenleri; obstrüktif üropati nedenleri (%22), aplazi, hipoplazi ve displazi (%18), VUR (%8)'dur (131). CAKUT'da KBY'ye hızlı gidişin göstergeleri; böbrek fonksiyonlarının bozulmaya başladığı yaş (ne kadar küçükse risk fazla), proteinüri varlığı, hipertansiyon, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının varlığıdır (132).

Prognoz; eğer ÇAKUT tek taraflı ise genellikle iyi olmaktadır. Özellikle iki taraflı ve oligohidramnion da eşlik ediyorsa prognoz kötüdür. Genellikle bu durumun nedeni obstrüktif üropatilerdir. Bunların içinden de en sık neden ÜPB darlığıdır (133). Diğer nedenler PUV, ÜVB darlığı, dev mesane ve megaüreterdir.



5. HASTALAR VE YÖNTEM

5.1 Hastaların Seçilmesi

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı'nda konjenital böbrek ve üriner sistem anomalileri (CAKUT) tanısı ile izlenen rastgele 350 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Poliklinik takiplerine düzenli devam etmeyen ve 0-17 yaş aralığında yer almayan hasta dosyaları elendi. Telefon ile ulaşılabilen ve katılmayı kabul eden 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların dosyalarından; cinsiyetleri, yaşları, ebeveynler arasında akrabalık, idrar yolu enfeksiyonu sıklıkları, radyolojik görüntülemelerle yapılan ölçümler, kronik böbrek yetmezliği (KBY) sürecinde olup olmadıkları, üriner sistem nedenli geçirilmiş ameliyat verileri düzenlenen hasta bilgi formuna kaydedildi. Ayrıca hastaların alt tanılarına göre yapılan VCUG, DMSA, MAG3, MR ürografi tetkiklerinin sonuçları değerlendirildi. Dosyalarda bulunmayan; ayrıntılı antenatal ve natal öyküleri, ailede renal ve ekstrarenal hastalık hikayesi gibi özellikler de aileler ile birebir görüşülerek elde edildi. Çalışmada kullanılan hasta bilgi formu aşağıda yer almaktadır:

CAKUT HASTA FORMU

Adı-Soyadı: TC:
 Doğum tarihi: Tel:
 Cinsiyeti:
 CAKUT tipi:
 Eşlik eden CAKUT tipi:
 Eşlik eden sendrom varlığı:
 Eşlik eden ekstrarenal malformasyon varlığı:
 Antenatal dönemde sigara/alkol/uyuşturucu madde kullanımı:
 Antenatal dönemde ilaç kullanımı:
 Maternal DM/HT/hiperglisemi/vejeteryan beslenme:
 Maternal aşırı kilo/obezite:
 Antenatal takipler düzenli yapıldı mı/fetal usg normal mi:
 Oligohidramnion varlığı:
 Gebelikte veya öncesinde multivitamin kullanımı:
 Gestasyonel yaş:

Doğum şekli:

Doğum kilosu:

Postnatal asfiksi:

Tanı zamanı (prenatal/postnatal) :

İlk farkedilen semptom:

Tanı anındaki görüntüleme:

Daha sonraki görüntülemeler:

Geçirilmiş İYE varlığı (ateşli-ateşsiz-İK üreme +/-, sayısı):

Geçirilmiş önemli hastalık öyküsü:

Geçirilmiş operasyon:

Diyaliz/transplant:

İlaç kullanımı (antibiyotik, antihipertansif..)

Anne baba arasında akrabalık:

Ailede renal hastalık varlığı:

Ailede ekstrarenal hastalık varlığı (işitme kaybı, DM, göz problemleri,hipoparatiroidi)

Eşlik eden HT varlığı:

Proteinüri/hematüri:

5.2 İstatistiksel Analizler

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanıldı.

5.3 Etik Kurul Onayı

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (09/06/2017 Etik kurul dosya no: 2017/648). (EKLER; Etik Kurul Kararı)

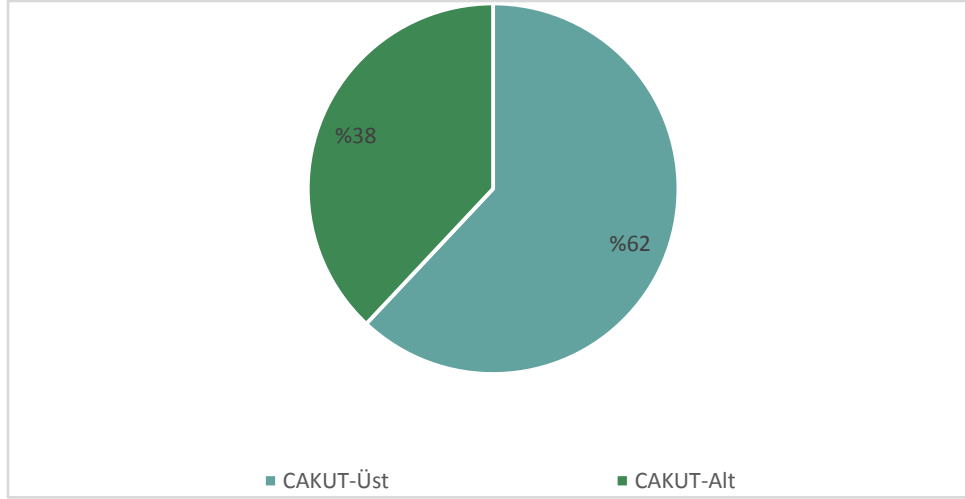
6. BULGULAR

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Ünitesi' nde ÇAKUT tanısıyla izlenen 100 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 46' sı (%46) kız, 54' ü (%54) erkekti. Hastaların tanı anındaki yaşları en büyük 15 yaş en küçük antenatal 3.ay idi. Kız ve erkek hastaların yaş dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Tanı zamanlarına bakıldığında hastaların 48'inin (%48) antenatal dönemde; 52' sinin (%52) ise postnatal dönemde özellikle de 5 yaş sonrasında (%42,3) tanı aldığı öğrenildi. (tablo 6.1)

Tablo 6.1: Hastaların yaş&cinsiyet dağılımı ve tanı zamanları

		Min-Mak			Medyan	Ort.±s.s./n-%		
Yaş		1	-	17	5	6,4	±	4,9
Cinsiyet	Kız					46		46,0%
	Erkek					54		54,0%
Tanı Zamanı	Prenatal					48		48,0%
	Postnatal					52		52,0%
Tanı zamanı	Antenatal 3-6 Ay					40		83,3%
	Antenatal >6 Ay					8		16,7%
	Postnatal ilk gün					5		9,6%
	Postnatal ilk ay					5		9,6%
	1-6 Ay					7		13,5%
	6-12 Ay					6		11,5%
	>1 Yaş					7		13,5%
	>5 Yaş					22		42,3%

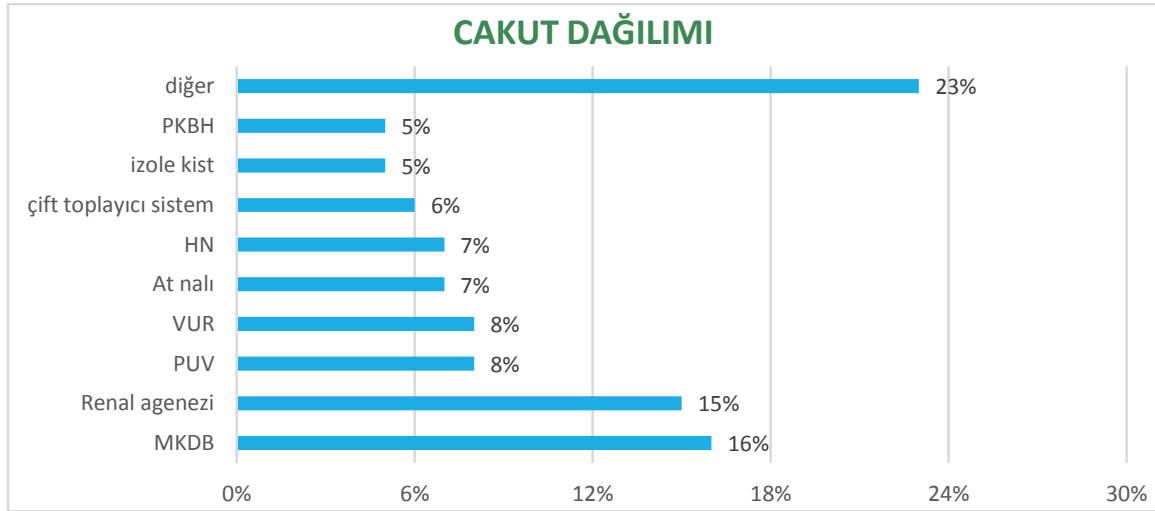
Çalışmada en sık saptanan anomali MKDB idi (%16). ÇAKUT tanılı hastalar tutulum bölgesine göre alt ve üst anomaliler şeklinde sınıflandırıldığında hastaların 62' sinde (%62) üst ÇAKUT, 38' inde (%38) alt ÇAKUT tanısı olduğu görüldü. Üst ÇAKUT tanılılarda en sık saptanan alt tanı %24,2 oranıyla (15 hasta) renal agenezi iken alt ÇAKUT tanılılarda en sık saptanan alt tanı %21,1 oranıyla (8' er hasta) VUR ve PUV idi.



Şekil 6.1: CAKUT dağılımı

Tablo 6.2: CAKUT başlığı altında yer alan hastaların dağılımı

	n	%
CAKUT Alt Tipi		
ÜST CAKUT		
Renal Agenezi	15	24,2%
İzole böbrek kisti	5	8,1%
MKDB	16	25,8%
Polikistik OD Böbrek Hastalığı	3	4,8%
Polikistik OR Böbrek Hastalığı	2	3,2%
Atnalı	7	11,3%
Renal hipoplazi	4	6,5%
Rotasyon Anomalisi	1	1,6%
Ektopik böbrek	3	4,8%
Füzyonsuz Çapraz Ektopi	1	1,6%
Füzyonlu Çapraz Ektopi	4	6,5%
Nefronofitizis	1	1,6%
ALT CAKUT		
PUV	8	21,1%
Vezikoureteral reflü	8	21,1%
Çift toplayıcı sistem	6	15,8%
Ekstrarenal Pelvis	1	2,6%
Megaüreter	1	2,6%
ÜPB darlığı	5	13,2%
Non Obstrüktif ÜPB Dilatasyonu	7	18,4%
Ekstrofi Vezika	1	2,6%
ÜVB darlığı	1	2,6%



Şekil 6.2: CAKUT alt gruplarının dağılımı

Hastaların 35' inde (%35) birden fazla CAKUT tanısı bulunmaktaydı. Renal agenezi tanılı 6 hastanın 2' sinde eşlik eden renal hipoplazi, 1' inde renal ektopi, 1' inde VUR, 2' sinde mesane divertikülü; PUV tanılı 9 hastanın 6' sında hidronefroz, 2' sinde VUR, 1' inde megasistis; VUR tanılı 6 hastanın 2' sinde megaüreter, 2' sinde renal hipoplazi, 1' inde hidronefroz, 1' inde mesane divertikülü; renal ektopi tanılı 3 hastanın 2' sinde renal hipoplazi ve 1' inde VUR varken; 2 hastada ÜPB darlığı ve eşlik eden hidronefroz, 1 hastada megaüreter ve HN, 2 hastada atnalı böbrek ve HN, 1 hastada çift toplayıcı sistem ve VUR, 3 hastada MKDB ve ektopi, 1 hastada ÜVB darlığı ve megaüreter, 1 hastada polikistik böbrek hastalığı ve ÜPB darlığı eşlik etmekteydi. (Tablo 6.3)

Tablo 6.3: CAKUT ve eşlik eden CAKUT alt tipi

Eşlik Eden CAKUT	Alt CAKUT tanılı hasta		Üst CAKUT tanılı hasta	
	n	%	n	%
Renal hipoplazi	2	5,7	4	11,4
Renal ektopi	0	0	4	11,4
Hidronefroz	10	28,5	2	5,7
ÜPB darlığı	0	0	1	2,9
VUR	3	8,6	2	5,7
Megaüreter	3	8,6	0	0
Megasistis	1	2,9	0	0
Mesane divertikülü	1	2,9	2	5,7
Toplam	20	%57,2	15	%42,8

CAKUT alt gruplarına bakıldığında kızların 30' unda (%47,6) ve erkeklerin 33' ünde (%52,4) üst üriner sistem anomalisi varken; kızların 16' sında (%43,2) ve erkeklerin 21' inde (%56,8) alt üriner sistem anomalisi bulunmaktaydı. Kızlarda en sık saptanan CAKUT tipi MKDB (%21,7) iken erkeklerde renal agenezi (%16,6) idi. CAKUT alt ve üst gruplar yaş ve cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmedi. ($p>0.05$)

Tablo 6.4: CAKUT üst ve alt grupların yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması

		CAKUT-Üst		CAKUT-Alt		p
		Ort.±s.s./n-%	Med	Ort.±s.s./n-%	Med	
Yaş		6,8 ± 4,9	5	5,8 ± 5,0	4	0,241 ^m
Cinsiyet	Kız	30	47,6%	16	43,2%	0,672 ^{x²}
	Erkek	33	52,4%	21	56,8%	

^m Mann-Whitney U Test / ^{x²} Ki-Kare Test

Üst ve alt CAKUT tanılı gruplar tanı zamanı açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0.05$)

Tablo 6.5: CAKUT üst ve alt grupların tanı zamanı açısından karşılaştırılması

		CAKUT-Üst		CAKUT-Alt		p
		n	%	n	%	
Tanı zamanı	Antenatal 3-6 Ay	22	34,9%	18	48,6%	p 0.07
	Antenatal >6 Ay	4	6,3%	4	10,8%	
	Postnatal ilk gün	4	6,3%	1	2,7%	
	Postnatal ilk ay	3	4,8%	2	5,4%	
	1-6 Ay	5	7,9%	2	5,4%	
	6-12 Ay	5	7,9%	1	2,7%	
	>1 Yaş	5	7,9%	2	5,4%	
	>5 Yaş	15	23,8%	7	18,9%	

HASTALARIN ANTENATAL VE NATAL ÖYKÜLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Antenatal takip düzeni sorgulandığında hastaların 32' si (%32) düzensiz, 50' si (%50) düzenli olarak takiplerine devam etmişken 18' inin (%18) takipsiz olduğu öğrenildi. Hastaların 13' ünde (%13) maternal sigara kullanımı olduğu öğrenildi. Sigara dışında maternal madde kullanım öyküsü saptanmadı. Hastaların 8' inde (%8) maternal ilaç kullanımı vardı ve bunların 1' i (%12,5) antihipertansif (alfa metil dopa), 1' i (%12,5) antidepresan, 2' si (%37,5) antibiyotik, 1' i (%12,5) progesteron ve 3' ü (%37,5) tiroid ilacı kullanımıydı. Maternal olası risk faktörleri sorgulandığında; 4 hastada (%23,5) diabetes mellitus (DM), 6 hastada (%35,3) hipertansiyon (HT), 7 hastada (%41,2) hiperglisemi ve 2 hastada (%11,8) vejeteryan beslenme olmak üzere toplamda 17 hastada (%17) maternal risk faktörü mevcut idi. Maternal dönemde kilo alımına bakıldığında 81' inde (%81) <20kg, 15' inde 20-30kg, 4' ünde ise >30kg kilo artışı olduğu öğrenildi.

Tablo 6.6: Hastalarda antenatal öykünün değerlendirilmesi

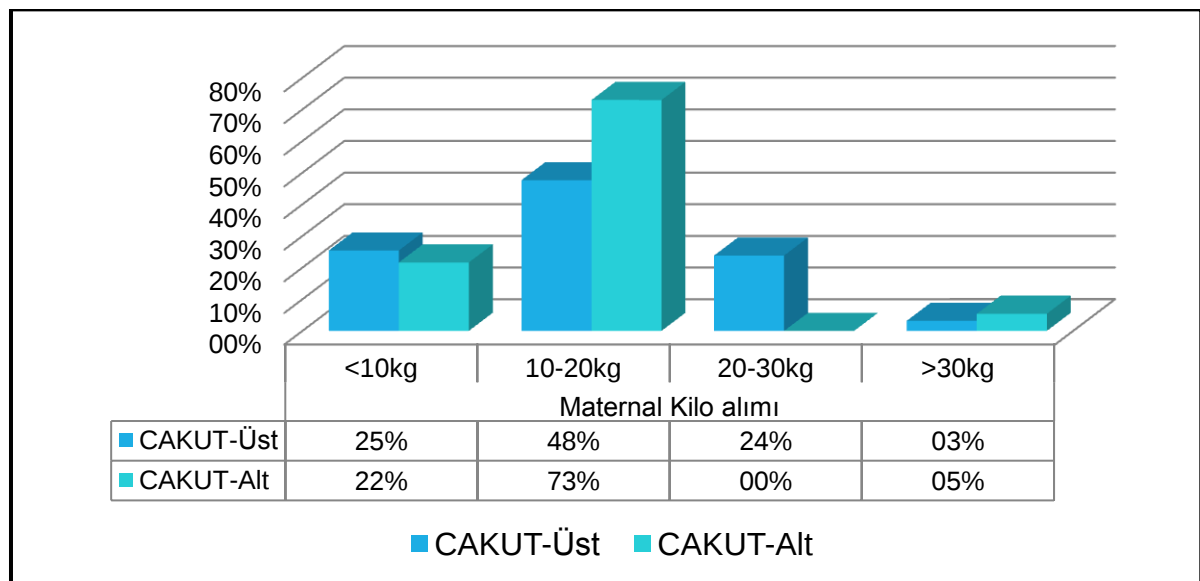
		N	%
Antenatal madde Kullanım	Var	13	13,0%
	Yok	87	87,0%
Antenatal İlaç Kullanımı	Yok	92	92,0%
	Var	8	8,0%
	<i>Antihipertansif</i>	1	12,5%
	<i>Antidepresan</i>	1	12,5%
	<i>Tiroid</i>	3	37,5%
	<i>Antibiyotik</i>	2	25,0%
	<i>Progesteron</i>	1	12,5%
Maternal Faktörler	Yok	83	83,0%
	Var	17	17,0%
	<i>DM</i>	4	23,5%
	<i>HT</i>	6	35,3%
	<i>Hiperglisemi</i>	7	41,2%
	<i>Vejeteryan Beslenme</i>	2	11,8%
Maternal Kilo alımı	<10kg	81	81,0%
	20-30kg	15	15,0%
	>30kg	4	4,0%
	Takipsiz	18	18,0%
	Düzensiz Takip	32	32,0%
	Düzenli Takip	50	50,0%

Üst ve alt CAKUT tanı grupları maternal faktörler açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmedi. ($p>0.05$) Üst CAKUT tanılı hasta grubunda maternal kilo alımı alt CAKUT tanılı gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. ($p< 0.05$)

Tablo 6.7: CAKUT alt ve üst grubun antenatal faktörler açısından karşılaştırılması

		CAKUT-Üst		CAKUT-Alt		p
		N	%	n	%	
Maternal Faktörler	Yok	53	84,1 %	30	81,1%	0,695 ^{X²}
	Var	10	15,9 %	7	18,9%	
<i>DM</i>		3	4,8%	1	2,7%	
<i>HT</i>		4	6,3%	2	5,4%	
<i>Hiperglisemi</i>		4	6,3%	3	8,1%	
<i>Vejeteryan Beslenme</i>		1	1,6%	1	2,7%	
Maternal Kilo alımı	<20kg	46	73%	35	94,6%	0,016 ^{X²}
	20-30kg	15	23,8 %	0	0,0%	
	>30kg	2	3,2%	2	5,4%	

^{X²} Ki-kare test



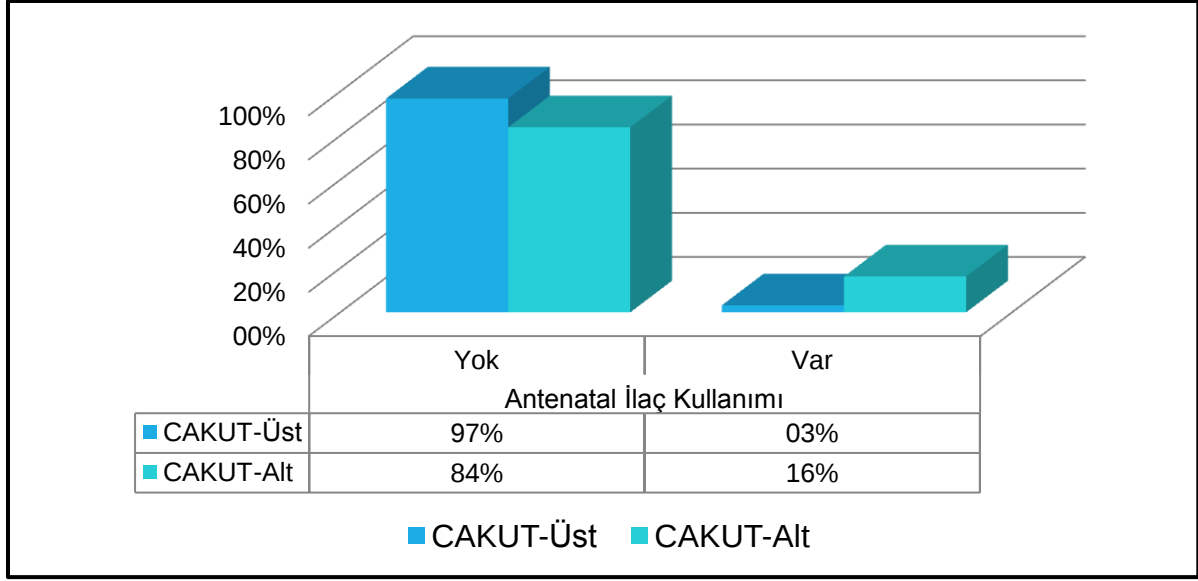
Şekil 6.3: CAKUT alt ve üst grubun maternal kilo alımı açısından karşılaştırılması

CAKUT üst ve alt olan grupta antenatal sigara kullanım oranı anlamlı farklılık göstermedi. ($p>0.05$) Alt CAKUT olan grupta antenatal ilaç kullanım oranı üst CAKUT olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. ($p<0.05$) Üst ve alt CAKUT gruplarında antenatal takip oranı açısından anlamlı farklılık izlenmedi. ($p>0.05$)

Tablo 6.8: CAKUT üst ve alt grubun antenatal madde ve ilaç kullanımı açısından karşılaştırılması

		CAKUT-Üst		CAKUT-Alt		P	
		N	%	n	%		
Antenatal madde Kullanım	Var	7	11,1%	6	16,2%	0,464	χ^2
	Yok	56	88,9%	31	83,8%		
Antenatal İlaç Kullanımı	Yok	61	96,8%	31	83,8%	0,020	χ^2
	Var	2	3,2%	6	16,2%		
	<i>Antihipertansif</i>	0	0,0%	1	2,7%		
	<i>Antidepresant</i>	0	0,0%	1	2,7%		
	<i>Tiroid</i>	1	1,6%	2	5,4%		
	<i>Antibiotik</i>	1	1,6%	1	2,7%		
	<i>Progesteron</i>	0	0,0%	1	2,7%		
Antenatal Takip	Takipsiz	15	23,8%	3	8,1%	0,081	χ^2
	Düzensiz Takip	21	33,3%	11	29,7%		
	Düzenli Takip	27	42,9%	23	62,2%		

χ^2 Ki-kare test



Şekil 6.4: CAKUT üst ve alt grubun antenatal ilaç kullanımı açısından karşılaştırılması

Maternal multivitamin kullanımı hastaların 74'ünde (%74) varken; 26'ında (%26) yoktu. Hastaların 12'sinde (%12) oligohidramniyoz tanısı mevcut idi, 11 hastanın (%11) ise antenatal takibi olmadığı için prenatal özelliklerine ulaşamadı. Antenatal oligohidramniyoz saptanan hastaların tanıları; 4'ünde (%33,3) PUV, 3'ünde (%25) renal agenezi, 2'sinde (%16,6) PKBH, 1'inde (%8,3) MKDB, 1'inde (%8,3) HN, 1'inde (%8,3) renal hipoplazi şeklinde idi. Hastaların sadece 17'si (%17) nin preterm olarak doğduğu öğrenildi. 48 hasta (%48) antenatal dönemde tanı almışken 52 hastanın (%52) postnatal dönemde tanı aldığı görüldü.

Tablo 6.9: Hastaların antenatal öykülerinin değerlendirilmesi

		n	%
Oligohidramniyoz	Var	12	12,0%
	Yok	77	77,0%
	Bilinmiyor	11	11,0%
Multivitamin Kullanımı	Var	74	74,0%
	Yok	26	26,0%
Gestasyonel Yaş	Term	83	83,0%
	Preterm	17	17,0%
Tanı Zamanı	Prenatal	48	48,0%
	Postnatal	52	52,0%

Üst ve alt ÇAKUT tanılı hastalar oligohidramniyoz, maternal multivitamin kullanımı ve gestasyonel yaş ve tanı zamanı açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmedi. ($p>0.05$)

Tablo 6.10: ÇAKUT üst ve alt grubun antenatal özellikler açısından karşılaştırılması

		ÇAKUT-Üst		ÇAKUT-Alt		P	
		n	%	n	%		
Oligohidramniyoz	Var	7	11,1 %	5	13,5%	0,126	χ^2
	Yok	46	73,0 %	31	83,8%		
	Bilinmiyor	10	15,9 %	1	2,7%		
Multivitamin Kullanımı	Var	46	73,0 %	28	75,7%	0,770	χ^2
	Yok	17	27,0 %	9	24,3%		
Gestasyonel Yaş	Term	54	85,7 %	29	78,4%	0,346	χ^2
	Preterm	9	14,3 %	8	21,6%		
Tanı Zamanı	Prenatal	26	41,3 %	22	59,5%	0,079	χ^2
	Postnatal	37	58,7 %	15	40,5%		

χ^2 Ki-kare test

Postnatal tanı alan hastaların ilk başvuru şikayetlerine bakıldığında; 17' sinde (%32,7) herhangi bir şikayet yok iken 5' inde (%14,3) ateş, 16' sında (%45,7) karın ağrısı, 4' ünde (%11,4) kusma, 4' inde (%11,4) idrar yolu enfeksiyonu, 1' inde (%2,9) huzursuzluk, 3' ünde (%8,6) idrar kaçıрма, 2' sinde (%5,7) yüksek tansiyon nedeni ile başvuru yapıldığı öğrenildi.

Tablo 6.11: Postnatal tanı alan grupta ilk başvuru şikayetlerinin değerlendirilmesi

<i>Postnatal Tanı Alanlarda İlk Semptom</i>	n	%
Yok	17	32,7%
Var	35	67,3%
<i>Ateş</i>	5	14,3%
<i>Karın Ağrısı</i>	16	45,7%
<i>Kusma</i>	4	11,4%
<i>İYE</i>	4	11,4%
<i>Huzursuzluk</i>	1	2,9%
<i>Enürezis</i>	3	8,6%
<i>HT</i>	2	5,7%

Başvuru semptomlarının ÇAKUT üst ve alt grup arasındaki dağılımına bakıldığında en sık başvuru şikayetinin heriki grup ta da karın ağrısı olduğu görüldü. ÇAKUT alt tanı grupları, postnatal tanı alanlarda ilk başvuru şikayeti yönünden karşılaştırıldığında, üst ve alt ÇAKUT tanılı hastalarda anlamlı farklılık görülmedi. ($p>0.05$)

Tablo 6.12: CAKUT üst ve alt grubun başvuru şikayeti açısından karşılaştırılması

		CAKUT-Üst		CAKUT-Alt		p	
		n	%	n	%		
Postnatal Tanı Alanlarda İlk Semptom							
Yok		13	25,0%	4	7,7%	0,422	X²
Var		24	46,2%	11	21,2%		
	<i>Ateş</i>	2	5,7%	3	8,6%		
	<i>Karın Ağrısı</i>	12	34,3%	4	11,4%		
	<i>Kusma</i>	3	8,6%	1	2,9%		
	<i>İYE</i>	3	8,6%	1	2,9%		
	<i>Huzursuzluk</i>	1	2,9%	0	0,0%		
	<i>Enürezis</i>	2	5,7%	1	2,9%		
	<i>HT</i>	1	2,9%	1	2,9%		

 χ^2 Ki-kare test

Üst ve alt CAKUT tanılı gruplar doğum şekli ve doğum kilosu açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Makat geliş üst CAKUT grubunda, fetal distress ise alt CAKUT grubunda anlamlı olarak daha yüksekti.

Tablo 6.13: CAKUT üst ve alt grubun doğum şekli ve fetal risk faktörleri açısından karşılaştırılması

		CAKUT-Üst		CAKUT-Alt		p
		n	%	n	%	
Doğum Şekli	NSD	34	54,0%	14	37,8%	χ^2
	C/S	29	46,0%	23	62,2%	
	Makat geliş	3	4,8%	0	0,0%	
	Fetal Distress	1	1,6%	3	8,1%	
	SGA	7		5	13,5%	
χ^2 Ki-kare test						

HASTALARIN KLİNİK İZLEMİ

Hastaların başvuru ve izleminde yapılan tam idrar analizlerine bakıldığında; 3 hastada (%3) hematüri, 6 hastada (%6) proteinüri vardı. Proteinüri saptanan hastaların sadece 4'ünde (%66,6) nefrotik düzeyde protein atılımı izlendi. Bu hastaların 2'sinde VUR 2'sinde renal ektopi tanıları mevcut idi. Hastaların 12'sinde (%12) hipertansiyon mevcuttu. Bunların 4'ünde PUV, 2'sinde renal agenezi, 2'sinde bilateral renal hipoplazi, 1'inde MKDB, 1'inde renal ektopi, 1'inde VUR, 1'inde nefronofitizis vardı.

Tablo 6.14: Hastaların HT, proteinüri ve hematüri açısından değerlendirilmesi

		n	%
HT	Var	12	12,0%
	Yok	88	88,0%
Proteinüri	<3+	2	2,0%
	≥3+	4	4,0%
	Yok	94	94,0%
Hematüri	Var	3	3,0%
	Yok	97	97,0%

Üst CAKUT tanılı hasta grubunda HT oranı alt CAKUT grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. ($p < 0.05$) Üst ve alt CAKUT tanı grupları arasında hematüri ve proteinüri oranında anlamlı farklılık izlenmedi. ($p > 0.05$)

Tablo 6.15: CAKUT üst ve alt grubun HT, proteinüri ve hematüri açısından karşılaştırılması

		CAKUT-Üst		CAKUT-Alt		P
		n	%	N	%	
HT	Var	7	11,1%	5	13,5%	0,721 χ^2
	Yok	56	88,9%	32	86,5%	
Proteinüri	<3+	1	1,6%	1	2,7%	0,870 χ^2
	≥3+	2	3,2%	2	5,4%	
	Yok	60	95,2%	34	91,9%	
Hematüri	Var	2	3,2%	1	2,7%	1,000 χ^2
	Yok	61	96,8%	36	97,3%	

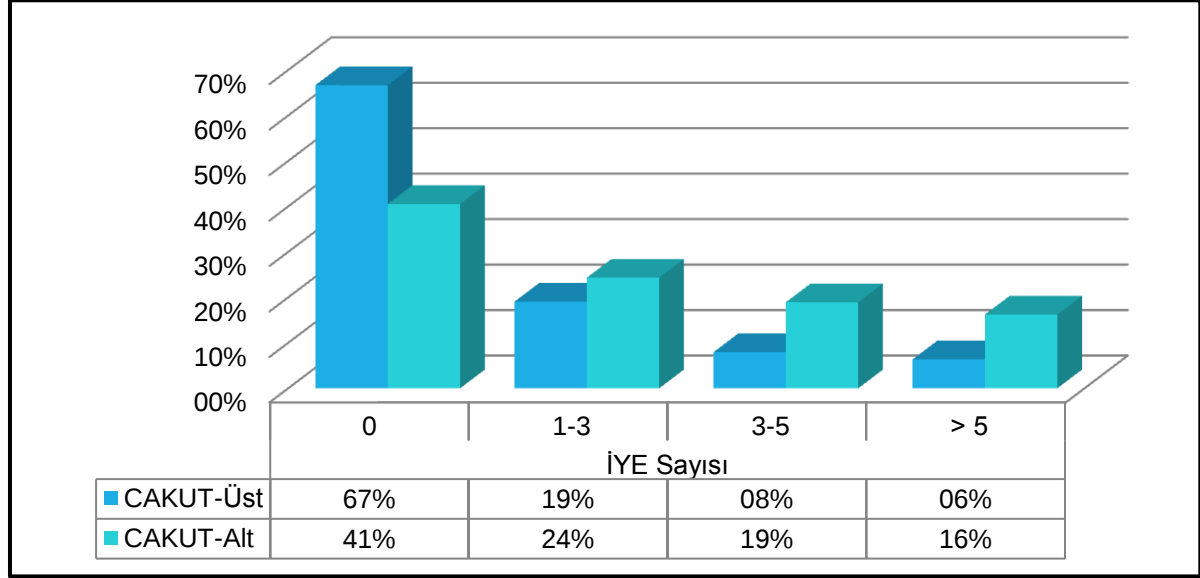
χ^2 Ki-kare test

Hastaların 43'ünde (%43) en az bir kez geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu öyküsü ve bunların da 10'unda (%23,2) 5 ten fazla tekrarlayan İYE öyküsü olduğu öğrenildi. 64 hastada (%64) ilaç kullanım öyküsü bulunmazken; ilaç kullanan 36 hastanın (%36) 8' i (%22,2) sadece antihipertansif tedavi, 23' ü (%63,9) sadece antibiyotik profilaksisi, 5' i (%13,9) ise hem antihipertansif tedavi hem de antibiyotik profilaksisi almaktaydı.

Tablo 6.16: Hastaların İYE öyküleri ve ilaç kullanımını açısından değerlendirilmesi

		n	%
İYE Sayısı	0	57	57,0%
	1-3	33	33,0%
	> 5	10	10,0%
İlaç Kullanımı	Yok	64	64,0%
	Var	36	36,0%
Antihipertansif		8	22,2%
Antibiyotik		23	63,9%
Antibiyotik ve Antihipertansif		5	13,9%

CAKUT alt tanı grupları ilaç kullanımı yönünden karşılaştırıldığında alt CAKUT tanısı alanlarda ilaç kullanım oranı üst CAKUT tanısı olanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. ($p < 0.05$)



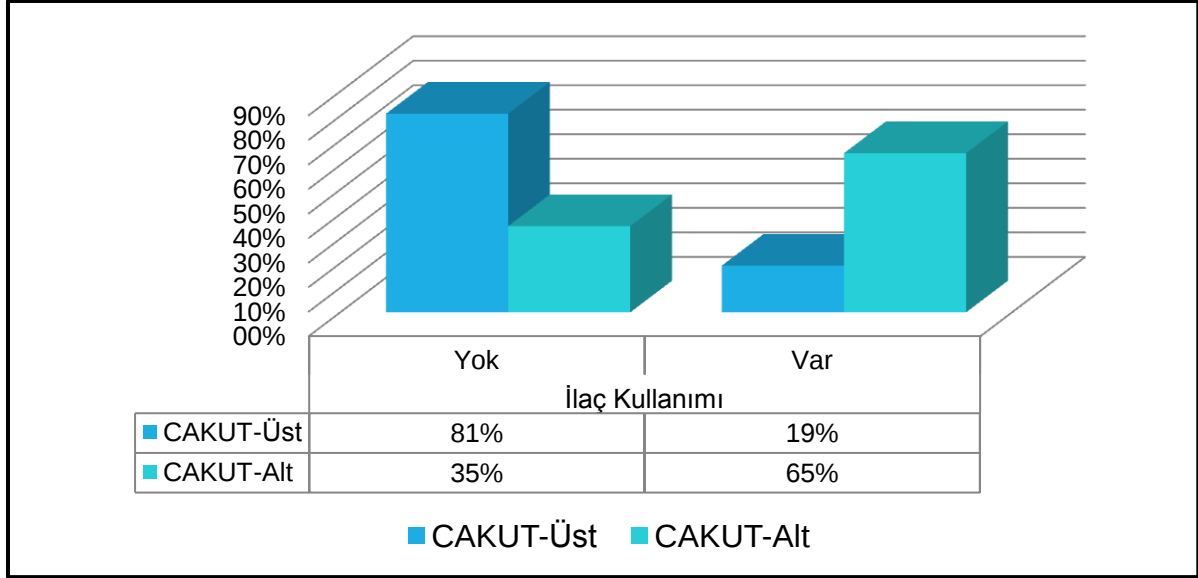
Şekil 6.5: CAKUT üst ve alt grubun İYE açısından karşılaştırılması

CAKUT alt olan grupta ilaç kullanım oranı CAKUT üst olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

Tablo 6.17: CAKUT üst ve alt grubun ilaç kullanımı açısından karşılaştırılması

		CAKUT-Üst		CAKUT-Alt		P
		n	%	n	%	
İlaç Kullanımı	Yok	51	81,0%	13	35,1%	0,000 ^{X²}
	Var	12	19,0%	24	64,9%	
Antihipertansif		5	41,7%	3	12,5%	
Antibiotik		4	33,3%	19	79,2%	
Antibiyotik ve Antihipertansif		3	25,0%	2	8,3%	

^{X²} Ki-kare test



Şekil 6.6: CAKUT üst ve alt grubun ilaç kullanımı açısından karşılaştırılması

Antibiyotik profilaksisi alan hastalarda idrar yolu enfeksiyonu sıklığına bakıldığında; antibiyotik profilaksisi alan 28 hastanın 20' sinde (%57,2) geçirilmiş İYE öyküsü, antibiyotik profilaksisi almayan 72 hastanın ise 15' inde (%42,8) İYE öyküsü olduğu öğrenildi.

Tablo 6.18: Antibiyotik kullanımı ve İYE ilişkisinin değerlendirilmesi

Antibiyotik Profilaksisi					Toplam
			Hayır	Evet	
İYE	Yok	N	57	8	65
		%	87,7	12,3	100
	Var	N	15	20	35
		%	42,8	57,2	100
Toplam		N	72	28	100
		%	72	28	100

Hastaların 14' ünde (%14) kronik böbrek yetmezliği izlendi, bu hastaların 5' inde (%35,7) diyaliz 3' ünde (%21,4) renal transplantasyon yapıldığı öğrenildi. KBY tanısı alanların 5' inde PUV, 3' ünde karşı böbrekte renal hipoplazinin eşlik ettiği renal agenezi, 2' sinde bilateral VUR, 1' inde bilateral MKDB, 1' inde bilateral ÜPB darlığı, 1' inde bilateral renal hipoplazi ve 1' inde nefronofitizis vardı. KBY tanılı hastaların %85,7' si erkek idi. Diyaliz alanların 4' ü PUV 1' i renal agenezi tanılı idi. Renal agenezi, nefronofitizis ve VUR tanılı toplamda 3 hastaya renal transplantasyon yapılmıştı.

Tablo 6.19: KBY hastalarında cinsiyete göre dağılım

		KIZ		ERKEK		p
		n	%	n	%	
KBY Gelişimi	Var	2	4,3%	12	22,2%	0,000 ^{X²}
	Yok	44	95,7%	42	77,8%	

^{X²} Ki-kare test

Tablo 6.20: KBY hastalarında diyaliz ve transplantasyon

		KBY	
		n	%
Diyaliz	Var	5	35,7%
	Yok	9	64,3%
Transplantasyon	Var	3	21,4%
	Yok	11	78,6%

CAKUT alt olan grupta İYE oranı CAKUT üst olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. ($p < 0.05$) CAKUT üst ve alt olan grupta diyaliz oranı anlamlı farklılık göstermemiştir. ($p > 0.05$) CAKUT üst ve alt olan grupta transplantasyon oranı anlamlı farklılık göstermemiştir. ($p > 0.05$)

Tablo 6.21: CAKUT üst ve alt grubun İYE, KBY, Diyaliz ve transplantasyon açısından karşılaştırılması

		CAKUT-Üst		CAKUT-Alt		P
		n	%	N	%	
İYE Sayısı	0	42	66,7 %	15	40,5%	0,019 ^{X²}
	1-3	12	19,0 %	9	24,3%	
	3-5	5	7,9%	7	18,9%	
	> 5	4	6,3%	6	16,2%	
KBY Gelişimi	Var	9	45,0 %	5	6,3%	0,000 ^{X²}
	Yok	11	55,0 %	75	93,8%	
Diyaliz	Var	1	1,6%	4	10,8%	0,061 ^{X²}
	Yok	62	98,4 %	33	89,2%	
Transplantasyon	Var	2	3,2%	1	2,7%	1,000 ^{X²}
	Yok	61	96,8 %	36	97,3%	

^{X²} Ki-kare
test

Hastaların 20' sinin (%20) hayatının herhangi bir döneminde CAKUT nedeni ile bir ya da birden fazla operasyon geçirdiği öğrenildi. Ameliyat öyküsü olanların 9' unda (%45) KBY tanısı mevcut iken ameliyat olmayan 80 hastanın (%80) 5' inde (%6,3) KBY tanısı vardı.

Tablo 6.22: KBY ve CAKUT nedeni ile operasyon geçirme arasında ilişki

KBY		CAKUT nedeni ile geçirilmiş operasyon hikayesi		
		Yok	Var	Toplam
Yok	N	75	11	86
	%	87,2%	12,8%	100%
Var	N	5	9	14
	%	35,8%	64,2%	100%

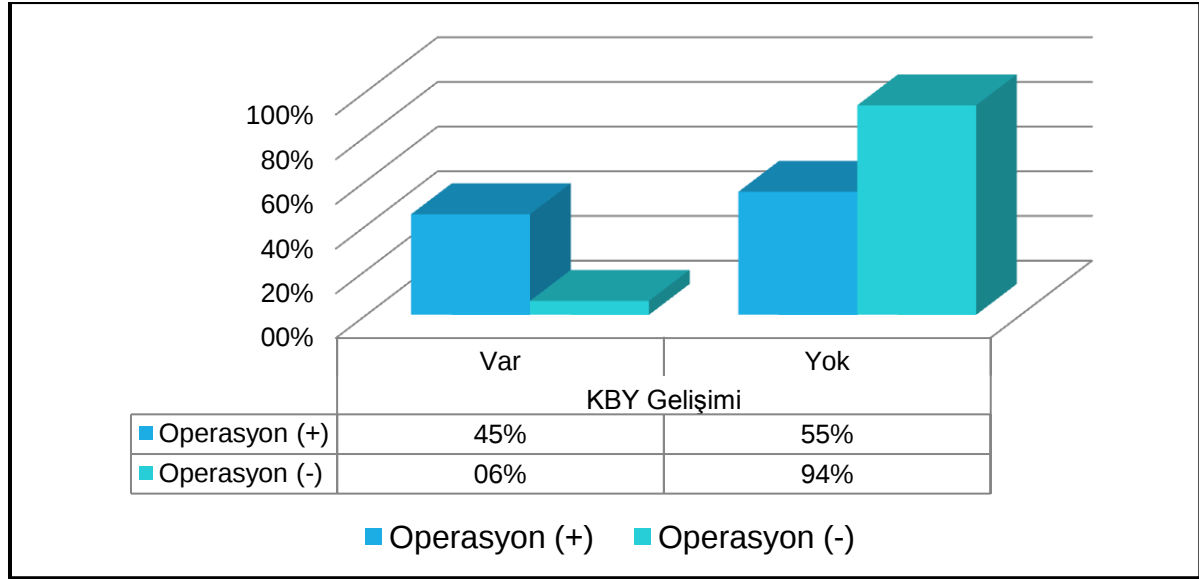
Ameliyat olan hasta sayısı toplamda 20 (%20) kişiydi. Hastaların tanılarına bakıldığında MKDB (n=2), at nalı böbrek (n=1), PUV (n=8), UPB darlığı (n=1), VUR (n=4), renal agenezi (n=2), ekstrofi vezika (n=1), çift toplayıcı sistem (n=1) şeklindeydi. Bu tanılar arasında PUV tanısıyla opere olan hastaların tamamı ilk 2 ayda opere olmuşlardı. Ameliyat olan hastaların yapılan ameliyatlara göre dağılımına bakıldığında; PUV ablasyonu (n=5), nefrektomi (n=2), piyeloplasti (n=1), vezikostomi (n=3), üreterosel insizyonu (n=1), imperfore anüs (n=1), nefrostomi (n=1), ekstrofi vezika kapama (n=1), VUR nedeni ile operasyon (n=3) şeklindeydi. 1 hastaya nefrektomi, VUR nedeni ile operasyon ve renal nakil yapılmıştı.

Tablo 6.23: Opere olan ve olmayan grubun KBY gelişimi açısından karşılaştırılması

		Operasyon (+)		Operasyon (-)		P
		n	%	N	%	
KBY Gelişimi	Var	9	45,0%	5	6,3%	0,000 ^{X²}
	Yok	11	55,0%	75	93,8%	

^{X²} Ki-kare test

Operasyon geçiren grupta KBY gelişim oranı operasyon geçirmeyen gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.



Şekil 6.7: Opere olan ve olmayan grubun KBY gelişimi açısından karşılaştırılması

Hastaların 29' unda (%29) ekstrarenal malformasyonlar eşlik etmekteydi, bunlar; büyüme gelişme geriliği (%6,9), iskelet sistemi (%6,9), kardiyak (%24,1), santral sinir sistemi (%6,9), ürogenital (%17,2), dismorfizm (%3,5), işitme kaybı (%3,5) ve 1 hastada kardiyak ve gastrointestinal, 1 hastada kardiyak ve iskelet sistemi, 2 hastada kardiyak ve santral sinir sistemi ve 4 hastada ürogenital ve iskelet sistemi şeklindeydi. Bu hastalar içerisinde spesifik sendrom tanılarına bakıldığında hastaların; 1' inde Turner Sendromu, 1' inde Holt Oram sendromu, 1' inde Townes Brock Sendromu, 1' inde Morning Glory Sendromu ve 1' inde RKM Sendromu bulunmaktaydı. Turner Sendromu tanılı hastada çift toplayıcı sistem, Townes Brock Sendromu tanılı hastada karşı böbrekte renal hipoplazinin eşlik ettiği renal agenezi, Morning Glory Sendromu tanılı hastada bilateral VUR, Holt Oram ve RKM Sendromlarında ise füzyonlu çapraz ektopi tanıları vardı.

HASTALARIN AİLE ÖYKÜLERİ

Hastaların 78' inde (%78) ebeveynler arasında akrabalık yokken, 22' sinde (%22) birinci, ikinci derece kuzen veya daha uzak bir akrabalık vardı. Akraba evliliği olan hasta tanılarına bakıldığında eşit oranda olmak üzere en çok MKDB, renal agenezi ve VUR tanıları olduğu görüldü.

Ailede renal hastalık sorgulandığında; hastaların 59' unda (%59) renal hastalık öyküsü bulunmazken 41' inde (%41) renal hastalık öyküsü vardı ve bunların 23' ü (%56,1) kronik böbrek yetmezliği, 10' u (%24,4) nefrolitiazis ve 17' si (%29) ÇAKUT idi. Ailede ÇAKUT öyküsü bulunanlara bakıldığında ise 5' inde PKBH, 5' inde izole kist, 1' inde PUV, 3'ünde HN, 1' inde HN ve atnalı böbrek, 1' inde PUV, MKDB ve VUR, 1'inde renal agenezi olduğu öğrenildi.

Ailede ÇAKUT' a eşlik edebilecek böbrek dışı anomaliler sorgulandığında; hastaların 63' ünde (%63) ekstrarenal hastalık yokken 37' sinde (%37) ekstrarenal hastalık vardı ve bu hastaların 5' inde (%13,5) işitme kaybı 18' inde (%48,6) DM, 7' sinde (%18,9) göz sorunları, 3' ünde (%8,1) hipoparatiroidi tanısı mevcuttu.

Tablo 6.24: Hastaların aile öykülerinin değerlendirilmesi

		n	%
Akraba Evliliği	Var	22	22,0%
	Yok	78	78,0%
Ailede Renal Hastalık			
Yok		59	59,0%
Var		41	41,0%
KBY		23	23,0%
Nefrolitiazis		10	10,0%
ÇAKUT		13	13,0%
Ailede Ekstrarenal Hastalık			
Yok		63	63,0%
Var		37	37,0%
İşitme Kaybı		5	5,0%
DM		18	18,0%
Göz Problemleri		7	7,0%
Hipoparatiroidi		3	3,0%

Hastalık alt grupları akrabalık yönünden sorgulandığında; akraba evliliği oranı alt ÇAKUT tanısı olan grupta üst ÇAKUT tanısı olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti.

($p<0.05$) ÇAKUT alt tanı grupları ailede renal hastalık öyküsü yönünden karşılaştırıldığında üst ve alt ÇAKUT grupları arasında anlamlı farklılık görülmedi. ($p>0.05$) ÇAKUT alt tanı grupları ailede ekstrarenal hastalık yönünden karşılaştırıldığında üst ve alt ÇAKUT grupları arasında anlamlı farklılık görülmedi. ($p>0.05$)

Tablo 6. 25: ÇAKUT üst ve alt grubun aile öyküleri açısından karşılaştırılması

		CAKUT-Üst		CAKUT-Alt		P	
		n	%	n	%		
Akraba Evliliği	Var	13	20,6%	9	24,3%	0,667	x²
	Yok	50	79,4%	28	75,7%		
Ailede Renal Hastalık							
Yok		33	52,4%	26	70,3%	0,468	x²
Var		30	47,6%	11	29,7%		
	KBY	15	23,8%	8	21,6%		
	Nefrolitiazis	6	9,5%	4	10,8%		
	CAKUT	12	19,0%	1	2,7%		
Ailede Ekstrarenal Hastalık							
Yok		38	60,3%	25	67,6%	0,468	x²
Var		25	39,7%	12	32,4%		
	İşitme Kaybı	5	7,9%	0	0,0%		
	DM	9	14,3 %	9	24,3%		
	Göz Problemleri	5	7,9%	2	5,4%		
	Hipoparatiroidi	3	4,8%	0	0,0%		

χ^2 Ki-kare test

Renal US yapılan tüm hastaların 80' inde (%80) ileri görüntülemeye ihtiyaç duyulmuş olup; 67' sine (%83,8) DMSA, 45' ine (%56,3) VCUG, 19' una (%23,8) MAG3, 25' ine (%31,3) VCUG ve DMSA, 4' üne (%5) VCUG ve MAG3, 7' sine (%8,8) DMSA, VCUG ve MAG3, 4' üne DMSA, VCUG, MAG3 ve MR ürografi yapıldığı öğrenildi. VCUG yapılan hastaların tanıları en çok VUR (%17,7) ve PUV (%17,7) idi. MR ürografi ise ÜPB darlığı ve megaüreter tanılarında tercih edilmişti.

Tablo 6.26: Hastaların ileri görüntüleme açısından değerlendirilmesi

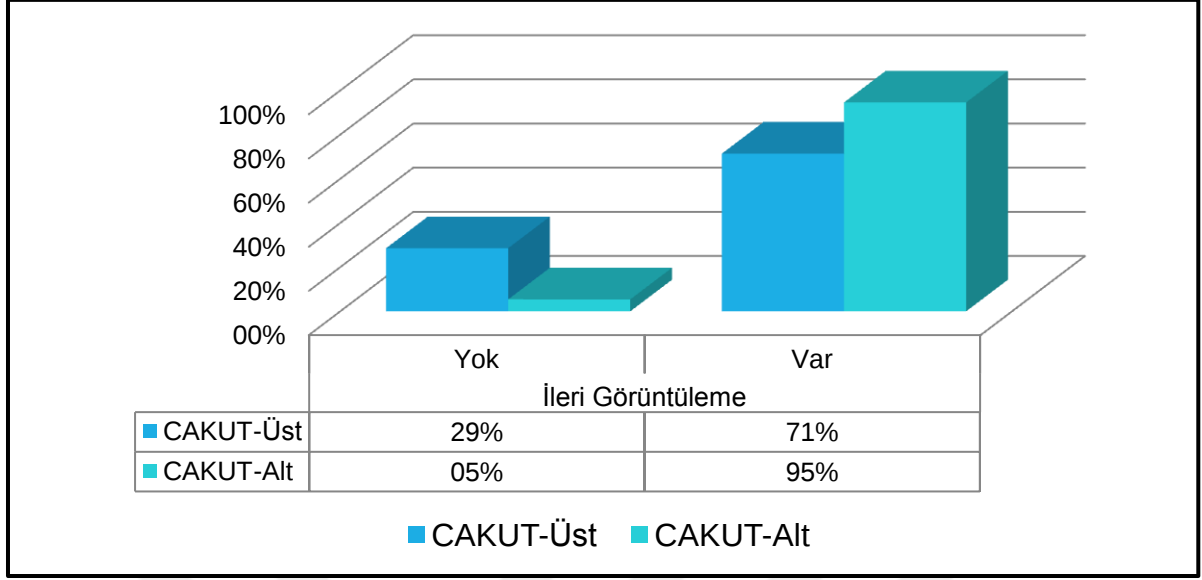
		N	%
İleri Görüntüleme	Yok	20	20,0%
	Var	80	80,0%
İleri Görüntüleme			
DMSA		67	83,8%
VCUG		45	56,3%
MAG3		19	23,8%
VCUG+DMSA		25	31,3%
VCUG+MAG3		4	5,0%
DMSA+VCUG+MAG3		7	8,8%
DMSA+VCUG+MAG3+MR ürografi		4	5,0%

Alt CAKUT tanılı olan grupta ileri görüntüleme yapılma oranı üst CAKUT tanılı gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. ($p<0.05$)

Tablo 6.27: CAKUT üst ve alt grubun ileri görüntüleme açısından karşılaştırılması

		CAKUT-Üst		CAKUT-Alt		P
		N	%	n	%	
İleri Görüntüleme	Yok	18	28,6%	2	5,4%	0,005 x²
	Var	45	71,4%	35	94,6%	
İleri Görüntüleme						
DMSA		41	91,1%	26	70,3%	
VCUG		15	33,3%	30	81,1%	
MAG3		6	13,3%	13	35,1%	
VCUG+DMSA		9	20,0%	16	43,2%	
VCUG+MAG3		2	4,4%	2	5,4%	
DMSA+VCUG+MAG3		1	2,2%	6	16,2%	
DMSA+VCUG+MAG3+MR ürografi		2	4,4%	2	5,4%	

^{x²} Ki-kare test



Şekil 6.8: CAKUT üst ve alt grubun ileri görüntüleme açısından karşılaştırılması

7. TARTIŞMA

CAKUT çocukluk çağı son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en önemli nedenlerinin başında gelmektedir. CAKUT tanılı hastalar genellikle diğer KBY nedenlerine kıyasla daha yavaş bir seyirle SDBY'ye ilerlese de bu her alt grup için geçerli olmamaktadır. CAKUT başlığı altında yer alan grupların KBY sürecine girip girmedikleri, KBY'ye ve SDBY'ye ilerleyiş hızları farklılık göstermektedir. Bu hastaların önemli bir kısmı erişkin dönemde SDBY'ye girmekte olup çocukluk çağındaki takipleri de önem taşımaktadır (134).

Son dönemde CAKUT ile ilgili olarak gerek klinik gerekse genetik birçok çalışma yapılmasına rağmen CAKUT alt ve üst sistem ayrımı yapılarak bunların klinik gidişlerini ve birbirleriyle olan klinik farklılıklarını inceleyen çalışma bulunmamaktadır. CAKUT' la ilgili literatürde dünyanın birçok yerinde yapılmış çalışmaya rastlanmaktadır. Soliman ve arkadaşlarının (135). 2015 yılında yaptıkları çalışmada prenatal ve postnatal dönemde böbrek ve üriner sistem anomali saptanan 107 çocuk retrospektif olarak incelenmiş, cinsiyet, başvuru semptomları, ebeveynler arası akrabalık ve böbrek fonksiyonları açısından incelenmiştir. Hastaların çoğu erkek (E/K=2.3/1) olup bu yüksek oran PUV tanılı hastaların oranının çok olmasına bağlanmıştır. Hastaların %37' si antenatal dönemde tanı almış, postnatal dönemde tanı alan grupta en sık başvuru şikayeti (%50,5) abdominal semptomlar olmuştur. Hastaların 34' ünde (%31,8) ekstrarenal malformasyonların eşlik ettiği gözlenmiş olup bu hastaların da 2' sinde Turner Sendromu 1' inde Rotor Sendromu tanısı saptanmıştır. Kalan 31 hastadaki ekstrarenal malformasyonlar sınıflandırıldığında; büyüme gelişme geriliği (%15), iskelet sistemi (%8,4), kardiyovasküler (%6,5), santral sinir sistemi (%8,4), ürogenital (%2,8), gastrointestinal (%6,5), dismorfik (%2,8) bulgular saptanmış. Hastaların %8,4' ünde son dönem böbrek yetersizliği gelişmiş. Hastaların %10,3' ünde birden fazla CAKUT tanısı saptanmış.

Bizim serimizde toplamda 100 hastanın 46'sı (%46) kız, 54'ü (%54) erkek hastaydı (E/K:1:1.17). Hastaların 54' ü (%54) antenatal dönemde tanı almıştı. Hastaların 29' unda (%29) ekstrarenal malformasyonlar eşlik etmekteydi, bunlar; büyüme gelişme geriliği (%6,9), iskelet sistemi (%6,9), kardiyak (%24,1), santral sinir sistemi (%6,9), ürogenital (%17,2), dismorfizm (%3,5), işitme kaybı (%3,5) ve 1 hastada kardiyak ve gastrointestinal, 1 hastada kardiyak ve iskelet sistemi, 2 hastada kardiyak ve santral sinir sistemi ve 4 hastada ürogenital ve iskelet sistemi şeklindeydi. Bu hastalar içerisinde spesifik sendrom tanılarına bakıldığında hastaların; 1' inde Turner Sendromu, 1' inde Holt Oram sendromu, 1' inde Townes Brock

Sendromu, 1' inde Morning Glory Sendromu ve 1' inde RKM Sendromu bulunmaktaydı. Hastaların %35' inde birden fazla CAKUT tanısı saptanmış olup en sık eşlik eden anomali hidronefrozu.

Tain ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada (136) antenatal dönemde CAKUT tanısı alan 668 çocuk incelenmiş, en sık saptanan CAKUT alt tipi %10,63 oranı ile polikistik böbrek hastalığı, ikinci sırada %10,22 oranı ile ÜBP darlığı ve üçüncü sıklıkta %9,71 oranıyla renal hipoplazi olarak saptanmış. Kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada doğum şekli açısından anlamlı farklılık bulunmamışken maternal diabetes, oligohidramniyoz, hipertansiyon, madde kullanımı ya da sigara içimi gibi faktörlerden bir ya da birden fazlasının görülmesi CAKUT tanılı grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Makat geliş ve fetal distress oranı da CAKUT tanılı grupta kontrol gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. Preterm doğum ve SGA (small for gestational age- <2500gr) doğum öyküsü de CAKUT grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekmiş.

Bizim serimizde en sık saptanan CAKUT alt tipi %16 oranı ile MKDB, ikinci sıklıkta renal agenezi (%15), üçüncü sıklıkta %8 oranı ile PUV ve VUR olarak izlendi. Literatürdekinin aksine polikistik böbrek hastalığı ise %5 oranıyla alt sıralarda yer aldı. Doğum şekline bakıldığında 100 hastanın 52' sinde C/S, 48' inde NSY (normal spontan yol) ile doğum olduğu öğrenildi. Literatürdekinin aksine makat geliş ve fetal distress hastaların sadece %3' ünde mevcuttu. Ancak CAKUT proksimal ve distal grup karşılaştırıldığında makat geliş proksimal grupta distal gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu. SGA doğum öyküsü hastaların %12' sinde mevcuttu, CAKUT alt grupları karşılaştırıldığında proksimal ve distal CAKUT gruplarında anlamlı farklılık saptanmadı.

Quirino ve arkadaşlarının (133) 2012 yılında yaptıkları çalışmada prenatal dönemde CAKUT tanısı almış 822 çocuk retrospektif olarak incelenmiş, hipertansiyon, İYE, KBY, ameliyat öyküsü ve yapılan görüntüleme yöntemleri açısından irdelenmiş. Hastaların KBY'ye gidişleri, hipertansiyon gelişip gelişmediği, ölüm, tekrarlayan İYE ve ameliyat olup olmadıklarına bakılmıştır. Hastaların çoğu erkek (E/K=2/1) olup anomalilerin %59,7 oranında tek taraflı olduğu bildirilmiştir. Postnatal dönemde hastaların %77,9' una VCUG, %57,2' sine DMSA, %48,5' ine DTPA yapılmış. Hastaların %28'i opere edilmiş; bu hastaların tanılarına bakıldığında 105 hastada (%45,6) ÜPB darlığı olduğu görülmüş. Opere olan diğer hasta grupları; PUV (n=38), megaüreter (n=20), VUR (n=17) şeklindeymiş. 49 hastada KBY gelişmiş ve bunların 3' üne renal nakil yapılmış. KBY gelişen hastalarda cinsiyet açısından

farklılık saptanmamış. 27 hastada hipertansiyon saptanmış olup en sık otozomal resesif polikistik böbrek hastalığında olduğu görülmüştür. HT gelişen hastalarda cinsiyet açısından farklılık saptanmamıştır. Hipertansiyon saptanan 9 hastanın KBY tanısı aldığı görülmüştür. Hastaların %29,8' inde İYE öyküsü saptanmış olup %16,4'ünde 1 kez, %6,6' sında 2 kez, %6,8' inde ise 3 ve daha fazla geçirilmiş İYE olduğu öğrenilmiştir. Tekrarlayan İYE geçiren hastalar; antenatal HN, PUV, prune belly, megaüreter ve primer VUR tanılı hastalardır.

Bizim serimizde literatürdekine benzer bir oran ile postnatal dönemde hastaların 80' inde ileri görüntülemeye ihtiyaç duyulmuş olup; 31' ine (%38,8) sadece DMSA, 5' ine (%6,3) sadece VCUG, 4' üne (%5) sadece MAG3, 25' ine (%31,3) VCUG ve DMSA, 4' üne (%5) VCUG ve MAG3, 7' sine (%8,8) DMSA, VCUG ve MAG3, 4' üne DMSA,VCUG,MAG3 ve MR ürografi yapıldı. Literatürdekinden daha fazla bir oranla hastaların 43' ünde (%43) en az bir kez geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu öyküsü ve bunların da 10' unda (%23,2) 5 ten fazla tekrarlayan İYE öyküsü vardı. Literatürdeki ile benzer şekilde 100 hastalık serimizde 14 hastada KBY tanısı mevcut olup 3' ü renal nakilli idi. Hastaların 12' sinde HT tanısı saptanmış olup literatürdekinden farklı olarak en sık PUV tanılı hastalarda olduğu görüldü. HT tanılı hastaların 8' i KBY tanılıydı. Yoshino ve arkadaşlarının (137) 2015 yılında yaptığı retrospektif çalışmada CAKUT tanılı 101 çocuk sütçocuğu dönemindeki tıbbi kayıtlarına bakılarak incelenmiş; doğum haftası, doğum tartısı, oligohidramniyoz, asfiksi, zayıf tartı alımı açısından değerlendirilmiş. Çalışmada süt çocukluğu döneminde, tanı almamış hastalarda, erken dönemde CAKUT tanısı düşündürecek bulguları saptamak amaçlanmıştır. Verileri eksik olan ve neonatal dönemde diyaliz almış olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Preterm ve term doğum öyküsü açısından bakıldığında CAKUT grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hastaların %79' unda düşük tartı alımı, %19' unda asfiksi (1.dakika APGAR<7) %8' inde oligohidramniyoz saptanmıştır. Oligohidramniyoz, asfiksi ya da düşük tartı alımı tanılarından bir ya da daha fazlası olan CAKUT grubu ile normal popülasyon karşılaştırıldığında CAKUT grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmış. Bizim serimizde literatürdeki ile uyumlu oranda hastaların %12' sinde oligohidramniyoz saptanmış olup bunların çoğunluğunu PUV (n=5) tanılı hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların 17' sinde preterm doğum öyküsü mevcuttu. Fefer ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı çalışmada (125) tanıdan bağımsız olarak renal anomalilerin %50' sinden fazlası 25. gebelik haftasından önce tanı aldığı gösterilmiş. Bizim çalışmamızda benzer oranda CAKUT tanılı hastaların %46' sının 25. gebelik hastasından önce tanı aldığı öğrenildi. Literatürlerde (138) konjenital böbrek ve üriner sistem

anomalilerinin ailesel olabileceği ve mutasyona uğramış spesifik genlerin aile bireylerinde tespit edilebileceğinde bahsedilmiştir. Hangi CAKUT'larda aile bireylerinin taranması gerektiği tartışmalıdır. Özellikle otozomal dominant PKBH'de ve VUR olgularında birinci derece akrabaların tetkik edilmesi önerilmiştir. Çalışmamızda %15 olguda ailede CAKUT öyküsü olduğu ve çoğunda PKBH tanısı olduğu tespit edildi. Livera ve arkadaşlarının (139) yaptıkları çalışmada hastaların %17'si opere edilmiştir. Literatürdeki diğer serilerde de (140) (141) bizim serimize benzer şekilde antenatal CAKUT tanısı olan hastaların %20'si ameliyat edildi.



8. SONUÇLAR

1. CAKUT tanılı hastalarda E/K oranı 1.17/1 idi. CAKUT hastalarının çalışmaya alındıklarındaki yaş ortalaması $8,67 \pm 6,1$ 'di, kız ve erkek hastaların yaş dağılımında anlamlı fark yoktu.
2. CAKUT tanıları üst ve alt olarak gruplandırılarak yeni bir sınıflandırılma oluşturuldu.
3. CAKUT, üst ve alt tutuluma göre karşılaştırıldığında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı farklılık izlenmedi.
4. Üst CAKUT tanılarının alt CAKUT' a göre daha sık olduğu, üst grupta en sık saptanan alt tip MKDB iken alt grupta en sık saptanan alt tipin VUR ve PUV olduğu görüldü.
5. Hastaların %54' ü antenatal dönemde, özellikle 25. Gestasyon haftasından önce tanı almıştı. Tanı zamanı açısından CAKUT üst ve alt grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi.
6. Üst ve alt CAKUT tanı grupları maternal faktörler açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmedi. Üst CAKUT tanılı hasta grubunda maternal kilo alımı alt CAKUT tanılı gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Bu da maternal kilo alımının fazla olmasının üst CAKUT gelişimi için olası risk faktörü olabileceğini göstermektedir.
7. CAKUT üst ve alt olan grupta antenatal madde kullanım oranı anlamlı farklılık göstermezken alt CAKUT olan grupta antenatal ilaç kullanım oranının üst CAKUT olan gruptan anlamlı olarak daha yüksek olması antenatal ilaç kullanımının üst CAKUT gelişimi açısından olası risk faktörü olabileceğini göstermektedir.
8. Hastaların %12' sinde oligohidramniyoz tanısı vardı. Antenatal oligohidramniyoz tanısı olan hastaların %33,3' ünde PUV, %25' inde renal agenezi, %16,6' sında PKBH, %8,3' ünde MKDB, %8,3' ünde HN, %8,3' ünde renal hipoplazi saptanmıştı. Bu da antenatal tanıda saptanan oligohidramniyozun başta PUV olmak üzere CAKUT açısından uyarıcı olması gerektiğini göstermektedir.
9. Üst ve alt CAKUT tanılı hastalar oligohidramniyoz, maternal multivitamin kullanımı, gestasyonel yaş ve tanı zamanı açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmedi.
10. Postnatal tanı alanlarda başvuru semptomlarının CAKUT üst ve alt grup arasındaki dağılımına bakıldığında; en sık başvuru şikayetinin her iki grupta da karın ağrısı olduğu

görüldü. ÇAKUT alt tanı grupları postnatal tanı alanlarda ilk başvuru şikayeti yönünden karşılaştırıldığında üst ve alt gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi.

11. ÇAKUT üst ve alt gruplar doğum şekli ve doğum kilosu açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Makat geliş ÇAKUT üst grupta, fetal distress ise alt grupta anlamlı olarak daha yüksekti. Bu da makat gelişin üst ÇAKUT için, fetal distressin alt ÇAKUT için olası risk faktörü olabileceğini göstermektedir.
12. ÇAKUT üst grupta HT oranı alt gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Üst ve alt ÇAKUT tanı grupları arasında hematüri ve proteinüri oranında anlamlı farklılık izlenmedi.
13. Alt ÇAKUT grubunda İYE oranı üst gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. ÇAKUT üst ve alt grupta KBY gelişimi, diyaliz oranı ve transplantasyon oranı açısından anlamlı farklılık izlenmedi.
14. Antibiyotik profilaksisi alan ve almayan ÇAKUT tanılı hastalarda İYE sıklığı açısından farklılık görülmemesi antibiyotik profilaksisinin etkinliğinin sorgulanması gerektiğini düşündürmektedir. Bununla ilgili ilave çalışmalara gerek vardır.
15. KBY gelişimi erkeklerde kızlara oranla anlamlı şekilde yüksek bulundu. KBY için en önemli risk faktörü sayılan PUV' un erkeklerde görülmesinin bu oranı arttırdığı düşünülmektedir.
16. Hastaların %20' si en az bir kez ÇAKUT nedeni ile opere olmuştu, en sık ameliyat olan hasta grubu PUV tanılı hastalardı ve ameliyat olan grupta KBY gelişim oranı ameliyat geçirmeyen gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. KBY gelişme oranının ameliyat olan grupta yüksek saptanmasının ameliyat edilen hastaların altta yatan üriner patolojisinin daha ciddi olmasından kaynaklandığı düşünüldü.
17. Hastalık alt grupları akrabalık yönünden karşılaştırıldığında akraba olan ve olmayan hasta sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hastaların %17' sinin ailesinde ÇAKUT hikayesi vardı. Akraba evliliği olan hasta tanılarına bakıldığında eşit oranda olmak üzere en çok MKDB, renal agenezi ve VUR tanıları olduğu görüldü. Bu da MKDB, renal agenezi ve VUR' un genetik geçiş ihtimalinin daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. ÇAKUT'da herediter faktörlerin rolünün çok önemli olduğu

bilinmekle birlikte oranın düşük olması aile bireylerinin rutin kontrole gitmemesine bağlanmıştır.

18. Çalışmamızdaki olgularda ÇAKUT' da en sık görülen anomalinin MKDB (%16) olduğunu saptadık, ikinci sırada renal agenezi (%15) yer almaktaydı. En sık eşlik eden ÇAKUT alt tipi ise hidronefroz (%34,3) idi.
19. Hastaların 14' ünde (%14) KBY gelişmişti. En çok KBY'de olan grup PUV hastalarıydı (n=5 %35,7). PUV hastalarının %62,5' i KBY gelişmişti. PUV, KBY için en önemli risk faktörüdür. Bu hastaların prenatal dönemde takip edilip mümkün olan en kısa zamanda doğurtulup PUV ablasyonu yapılmasının prognoz üzerine olumlu etkileri olacaktır. Burada antenatal tanının önemi de bir kez daha ortaya çıkmaktadır.
20. Böbrek nakli yapılan 3 hasta vardı. Bunlar; karşı böbrekte renal hipoplazi olan renal agenezi, nefronofitizis ve bilateral VUR tanılı hastalardı.
21. Hastaların %5' inde bilinen sendrom tanısı mevcuttu, bunlar; Turner Sendromu, Holt Oram Sendromu, Townes Brock Sendromu, Morning Glory Sendromu ve RKM Sendromu idi. Birden fazla anomali eşlik eden ya da dismorfik bulguları olan hastalar mutlaka eşlik edebilecek sendromlar açısından genetik tetkikler ile taranmalıdır.

9. KAYNAKLAR

1. Melo BF, Aguiar MB, Bouzada MC, et al. Early risk factors for neonatal mortality in CAKUT: Analysis of 524 affected newborns. *Pediatric Nephrology* 2012; 27: 965-972.
2. Weber S, Landwehr C, Renkert M, et al. Mapping candidate regions and genes for congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT) by array-based comparative genomic hybridization. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2011; 26: 136-143.
3. Schedl A. Renal abnormalities and their developmental origin. *Nature Review Genetics* 2007: 791-802.
4. Clapp WL, Abrahamson DR. Development and gross anatomy of the kidney. In *Renal Pathology: With Clinical and Functional Correlations* (2nd ed) vol 1. Tisher CC, Brenner BM (eds). Philadelphia: J. B. Lippincott Company 1994: 3-59.
5. Agur AMR, Dalley AF. *Grants atlas of anatomy* 1995; 12: 320.
6. Hudson DM. The urinary system, human anatomy and physiology. 2012; 4: 106-108.
7. Cormack DH. *Essential histology*. 2001; 13: 355-357.
8. Singh V. *General anatomy*. 2008; 15: 221-231.
9. Sancak B, Cumhur M. *Fonksiyonel anatomi*. METU Press 1999; 290-302.
10. Sadler TW. Urogenital system. *Langman's medical embryology*. Lippincott Williams& Wilkins 2012: 232-240.
11. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Before we are born. *Essentials of embryology and birth defects*. Elsevier 2015: 161-170.
12. Moore KL, Persaud TVN. *Klinik yönleriyle insan embriyolojisi*. Editör: Dalçık H., Yıldırım M. Nobel Tıp Kitabevi 2009: 243-256.
13. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR. Development of the urogenital system. *Larsen's human embryology*. Elsevier 2009: 479-500.

14. Bulum B, Özçakar ZB, Üstüner E. High frequency of kidney and urinary tract anomalies in asymptomatic first-degree relatives of patients with CAKUT. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 2143-2147.
15. Yosypiv IV. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: a genetic disorder? 2012.
16. Carlson BM. Human embryology and developmental biology. Elsevier saunders, 2014: 376- 383.
17. Shakya R, Watanabe T, Costantini F. The role of GDNF/Ret signaling in ureteric bud cell fate and branching morphogenesis. *Dev Cell* 2005; 8: 65–74.
18. Takeichi M. Morphogenetic roles of classical cadherins. *Curr Opin Cell Biol* 1994; 7: 619-627.
19. Stark K, Vainio S, Vassileva G, et al. Epithelial transformation of metanephric mesenchyme in the developing kidney regulated by Wnt-4. *Nature* 1994; 15: 372(6507): 679-83.
20. Carroll TJ, Park JS, Hayashi S, et al. Wnt9b plays a central role in the regulation of mesenchymal to epithelial transitions underlying organogenesis of the mammalian urogenital system. *Dev Cell* 2005; 9: 283-292.
21. Bruening W, Pelletier J. Denys-Drash Syndrome: a role for the WT1 tumour suppressor gene in urogenital development. *Semin Dev Bio* 1994; 5: 333-343.
22. Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, et al. WT-1 is required for early kidney development. *Cell* 1994; 74: 679-691.
23. Patterson LT, Pembaur M, Potter SS. Hoxa11 and Hoxd11 regulate branching morphogenesis of the ureteric bud in the developing kidney. *Development* 2001; 128: 2153–2161.
24. Yu T, Scully S, Yu Y, et al. Expression of GDNF family receptor components during development: implication in the mechanism of interection. *J Neurosci* 1998; 18: 4684-4696.

25. Oshima K, Miyazaki Y, Brock JW, et al. Angiotensin type-2 receptor (AT2) expression and ureteral budding. *J Urol* 2001; 166: 1848–1852.
26. Gilbert-Barness E. Renal genetic disorders in malformation syndromes. In *Potters pathology of the fetus, infant and child*. Mosby Elsevier Inc 2007; 2(2): 1355-1373.
27. Hein L, Barsh GS, Pratt RE, et al. Behavioural and cardiovascular effects of disrupting the angiotensin II type-2 receptor gene in mice. *Nature* 1995; 377: 744–747.
28. Winnier G, Blessing M, Labosky PA, et al. Bone morphogenetic protein-4 is required for mesodermal formation and patterning in the mouse. *Genes Dev* 1995; 9: 2105–2116.
29. Cullen-McEwen LA, Caruana G, Bertram JF. The where, what and why of the developing renal stroma. *Nephron Exp Nephrol* 2005; 99: 1–8.
30. Schuchardt A, D'Agati V, Larsson-Blomberg L, et al. Defects in the kidney and enteric nervous system of mice lacking the tyrosine kinase receptor Ret. *Nature* 1994; 367: 380-383.
31. Pichel JG, Shen L, Sheng HZ, et al. Defects in enteric innervation and kidney development in mice lacking GDNF. *Nature* 1996; 382: 73-76.
32. Prato AP, Musso M, Ceccherini I, et al. Hirschprung disease and CAKUT, a novel syndromic association. *Medicine* 2009; 88(2): 83-90.
33. Yosypiv IV. Renin angiotensin system in ureteric bud branching morphogenesis: insights into the mechanisms. *Pediatric nephrology* 2011; 26: 1499-1512.
34. Dressler GR. The cellular basis of kidney development. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2006; 22: 509–529.
35. Hoskins BE, Cramer CH, Tasic V, et al. Missense mutations in EYA1 and TCF2 are rare cause of urinary tract malformations. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2008; 23(2): 777-779.
36. Skinner MA, Safford SD, Reeves JG, et al. Renal aplasia in humans is associated with RET mutations. *The American Journal of Human Genetics* 2008; 82(2): 344-351.

37. Rigoli L, Chimenz R, Di Bella C, et al. Angiotensin converting enzyme and angiotensin type 2 receptor gene genotype distributions in Italian children with congenital uropathies, *Pediatric Research* 2004; 56(6): 988-993.
38. Hiraoka M, Taniguchi T, Nakai H, et al. No evidence for AT2R gene derangement in human urinary tract anomalies. *Kidney International* 2001; 59(4): 1244-1249.
39. Cordell HJ, Darlay R, Charoen P, et al. Whole-genome linkage and association scan in primary, nonsyndromic vesicoureteric reflux. *Journal of the American Society of Nephrology* 2010; 21(1): 113-123.
40. Vivante A, Kohl S, Hwang DY, et al. Single-gene causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(4): 695–704.
41. Bertoli-Avella AM, Conte ML, Punzo F, et al. ROBO2 gene variants are associated with familial vesicoureteral reflux. *Journal of the American Society of Nephrology* 2008; 19(4), 825-831.
42. Weber S, Taylor JC, Winyard P, et al. SIX2 and BMP4 mutations associate with anomalous kidney development. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 891–903.
43. Nakanishi K, Yoshikawa N. Genetic disorders of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Pediatr Int* 2003; 45(5): 610-616.
44. Woods LL, Ingelfinger JR, Nyengaard JR, et al. Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatric research* 2001; 49(4): 460-467.
45. Koleganova N, Piecha G, Ritz E, et al. Both high and low maternal salt intake in pregnancy alter kidney development in the offspring. *American Journal of Physiology* 2011; 301(2): 344-354.
46. Loane M, Dolk H, Kelly A, et al. Identification of ten-year trends of congenital anomalies in Europe. *Birth defects res. A Clin Mol Teratol* 2011; 31-43.
47. Hahn H. Genetics of kidney development: pathogenesis of renal anomalies. *Korean J Pediatr* 2010; 53: 729-734.

48. Elder JS. Congenital anomalies and dysgenesis of the kidney. Berhman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds): Nelson Textbook of Pediatrics 18th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2007: 2221–2271.
49. Balat A, Hill LL. Genitourinary abnormalities in children with urinary tract infections. *Tr J Medical Sciences* 1999; 29:59-63.
50. Sepulweda W, Stagiannis KD, Flack NJ. Accuracy of prenatal diagnosis of renal agenesis with color flow imaging in severe second trimester oligohydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1778-1792.
51. Yürük Z. Konjenital Böbrek Anomalileri *Çocuk Dergisi* 2013 13(4):141-146.
52. Moerman P, Fryns JP, Sastrovijoto SH, et al. Hereditary renal aplasia: new observations and hypotheses. *Pediatr Pathol* 1994; 14: 405-410.
53. Risdon RA. The urinary system. In *Fetal and Neonatal Pathology*. Keeling J. (eds). London: Springer Verlag 2001: 525-551.
54. Bostwick DG, Cheng L. *Urologic surgical pathology* 2008; 323: 1970-1975.
55. Lacson A, Bernstein J, Risdon RA, et al. Renal system. In *Potters Pathology of the Fetus, Infant and Child* (2nd ed), vol. 2. Gilbert Barness E. (eds). Mosby Elsevier Inc 2007: 1281-1344.
56. Gloor JM, Ogburn PL, Breckle RJ, et al. Urinary tract anomalies detected by prenatal ultrasound examination at Mayo Clinic Rochester. *Mayo Clin Proc* 1995;70: 526-531.
57. Rodriguez MM. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Fetal and pediatric pathology* 2014; 33: 293-320.
58. Gilbert-Barness E, Lacson A, Bernstein J, et al. Renal system. In *Potters Pathology of the Fetus, Infant and Child* (2nd ed), vol. 2. Gilbert Barness E. (eds). Mosby Elsevier Inc 2007: 1281-1344.
59. Mackenzie HS, Lawler EV, Brenner BM. Congenital oligonephropathy: The fetal flaw in essential hypertension. *Kidney nt Suppl* 1996; 55: 30-34.
60. Calisti A, Perrotta MR, Oriolo L, et al. The risk of associated urological abnormalities in children with pre and postnatal occasional diagnosis of solitary, small or ectopic

kidney: Is a complete urological screening always necessary? *World J Urol* 2008; 26: 281-286.

61. Bernstein J, Gilbert-Barnes E. Congenital malformations of the kidney. In *Renal Pathology: With Clinical and Functional Correlations* (2nd ed) vol 2. Tisher CC, Brenner BM (eds). Philadelphia: J. B. Lippincott Company 1994: 1355-1386.
62. Prasad S, Kaler AK, Shariff S. Ask-Upmark kidney: A report of 2 cases: Department of Pathology, MVJ Medical College and Research Hospital, Bangalore 2013:2249-9571.
63. Kawanishi K, Takei T, Kojima C, et al. Three cases of late onset oligomeganephronia. *NDT Plus* 2010; 4(1): 14-16.
64. Dunnick NR, Sandler CM, Newhouse JH. *Uroradiology*. Lippincott Williams & Wilkins 2012.
65. Wellng LW, Grantham JJ. Cystic diseases of the kidney. In *Renal Pathology: With Clinical and Functional Correlations* (2nd ed) vol 2. Tisher CC, Brenner BM (eds). Philadelphia: J. B. Lippincott Company 1994: 1312-1354.
66. Kumar P. Renal Malformations: Renal Agenesis, Horseshoe Kidney, Renal Cystic Diseases and Posterior Ürethral Valve. In *Congenital Malformations: Evidence-Based Evaluation and Management* (1st ed). Kumar P, Burton BK (eds). McGraw-Hills Companies, Inc. 2008: 251-282.
67. Rai AS, Taylor TKF, Smith GH, et al. Congenital abnormalities of the urogenital tract in association with congenital vertebral malformations. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84: 891-895.
68. Chevalier RL, Peters CA. Obstructive uropathy. *Pediatric nephrology*. Springer Berlin Heidelberg 2009: 1337-1377.
69. Hains DS, Bates CM, Ingraham S, et al. Management and etiology of the unilateral multicystic dysplastic kidney: a review. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(2): 233.
70. Glassberg KI, Stephens FD, Lebowitz RL, et al. 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. J Urol 1987; 138: 1058-92.
71. Wiener JS. Multicystic dysplastic kidney. Belman AB, King LR, Kramer SA (eds) Clin Pediatr Urol 2004; 633-645.
 72. Glassberg KI. Renal dysgenesis and cystic disease of the kidney (9th ed), Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA(eds) Campbell-Walsh Urology, Philadelphia: Saunders Company, 2007; 3305-3358.
 73. Krzemien G, Roszkowska-Blaim M, Kostro I, et al. Urological anomalies in children with renal agenesis or multicystic dysplastic kidney. J Appl Genet 2006; 47(2): 171-176.
 74. Kolatsi-Joannou M, Bingham C, Ellard S, et al, Hepatocyte nuclear factor-1 β ; a new kindred with renal cysts and diabetes and gene expression in normal human development. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 2175-2180.
 75. Sweeney WE, Avner ED. Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease. Pediatr Nephrol 2011; 26: 675-692.
 76. Ordonez NG, Rosai J. Cystic diseases of the kidney. In Surgical Pathology (10th ed), vol 1. Rosai J (eds) Mosby Elsevier 2011: 1169-1172.
 77. Hildebrandt F, Omram H. New insights: nephronophthisis-medullary cystic kidney disease. Pediatr Nephrol 2001;16(2):168-176.
 78. Israel GM, Bosniak MA. An update of the Bosniak renal cyst classification system. Urology 2005; 66(3); 484-488.
 79. Mesrobian HG, Kelalis PP, Hrabovsky E, et al. Wilms tumor in horseshoe kidneys: a report from the National Wilms Tumor Study. J Urol 1985; 133: 1002-1003.
 80. Mizusawa H, Komiyama I, Ueno Y, et al. Squamous cell carcinoma in the renal pelvis of a horseshoe kidney. Int J Urol 2004; 11: 782-784.
 81. Koff SA, Mutabagani KH. Anomalies of the kidney (4th ed), Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Mitchell ME (eds). Adult and Pediatric Urology, Philadelphia, PA:Lipincott Williams and Wilkins,2002;2129-2154.

82. Herndon CD, Kitchens DM. The management of ureteropelvic junction obstruction presenting with prenatal hydronephrosis. *Scientific World Journal* 2009; 29: 400-403.
83. Hanna MK, Jeffs RD, Sturgess JM, et al. Ureteral structure and ultrastructure. II. Congenital ureteropelvic junction obstruction and primary obstructive megaloureter. *J Urol* 1976; 116:725-730.
84. Ekblom P. Genetics of kidney development. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 282-287.
85. Wang MH. Persistent urinary incontinence: a case series of missed ectopic ureters. *Department of Urology* 2015; 223-225.
86. Fötter R. *Pediatric Uroradiology*. Springer 2008; 55-247.
87. Chowdhary SK, Kandpal DK, Sibal A, et al. Management of complicated ureterocele: Different modalities of treatment and long-term outcome. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2014; 19: 156–161.
88. Hodges SJ, Werle D, McLorie G, et al. Megaureter. *Scientific World Journal* 2010; 10: 603-612.
89. Lee T, Park JM. Vesicoureteral reflux and continuous prophylactic antibiotics. *Investing Clin Urol* 2017; 1: 32-37.
90. Greenfield SP, Ng M., Wan J. Experience with vesicoureteral reflux in children: clinical characteristics. *J Urol* 1997; 158: 574-577.
91. Noe HN, Wyatt RJ, Peeden JN Jr, et al. The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child. *J Urol* 1992; 148: 1869-1871.
92. Zajackowska M, Zinkiewicz Z, Duda B, et al. Anatomic and functional disorders of the urinary tract in children with urinary tract infections. 2001; 10: 213-215.
93. Psutka SP, Cendron M. Bladder diverticula in children. *J Pediatr Urol* 2013; 9: 129–138.
94. Mendes GG, Lusa JR. Bladder exstrophy. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2016; 62: 197-198.

95. Erkan U, Tansuğ Z, Gülşen M, et al. Repair of extrophia vesicalis and epispadias by ‘‘W’’ flap incision. *Turk Urol* 1992; 422-425.
96. Piotrowska AP, Rolle U, Solari V, et al. Interstitial cells of cajal in the human normal urinary bladder and in the bladder of patients with megacystis-microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome. *BJU Int* 2004; 94: 143-146.
97. Winter RM, Knowles SA. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome: confirmation of autosomal recessive inheritance. *J Med Genet* 1986; 23: 360-362.
98. Levin TL, Soghier L, Blitman NM, et al. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis and prune belly: overlapping syndromes. *Pediatr Radiol* 2004; 34: 995-998.
99. Alconher LF, Tombesi MM. Natural History of Bilateral Mild isolated antenatal hydronephrosis conservatively managed. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1119-1123.
100. Gonzales R, Ludwikowski, M.B. *Handbook of urological disease in children*, 2011; 1: 7-32.
101. Nasir AA, Ameh EA, Abdur-Rahman LO, et al. Posterior urethral valve. *World J Pediatr* 2011; 7: 205–216.
102. Krishnan A, Konijeti R, Baskin LS. The anatomy and embryology of posterior urethral valves. *J Urol* 2006; 175: 1214–1220.
103. Gonzales ET. Posterior urethral valves and other urethral anomalies. *Walsh: Campbell's Urology* 2002; 8: 2207-2225.
104. Kousidis GC. Posterior urethral valve. *Essentials in Pediatric Urology* 2012; 115-124.
105. DeFoor W, Clark C, Jackson E, et al. Risk factors for end stage renal disease in children with posterior urethral valve. *J.Urol* 2008; 180: 1705-1708.
106. Resnick MI, Older A. *Diagnosis of genitourinary disease*. Second edition. 1997; 573-577.
107. Williams CR, Perez LM, Joseph DB. Accuracy of renal-bladder ultrasonography as a screening method to suggest posterior urethral valves. *J Urol* 2001; 165: 2245-2247.

108. MacLorie G, Farhat W, Khoury A, et al. Outcome analysis of vesico-amniotic shunting in a comprehensive population. *J. Urol.* 2001; 166: 1036-1040.
109. Holmes N, Harrison MR, Baskin LS. Fetal Surgery for PUV; Longterm postnatal outcomes. *Pediatrics* 2001; 108.
110. Mesrobian HG. Urologic problems of the neonate: an update. *Clin Perinatol* 2007; 34: 667-679.
111. Bogart MM, Arnold HE, Greer KE. Prune-belly syndrome in two children and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 342–345.
112. Kort EH, Bambang OS, Zegers SH. The long-term outcome of antenatal hydronephrosis up to 15 millimetres justifies a non-invasive postnatal follow up. *Acta Padiatr* 2008; 97: 708–713.
113. Woodward M, Frank D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis. *BJU Int* 2002; 89: 149-56.
114. Gunn TR, Mora JD, Pease P. Antenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasonography after 28 weeks gestation: incidence and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 479-486.
115. Liang CC, Cheng PJ, Lin CJ, et al. Outcome of prenatally diagnosed fetal hydronephrosis. *J. Reprod. Med.* 2002; 47: 27-32.
116. DiSandro MJ, Kagen BA. Neonatal management. Role for early intervention. *Urol Clin North Am* 1998; 25: 187-197.
117. Fefer S, Ellsworth P. Prenatal hydronephrosis. *Pediatr Clin N Am* 2006; 53: 429- 447.
118. Aksu N, Yavaşcan O, Kangın M, et al. Postnatal management of infants with antenatally detected hydronephrosis. *Pediatr neprol* 2005; 20: 1253-1259.
119. Sinha A, Bagga A, Krishina A, et al. Management of antenatal hydronephrosis. *Indian Society of Pediatric Nephrology* 2010.
120. Lim DJ, Park JY, Kim JH, et al. Clinical characteristics and outcome of hydronephrosis detected by prenatal ultrasonography. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 859-862.

121. Ismaili K, Avni FE, Hall M. Results of systematic voiding cystourethrography in 72 infants with antenatally diagnosed renal pelvis dilation. *J Pediatr* 2002; 141: 21-24.
122. Wong CS, Mak RH. Chronic kidney disease.(2th edt) Kher KK, Schnaper HW, Makker SP(eds) *Clinical Pediatric Nephrology*. Newyork Taylor&Francis 2006; 342.
123. Miller D, MacDonald D. Management of pediatric patients with chronic kidney disease. *Nephrology nursing journal* 2006; 33: 415-429.
124. Abitbol CL, Zilleruelo G, Montane B, et al. Growth of uremic infants on forced feeding regimens. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 173–177.
125. National Kidney Foundation. (2002b). National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: Retrieved 2005.
126. Boineau FG, Lewy JF, Roy S, et al. Prevalance of anemia and correlations with mild and chronic renal insufficiency. *J Pediatr* 1990; 116: 60–62.
127. Warady BA, Hebert D, Sullivan EK, et al. Renal transplantation, chronic dialysis, and chronic renal insufficiency in children and adolescents. The 1995 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 49–64.
128. Kerecuk L, Schreuder MF, Woolf AS. Renal tract malformations: perspectives for nephrologists. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 312–325.
129. Group BRS. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe VUR in children: 5 years' observation. *Br. Med J* 1983; 295: 237-241.
130. Neild GH, Thomson G, Nitsch D, et al. Renal outcome in adults with renal insufficiency and irregular asymmetric kidneys. *BMC Nephro* 2004; 5: 12.
131. Zurowska A, Zagozdzon I, Balasz I, et al. Congenital and genetic related causes of end-stage renal disease--data from Polish Registry of Renal Replacement Therapy in Children 2000-2004. *Przegl Lek* 2006; 63: 57-59.

132. Esbjorner E, Berg U, Hansson S. Epidemiology of chronic renal failure in children: a report from Sweden 1986-1994. Swedish Pediatric Nephrology Association. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 438-442.
133. McCright B, Gao X, Shen L, et al. Defects in development of the kidney, heart and eye vasculature in mice homozygous for a hypomorphic notch 2 mutation. *Development* 2001; 128: 491-502.
134. Wühl E, Stralen KJ, Verrina E, et al. Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Clin J Am Soc. Nephrol* 2013; 8(1): 67-74.
135. Soliman NA, Ali RI, Ghobrial EE, et al. Pattern of clinical of congenital anomalies of the kidney and urinary tract among infants and children. *Asian Pacific Society of Nephrology* 2015; 20: 413-418.
136. Tain YL, Luh H, Lin CY, et al. Incidence and risks of congenital anomalies of kidney and urinary tract in newborns. *Medicine* 2016; 112: 95-98.
137. Yoshino A, Honda M, Sasaki N, et al. Selection of infants who potentially have congenital anomalies of the kidney and urinary tract from a large cohort for a more thorough examination. *Clin Exp Nephrol* 2015; 19: 678-682.
138. Hollowell JG, Greenfield SP. Screening siblings for vesicoureteral reflux. *J Urol* 2002; 168: 2138–2141.
139. Livera LN, Brookfield DS, Egginton JA, et al. Antenatal ultrasonography to detect fetal abnormalities: a prospective screening programme. *BMJ* 1989; 298: 1421–1423.
140. Mandell J, Blyth BR, Peters CA, et al. Structural genitourinary defects detected in utero. *Radiology* 1991; 178: 193–196.
141. Corteville JE, Gray DL, Crane JP. Congenital HN: Corelation of fetal ultrasonographic findings with infant outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 384-388.

ETİK KURUL ONAYI



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**



Sayı : 710

Tarih : 16.06.2017

Konu: Prof. Dr. Ahmet Nevzat NAYIR hk.

**Sayın Prof. Dr. Ahmet Nevzat NAYIR
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

İlgi : Çocuk Sağlığı Anabilim Dalının 31/05/2017 gün ve 204405 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Elif YILDIRIM' ın yürüteceği 2017/648 dosya numaralı "ÇAKUT lu (congenital anomalies of kidney and urinary tract: doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalileri) çocuklarda sınıflandırma, olası risk faktörleri ve aile ağacının değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 09/06/2017 gün ve 11 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar

Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

ÖZGEÇMİŞ FORMU**ADI SOYADI:** Elif YILDIRIM**1.GENEL**

T.C. KİMLİK NO	41902176684		
DOĞUM YERİ VE YILI	Erzurum – 1986		
GÖREV YERİ	İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı		
GÖREV UNVANI	Asistan. Dr.		
YABANCI DİL	İngilizce		
YAZIŞMA ADRESİ	İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları		
TEL	(212) 414 20 00	GSM	05368538416
E-POSTA	eliif150@hotmail.com	FAX	-

2. EĞİTİM

MEZUNİYET TARİHİ	ÜNİVERSİTE-FAKÜLTE-BÖLÜM/ANABİLİM DALI
1997-2003	Erzurum Anadolu Lisesi
2004-2010	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (ingilizce)
2012-.	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Öğrencisi