



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İSTANBUL İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ**  
**PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**RENAL PARANKİMAL MALFORMASYONLAR VE**  
**MİGRASYON ANOMALİLERİ OLAN HASTALARIN,**  
**HASTALIĞIN ETİYOLOJİSİ VE PROGNOZU AÇSINDAN**  
**RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Elshan HASANOV**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL / 2023**



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İSTANBUL İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ**  
**PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**RENAL PARANKİMAL MALFORMASYONLAR VE**  
**MİGRASYON ANOMALİLERİ OLAN HASTALARIN,**  
**HASTALIĞIN ETİYOLOJİSİ VE PROGNOZU AÇISINDAN**  
**RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Elshan HASANOV**

**Tez DanıŐmanı: Prof. Dr. Hasan DURSUN**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL / 2023**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Üriner sistem anatomisi.....	2
2.2 Üriner sistem embriyolojisi.....	5
2.3 Nefrogenez genetiği.....	8
2.4 Konjenital böbrek ve üriner sistem anomalileri.....	13
2.4.1 Üst üriner sistem anomalileri.....	15
2.4.1.1 Renal agenezi.....	15
2.4.1.2 Renal hipoplazi.....	18
2.4.1.3 Renal displazi.....	21
2.4.1.4 Ektopik böbrek.....	22
2.4.1.5 Atnalı böbrek.....	22
2.5 Kronik böbrek yetmezliği ve ÇAKUT.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇLAR.....	48
7. KAYNAKLAR.....	50
8. ÖZGEÇMİŞ.....	55

## TEŞEKKÜR

Tezimin tüm aŐamalarında yanımda olan; kiŐiliĐi, mesleki duruŐu ve bilgisi ile her zaman örnek aldığım değerli tez hocam Prof. Dr. Hasan DURSUN başta olmak üzere, klinik Őefimiz Prof.Dr. Adem KARBUZ'a, asistanlık hayatım boyunca üzerimde emeği olan ve tecrübelerinden çok Őey öğrendiğim tüm hocalarıma,

KarŐılaŐtığım zorluklarla baŐa çıkmamda ve bugünlere gelmemde her zaman en büyük destekçim olan aileme,

Asistanlık yıllarımı güzelleŐtiren ve unutulmaz kılan değerli hekim ve hemŐire arkadaşlarıma, personellerimize

Teşekkür ederim...

## KISALTMALAR

- ABH:** Akut böbrek hasarı  
**Agt2r:** Angiotensin tip 2 reseptör geni  
**ALP:** Alkalen fosfataz  
**ALT:** Alanin aminotransferaz  
**APA:** Amerikan pediatri akademisi  
**BMP4:** Bone Morphogenic Protein 4  
**CAKUT:** Konjenital böbrek ve üriner sistem anomalileri  
**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  
**GFRA1:** GDNF family receptor a1  
**GFL:** Glial cell derived neurotrophic factor (GDNF) family ligands  
**GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı  
**GDNF:** Glial cell line-derived neurotropic factor  
**GDNF-1:** GDNF-family receptor a1  
**GREM1:** Gremlin1  
**HGF:** Hepatocyte growth factor  
**HNF-1B:** Hepatocyte nuclear factor-1B  
**HT:** Hipertansiyon  
**Hb:** Hemogloblin  
**Hct:** Hemotakrit  
**İYE:** İdrar yolu enfeksiyonu  
**IGF1-2:** İnsülin benzeri büyüme faktörü 1-2 (insulin like growth factor)  
**ITGA8:** İntegrin alfa 8 proteini

**KAL1:** Kallmann sendrom 1 sekans  
**MR:** Manyetik Rezonans  
**MM:** Metanefrik mrzenkim  
**MAG 3:** Dinamik Böbrek Sintigrafisi  
**USG:** Ultrasonografi  
**VCUG:** Voiding Sistoüretrografi  
**PAX 1:** Paired box protein 1  
**PAX 2:** Paired box protein 2  
**PNK:** Primer nefritik kanal  
**PUV:** Posterior uretral valv  
**RTK:** Tirozin kinaz reseptörü  
**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  
**TNXB:** Tenascin-x  
**UMOD:** Uromodulin  
**TGF-alfa:** Trnasforming growth factor  
**ÜT:** Üreter tomurcuğu  
**US:** Ultrasonografi  
**ÜPB:** Üreteropelvik bileşke  
**ÜVB:** Üreterovezikal bileşke  
**VCUG:** Voiding sistoüretrografide (voiding cystourethrography)  
**VEGF:** Vascular endothelial growth factor  
**VUR:** Vezikoureteral reflü  
**WNT 11:** Wingless type MMTV integration site family member 11  
**WT:** Wolfiyan tüp  
**WT1:** Wilms' tümör transcription factor

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Böbreğin embriyolojik gelişimi.....	7
<b>Tablo 2.</b> İzole CAKUT ve CAKUT baskınlığında sendroma neden olan tek genler...8	
<b>Tablo 3.</b> CAKUT sınıflaması.....	14
<b>Tablo 4.</b> Böbrek hasarı belirteçleri.....	23
<b>Tablo 5.</b> Yaşa göre normal GFH değerleri.....	24
<b>Tablo 6.</b> Yaş gruplarına göre normal serum kreatinin değerleri.....	24
<b>Tablo 7.</b> Kronik böbrek yetmezliği evreleri.....	25
<b>Tablo 8.</b> Hastaların cinsiyete göre bazı tanımlayıcı özellikleri.....	30
<b>Tablo 9.</b> Hastaların şikayeti olma durumuna göre bazı sosyodemografik ve klinik verilerinin dağılımları.....	32
<b>Tablo 10.</b> Hastaların tanılarına göre bazı sosyodemografik ve klinik verilerinin dağılımları.....	34
<b>Tablo 11.</b> Hastaların tanı gruplarına göre ilk gelişteki ve takip sonundaki laboratuvar değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.....	36
<b>Tablo 12.</b> Hastaların kan üre ve kreatinin değerlerinin başlangıca göre değişim yüzdeleri.....	38
<b>Tablo 13.</b> Tanılarına göre hastaların patolojik olan ve sağlıklı/kompanse olan böbrek DMSA % değerlerinin karşılaştırılması.....	40

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Üriner sistem anatomisi.....	2
Şekil 2. Glomerül yapısı.....	3
Şekil 3. Nefron yapısı.....	4
Şekil 4. Glamerül filtrasyon bariyeri.....	5
Şekil 5. Potter sebdromu.....	17
Şekil 6. Atnalı böbrek.....	22
Şekil 7. Hastaların tanılarına göre takip sürelerinin dağılımları.....	35
Şekil 8. Hastaların tanılarına göre kan üre değerlerindeki değişim yüzdesinin dağılımları.....	37
Şekil 9. Hastaların tanılarına göre kreatinin değerlerindeki değişim yüzdesinin dağılımları.....	37
Şekil 10. Hastaların tanılarına göre hemogloblin değerlerindeki değişim yüzdesinin dağılımları.....	37
Şekil 11. Hastaların tanılarına göre hematokrit değerlerindeki değişim yüzdesinin dağılımları.....	38

## ÖZET

**Amaç:** Konjenital böbrek ve üriner sistem anomalileri üriner sistemin farklı seviyelerinde başta genetik, çevresel olmak üzere birçok faktörlerin etkili olduğu yapısal ve fonksiyonel anomalileri kapsayan ve çocukluklarda renal morbiditenin başlıca sebeplerinden olmakla birlikte doğumdan önceki dönemde saptanabilen organ malformasyonları içinde ilk sırada yer alır. Çalışmamızda; 5 yıllık bir süre içinde renal parankimal malformasyonlar ve migrasyon anomalileri ile takip edilen hastaların bu sürede başlangıçta ve takip sonunda böbrek fonksiyonları açısından nasıl gelişim gösterdikleri, etiolojik sınıfları, prognozları ve sonuçları açısından araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi SUAM Çocuk Nefroloji polikliniginde Renal parankimal malformasyonlar ve migrasyon anomalileri tanısı ile izlenen 431 hastanın dosyası gruplar halinde retrospektif olarak araştırıldı. Hastalar cinsiyet, boy ve kilo ölçümleri, aile öyküsü, demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) gelişip gelişmediği, üriner sistem hastalıkları nedeni ile yapılmış operasyonlar, ayrıca hastaların alt tanılarına göre radyolojik görüntüleme sonuçları ve eşlik eden patolojiler açısından değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmamıza dahil edilen çocuk hastaların yaş ortalaması  $7,8 \pm 4,6$  yıl olup, 211'i (%49) erkek ve 220'si (%51) kızdı. Hastaların 350'inde (%81,3) akrabalık görülmezken, 81 (%18,7) hastada akrabalık, 29 (%6,7) hastanın yakınları arasında bilinen üriner sistem anomali hikayesi saptandı. Olgulardan 330'unda (%76,6) böbrek anomalisi rastlantısal olarak saptandığı belirlendi. Şikayeti olan 101 (%23,4) hastanın 67'sinin (%66,3) karın ağrısı görüldü. Araştırmamızda en sık tespit edilen anomali renal agenezi, en az ise renal displazi idi. Böbrekdışı malformasyonlar hastaların %29'una eşlik etmekteydi. Verilerine ulaşılan hastaların %1,4'ünde boy ve kilo persentil değerleri  $<3$  p olarak tespit edilmiş ve gelişim geriliği açısından anlamlı kabul edilmiştir. Hastaların takip süresi ortanca değerleri 645-777 gün arasında değişmekteydi.

**Sonuç:** Hastalarımızda en sık saptadığımız üriner sistem anomalisi renal agenezis idi. Tüm hastalarda ve hasta gruplarında başlangıçta ve 5 senelik takip sonunda renal fonksiyonlar ve diğer laboratuvar bulguları açısından anlamlı bir kötüleşme saptanmadı.

**Anahtar kelimeler:** Renal parankimal malfarmasyonlar, migrasyon anomalileri, renal fonksiyonlar



## ABSTRACT

**Objective:** Congenital kidney and urinary system anomalies take the first place among the organ malformations that can be detected in the prenatal period, including structural and functional anomalies at different levels of the urinary system, in which many factors, especially genetic and environmental, are effective and are one of the main causes of renal morbidity in childhood. In our study; It was aimed to investigate how the patients who were followed up with renal parenchymal malformations and migration anomalies over a 5-year period developed in terms of kidney functions at the beginning and at the end of the follow-up period, in terms of etiological classes, prognoses and outcomes.

**Materials and methods:** The files of 431 patients who were followed up in the T.R. University of Health Sciences Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu City Hospital SUAM Pediatric Nephrology outpatient clinic with the diagnosis of renal parenchymal malformations and migration anomalies were retrospectively analyzed in groups. The patients were evaluated in terms of gender, height and weight measurements, family history, demographic characteristics, clinical and laboratory findings, whether chronic renal failure (CRF) developed, operations performed due to urinary system diseases, and radiological imaging results and accompanying pathologies according to the sub-diagnoses of the patients.

**Results:** The mean age of the pediatric patients included in our study was  $7.8 \pm 4.6$  years, with 211 (49%) male and 220 (51%) female. While no consanguinity was observed in 350 (81.3%) of the patients, 81 (18.7%) patients were related, and 29 (6.7%) patients had a known history of CAKUT among their relatives. Renal anomaly was found coincidentally in 330 (76.6%) of the cases. Abdominal pain was observed in 67 (66.3%) of 101 (23.4%) patients with complaints. In our study, the most common anomaly was renal agenesis and the least was renal dysplasia. Extrarenal malformations were accompanying 29% of the patients. Height and weight percentile values were found to be  $< 3$  p in 1.4% of the patients whose data were available, and were considered significant in terms of developmental delay. The median values for the follow-up period of the patients ranged from 645-777 days.

**Conclusion:** The most common urinary system anomaly in our patients was renal agenesis. There was no significant deterioration in renal functions and other laboratory findings in all patients and patient groups at baseline and at the end of 5-year follow-up.

**Key words:** Renal parenchymal malformations, migration anomalies, renal functions



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

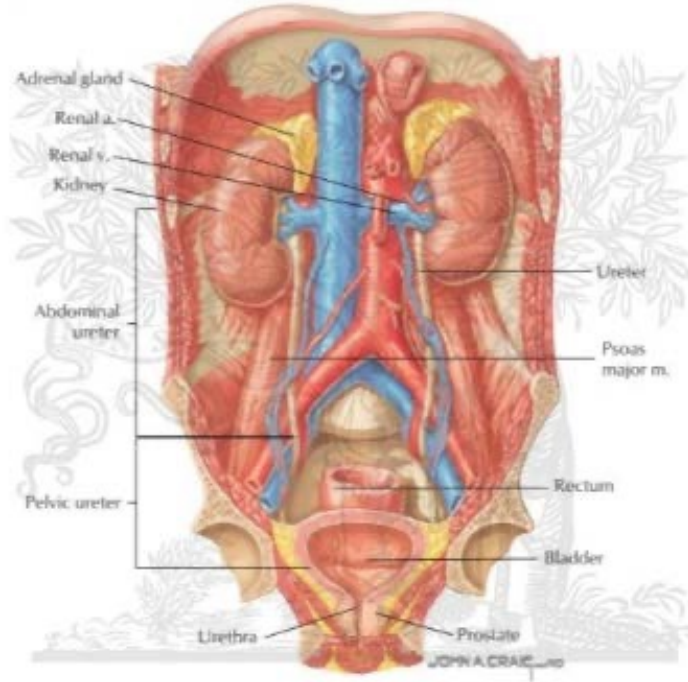
Böbreğin ve üriner sistemin konjenital anomalileri (CAKUT) en sık görülen konjenital organ malformasyonlarıdır ve 1000 doğumda 0,3-1,6 oranında görülmektedir (1,2). CAKUT oldukça geniş bir spektrumdur. Birçoğu sporadik ve izole üriner sistem anomalileri olmasına karşın, bir sendromun parçası olarak da görülebilirler; değişik fenotipik özellikler gösterebilen, genetik olarak heterojen kompleks gelişimsel anomalilerdir. Bununla birlikte, tek gen hastalıkları da böbrek ve üriner sistemde konjenital anomaliye yol açabilmektedir ve aile öyküsünde benzer vakalar saptanabilir (3,4,5). CAKUT çoğu zaman asemptomatik seyretmekle beraber üriner sistem enfeksiyonları (İYE), hipertansiyon ve böbrek yetersizliğine yol açabilir (6,7) ve çocuklarda son dönem böbrek yetersizliğinin (SDBY) %30-50'sini oluşturur (8,9). Bu vakaların yaklaşık olarak yarısı da alt üriner sistem anomalileridir (10). Böbrek ve üriner sistemin organogenezi çeşitli büyüme, transkripsiyon faktörleri ve hücre sinyalleri arasındaki ilişkiler ile koordine edilir (11). CAKUT üst üriner sistem (böbreğin konjenital malformasyonları ve migrasyon anomalileri) ve alt üriner sistem anomalileri (toplayıcı sistem, mesane ve üretra anomalileri gibi) olarak iki gruba ayrılabilir. Parenkimak malformasyonlar ve migrasyon anomalileri bilateral ya da unilateral görülebilir (12).

Bu çalışmamızda üst üriner sistem, yani böbreğin konjenital malformasyonları ve migrasyon anomalileri irdelenecektir. Bu anomaliler böbreğin anatomik özelliklerine göre renal agenezi, renal hipoplazi, renal displazi, renal displazi/hipoplazi, renal füzyon (atnalı böbrek) ve renal ektopi olarak sınıflandırılabilir. Çalışmamızda; 5 yıllık bir süre içinde renal parankimal malformasyonlar ve migrasyon anomalileri ile takip edilen hastaların bu sürede başlangıçta ve takip sonunda klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmiş olup, etiyolojik, böbrek fonksiyonları açısından nasıl gelişim gösterdikleri, prognozları ve sonuçları açısından araştırılması amaçlandı.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. ÜRİNER SİSTEM ANATOMİSİ

Üriner sistem iki böbrek, iki üreter, bir mesane ve bir üretradan oluşur. İnsan vücudunda asit-baz, sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması, osmoregülasyon, kan basıncının düzenlenmesi, idrar oluşumu ve atılımı, amonyak, üre gibi toksik maddelerin ve birçok ilaçların metabolitlerinin vücuttan atılımı dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik işlemlerden sorumludur. Embriyolojik gelişim sırasında üç taslaktan sonra kalıcı halini alan böbrekler normal gelişimini tamamladığında diyaframın altında retroperitoneal olarak 12. torasik ve 3. lomber vertebralar arasında, vertebral kolonun ve psoas kasının her iki yanında, oblik pozisyonda, yağ dokusu içinde bulunurlar (Şekil 1).

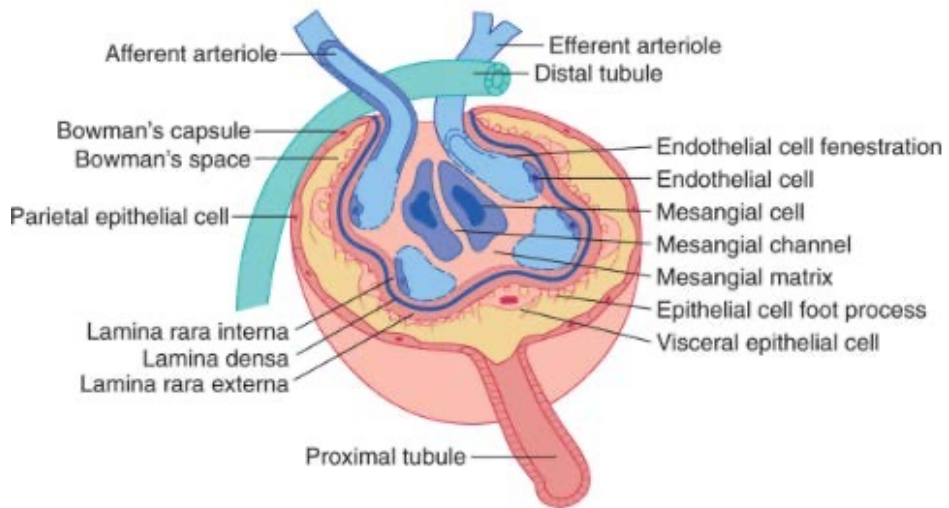


Şekil 1. Üriner sistem anatomisi (16)

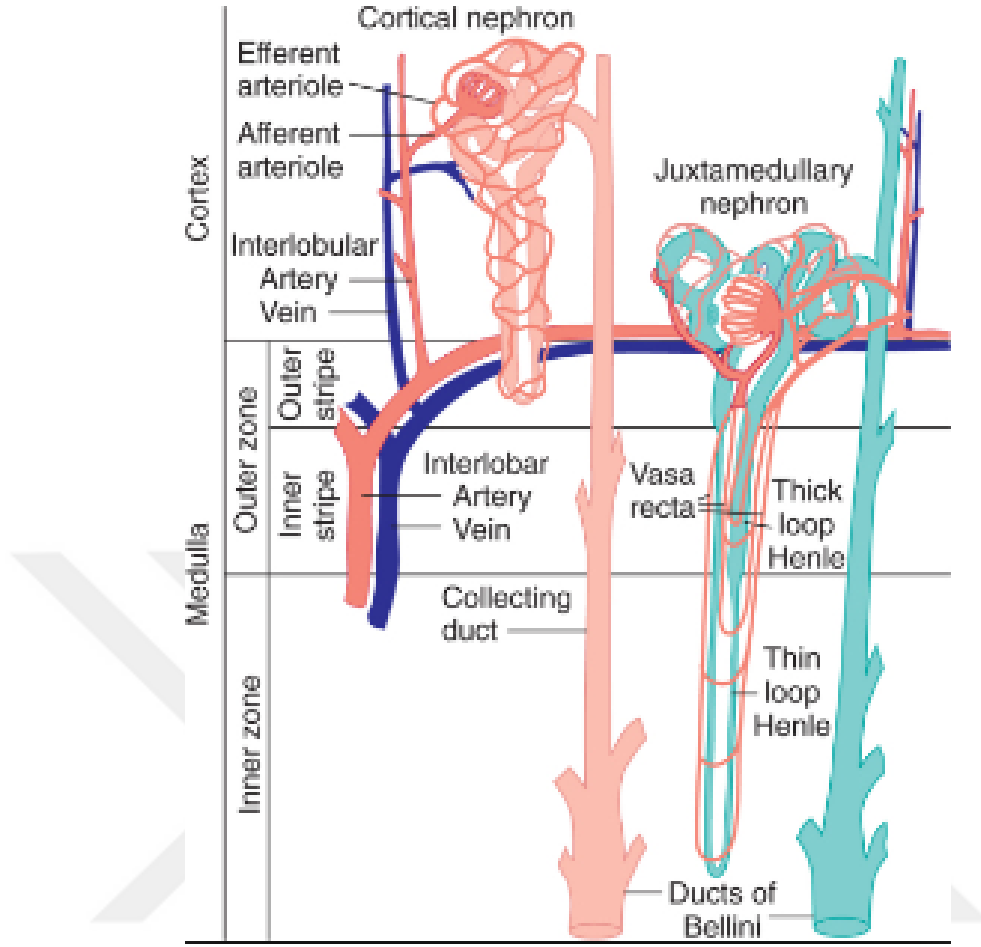
Üst polden adrenal bezlerle komşudurlar. Sağ böbrek sola göre karaciğerin pozisyonundan dolayı biraz daha aşağıda yer alır. Erişkinde böbreğin longitudinal uzunluğu 12-14 cm'ye kadar ulaşırken iki yaş altı bir çocukta birinci ve dördüncü lomber

vertebra arasındaki mesafe kadardır. Ağırlığı erişkinde vücut kitlesinin %0,4'ü kadarını oluştururken yenidoğanda vücut ağırlığının %1'i kadardır (13). Böbrekler renal kapsül ve bu kapsül yüzeyinde posteriordan Zuckerkandl fasyası, anteriyordan ise Gerota fasyası ile örtülüdür. Fasyalar ile renal kapsül arası boşluğa perirenal boşluk, Gerota fasyasıyla retroperitoneal boşluğa ise pararenal boşluk denmektedir. Morfolojik olarak böbrekler ikiye ayrılır; parankim ve sinüsler. Parankim korteks ve medülladan oluşmaktadır ve medulla, sinüse piramis isimli (piramit şekilli) çıkıntılar verir. Piramisse uyan renal korteks piramisle birlikte bir renal lobu oluşturur. Piramis çıkıntılarının uç bölümlerine papilla denir. Her bir papilla 7-14 sayısı arası değişen minör kaliks denilen boşluklara açılır. Bu minör kalikslerin birleşmesi sonucu 2-3 adet majör kaliksler oluşturulur. Major kaliksler de renal pelvis'e açılır. Böbreklerde oluşan idrar pelvisde toplanır ve üreter yoluyla mesaneye boşalır. Renal sinüste yağ dokusu ile çevrili böbreğin arter, ven, sinirleri ve üreter bulunur (14).

Böbreklerde idrar oluşmasında görev yapan en küçük yapısal birim nefronlardır. Sağlıklı bir yetişkinin her böbreğinde 1 ila 1,5 milyon adet nefron vardır. Her nefron renal tübülüs ve renal korpüskül denilen iki bölümden oluşur. Renal korpüskül glomerül ve Bowman kapsülünden oluşurken, Henle kulpu, distal tübüller, proksimal tübüller ve toplayıcı kanallar ise renal tübülüsü oluşturmaktadır (15), (Şekil 2, 3).



Şekil 2. Glomerülün yapısı (17)

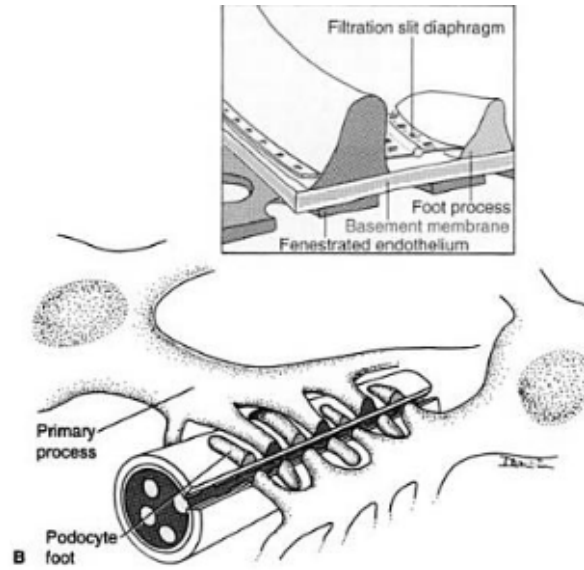


**Şekil 3.** Nefronun yapısı (17)

Afferent arteriyoller böbreğe ulaşarak renal korpüsküllerde Bowman kapsülü adı verilen yapının içinde kapiller damarlardan oluşan yumak oluşturur. Bu kapiller damarlar Bowman kapsülünü sonradan efferent arteriyol olarak terk eder. Bowman kapsülü viseral ve parietal tabakadan oluşur. Glomerülde afferent arteriyolle distal tübülün temas ettiği alanda değişikliğe uğrayan distal tübül ve afferent arteriyol hücreleri "maküla densa" adını alır. Değişikliğe uğrayan bu hücreler diğer hücrelerle beraber glomerülün tam yanında yerleştiği için "juxtaglomerüler apparatus" (glomerül yanında yerleşen) olarak isimlendirilen yapıyı oluştururlar. İnsan vücudunda sodyum dengesini sağlamak, kan basıncını ve glomerüler filtrasyon hızını kontrol etmek gibi önemli görevleri vardır (15).

Glomerüllerdeki kapiller yumak içindeki plazma kapiller damar duvarı, bazal membran, Bowman kapsülünün visseral tabakasından süzülerek Bowman boşluğuna

dökülüyor (Şekil 4). Bowman kapsülünün visseral tabakasının oluşturduğu uzantılar podositlerin sitoplazmik ayakları çıkıntılarını meydana getirir. Bu sitoplazmik ayakları çıkıntılar, aralarında sadece 20-30 nm mesafe bırakacak şekilde dizilirler ve birbirilerine çok sıkı bir şekilde bağlanırlar. "Filtrasyon yarıkları" adı verilen bu aralıklardan süzülen filtrat sonrasında proksimal tübül, Henle kulpu, distal tübül ve toplayıcı kanallardan geçer, bu yollarda sekresyon, geri emilim gibi farklı işlemler gerçekleştikten sonra idrar halini alır ve üreterlerden geçerek en son mesanede toplanır (15).



Şekil 4. Glomerüler filtrasyon bariyeri (20)

## 2.2. ÜRİNER SİSTEM EMBRİYOLOJİSİ

İnsanda üriner sistem embriyonal gelişimine gestasyonun 22. gününde ara mezodermden primer nefritik kanalın (PNK) oluşması ile başlamaktadır (16). PNK ilk başta kaudal uzayarak pronefroz ve mezonefroz olarak isimlendirilen ve kloakaya açılan iki geçici böbrek yapılarını oluşturur. İlk oluşan yapı pronefroz böbreğin en ilkel halidir, 5-7 nefrik vezikül, nefrotom veya kıvrıntılı tübülden ibarettir, servikal ve üst torasik segmentli ara mezodermden gelişir. Pronefrozlar rudimenter yapılardır ve 4. gestasyon haftasının sonunda kaudal kısmında üst torasik ve lumbal segmentlerdeki ara mezodermden 40 adet mezonefrik tübülden oluşan mezonefroz gelişir. Bu

tübülüslerin lateral uçları mezonefroz kanalına açılırlar. Wolf kanalı olarak bilinen bu kanal önce kloakaya sonra ürogenital sinüsa açılır (17). Mezonefrik tübülüslerin medial uzantıları ise kapiller yumak olan glomerülü oluşturur (10). O dönemde mezonefrozun medialinde gonadlar gelişmektedir ve bu nedenle her iki yapı birlikte ürogenital kabartıyı oluşturuyor. Mezonefroza ait lateral tübüllerden 10. gestasyonel haftadan sonra kraniyaldekiler dejenere olurken geriye kalan kaudal kısımdaki tübüller erkeklerde 'ductuli efferentes testis' denilen yapıyı oluşturur, kadınlarda ise bu kısım yine dejenere olur (18). Kalıcı böbreklerin erken dönemi olan metanefrozlar gestasyonun beşinci haftasının başında ortaya çıkar, fonksiyon görmeye ise dokuzuncu gestasyon haftasının sonunda başlar. Kalıcı böbrekler ara mezodermin metanefrik kısmı (metanefrik blastem) ve metanefrik divertikül (üreter tomurcuğu) olmak üzere mezodermal kökenli iki kaynaktan gelişirler (19). Mezonefrik kanalın kloakaya açılan kısmına komşu olan üreter tomurcuğu, dışa doğru bir divertikül şeklinde görünür. Üreter tomurcuğu metanefrik blastem ile arasındaki induksiyona bağlı bölünerek toplayıcı kanallar, kaliksler, renal pelvis, üreteri meydana getirir. Yeni oluşan her bir distal tübülün ucunu kaplayan metanefrik blastemin içindeki hücreler tübüllerin indükleyici etkisiyle renal vezikülü meydana getirir. Renal vezikül, S şeklinde kıvrılır ve uzayarak tübül halini alır ve S şeklindeki bu tübülün sonrasında invagine olan proksimal ucu bowman kapsülünü oluştururken distal kısmı ise toplayıcı tübüllere bağlanır. Bowman kapsülünün içerisine doğru ilerleyen kapiller damarlardan glomerüler yapı farklılaşır. Sonuç olarak; glomerül, proksimal tübül, henle kulpu, distal tübül ve toplayıcı tübüllerden oluşan ve böbreklerin en küçük fonksiyonel yapısı olan nefronun gelişimi tamamlanır (**Tablo 1**).

Ortalama herbir böbrek için bir milyon nefron doğuma kadar oluşmaya devam eder (10). Prematüre doğan bebeklerden farklı olarak termlerde nefron oluşumu prenatal dönemde tamamlanmış olur. Böbrekler nihayi erişkin boyutlarına hipertrofiye uğrayarak ulaşırlar. Yenidoğanlarda lobüler bir yapısı olan böbreklerde nefronların ve intersisyonel dokunun büyüdüğü süt çocukluğu döneminde genelde bu lobülasyon ortadan kalkar. Mesane puberte çağına kadar minör pelvise inmediyi için gerçek pelvik organ gibi değerlendirilmez (16).

**Tablo 1.:** Renal gelişim şeması (High-Yield Systems, Kidney 2007)

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

Onuncu gestasyon haftasında fetal idrar üretimi başlar (13) ve 22. gestasyon haftasında fetal idrar amniyotik sıvısının neredeyse %90'ından fazlasını oluşturmaktadır. Bundan dolayı bu dönemde saptanan oligohidramniyoz genelde böbrek fonksiyon bozukluğunu düşündürür (14).

Amniyotik sıvıda; sodyum ve klörür değerlerinin 90meq/L'nin üzerinde, osmolatisenin ise 210 mOsm/kg H<sub>2</sub>O'nin altında tespit edilmesi böbrek tutulumunu düşündürür. Antenatal dönemde oligohidramniyoz ya da radyolojik görüntülemelerde üriner sistemde saptanan varyasyonlar tanıya yönlendirici olduğu gibi; doğumdan sonraki dönemde de beslenme güçlüğü, umbilikal arterin tek olması, palpabl abdominal kitle, abdominal kas eksikliği, azalmış idrar çıkışı ve nonpalpabl testis gibi bulguların CA-KUT için uyarıcı olması gerekmektedir (15).

### **2.3. NEFROGENEZ GENETİĞİ**

Şimdiye kadar böbrek ve üriner sistemin normal gelişimi için 30'dan çok genin sorumlu tutulduğu tespit edilmiştir (**Tablo 2**) ve farklı embriolojik yapılardan eksprese

edilen böbrek gelişim genlerinin (RDGs-renal developmental genes) birbirleri arasında etkileşimi gerekir. Bu gelişim genlerindeki tek gen mutasyonlar böbrek gelişiminin birden fazla basamağında etkili olup bilateral renal ageneziye kadar birçok farklı anomali tiplerine yol açabilir.

**Tablo 2:** İzole CAKUT ve CAKUT baskınlığında sendroma neden olan tek genler (45)

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, immun yetmezlik	
HNF1B	Renal hipodisplazi, tek böbrek, atnalı böbrek	MODY5, hiperürisemi, hipom agenezemi, KC enzimlerinde artma	İnsülin bağımsız DM, renal kist ve diabetik sendrom
KAL1	Renal agenezi	Mikropenis, bilateral kriptorşidizm, anozmi	Hipogonadotropik hipogonadizm, Kallmann sendromu
PAX2	VUR, renal hipodisplazi	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 sendromu
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

Metanefrik blastem ile üreterik tomurcuk arasındaki uygun etkileşim ile normal fetal böbrek oluşumu başlar. Spesifik gen transkripsiyon ve translasyon ürünleri (PAX

2, WT-1, SIX 1, EYA 1), ekstrasellüler matriks bileşenleri (kollajen, laminin ve fibronektin), ve birçok büyüme faktörleri de (IGF-1 ve IGF-2, EGF, NGF, FGF, HGF, TGF-alfa) bu oluşumda rol almaktadır (22). İlk önce mezenkim hücrelerinden salınan "glial cell line-derived neurotropic factor (GDNF)", mezenterik tübüldeki "GDNF-family receptor a1" ve "tirozin kinaz reseptörü (RTK)" reseptörlerine bağlanarak sinyal yolağını aktif hale getirir; böylelikle epitel hücrelerin bölünmesi ve dallanması gerçekleşmiş olur (23). Daha sonra sırayla diğer moleküller sinyal yolağında aktive olur. Üreterik tomurcuk metanefrik blastemle etkileşimi sonucu iki kısma ayrılır ve renal veziküller oluşur (24). Virgül şeklindeki ureter kısmında epitel oluşumu için metanefrik mezenkimdeki (MM) hücrelerden MM hücrelerinin epitel hücrelerine dönüşümünü sağlayan WNT4 sentezlenir (25). WNT4 sentezi bozulursa diğer büyüme ve transkripsiyon faktörleri olmasına rağmen renal parankim gelişmez. Farelerde WNT4'te herhangi mutasyonun (null mutasyon) renal ageneziye neden olduğu gösterilmiştir (26).

Böbrek gelişiminde bir diğer önemli olan faktör WT1 (Wilms' tümör) geni embriyogenezde rol alan birçok molekülü düzenlemektedir. Bu gendeki mutasyonun Wilms' tümörü ve ürogenital anomalilere neden olduğu, WT1 null farelerde ise ureterik tomurcuk (ÜT) oluşamaması ve MM farklılaşmaması nedeniyle böbreklerin oluşamadığı gösterilmiştir (27), (28).

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

ROBO2, PAX2, EYA1, SIX1, FOXC1, ROBO2, SLIT2, WNT11 gibi birçok büyüme ve transkripsiyonel faktörler GDNF seviyelerini ve ekspresyonu kontrol eder. PAX2 ve retinoik asit tarafından ise RTK ekspresyonu ve aktivasyonu başlatılır (29).

Renal embriyogenezde Wolf kanalından ÜT oluşarak dallanır; ÜT' nin Wolf kanalından çıkış noktasında eksprese edilen "C-ret" ve MM'den eksprese edilen c-ret ligandı "GDNF" etkileşerek ÜT oluşumunu indükler. Ayrıca Wolf kanalına komşu olan MM'de salınan bir diğer faktor BMP4, GDNF' yi direkt ya da GDNF/C-ret kompleksini dolaylı olarak inhibe eder. Bu şekilde ÜT oluşumunu başka noktalarda engeller ve tek tomurcuk oluşumunu sağlamış olur. Bunun dışında BMP4, MM'deki hücrelerin ölümünü engelleyerek, hücrelerin çoğalmasını, çıkan ÜT'nin uzaması ve büyümesini etkiler (30).

### **Üreterik tomurcuk teorisi**

Üriner sistemdeki anomalilerin oluşum mekanizmasını ortaya koymak için yakın geçmişte çok farklı teoriler ortaya konulmuştur. 1995 yılında Meckie ve Stephens'in geliştirdikleri hipoteze göre bunların içinde en fazla kabul gören üreterik tomurcuk teorisi; üreter orifisinin yerleşim noktası gelişecek olan anomaliyi belirlemektedir. Değişime uğramamış (indiferansiye) metanefrik blastem metanefrik kanal kökenli üreterik tomurcuk ile birleşir. Bu birleşim eğer gerçekleşmezse, metanefrik blastem matür böbreğe dönüşemez ve üreterik tomurcuk da toplayıcı sistemi oluşturamaz. Üreter, primitif renal blastem ile periferik bölgede birleşirse indüksiyona yol açar, ancak renal parankim çoğu zaman displaziktir. Sonuç olarak üreter orifisleri üretir, mesane boynunda ya da trigonda sonlanabilir. Mesane ile anormal birleşim distalde oluşursa obstrüksiyona neden olur ve bu obstrüksiyonun derecesine göre farklı renal parankimal anomaliler ve hidronefroz görülebilir. Mackie ve Stephens CAKUT olgularının hepsinin bu teori ile açıklanabileceğini savunmuşlar (31).

Nefrogenezde önemli görevleri olan WT-1 proteini bir transkripsiyon faktörüdür, mezenkim ve epitelin farklılaşmasını sağlar ve birçok büyüme faktörünün inhibisyonunda rol alır. Deneysel yapılan araştırmalarda WT-1 (Wilms tümör supresör geni) mutasyonunun renal agenezi, nadiren hipoplazi veya displaziye neden olduğu tespit edilmiştir (32).

İnsan ve hayvan embriyolarında fetal yaşam boyunca etkin olan ve doğumdan sonra aktifliğini kaybeden, böbrek ve üriner sistemin gelişiminde görev alan Angiotensin tip 2 reseptör (Agtr 2) genidir. Mutant Agtr 2 genine sahip farelerde normal farelere göre daha çok renal patoloji (%2-3) olduğu tespit edilmiştir (33). Agtr 2 mutasyonlarında CAKUT vakaları çoğu olguda tek taraflı ve erkek hastalarda görülüyor.

"Bone morfogenezik protein 4 (BMP4)" de nefrogenezde gerekli olan bir diğer büyüme faktörüdür. Çalışmalar fare embriyolarında heterozigot mutasyonu olanların yarısında insandaki anomalilere benzer renal anomalilerin ortaya çıktığı göstermiştir. Ayrıca homozigot null BMP4 mutasyonu olanların yaşamadıkları görülmüştür (34).

Böbrek ve toplayıcı sistem anomalileri ailevi veya bazı sendromların bir parçası olabileceği gibi, bu anomaliler tek başına sporadik olarak da görülebilir. Nefrogenez sırasında mezenkimden eksprese edilen GDNF ligandı, RET reseptörüne bağlanarak parankim epitel hücre bölünmesini ve dallanmasını aktive eder. GDNF ve RET etkileşimindeki bozukluk bilateral veya unilateral renal hipoplazi, agenezi, displazi, böbrek yapısının olmadığı, kör sonlanan üreterler gibi çeşitli anomalilere neden olur (35).

Üriner sistem gelişiminde görev alan bir diğer faktör Ret geninin homozigot mutasyonu saptanan farelerde ÜT oluşumu başlasada GDNF ile etkileşim olmadığı için nefrogenezin tamamlanmadığı gösterilmiştir (36). Homozigot null GDNF mutasyonu saptanmış farelerde ise mezonefrik tübüller ve Wolf kanalı oluşmuşmasına rağmen ÜT gelişmemiştir (37, 38).

Fareler üzerindeki çalışmalarda GREM1 gen mutasyonunun renal ageneziye, insanda ise BMP4 genindeki mutasyonun ise renal hipodisplaziye neden olduğu görülmüştür (39). GREM1 ise BMP4'ü; BMP4 ise GDNF aktivitesini inhibe eder. Hücre içi RTK sinyal yolağını inhibe ederek işlev gören tirozin kinaz reseptör antagonisti olan sprouty 1 (SPRY1) genindeki mutasyonu sonucu ektopik üreter gelişir. FOXC1, SLIT2, ROBO2 ise nefritik tüpün kaudal parçasında GDNF ekspresyonunun gerçekleşmesinden sorumludur; bu faktörlerden birinin mutasyonu üreter duplikasyonu ilr sonuçlanır.

İnsanlarda çok görülmesi de ROBO2 geninin "missense" mutasyonlarında farklı CAKUT tipleri veya kişinin genetik alt yapısı ve çevresel faktörlere bağlı CAKUT'un aynı tipi farklı derecelerde görülebilir. CAKUT tanısı alan ve sendromik olmayan her 5 hastadan 1'inde genetik mutasyon olduğu öğrenilmiştir (40). Avrupa toplumunda CAKUT tanısı alan böyle hastaların %1,9' unda PAX2, HNF1B, EYA1, UMOD mutasyonları tespit edilmiştir (41). Nefrogenizde rol alan PAX2 ve EYA1 genlerindeki homozigot null mutasyonunun farelerde üriner sistemin hiç oluşmamasına neden olduğu saptanmıştır (42).

Böbrek hipodisplazisi tanılı Japon çocukların %10' unda HNF1B geninde mutasyon, renal agenezili çocukların %35' inde ise Ret mutasyonu saptanmıştır (43). İtalya, Almanya, Kore gibi ülkelerde yapılan çalışmalarda megaüreter, ÜPB darlığı, MKDB ve renal agenezi tanılı çocuklarda AGTR2 gen poliformizminin saptandığı raporlanmıştır. Ancak Japonyada sendromik olmayan CAKUT' lu çocuk hastalarda AT2R geninde bir mutasyon tespit edilmemiştir (43). Aynı şekilde Avrupa popülasyonunda VUR hastalarında PAX2, HNF1B, Ret ve ROBO2 genlerinin normal olması izole CAKUT vakalarına neden olan genlerin dağılımı ve etkilerindeki bu farklılığın sebebinin henüz aydınlatılmadığını ortaya koymaktadır (44).

Fareler üzerinde yapılan araştırmalarda üriner sistem anomalilerine neden olabilecek mutasyonların insanda az sayıda çocukta tespit edildiği veya hiç gösterilemediği saptanmıştır. Örnek olarak; farelerde ROBO2/SLIT2 gen mutasyonunda çok sayıda üreter görülürken insanda çok az sayıda ve sendromik olmayan vezikoüreteral reflüye geliştiği görülmüştür (46). SIX2 ve BMP4 genlerindeki mutasyonlar insanda unilateral veya bilateral hipoplazi ve displaziye neden olmaktadır (47). Bir sendromun parçası olan CAKUT tiplerine örnek olarak HNF1B mutasyonu ile giden MODY tip 5 veya renal kist ve diyabet (RCAD) sendromu gösterilebilir. Hastada böbrekte kistik yapılar ve diyabet ortaya çıkar. SIX1,4,5, EYA1, SPRY1 mutasyonlarında otozomal dominant geçen renal hipoplazi, agenezi, displazi, çoklu üreter, ektopik üreter, boyunda brankial kleft kalıntılarına ait olan fistül veya kist, kulak anomalileri ile karakterize brankiootorenal sendrom gelişir (47). PAX2 gen mutasyonunda renal kolobom, (renal hipodisplazi, at nalı böbrek, optik sinir displazisi ve multikistik displastik

böbrek; PKD1-2 mutasyonunda otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (serebral anevrizma, böbrekte kistler); WT1 mutasyonunda Denys-Drash sendromu (Wilms' tümörü); PKHD1 mutasyonunda otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (hepatik fibrozis, böbrek ve karaciğerde kistler); SALL1 mutasyonunda Townes Brocks sendromu (hipoplastik böbrekler, imperfore anüs, trifalangeal baş parmak, iç kulak deformiteleri); KAL1 mutasyonunda Kallman sendromu (hipogonadotropik hipogonadizm, anosmi, hiposmi, tek taraflı renal agenezi, kranial ve fasyal anomaliler) görülür (47).

## 2.4. KONJENİTAL BÖBREK VE ÜRİNER SİSTEM ANOMALİLERİ

Konjenital böbrek ve üriner sistem anomalileri en sık tespit edilen konjenital organ malformasyonlarıdır ve her 1000 doğumda 0,3-1,6 oranında rastlanır (1,2). CAKUT oldukça geniş bir hastalık spektrumunu içerir. Çoğu zaman sporadik ve izole üriner istem anomalileri olarak görülmesine karşın, otozomal resesif/dominant kalıtılan bir sendromun parçası olarak da saptanabilen; farklı fenotipik özelliklerle kendini gösteren, genetik olarak heterojen, kompleks gelişim bozukluğu anomalileridir. CAKUT çoğu zaman asemptomatik seyretmekle beraber üriner sistem enfeksiyonları, hipertansiyon ve böbrek yetersizliğine yol açabilir (6,7) ve çocuklarda SDYB'nin %30-50'sini oluşturur (8,9). CAKUT hatalarında fenotipik farklılıklar genetik, epigenetik ve çevresel faktörler gibi birçok nedene bağlıdır:

- 1- Allelik heterojenite (Mutasyonların farklı kombinasyonları)
- 2- Lokus heterojenitesi (Mutasyonların farklı lokuslarda olması)
- 3- Genetik modifikasyon (Tamamlayıcı genlerin etkileri)
- 4- Allelik çeşitlilik (Gen ekspresyonundaki farklılıklar)
- 5- Epigenetik değişkenler (gen regülasyonunun epigenetik kontrolü temel olarak asetilasyon ve metilasyon şeklinde görülür)
- 6- Genetik kalıtım şekli (poligenik/monogenik) (15)
- 7- Çevresel etkenler:
  - Yetersiz protein alımı; fareler üzerinde yapılan çalışmalarda gebeliğin ilk zamanlarında düşük protein alımı RDG ekspresyonunda değişikliğe ve nefron sayısında azalmaya neden olduğu saptanmıştır (48).
  - Hiperglisemi
  - Vitamini A eksikliği

- Maternal sodyum alımının az ya da çok olmasına bağlı glomerül sayısında azalmaya neden olarak hipertansiyon gelişimi için ilerleyen dönemde risk oluşturur (49).

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

Prenatal dönemde saptanan genetik malformasyonların %20' sinden fazlasını oluşturan CAKUT'lu hastaların çoğu prenatal ileri görüntüleme teknikleri sayesinde 18-20. gestasyon haftasında yapılan USG ile tanı almaktadır (50). Böbrek ve üriner sistem anomalileri alt ve üst üriner sistem anomalileri olarak sınıflandırılabilir (Tablo 3).

**Tablo 3.** Böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalilerinin 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. Üreterosele 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. Megacistis 2. Mesane divertikülü 2. Mesane ekstrofisi 4. Mesane agenezisi 5. Mesane hiopoplazisi 6. Üretra atrezisi/hiopoplazisi 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	

## 2.4.1 ÜST ÜRİNER SİSTEM ANOMALİLERİ (RENAL PARENKİMAL MALFARMASYON VE MİGRASYON ANOMALİLERİ)

### 2.4.1.1 Renal agenezi

Böbreklerden birinin veya ikisinin birden oluşmaması durumudur. Genelde üreter agenezisinin de eşlik ettiği renal agenezi böbrek anomalileri içinde en kötü prognozlu tiplerden biridir (51). Nefrogenezde epitel hücre çoğalması ve farklılaşmasını başlamak için mezenkimden salınan glial hücre kaynaklı nörotropik faktörün (GDNF) öneminden yukarıda bahsedilmişti. Salındıktan sonra GDNF tirozin kinaz (RTK) ve GFRA1' e bağlanarak sinyal yolağını başlatır. Fare deneylerinde bu yolaktaki herhangi bir sorunun renal ageneziye neden olduğu gösterilsede insanlarda benzer mutasyon gösterilememiştir. Bunun nedeni insanda homozigot mutasyonların (yani proteinin tam yokluğunun) fetal ölüme neden olması, GDNF ve RET proteinlerindeki hafif azalmaya ise duyarlılığın olmamasıdır. Bununla beraber SIX1, 4, 5, EYA1 gibi GDNF regülatörleri olan genlerin mutasyonlarının renal agenezinin eşlik ettiği brankiyootorenal sendroma neden olduğu tespit edilmiştir. BMP4, GDNF aktivitesini; Gremlin 1 (GREM1) ise BMP4 'ü inhibe eder. BMP4 mutasyonu taşıyan insanlarda renal hipodisplazi; GREM1 gen mutasyonu saptanan farelerde ise BMP4 inhibisyonuna bağlı böbrek gelişiminin durduğu saptanmıştır (47).

### Unilateral renal agenezi

Unilateral renal agenezi her 450-1000 canlı doğumda ve her iki cinsten eşit olarak görülür. Diyabetik anne çocuklarında ve zencilerde daha sık görüldüğü saptanmıştır (52). Genellikle başka nedenlerle yapılan radyolojik incelemelerde rastlantı sonucu belirlenir ve klinik olarak asemptomatiktir. Aynı taraftaki adrenal bezin olmayan böbrek lojuna doğru yerini değiştirmesi ve böbrek olarak değerlendirilebmesinden dolayı prenatal USG de tektarafli renal ageneziler bazen farkedilmeyebilir (53). Çoğu tek taraflı renal agenezi izoledir, ancak karşı böbrekte %30-40 oranında hidronefroz, UPV, VUR ve nadir olarak displazi, hipoplazi eşlik edebilir (54). Ayrıca tek taraflı renal agenezi en sık solunum sistemi anomalileri olmak üzere, genital sistem, sindirim sistemi ve kalp anomalileri gibi diğer sistem malformasyonları ile beraber görülebilir-

ken sendromik renal agenezi örneklerine trizomi 13, trizomi 18, Fraser sendromu, VATER sendromu, Williams' sendromu, brakiotorenal sendrom, kloakal ekstrofi gibi klinik tablolar gösterilebilir (55). Karşı böbrekte zamanla bazen normalin iki katına çıkabilen kompensatuar hipertrofik büyüme görülür. Ancak karşı böbrekte hipoplazi veya displazi varlığında bu büyüme görülmeyebilir. Bu durumda genellikle postnatal dönemden başlayarak aşırı yüklenme sonucu bazı vakalarda fokal glomerüloskleroz, böbrek yetmezliği ve proteinüri gelişebilir. Unilateral böbrek agenezisinde prognoz karşı böbreğin fonksiyonel durumuna bağlıdır ve genellikle iyidir (56). Son yıllarda; aynı aile soyağacı içinde bir böbreğin displazik diğer böbreğin agenetik olduğu veya tek bir böbreğin displazik olduğu vakalar herediter renal displazi sendromu olarak tanımlanmaktadır. Genellikle otozomal dominant kalıtım gösterdiği bulunmuş bu vakaların, bazen anne ve babanın normal olmasına rağmen görülmesi başka kalıtım şekillerinin de mümkün olabileceğini göstermektedir. Moerman ve ekibinin yaptığı çalışmalarda (57) 6p bölgesinde yerleşen genlerin normal böbrek gelişiminde önemli rol aldığı ve renal displazili bir olguda de-novo 6p/19q translokasyonu olduğunu tespit etmiştir (58).

### **Bilateral renal agenezi**

Bilateral renal agenezi 1/5000 fetusta ve erkeklerde 2 kat daha sık görülür (59). Çoğu olguda ciddi oligohidramnion eşlik eder ve fetal ya da perinatal ölümle sonuçlanır. İnsidansı her 3000 doğumda bir görülen bu klinik durum 'Potter Sekansı' (Şekil 5) olarak bilinir. Renal agenezi ve oligohidramnionla beraber Potter sekansında pulmoner hipoplazi, hipertelorizm, basık ve büyük burun, düşük kulak, kırışık cilt bulguları saptanır. Bilateral renal hipoplazi, displazi ve otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı gibi intrauterin idrar yapımının yetersiz olduğu olgularda da aynı patolojik değişiklikler görülebilir. Bilateral renal ageneziye her zaman eşlik eden pulmoner hipoplazinin ağırlık derecesine bağlı bazen pnömotoraks gelişebilir (59). Pulmoner hipoplazinin derecesi ve yaşamla bağdaşıp bağdaşmadığı durumuna göre periton diyalizi başlanması düşünülebilir (60). Son dönem böbrek yetmezliği tedavisindeki tecrübelerin artması ile, özellikle yenidoğan yoğun bakım ve çocuk yoğun bakımdaki en yeni gelişmelerle bilateral renal agenezi vakalarında daha iyi prognozlar bildirilmeye başlanmıştır (56). Fransada biri akraba olmak üzere iki aile üzerinde yapılan bir

çalışmada nefrogenezde önemli role sahip resesif ITGA8 (integrin alfa8) gen mutasyonları saptanmış ve bilateral renal agenezinin otozomal resesif geçiş gösterebileceği fikri ortaya atılmıştır. Bu nedenle tarama amaçlı bilateral renal agenezi hastalarının birinci derece akrabalarına erken dönemde böbrek ultrasonografisi çekilmesi önerilmektedir (61).

## Potter Sendromu



**Şekil 5:** Potter sendromu (61)

Bilateral renal agenezinin ilişkili olduğu sendrom ve asosiasyon (temelde genetik bir defekt yoktur, iki ya da daha çok fenotipik özelliğin beklenenin daha üzerinde birlikte rastlanması durumu) örneklerine Turner sendromu, Klippel – Feil sendromu, VACTERL asosiasyonu (vertebra, anal, kardiyak, trakea, özefagus, renal ve ekstremitte anomalileri) ve CHARGE (kardiyak problemler, koanal atrezi, büyüme ve gelişme geriliği, ürogenital hipoplazi, kulak anomalileri, koloboma) gibi klinik tablolar sayılabilir. Renal agenezide tanı koymak için genelde kullanılan en basit yöntem abdominal US'dir. Bazen bilgisayarlı tomografi, intravenöz piyelografi ve radyonüklid çalışmaları gibi yöntemler de yardımcı olabilir. Bu tanı yöntemleri kullanılırken ektopik böbrek olasılığı her zaman göz önünde bulundurulmalıdır.

### 2.4.1.2 Renal Hipoplazi

Böbreklerin birinin veya her ikisinin morfolojik olarak normal, fakat boyutlarının normalden daha küçük ve primer olarak nefronlarda sayı olarak azalma şeklinde ta-

nımlanır (55). ÜT'nin dallanmasındaki bir bozulma sonucu ortaya çıkar. WNT11 üreter ucundan salınır ve mezenterim üzerine etkisi sonucu GDNF ekspresyonunu artır. GDNF-RTK sinyalinde herhangi bir azalma veya WNT11'deki herhangi bir mutasyon sonucu renal hipoplazi gelişir.

GDNF-RTK etkileşimini indükleyerek üreter dallanması ve nefron oluşumuna katkıda bulunan PAX2 genindeki heterozigot bir mutasyon sonucu hipoplazik böbrek ile kendini gösteren renal kolobom sendromlu hastalar görülür (51).

Renal hipoplazinin özellikle erken yaşlarda küçük displazik böbrekle ve edinsel nedenlere bağlı böbrek küçülmesi ile karışabileceği göz önünde bulundurulmalı ve ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir (57). Hipoplazi çoğu zaman izole böbrek anomalisi olarak saptanırken displazi genellikle alt üriner sistem anomalileri ile beraber görülür (62). Ayrıca displazinin ekarte edilmesi için her zaman histopatolojik incelemeye ihtiyaç vardır. Başka malformasyonlarla beraber seyretmediği sürece renal hipoplazili hastalar genelde asemptomatiktir (63). Ancak bazen özellikle bilateral renal hipoplazili hastalarda KBY ve arteriyel hipertansiyon gelişebiliyor. Renal hipoplazinin tanımlanmış 3 formu vardır (52):

1. Basit (gerçek) hipoplazi
2. Segmental hipoplazi (Ask-Upmark böbreği)
3. Oligomeganefroni (oligonefronik hipoplazi)

### **Basit renal hipoplazi**

Nadir görülen ve nedeni bilinmeyen doğumsal bir anomali olan basit renal hipoplazide böbrek ağırlığı hastanın yaşına göre olması gerekenin %50'nden azdır. Ayrıca böbrek loblarının sayısı da azalmıştır (64). Bir böbrek normalde en az 10 lob içerirken renal hipoplazide en fazla 5 lob vardır ve displazik doku içermez (65). Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Çoğu zaman tek taraflı görülür ve genellikle sol böbrek etkilenir ancak çift taraflı da olabilir. Etkilenen böbrek renal US'de normalden daha küçük, minör kaliksler ve renal papillaların sayıca azalmış olduğu tespit edilmiştir. Diğer sağlam böbrekte zamanla kompensatuar hipertrofi görülür. Basit renal hipoplazinin küçük displazik böbrek, böbrek enfeksiyonları ve vasküler nedenli son

dönem böbrek gibi böbreğin küçük olarak görüldüğü diğer durumlardan her zaman ayırtilmesi gerekmektedir. Displazik böbrekten farklı olarak hipoplazide parankim normaldir (52).

### **Segmental hipoplazi (Ask-Upmark böbreği)**

İlk kez 1929 da Eric Ask-Upmark tarafından konjenital unilateral renal hipoplazi olarak tanımlanan ve Ask-Upmark böbreği olarak da bilinen segmental renal hipoplazi segmental bir renal skardan kaynaklanan fokal renal hipoplazidir. Renal piramitlerin sayıca azalması ve derin kapsüler oluklar ile karakterizedir. Diğer hipoplazi formlarına göre nadir görülür. Çoğu zaman tek taraflıdır, fakat rapor edilen asimetrik ikitaraflı segmental hipoplazi vakaları da vardır. Segmental renal hipoplazi çoğunlukla edinseldir ve vezikoüreteral reflüye (VUR) bağıli gelişen pyelonefrit kaynaklıdır. Bu klinik tablolar orta zonda derin ve dar segmental skarlara ve etkilenmiş böbreğin küçülmesine neden olur. Bu yarık skarlar klasik radyolojik bulguyu oluşturur. Parankim altında, lateral konveksitede tiroid bezindeki benzer şekilde glandlardan oluşan bir veya daha fazla derin oluk bulunması ayırt edici özelliğidir. Hipoplazik segment komşu bölgelerden ayırt edilebilir. İYE ve VUR' un daha sık görülmesi nedeni ile kadınlarda erkeklere göre daha sıktır. Hastalar genellikle 10 yaş üzerinde tanı alır. Bu hastalarda yüksek renin salınımına bağıli olarak ciddi hipertansiyon ve zamanla hipertansif ensefalopati- retinopati gibi belirtiler görülebilir. Mikroskopik olarak hipoplazik alanlarda glomerül yapısı izlenmez, arter duvarında kalınlaşmalar, tiroid bez yapısındaki benzer tübüller saptanır (66).

Tek taraflı segmental böbrek hipoplazili hastalarda total veya parsiyel nefrektomi ile hipertansiyon çoğu olguda kontrol altına alınabilir. Kontrol edilemeyen yüksek arteriyel kan basıncında diğer böbrekte farkedilmemiş skar veya generalize ateroskleroz olabileceğı göz önünde bulundurulmalıdır. Her iki böbreği etkilenmiş hastalarda ise bazen diyaliz ya da transplantasyon ihtiyacı olabilir (66).

### **Oligomeganefroni (oligonefronik hipoplazi)**

Renal hipoplazinin az görülen bir alt tipidir, genişlemiş glomerul yapısı ve azalmış nefron sayısı ile karakterizedir. Çoğu olguda neden bilinmemektedir. Metanefrik blastemin embriogenezin 14-20. haftaları arasında gelişiminin duraklaması sonucu

nefronlarda hipertrofi görülür (68). Oligomeganefroni erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür ve sıklıkla düşük doğum ağırlığı ile ilişkilidir (69). Genelde ikinci dekatta yavaş ilerleyen kronik böbrek yetersizliği ile seyreder. Asidoz, proteinüri, epizodik dehidratasyon bulguları, poliüri bulantı, kusma, büyüme geriliği gibi klinik belirtilerle prezente olabilir. Bazı vakalarda aile bireylerinde de konjenital renal lezyonlar rapor edilse de kalıtsal paterni bulunamamıştır. Genetik olarak 4p delesyonu sorumlu tutulmakta olup genellikle PAX2 ve HNF-1 gen mutasyonları ile birliktelik gözlenmektedir (67). Oligonefronik hipoplazi bütün olgular bilateral saptanmıştır. Sadece iki hastada diğer böbrekte agenezi görülmüştür. Etkilenmiş böbrekte zamanla atrofik tübüller, sklerotik, genişlemiş glomerul ve intersisyel fibröz gözlenir (69). Proteinüri nedeni ile uzun süre asemptomatik takip edilen bazı hastaların yapılan böbrek biopsisinde geç başlangıçlı oligomeganefroni vakalarına saptandığı rapor edilmiştir. Kesin tanı histolojik olarak koyulur. Tedavi genelde destek tedavisidir (68).

#### **2.4.1.3 Renal displazi**

Renal displazi; renal ageneziden farkı olarak nefrogenezin ilerleyen basamaklarındaki duraksamalardan kaynaklı, farklılaşması ve dallanması tamamlanamayan nefron ve toplayıcı tübüllerin oluşturduğu, bazen metaplastik doku ve kistik yapılar içerebilen, stroması artmış yapısal anomalileri tanımlar (70). İçerisinde kistik yapılar bulunduran displazik böbreğe multikistik displastik böbrek denmektedir. Etiyolojisi genellikle ilaçlar, obstrüksiyon gibi mekanik faktörler ve teratojenlere bağlıdır. Nadiren bunlar olmadan da gelişebilir (52). Patolojisinde mezenkimal ve epitelyal yapıda anormal farklılaşma, kemik ve kıkırdak gibi displastik yapılar, stroma artışı, nefron sayısında ve toplayıcı tübül sayısında azalma, kortikomedüller yapının kaybı saptanır (51). Renal displazi erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür ve otopsi serilerinde %2 oranında saptanır (62). Çoğunlukla sporadik olsada, %10 oranında doğumsal genetik spesifik sendromların bir parçası olarak da saptanabilir ve %90 oranında alt üriner sistem obstrüksiyonlarına eşlik eder (71). Ayrıca kardiyovasküler sistem, iskelet ve santral sinir sistemi anomalileriyle birlikte görülebilir (72). Renal displazide nefron yapısının ayrı ayrı bölümleri etkilenebilir; atrofik görünüm, ayrıca tübüllerini saran mezenkimal doku halkalar şeklinde izlenebilir (52). Unilateral renal displazide karşı üri-

ner sistemde %40 oranında hidronefroz, vezikoüreteral reflü ve renal agenezi görülebilir (73). İkitaraflı renal displazi olgularının çoğu oligohidramnioz ve ciddi böbrek yetersizliği ile karakterizedir ve doğuma kadar ya da yenidoğan döneminde genellikle kaybedilir (73). Renal US'de etkilenen böbrekte ekojenite artışı, kortikal kistler ve diferansiasyon kaybı görülebilir (55).

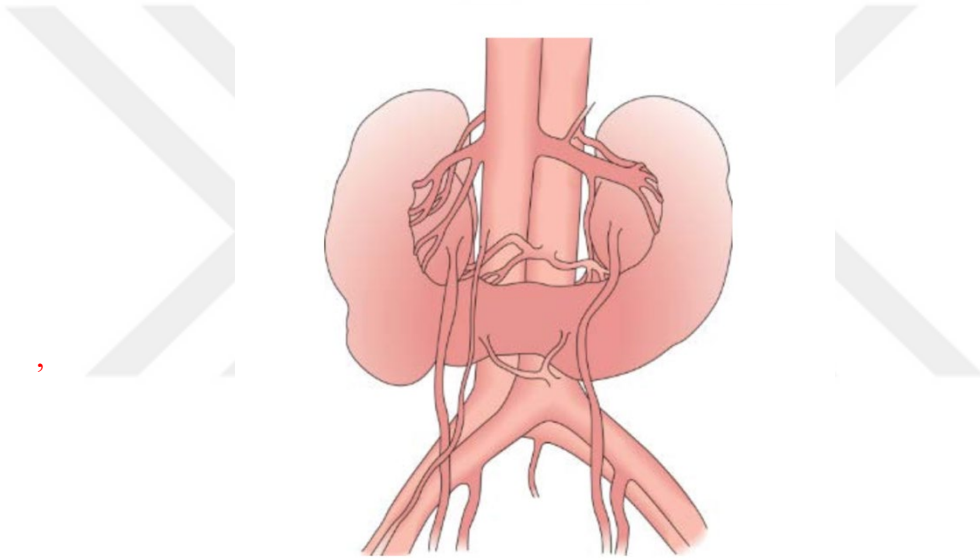
#### **2.4.1.4 Ektopik böbrek**

Böbrekler embriyolojik gelişimleri sürecinde zamanla pelvisten lomber bölgedeki yerine doğru göç ederek yükselir. İlk başta böbreklerin ön tarafında bulunan hilus da bu yükselme sırasında böbreklerin rotasyonu ile iç tarafa dönmüş olur. Bu işlemin herhangi kısmında kesintinin olması genellikle böbreğin normalden daha aşağı seviyede yerleştiği ektopi ve bunların çoğunda gözlenen hilusun ön yüzde kaldığı malrotasyon ile sonuçlanır. Renal ektopi en sık pelvik, ancak çok nadir de olsa diyafragm üzerine çıkarak torasik yerleşimli de olabilir (62). Ektopik böbrek bazen de orta hattın diğer tarafında yerleşebilir, üreter bu durumda orta hattı çaprazlayarak mesaneye normal yerinden açılır. Ektopik böbrek aynı tarafta yer alan böbrekle birbirine yapışık, ayrıca 1/3 oranında hipoplazik veya displazik görülebilir (71). Ektopik böbrek genellikle asemptomatik seyreder ve tesadüfen saptanır. Bazen üreter anomalilerine eşlik edebilir. Pelvis ve üreterlerin katlanma ve kıvrılmaları nedeniyle idrarın normal akımı zorlaşabilir. Bu durumda hidronefroz, enfeksiyon ve taş oluşuma riski artmış olur. Beraberinde renal displazi, hipoplazi ve hidronefrozun eşlik ettiği olgular dışında ektopik böbrek anomalisinde diğer sistem anomalilerin görülme olasılığı çok düşüktür (70).

#### **2.4.1.5 Atnalı Böbrek**

Böbreğin en sık görülen füzyon anomalisi olan atnalı böbrek, böbreklerin nadiren üst, çoğu zaman alt kutuplarından parankimlerin birbiriyle devamını sağlayacak şekilde kaynaşması ve atnalı görünümü almaları sonucu görülür (**Şekil 6**). Bazen parankim dokusu olmaksızın sadece fibröz bir bant ile birleşebilirler (66). Kadınlara göre erkeklerde daha sık görülür. İlk başta birbirlerine dokunur pozisyonda olan sağ ve sol metanefrik blastem pelvisten göç ederken, daha sonra birbirlerinden ayrılmaları gerekir. Ancak bazen arteriyel çataldan geçerken böbreklerin birbirlerine doğru itilmeleri sonucu bu ayrılma mümkün olmaz. Sonuç olarak blastemler alt kutuplarda birbirine

bitişik kalmaya devam ederler. Ayrıca böbrekler at nalı füzyon anomalisinde rotasyonunu tamamlamadığından dolayı renal pelvis çoğu zaman frontal ve ekstrarenal yerleşimli olur. Bu durumda üreterler de böbreğin frontal yüzünden çıkarak istmusun ön kısmından aşağı doğru inerler. Diğer üriner sistem anomalilerinden üreter duplikasyonu atnalı böbrekle birlikte sık görülür. Genellikle asemptomatik seyrederek (74). Bazı hastalarda ÜPB darlığı eşlik eder ve buna bağlı hematuri, böbrek taşı ve İYE gelişebilir (61). Çoğu zaman izole anomali olarak tesadüfen saptanır ve Turner sendromlu çocukların %7'sinde görülür (66). Wilms tümörü gelişme riski füzyon bölgesinin nefroblastik dokudan zengin olması nedeniyle normal popülasyona göre daha yüksektir (75).



**Şekil 6.** At nalı böbrek (128).

## 2.5 KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VE ÇAKUT

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), böbrek hasarı nedeniyle glomerül filtrasyon hızının (GFH) azalması sonucunda böbrek fonksiyonlarının vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılayamayacak şekilde geri dönüşümsüz kaybı ve SDBY ilerlemesi olarak tanımlanır. Amerikan Ulusal Böbrek Komitesi, KBY'yi altta yatan etiyolojik faktörden bağımsız, böbrek hasarının varlığı veya böbrek fonksiyonlarının en az 3 ay süre azalması şeklinde tanımlamaktadır (76), **(Tablo 4)**.

**Tablo 4.** Renal hasarın belirteçleri (125)

<b>KAN</b>	<b>İDRAR</b>	<b>GÖRÜNTÜLEME</b>
Serum kreatinin artışı Kan üre nitrojen 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

Böbrek fonksiyonunda azalma, böbrek hasarı bulgularının varlığından bağımsız GFR değerinin 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>' nin altında olması şeklinde tanımlanır (77). Böbrek hasarı ise, GFR azalmanın olup olmamasından bağımsız laboratuvar (kan/idrar analizleri), patolojik (böbrek biyopsisi) veya görüntüleme bulguları dahil böbreklerin yapısal ya da fonksiyonel anormalliklerini kapsamaktadır. Her yıl 100.000 çocuktan biri KBY'den etkilenmektedir (78). Çocuk yaş grubunda KBY erkekleri kadınlara göre daha çok etkilemekte ve KBY'li çocuk hastaların sadece %36'sını kızlar oluşturmaktadır (77).

Kronik böbrek yetmezliğinde glomerüler filtrasyon hızının (GFR) azalması kan kreatinin ve üre azotu değerlerinin yükselmesine neden olur. KBY'de tüm organ ve sistemler etkilenmektedir ve hastaların kliniği böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızına bağlı farklılık göstermektedir. Erken evrede hastalar genelde asemptomatiktir (79). Semptomlar genelde GFR 50 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'nin altına inince kendini belli eder ve GFR'nin 10 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'nin altına inmesi son dönem böbrek yetmezliğini geliştiğini göstermektedir. Bu durumda diyaliz veya renal transplantasyon düşünülmeğe başlanılır (78).

Hastaların klinik açıdan takipleri, gelişme riski olan komplikasyonların önceden tespit edilmesi ve zamanında önlenmesi için 2 yaş ve üzeri çocuklarda KBY sıklıkla tahmini GFR değerleri hesaplanılarak evrelendirilir (**Tablo 5, Tablo 7**). Tahmini GFR değerleri ise en sık Schwartz formülü ile hesaplanılır. Bu hesplamada boy, vücut ağırlığı ve serum kreatinin değerleri baz alınmaktadır (**Tablo 6**). Hastalar için her bir evrede farklı takip ve tedavi protokolleri mevcuttur (77).

**Tablo 5.** Yaşa göre normal GFH değerlerinin dağılımı (77)

YAŞ	ORTALAMA GFH $\pm$ SD (mL/dk/1.73 m <sup>2</sup> )
1 hafta kız-erkek	41 $\pm$ 15
2-8 hafta kız-erkek	66 $\pm$ 25
>8 hafta kız-erkek	96 $\pm$ 22
2-12 yaş kız-erkek	133 $\pm$ 27
13-21 yaş erkek/kız	140 $\pm$ 30/126 $\pm$ 22

**Tablo 6.** Yaş grubuna göre normal kan kreatinin değerlerinin dağılımı (90)

YAŞ	KAN KREATİNİN DEĞERLERİ (mg/dL)
<b>(&lt;34 hafta)</b>	
<2 hafta	0.7-1.4
$\geq$ 2 hafta	0.7-0.9
<b>(&gt;34 hafta)</b>	
< 2 hafta	0.4-0.6
$\geq$ 2 hafta	0.3-0.5
<b>2 hafta- 5 yaş</b>	0.2-0.5
<b>5 yaş-10 yaş</b>	0.3-1.0
<b>&gt;10 yaş</b>	0.6-1.4

**Tablo 7.** Kronik böbrek yetmezliği evreleri

<b>GFR (ml/dk/1.73m<sup>2</sup>)</b>	<b>EVRE</b>	<b>TANIM</b>	<b>TEDAVİ</b>
≥ 90	1	Normal veya artmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	Primer/eşlik eden durumların tedavisi, hasarı yaşılatma, kardiyovasküler riskleri azaltma
60-89	2	GFR de hafif derecede azalma ile birlikte renal hasar	KBY'nin ilerleme hızının değerlendirilmesi
30-59	3	GFR de orta derecede azalma	Komplikasyonlar açısından değerlendirilme ve tedavisi
15-29	4	GFR de önemli azalma	Renal transplantasyon tedavisine hazırlık
<15	5	Son dönem böbrek yetmezliği	Renal transplantasyon tedavisi

KBY'de nefron hasarı sonucu olarak sağlam kalan nefronlarda zamanla hiperfiltrasyon gelişir. Bu nedenle afferent arteriollerde ciddi direnç düşüşü, glomerül içi basınç ve plazma akımında ise artış gözlenir. Fazla miktarda plazmanın süzülüp yine fazla miktarda proteinin geri emilmesi tubulointerstisyel inflamasyona neden olmaktadır. Böyle hastalarda en başta böbreğin idrarı konsantre etme fonksiyonu bozulur ve elektrolit dengesizliği gelişir. Hastalar aldıkları sıvıları böbreklerle atamadıkları için vücutta fazla miktarda sıvı birikerek hipervolemi gelişir. KBYnin tüm sistemler üzerinde etkisi vardır ancak kardiyovasküler sisteme etkileri mortalite açısından ilk sırada yer alır, aritmi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliğine neden olabilir. Ayrıca KBY olan çocuklarda diğer önemli komplikasyonlar; büyüme geriliği, renal osteodistrofi, anemi, koagülasyon bozuklukları, periferik nöropati, konvülsiyon, koma, bulantı, kusma, gastrit, iştahsızlık, peptik ülser, gastrointestinal sistem kanamaları, baş ağrısı, immünitelerde bozukluklar, sekonder hiperparatiroidizm, rikets, insülin rezistansı, tiroid ve diğer endokrinolojik problemler gibi sistem bulguları görülebilir (78).

Çocuklarda KBY nedenleri yetişkinlerden farklıdır. ÇAKUT (%48), glomerülonefritler (%14) ve herediter nefropatiler (%10) çocukluk çağındaki KBY'nin en önemli nedenleridir (80). Bu nedenler farklı yaş gruplarına göre değişmektedir; 12

yaş üzeri hastalarda genellikle neden glomerülonefrit iken, daha küçük yaştaki çocuklarda KBY nedeni çoğu olguda böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileridir. Bu anomalilerden CAKUT alt gruplarından ön sırada obstrüktif üropati nedenleri (%22), renal agenezi, hipoplazi ve renal displazi (%18), VUR (%8) gösterilebilir (81). Obstrüktif üropati vakaları her 1000 canlı doğumda bir tespit edilir ve en sık UP darlık görülmekte ve bu hastaların %23'ünde SDBY gelişmektedir. Diğer nedenler sırasıyla ÜVB darlığı, PUV, megaüreter, çift toplayıcı sistem ve dev mesanedir (84). Diğer nedenli KBY hastalarına göre CAKUT'lu hastaların SDBY'ne gidiş hızları genelde daha yavaştır. Buna rağmen daha küçük yaşlarda böbrek fonksiyonlarında bozulmanın tespit edilmesi, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının varlığı, proteinüri, hipertansiyon CAKUT' da KBY'ye hızlı gidişin ön göstergesi olabilir (82). CAKUT'da KBY'ne ilerlemenin başlıca sebebi; zamanla hasarlı böbreğin karşısındaki böbrekte kompanzasyon amaçlı skleroza kadar ilerleyen hiperfiltrasyonun gelişmesidir.

Tek taraflı ve oligohidramniozun olmadığı CAKUT hastalarında prognoz genellikle iyi olmaktadır. Fakat anomali iki taraflıysa ve özellikle erken haftalarda tespit edilen ciddi oligohidramniozun da eşlik ettiği olgularda prognoz kötüdür. Ciddi oligohidramnioz ve pulmoner hipoplazi saptanan hastaların %30'u doğmadan önce, %17'si postnatal dönemde kaybedilmektedir. Hayatta kalan olguların %82'sinde böbrek fonksiyonları ilk üç yıl içinde iyiye doğru gider ve bunların %52'sinde 11 yaşına kadar böbrek fonksiyonları tam düzelir ancak geriye kalan %48'lik kısmın böbrek fonksiyonları kötü seyreder; bu hastaların da %57'sinde böbrek fonksiyonları sabit kalırken %43'ünde KBY'e gidiş gözlenir. Bu hastaların da yarısında böbrek nakli yapılması gerekmektedir (83).

KBY' nin tedavisinde en önemli amaç, altta yatan hastalık nedeninin ilerlemesini geciktirmek, mümkünse önlemek ve varsa eşlik eden komplikasyonların etkilerinin minimuma indirilmesidir (85). Cerrahi düzeltmeler ve tedavilere rağmen CAKUT hastalarının bir kısmının yine de KBY'e ilerlemesi önlenememektedir. Bunun tahmin edilen nedeninin ise böbreklerde önceden programlanmış anormal hücre ölümü ve intrinsik böbrek hasarının postnatal dönemde de progresif olarak devam etmesi olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle başarılı cerrahi düzeltme işlemleri yapılmasına rağmen

yine de bu hastalarda SDBY 6nlenemeyebilir. SDBY'ne giren hastalarda en etkin tedavi y6ntemi b6brek transplantasyonudur. Diyaliz ise b6brek transplantasyonu bekleyen 6ocuklarda uygulanan alternatif tedavi se6eneğidir (86).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk Nefroloji Polikliniği'ne 01.08.2015-01.12.2022 tarihleri arasında başvuran toplamda 431 renal parankimal malformasyonlar ve migrasyon anomalileri tanıları ile izlenen çocuk hasta alındı. Çalışmaya başlamadan önce 9 yaşından küçük olan hastalardan anne ve/veya babadan, 9 yaşından büyük çocuklar için ise anne ve/veya baba ve kendisinden onay alındı. Ayrıca araştırmamız için etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel Etik kurul tarafından 03.07.2023 tarihli ve 2023/263 protokol numaralı yazısıyla alınmıştır.

Hastalar retrospektif olarak demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, boy ve kilo ölçümleri, aile öyküsü, ultrasonografileri, DMSA, MAG-3, voiding sistoüretrografi (VCUG) radyolojik görüntüleme sonuçları ile ve eşlik eden patolojiler açısından değerlendirilmiştir ve dosyada kayıtlı bilgiler veritabanına kaydedilmiştir. Düzenli takibe gelmeyen veya takipten çıkartılan hastaların laboratuvar değerleri, son klinik durumları, antropometrik ölçüleri hastalara telefon vasıtasıyla ulaşılarak öğrenilmiştir. Hastaların prenatal ve/veya postnatal dönemde yapılan ultrasonografi görüntülemelerinde konjenital böbrek anomalileri tespit edilmiştir. Bazı hastalara sık idrar yolu enfeksiyonu geçirmeleri, bazılarında da ciddi hidronefroz bulguları saptanması ve obstrüktif üropati şüphesi sebebiyle VCUG yapılmış ve çoğu olguda VUR olduğu tespit edilmiştir. Özellikle renal hipoplazi, agenezi, displazi ve ektopi hastalarında tanı koymak ve böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek amaçlı böbrek DMSA ve MAG-3 görüntüleme yöntemlerine başvurulmuştur. Ayrıca hastaların GFH değerini hesaplamak için hastaların dosyalarından ilk ve son boy ölçümleri öğrenildi, plazma kreatinin ve üre değerleri, idrarla protein atılımları tespit edildi. Hastaların GFH'leri "Schwartz" formülüne göre  $L$  (cm değerinden boy)  $\times$  (k (cinsiyete ve yaşa göre kat sayısı) / plazma kreatinin değeri) hesaplandı. Aynı zamanda primer VUR'u ve eşlik eden diğer sistem patolojileri olan vakalar tespit edildi. Renal parankimal malformasyonlar ve migrasyon anomalileri başlığı altında her grupta en az 1 ve en çok 134 tanılı hasta olmak üzere toplamda 431 hasta 5 alt grupta toplanmış ve bu hastaların cinsiyetleri, yaşları, ailede böbrek hastalığı ve üriner sistem enfeksiyon öyküsü, geçirilme sıklıkları, boy, kilo ölçümleri, ilk başvuru ve son poliklinik randevusunda serum üre, kreatinin, hemoglobinin,

hemotakrit, ürik asit, elektrolit değerleri, tam idrar tahlili, DMSA, DTPA, US, VCUG gibi radyolojik görüntülemelerle yapılan ölçümler, KBY sürecinde olup olmadıkları, üriner sistem patalojisi nedenli operasyon öyküsü, son klinik durumları ve poliklinik takip süreleri kaydedilmiştir. Bu parametreler baz alınarak tanı alt gruplarında yer alan hastalar grupdahili ve gruplar arası değerlendirildi.

**Dahil edilme kriterleri:**

- Çalışmaya katılmayı kabul edenler
- 18 yaş altı hastalar
- Dosya bilgilerine erişilen ve düzenli takibe gelen hastalar

**Dahil edilmeme kriterleri:**

- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler
- Dosya bilgilerine erişilemeyen ve düzenli takibe gelmeyen hastalar

**İstatistiksel metod:**

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve en küçük- en büyük) olarak özetlendi. Örnek büyüklüğü retrospektif kohort araştırması için %95 güven düzeyinde en az ulaşılması gereken kişi sayısı 50 hasta belirlendi. Bizim hasta sayımız 114 ektopik böbrek tanılı, 78 atnalı böbrek tanılı, 101 unilateral renal hipoplazi tanılı, 6 bilateral renal hipoplazi tanılı, 134 unilateral renal agenezi tanılı ve 1 renal displazi tanılı hasta olarak belirlendi (OPENEPİ). Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi. Parametrik dağılım göstermeyen değişkenler için Kruscal Wallis testi ya da Mann Whitney U testi uygulanırken; parametrik dağılım gösteren değişkenler için de tek yönlü varyans analizi Anova ya da bağımsız grup T testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi  $P<0,05$  değeri olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk Nefroloji Polikliniği'ne 01.08.2015 - 01.12.2022 tarihleri arasında başvuran ve Renal parankimal malformasyonlar ve migrasyon anomalileri tanısıyla izlenmekte olan 431 hasta (114 ektopik böbrek tanılı, 78 atnalı böbrek tanılı, 101 unilateral renal hipoplazi tanılı, 6 bilateral renal hipoplazi tanılı, 134 unilateral renal agenezi tanılı ve 1 renal displazi tanılı) dahil edilmiştir. Araştırmamızda her renal parankimal malformasyonlar ve migrasyon anomalileri alt grubundan en az 50 hasta olması amaçlanmış ancak bazı alt gruptaki anomaliler çok nadir görüldüğü için bu sayıya ulaşmak mümkün olmamıştır.

Çalışmaya alınan çocukların demografik verileri **tablo 8'de** verilmiştir. Araştırmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması  $7,8 \pm 4,6$  yıl olup (en küçük-en büyük 0,86-30,62), 211'i (%49) erkek ve 220'si (%51) kızdı (E/K=1/1.2). Erkeklerin yaş ortalaması  $7,8 \pm 4,6$  yıl iken kızların yaş ortalaması  $7,9 \pm 4,6$  yıldır. Kız ve erkek hastaların yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak önemli bir fark tespit edilmedi ( $p=0,73$ ).

**Tablo 8.** Hastaların cinsiyete göre bazı tanımlayıcı özellikleri

Değişkenler		Toplam (n:431)	Erkek (n:211)	Kız (n:220)	p
Yaş (yıl), ortalama $\pm$ SS*		7,8 $\pm$ 4,6	7,8 $\pm$ 4,6	7,9 $\pm$ 4,6	0,73
Yaş grubu (yıl)	0-6	193 (44,8)	99 (46,9)	94 (42,7)	0,58
	7-12	153 (35,5)	70 (33,2)	83 (37,7)	
	$\geq$ 13	85 (19,7)	42 (19,9)	43 (19,5)	
Boy (persentil) (n:284)	3-10 p	11 (3,9)	5 (3,5)	6 (4,2)	0,23
	10-25 p	82 (28,9)	45 (31,7)	37 (26,1)	
	25-50 p	87 (30,6)	48 (33,8)	39 (27,5)	
	50-75 p	104 (36,6)	44 (31,0)	60 (42,3)	
Kilo (persentil) (n:284)	3-10 p	10 (3,5)	4 (2,8)	6 (4,2)	0,08
	10-25 p	34 (12,0)	18 (12,7)	16 (11,3)	
	25-50 p	129 (45,4)	74 (52,1)	55 (38,7)	
	50-75 p	111 (39,1)	46 (32,4)	65 (45,8)	

Cinsiyetler arasında boy ve kilo persentil dağılımları açısından istatistiksel düzeyde önemli derecede fark olmadığı belirlendi (sırasıyla  $p=0,23$  ve  $p=0,08$ ). Hasta grupları arasında yapılan karşılaştırmada da yaş grupları ve cinsiyetler açısından anlamlı fark olmadığı belirlendi (sırasıyla  $p=0,58$ ,  $p=0,63$ ). Tanı grupları içinde de cinsiyetlerin ve yaş gruplarının dağılımları benzer sıklıktaydı ( $p=0,40$  ve  $p=0,87$ ). Hastaların 350'inde (%81,3) anne ve baba arasında akrabalık yokken, 81'inde (%18,7)'inde birinci, ikinci derece veya daha uzak bir akrabalık tespit edildi. Hastalık alt grupları akrabalık yönünden karşılaştırıldığında akraba olan ve olmayan hasta sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,097$ ). Ailede renal parenkimal malfarmasyon ve migrasyon anomali hikayesi varlığına bakıldığında 304 (%70,3) hastanın ailesinde anomali öyküsü görülmezken, 29 (%6,7) hastanın birinci veya ikinci derece yakınları arasında bilinen ÇAKUT hikayesi vardı. 98 hastanın bilgisine ulaşılamadı. Ayrıca dismorfik bulguları olan 3 bilateral renal hipoplazi tanılı, 1 renal agenezisi olan Williams sendromlu ve 1 renal agenezisi olan Wolker Wolburg sendromlu hastada boy ve kilo persentil değerleri 3 persentilin altında saptanmıştır.

Başvuru şikayetleri değerlendirilen hastalardan 330'unun (%76,6) asemptomatik olup böbrek anomalisinin rastlantısal olarak saptandığı belirlendi. Şikayeti olduğu belirlenen 101 (%23,4) hastanın ise 67'sinin (%66,3) karın ağrısı, 13'ünün (%12,9) idrar kaçırmaya, 11'inin (%10,9) baş ağrısı ve 14'ünün diğer şikayetleri (halsizlik, bacak ağrısı, sendromik hasta vb) olduğu görüldü. Şikayetlerinin dağılımları incelendiğinde karın ağrısı şikayetiyle gelen 67 hastanın 40,3%'ü renal hipoplazi, 26,9%'unun at nalı böbrek, 16,4%'ünün renal agenezi ve 16,4%'ünün ektopik böbrek tanıları olduğu belirlendi. ( $p<0,001$ ). Cinsiyetler arasında şikayeti olma açısından fark yoktu ( $p=0,21$ ) ancak kızların şikayet sıklığının (%25,9) erkeklere göre (%20,9) kısmen yüksek olduğu belirlendi. Tanı altgruplarına göre başvuru şikayeti olma durumu açısından tanı grupları arasında fark vardı ( $p<0,001$ ). Başvuru şikayeti olanların sıklığı sırasıyla ektopik böbrek (%9,0) ve renal agenezi (%24,6) hastalarında en azdı (**Tablo 9**). Başağrısıyla başvuran 11 hastanın %81,8'i renal agenezi ve %18,2'si at nalı böbrek iken, benzer şekilde idrar kaçırmaya şikayetiyle başvuran hastaların %84,6'sı renal agenezi ve %15,4'ü at nalı böbrek hastasıydı. Başağrısı şikayeti olan hastalarda hipertansiyon saptandı.

Hastalar persentilleri açısından karşılaştırıldığında boy ve kilo persentilleri düşük olanların şikayeti olma sıklığı şikayeti olmayanlardan daha yüksekti ve fark istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi ( $p<0,001$ ). Eşlik eden patolojisi olanlarda da olmayanlara göre şikayet sıklığı anlamlı düzeyde yüksekti ( $p<0001$ ).

**Tablo 9.** Hastaların şikayeti olma durumuna göre bazı sosyodemografik ve klinik verilerinin dağılımları

Değişkenler		Şikayeti yok (n:330)	Şikayeti var (n:101)	p
Cinsiyet	Erkek	167 (79,1)	44 (20,9)	0,21
	Kız	163 (74,1)	57 (25,9)	
Yaş grubu	0-6	156 (47,3)	37 (36,6)	0,17
	7-12	112 (33,9)	41 (40,6)	
	$\geq 13$	62 (18,8)	23 (22,8)	
Boy (persentil) (n:284)	< 10 p	2 (0,9)	13 (13,0)	<0,001
	10-25 p	54 (25,1)	28 (40,6)	
	25-50 p	69 (32,1)	18 (26,1)	
	50-75 p	90 (41,9)	14 (20,3)	
Kilo (persentil) (n:284)	< 10 p	2 (0,9)	8 (11,6)	<0,001
	10-25 p	16 (7,4)	18 (26,1)	
	25-50 p	103 (47,9)	26 (37,7)	
	50-75 p	94 (43,7)	17 (24,6)	
Eşlik eden hastalık	Yok	303 (91,8)	47 (46,5)	<0,001
	Var	27 (8,2)	54 (53,5)	

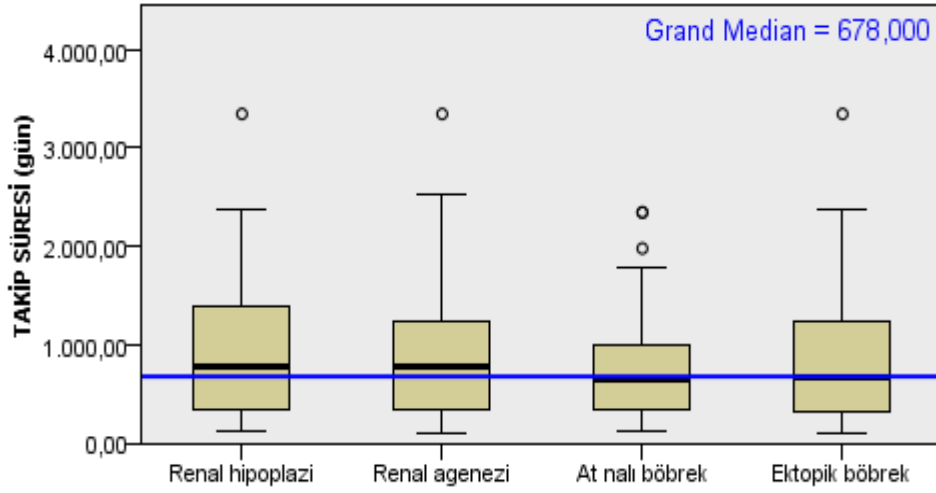
Çalışmaya katılan hastalar gelişim geriliğinin olup olmaması açısından boy ve kilo persentil değerleri incelenirken sistem kayıtlarında 147 (%34,1) hastanın verilerine ulaşılammıştır. Verilerine ulaşılan çocukların boy persentil dağılımlarına göre en sık 50-75 p aralığında (%24,1) ve en az sıklıkta < 3 p (%1,4) oldukları belirlenmiştir. Boy persentil değerlerinin dağılımları incelendiğinde renal hipoplazi grubundaki hastaların <10 p ve 10-25 p aralığında olma sıklığı diğer tanı gruplarına göre istatistiksel

anlamli düzeyde daha yuiksek olup, renal hipoplazi hastalarının yaklaşık yarısının (%49,2) < 25 persentil olduğu ve diğer gruplardan daha kısa boylu oldukları belirlenmiştir (p=0,003). Kilo persentil dağılımları incelendiğinde ise hastaların en sık 25-50 p aralığında (%29,9) oldukları belirlendi. Renal hipoplazi hastalarının ve renal agenezi tanıli hastalarının daha dűřük kilolu oldukları (sırasıyla <25 persentil olanların sıklığı %19 ve %22,9) belirlenmiştir (p<0,001).

Hastaların tanı altgruplarına göre sosyodemografik ve klinik verilerinin dađılımları **Tablo 10**'da verilmiştir. Hastaların 81'inde (%18,8) eřlik eden őriner sitem ve diđer sistem patolojilerinin olduđu belirlendi. En sık eřlik eden őriner sistem patolojiler incelendiđinde 22 hastada mesane disfonksiyonu, 4 hastada hipospadias, 5 hastada izole proteinüri, 28 hastada sık İYE geđirme, 31 hastada enuresis nocturna, 10 hastada bűbrek tařı, 24 hastada VUR ve bu hastalardan 9'nun bu nedenle opere olduđu saptandı. Eřlik eden ekstraőriner patolojilerden 3 hastada multisistemik patolojiler, 7 hastada dismorfik yűz, 2 hastada yarık damak dudak, 6 hastada kardiyovaskűler sitem hastalıkları, 4 hastada nőrolojik hastalık, 3 hastada metabolik sistem hastalıkları (2 hastada biotinidaz eksikliđi, 1 hastada glikojen depo hastalıđı), 4 hastada rűmotoljik hastalık, 2 hastada kromozomal genetik hastalık, spesifik sendromlardan ise 1 hastada Kabuki sendromu, 1 hastada Prader Willi sendromu, 3 hastada Williams sendromu, 1 hastada Wolker Wolburg sendromu mevcut olduđu belirlendi. 47 hastada prematűre dođum őrűkűsű mevcuttu. Hastalık altgrupları ve cinsiyetler arasında eřlik eden herhangi bir patolojinin varlıđı ađısından istatistiksel fark yoktu (p=0,74) Hastalar persentilleri ađısından karřılařtırıldıđında boy ve kilo persentilleri dűřük olanların ek patolojisi olma sıklıđı ek patolojisi olmayanlardan daha yuiksekti ve fark istatistiksel olarak anlamli düzeydeydi (p<0,001). Hastaların takip sűresi ortanca deđerleri tanı gruplarına göre 645-777 gűn arasında deđiřmekte olup gruplar arasında fark yoktu (p=0,25) (**řekil 7**).

**Tablo 10.** Hastaların tanılarına göre bazı sosyodemografik ve klinik verilerinin dağılımları

Değişkenler		Renal hipoplazi	Renal agenezi	Atnalı böbrek	Ektopik böbrek	p
Yaş (yıl), ortanca (Q1-Q3)		7 (4-12)	7(4-12)	7,5 (5-12)	7 (3-10)	0,19
Takip süresi (gün), ortanca (Q1-Q3)		777 (345-1450)	771 (345-1263)	645 (342-988)	670 (323-1231)	0,25
Cinsiyet	Erkek	47 (52,2)	67 (47,2)	32 (42,1)	65 (53,3)	0,40
	Kız	43 (47,8)	75 (52,8)	44 (57,9)	57 (46,7)	
Yaş grubu	0-6	37 (41,1)	63 (44,4)	34 (44,7)	59 (48,4)	0,87
	7-12	33 (36,7)	48 (33,8)	27 (35,5)	44 (36,1)	
	≥ 13	20 (22,2)	31 (21,8)	15 (19,7)	19 (15,6)	
Boy (persentil) (n:284)	< 10 p	5 (7,9)	5 (5,1)	0 (0,0)	1 (1,4)	0,003
	10-25 p	26 (41,3)	24 (24,5)	14 (29,2)	18 (24,3)	
	25-50 p	21 (33,3)	21 (21,4)	16 (33,3)	28 (37,8)	
	50-75 p	11 (17,5)	48 (49,0)	18 (37,5)	27 (36,5)	
Kilo (persentil) (n:284)	< 10 p	5 (7,9)	4 (4,1)	0 (0,0)	1 (1,4)	<0,001
	10-25 p	7 (11,1)	11 (1,2)	11 (22,9)	5 (6,8)	
	25-50 p	37 (58,7)	31 (31,6)	19 (39,6)	41 (55,4)	
	50-75 p	14 (22,2)	52 (53,1)	18 (37,5)	27 (36,5)	
Eşlik eden hastalık	Yok	79 (87,8)	115 (81,0)	56 (73,7)	100 (82,9)	0,14
	Var	11 (12,2)	27 (19,0)	20 (26,3)	22 (18,0)	
Şikayet	Yok	61 (67,8)	107 (75,4)	50 (65,8)	111 (91,0)	<0,001
	Var	29 (32,2)	35 (24,6)	26 (34,2)	11 (9,0)	
Başvuru sırasında TİT	İYE (+)	2 (2,2)	2 (1,4)	1 (1,3)	1 (0,8)	0,061
	Normal	86 (94,5)	140 (98,6)	75 (98,7)	121 (99,2)	
	Proteinüri	3 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Son TİT	İYE (+)	4 (4,4)	7 (4,9)	8 (10,5)	12 (9,8)	0,063
	Normal	81 (89,0)	132 (93,0)	66 (86,8)	109 (89,3)	
	Proteinüri	6 (6,6)	3 (2,1)	2 (2,6)	1 (0,8)	



**Şekil 7.** Hastaların tanılarına göre takip sürelerinin dağılımları

Hastaların ilk gelişlerinde yapılan tam idrar tetkiklerinde proteinüri bulgusu renal hipoplazi hastalarının 3 (%3,3)'ünde vardı. Diğer gruplarda ise takip başlan-ğında proteinüriye rastlanmadı. Takip sonundaki idrar tahlillerinde proteinüri en sık renal hipoplazi grubunda (%6,6) olmak üzere diğer gruplarda da %0,8 ile %2,6 arasında değişen sıklıkta vardı. (**Tablo 11**). Tüm hastalar arasında yeni proteinüri bulgusu gelişen 9 (dokuz) hasta tespit edildi. Bu hastaların dağılımları incelendiğinde renal hipoplazi grubunda önceki TİT'i normal olan 86 hastanın 3 (%3,5)'ünde, renal agenezi grubunda ilk TİT normal olan 140 hastanın 3 (%2,1)'ünde, at nalı böbrek grubundaki ilk TİT normal olan 75 hastanın 2 (%2,7)'sinde ve ektopik böbrek grubundaki ilk TİT normal olan 109 hastanın 3 (%0,8)'inde proteinüri gelişmişti. İYE ise en sık renal hipoplazi grubunda (%2,2) ve renal agenezi (%1,4) grubunda saptandı ( $p=0,061$ ). Hastaların takip süreleri sonunda bakılan TİT ile gruplar arasında %4,4 ile %10,5 arasında değişen sıklıkta İYE olduğu belirlendi.

Hastaların ilk gelişteki ve takip sonundaki laboratuvar değerleri tanı gruplarına göre grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması **Tablo 11**'de özetlenmiştir. Hastaların her bir laboratuvar değeri gruplar arasında karşılaştırıldığında ilk kan üre ortanca değerinin gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği ( $p=0,03$ ), renal agenezi hastalarında en düşük (12) ve renal hipoplazi hastalarında en yüksek (15) ortanca değere sahip olduğu belirlendi. Grup içi karşılaştırmalarla yapılan değerlendirmede renal hipoplazi hastalarının başlangıç değerine göre sadece Hb değerinin anlamlı düzeyde değiştiği

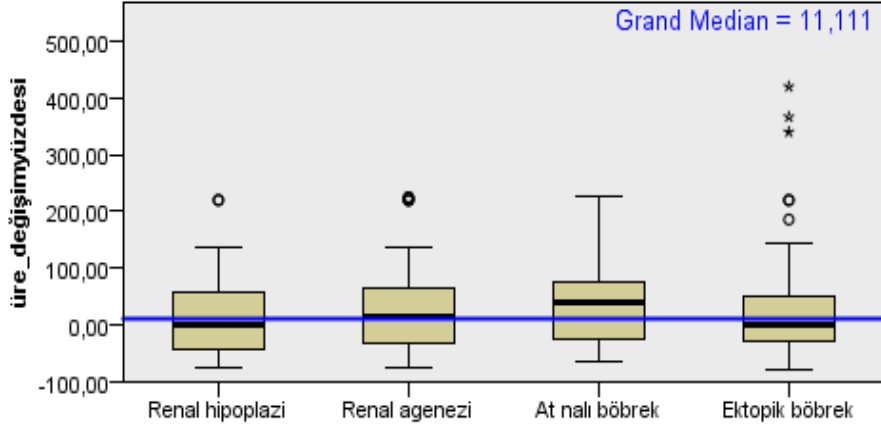
( $p<0,01$ ), başlangıçta 11,3 mg/dl olan ortanca Hb değerinin takip süresi sonunda 10,8 mg/dl'ye düştüğü belirlendi. Renal agenezi hastalarında ise hem ürik asit hem de Hb değerleri başlangıca göre anlamlı düzeyde düşüktü (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p=0,02$ ). At nalı böbrek tanılı hastalarda üre ortanca değeri başlangıç değerine göre istatistiksel anlamlı düzeyde artarken ( $p=0,01$ ), Hb değeri ise anlamlı düzeyde düşmüştü ( $p<0,01$ ). Ektopik böbrek tanılı hastalarda ise sadece Hb değerinde azalma anlamlı düzeyde idi. ( $p=0,04$ )

**Tablo 11.** Hastaların tanı gruplarına göre ilk geliştiki ve takip sonundaki laboratuvar değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

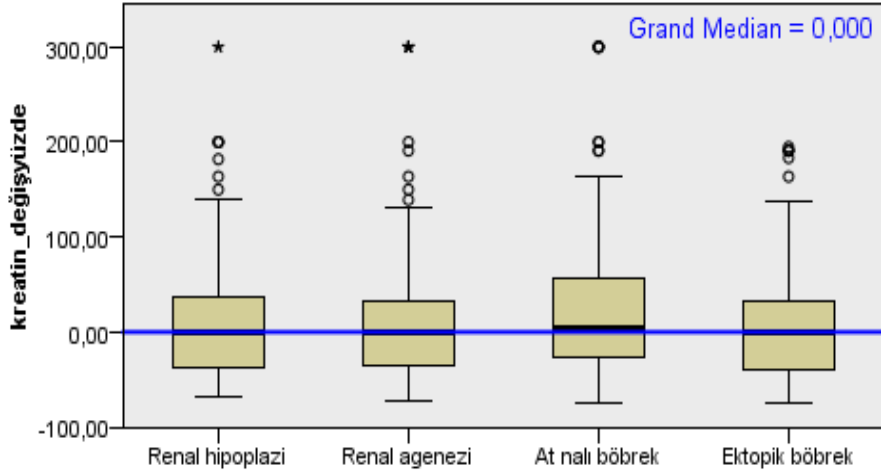
	Renal hipoplazi	Renal agenezi	At nalı böbrek	Ektopik böbrek	p*
İlk üre	11 (5-38)	12 (5-28)	13 (5-23)	10 (5-30)	<b>0,03</b>
Son üre	15 (5-69)	13 (5-26)	15 (5-36)	13 (5-35)	0,22
p**	0,61	0,21	<b>0,01</b>	0,89	
İlk kreatinin	0,23 (0,1-0,8)	0,32 (0,1-0,9)	0,32 (0,1-0,8)	0,32 (0,1-0,8)	0,81
Son kreatinin	0,44 (0,1-0,9)	0,45 (0,1-0,8)	0,32 (0,1-0,8)	0,30 (0,1-0,8)	0,18
p**	0,19	0,18	0,41	0,10	
İlk ürik asit	3,3 (2,5-6,4)	4,3 (2,5-6,4)	4,4 (2,5-6,4)	4,3 (2,2-6,4)	0,80
Son ürik asit	4,3 (2,5-5,9)	4,1 (2,5-5,9)	4,3 (2,5-6,4)	4,3 (2,5-6,4)	0,08
p**	0,15	<b>&lt;0,001</b>	0,54	0,47	
İlk sodyum	139 (130-141)	139,5(130-143)	133 (130-144)	137 (130-143)	0,66
Son sodyum	137 (133-140)	138 (133-142)	137 (130-144)	139 (129-144)	0,64
p**	0,71	0,51	0,40	0,89	
İlk potasyum	4,3(3,3-5,4)	4,3 (3,3-5,4)	4,0 (3,3-5,4)	4,2 (3,3-5,4)	0,87
Son potasyum	4,1 (3,5-5,1)	4,3 (3,5-5,3)	4,05 (3,3-5,3)	4,2 (3,3-5,4)	0,50
p**	0,67	0,47	0,78	0,63	
İlk Hb	11,3 (9,9-1,0)	12,2 (9,9-14,0)	12,0 (9,9-14,0)	11,7 (8,9-14,0)	0,21
Son Hb	10,8 (8,9-14,0)	11,0 (8,9-14,0)	10,9 (8,9-14,0)	11,1 (8,9-14,0)	0,07
p**	<b>&lt;0,01</b>	<b>0,02</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>0,04</b>	
İlk Htc	31,0 (28-37)	31,5 (28-37)	33,2 (28-37)	30,0 (26-37)	0,82
Son Htc	33,0 (28-37)	30,0 (28-37)	32,0 (28-37)	30,5 (28-37)	0,63
p**	0,13	0,59	0,12	0,96	

P\* Gruplar arası karşılaştırma (Kruskal Walls testi) p\*\*grup içi karşılaştırma (Wilcoxon Sign rank testi)

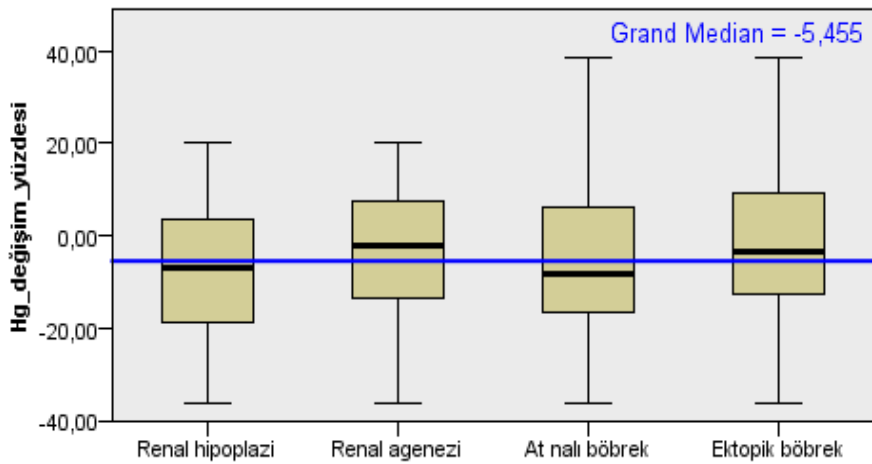
Hastaların tanılarına göre bazı laboratuvar değerlerindeki değişim yüzdelерinin dağılımları aşağıdaki grafiklerde gösterilmiştir (Şekil 8, 9, 10, 11).



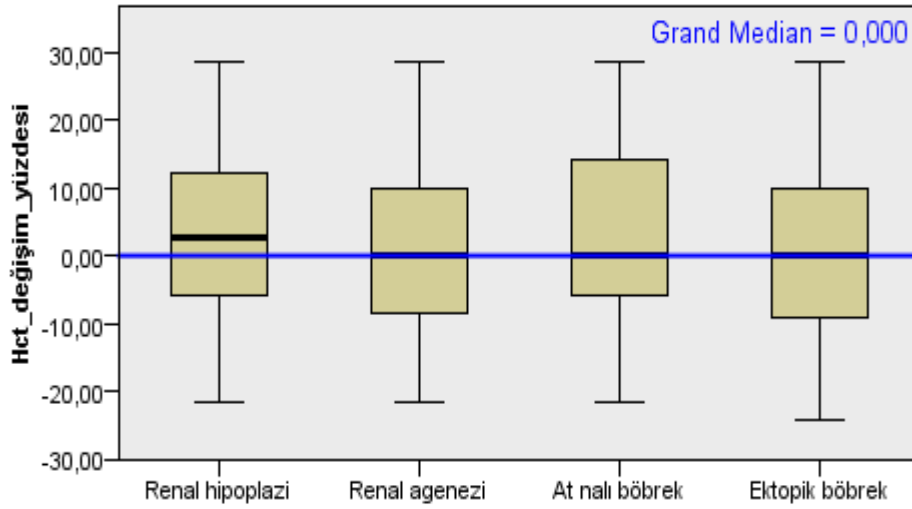
Şekil 8. Tanılarına göre kan üre değerlerindeki değişim yüzdesinin dağılımları



Şekil 9. Tanılarına göre kreatinin değerlerindeki değişim yüzdesinin dağılımları



Şekil 10. Tanılarına göre hemoglobin değerlerindeki değişim yüzdesinin dağılımları



**Şekil 11.** Hastaların tanılarına göre hematokrit değerlerindeki değişim yüzdesinin dağılımları

Hastaların bazı laboratuvar değerlerinin başlangıca göre değişim yüzdeleri hesaplanmış ve gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Buna göre kan üre düzeylerindeki değişim renal hipoplazi hastalarında %(-73,9) ile %220 arasındaydı ve değişim %'si ortalanca değeri 0,0 (-42,8-57,1) iken, at nalı böbrek hastalarındaki değişim ise % (-64,7) ile %225,0 değişmekle birlikte ortalanca değeri %40,9 (-25,3\_76,9)'dı. Kan üre düzeylerindeki değişim %'si açısından hasta gruplarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p=0,09$ ). Benzer şekilde hastaların kreatinin, ürik asit, sodyum, potasyum, Hb ve Htc düzeylerindeki değişim ortalanca değerleri gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı değildi ( $p>0,05$ ) (**Tablo 12**).

**Tablo 12.** Hastaların kan üre ve kreatinin değerlerinin değişim yüzdeleri

Değişim %	Renal hipoplazi	Renal agenezi	At nalı böbrek	Ektopik böbrek	p
Üre	0,0 (-42,8-57,1) min: -73,9 maks: 220,0	13,2 (30,7-66,6) min: -73,9 maks:225,0	40,9 (25,3-76,9) min: -64,7 maks:225,0	0,0 (-29,7-53,4) min: -78,2 maks:420	0,09
Kreatinin	0,0 (38,8-38,3) min: -67,1 maks:300,0	0,0 (35,7-33,3) min: -72,5 maks:300,0	3,1 (28,6-55,5) min: -73,8 maks:300,0	0,0 (-38,8-34,7) min:-73,8 maks:194,7	0,31

Ultrasonografi yapılan renal ektopi tanılı hastalar değerlendirildiğinde 114 hastanın 66 (%54,1) sağ ektopik, 48 (%45,1) sol ektopik ve 1 (%0,8) hastada bilateral ektopik böbrek olduğu belirlendi. Tektarafli renal hipoplazi tanılı 101 hastanın 63 (%62,4)'ünde sol hipoplazi, 38 (%37,6) hastada ise sağ hipoplazi; ayrıca 89 (%89,7) hastada patolojik böreğin karşısındaki böbrekte kompanse hipertrofi, 3 (%7,8) hastada kompanse hipertrofi ile birlikte taş ve 1(%2,6) hastada ise hipoplazik sol böbrek karşısındaki sağ böbrek ektopik olarak tespit edildi. Renal agenezi tanılı 134 hastanın 73 (%51,4)'ünde sol agenizi, 68 (%47,9) hastada ise sağ agenezi ve 85 (%63,7)'inde karşı sağlam böbrekte kompanse hipertrofi, 5 (%3,7) hastada sağlam böbrekte kompanse hipertrofi ile birlikte renal taş bulgusu vardı. Atnalı böbrek tanılı 76 hastanın ise 74(%97,4) 'ünde füzyone böbrek, 3 (%2,6) hastada füzyone böbrek ile birlikte taş bulgusu vardı. İstatistiksel değerlendirmede hastaların USG bulguları tanı gruplarında anlamlı düzeyde farklıydı ( $p<0,001$ ).

Çalışmada hastaların patolojik olan ve sağlıklı/kompense olan böbrek DMSA görüntülemesinde parankimal fonksiyonlarının oranları (%) değerleri incelendi ve **Tablo 13**'te gösterildi. Tektarafli renal agenezi tanılı hastaların DMSA sonuçlarında %43 hastada sol, %57 hastada sağ patolojik böbrekte renal aktivite tutulumu izlenmediğinin rapor edildiği görüldü. Renal ektopi ve renal hipoplazi tanılı toplam 220 hastanın hem sağ hem solda patolojik olan böbrekleri ile karşı taraf sağlıklı/kompense böbreklerine ait DMSA'da parankimal fonksiyonlarının oranları (%) tanılarına göre karşılaştırıldı. Renal ektopi tanılı hastalarda sağ ve sol patolojik böbrek ve sağlıklı/kompense böbrek DMSA'da parankimal fonksiyonlarının oranları (%) birbiri ile karşılaştırılmasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,98$ ). Ancak hipoplazik böbrek tanılı hastalarının sağlıklı/kompense böbrek parankimal fonksiyonlarının oranları (%) sağ ve sol patolojik böbrek parankimal fonksiyonlarının oranları (%) değerinden istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksekti ( $p=0,07$ ). Diğer yandan renal hipoplazi hastalarında hem sağ hem sol patolojik böbrek parankimal fonksiyonlarının oranları (%) değerleri ektopik hastaların değerlerine göre istatistiksel anlamlı düzeyde çok düşüktü ( $p<0,001$ ). Bu durumun tersi olarak renal hipoplazi hastalarında sağlıklı/kompense sağ ve sol böbrek DMSA değerleri ise ektopik böbrek hastalarının değerlerinden çok daha yüksekti ( $p<0,001$ ).

**Tablo 13.** Tanılarına göre hastaların patolojik olan ve sağlıklı/kompanse olan böbreklerin DMSA’da parankimal fonksiyon oranlarının (%) karşılaştırılması

<b>Değişkenler</b>	<b>Renal hipoplazi (n:86) Ortanca (min-maks)</b>	<b>Ektopik böbrek (n:121) Ortanca (min-maks)</b>	<b>p</b>
Sağ patolojik böbrek	19,0 (11-24)	39,0 (29-55)	<b>&lt;0,001</b>
Sol patolojik böbrek	19,5 (8-28)	41,0 (28-54)	<b>&lt;0,001</b>
p	0,98	<u>0,07</u>	
Toplam patolojik böbrek	19,0 (8-28)	40,0 (28,55)	<b>&lt;0,001</b>
Sağda sağlıklı/ kompanse böbrek	80,5 (72-92)	59,0 (46-72)	<b>&lt;0,001</b>
Sol sağlıklı/kom- panse böbrek	81,0 (76-89)	61,0 (45-71)	<b>&lt;0,001</b>
p	0,98	0,079	
Toplam sağ- lıklı/kompanse	81 (72-92)	60,0 (45-72)	<b>&lt;0,001</b>

## 5. TARTIŞMA

Çocukluk döneminde SDBY'nin ciddi önem taşıyan nedenleri arasında CAKUT ve alt grubu renal parenkimal malfarmasyonlar ve migrasyon anomalileri ilk sıralarda yer almaktadır. Bu hastaların büyük çoğunluğunun SDBY'ye genellikle erişkin yaşlarda girmesine rağmen çocukluk dönemindeki takip süreci de ciddi önem taşımaktadır. Diğer KBY nedenleriyle kıyaslandığında CAKUT ve alt grubu renal parenkimal malfarmasyonlar ve migrasyon anomalileri tanıli hastaların SDBY'ye gidiş hızı genellikle daha yavaş seyretmektedir. Ancak bu durumun her alt grup hastalık için geçerli olmadığı tespit edilmiş ve bu grupların KBY'ye ve SDBY'ye gidiş hızları veya KBY sürecine girip girmeyecekleri açısından farklılıklar görülmüştür (91).

Yakın geçmişte CAKUT konusunda ister klinik isterse genetik açıdan birçok araştırma yapılmasına rağmen renal parenkimal malfarmasyonlar ve migrasyon anomalileri ayrımı yapılarak bu tanıli hastaların klinik seyrlerini, prognozlarını ve altgrupları arasındaki klinik farklılıkları ortaya koyan araştırma bulunmamaktadır. Konjenital böbrek ve üriner sistem anomalileri ile ilgili literatürde dünyada birçok farklı ülkede çeşitli çalışmalara yapılmıştır. Soliman ve ekibinin 2015 yılında 107 doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalisi saptanan çocuk hasta üzerinde yaptıkları çalışmada doğumdan önceki ve doğumdan sonraki dönemde tanı alan hastaların cinsiyet oranı, başvuru şikayetleri, ebeveynler arasında yakın akrabalık ve böbrek fonksiyonları retrospektif olarak araştırılmıştır. Çalışmada PUV tanıli hastaların oranının yüksek olmasına bağlı hastaların çoğunun erkek olduğu (E/K=2.3/1) görülmüştür. Hastaların %63'ü postnatal dönemde tanı almış ve bu grupta hastaların primer şikayeti (%50,9) genelde abdominal semptomlar olmuştur. Hastaların %10,8'inde iki veya daha çok böbrek ve üriner sistem anomalisi görülmüştür. Araştırmaya katılan 34 hastada (%31,8) böbrekdışı malformasyonların eşlik ettiği saptanmış olup 31 hastada bu malformasyonlar sınıflandırıldığında; iskelet sistemi (%8,4), kardiyovasküler sistem (%6,5), ürogenital sistem (%2,8), santral sinir sistemi (%8,4), gastrointestinal sistem anomalileri (%6,5), dismorfik bulgular (%2,8), büyüme gelişme geriliği (%15) tespit edilmiştir. Ayrıca 2 hasta Turner sendromu, 1 hasta ise Rotor sendromu tanısı almıştır. İncelenen 107 olgudan 9'unda son dönem böbrek yetersizliği geliştiği tespit edilmiştir (92).

Bizim çalışmamızda toplamda 431 hastanın 211'i (%49) erkek ve 220'si (%51) kız hastaydı (E/K=1/1.2). Hastaların 198' inin (%46) doğumdan önceki dönemde tanı aldığı saptanmıştır. Araştırmamızda doğumdan sonra tanı alan hastaların çoğu rastlantısal olarak tanı almış. Semptomatik olanlarda en çok görülen primer şikayet ise abdominal ağrı olmuştur. Ayrıca olguların 81' inde ((%18,8) büyüme gelişme geriliği (%6,9), iskelet sistemi (%6,9), kardiyovasküler sistem (%24,1), ürogenital sistem (%19,2), santral sinir sistemi (%6,8), dismorfizm (%3,5), işitme kaybı (%3,5), 1 hastada Glikojen depo hastalığı, 2'sinde Hirschsprung hastalığı, kromozomal hastalıklar ve 8 hastada multisistemik patalojiler olarak 1 hastada kardiyovasküler ve gastrointestinal, 1 olguda kardiyovasküler, kas iskelet ve santral sinir sistemi, 2 hastada kardiyovasküler ve santral sinir sistemi ve 4 hastada ürogenital ve kardiyovasküler sistemi hastalıkları gibi ekstraüriner patalojiler saptanmıştır. Ayrıca çalışmamıza katılan hastalar arasında 1 Turner Sendromu, 1 Kabuki sendromu, 2 Prader Willi sendromu, 2 Williams sendromu, 1 Wolker Wolburg sendromu ve 1 Holt Oram sendromu gibi spesifik sendrom tanıları mevcuttu. Olguların %29' unde iki veya daha çok CAKUT tanısı alan hasta tespit edildi. Eşlik eden anomaliler arasında en çok görülen tanı VUR du.

Tain ve ekibinin 2016 senesinde doğumdan önceki dönemde tespit edilmiş CAKUT tanılı 668 hasta grubu üzerinde yaptığı araştırmada, %10,6 oranı ile polikistik böbrek hastalığı en çok görülen CAKUT alt tipi, %10,22 oranı ile ikinci en sık görülen ÜBP darlığı ve %9,71 oranıyla renal hipoplazi üçüncü sıklıkta saptanmıştır. Kontrol grubuna göre CAKUT tanılı hasta grubunda oligohidramniyoz, annede diabet, hipertansiyon, uyuşturucu madde veya sigara kullanımı gibi zararlı faktörlerden bir veya birkaçının saptanması önemli derecede yüksek görülmüştür. Doğum şekli açısından kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada makat geliş, fetal distress oranı, SGA doğan bebek (small for gestational age – doğum ağırlığı <2500 gr) ve preterm doğum öyküsü de CAKUT tanılı hasta grubunda önemli derecede daha yüksek saptanmıştır. (93).

Bizim çalışmamızda CAKUT alt grubu olan renal parenkimal malfarmasyon ve migrasyon anomalileriden en çok saptanan alt tipi %31 oranla renal agenezi, ikinci sırada renal ektopi (%23), üçüncü en çok görülen anomali ise %20 oranla böbrek hipoplazisi olarak tespit edildi. Doğum şekli açısından değerlendirildiğinde doğum öyküsüne ulaşabildiğimiz 198 hastanın 86'inde NSY (normal spontan yol), 112'inde C/S

ile doğum gerçekleştiği tespit edildi. Makat geliş ve fetal distress literatürdeki verilerin aksine 198 olgudan renal hipoplazi tanılı sadece 2 hastada görüldü. Gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı olan bebek doğum öyküsü hastaların %14' sinde görüldü, çalışmaya katılan renal parenkimal ve migrasyon anomalileri alt grupları karşılaştırıldığında ise renal agenezi, hipoplazi, displazi, ektopi ve füzyon anomalileri arasında anlamlı fark görülmedi.

2012 yılında Quirino ve ekibinin prenatal dönemde CAKUT tanısı konulmuş 822 çocuk grubu ile yaptıkları araştırmada hastalar retrospektif olarak İYE, hipertansiyon, yapılan görüntüleme yöntemleri, KBY, ameliyat öyküsü açısından incelenmiştir. Hastalarda hipertansiyon gelişip gelişmediği, KBY'ye ilerleme, ölüm, tekrarlayan İYE ve cerrahi opere olup olmadıklarına bakılmıştır. Anomalilerin %41,3 oranında iki taraflı ve hastaların çoğunun erkek (E/K=2/1) olduğu bildirilmiştir. Doğumdan sonraki dönemde hastaların %77,9' una VCUG, %57,2' sine DMSA, %48,5 olguya ise DTPA yapılmıştır. Vakaların %28'i cerrahi ameliyat edilmiş; ameliyat edilen 105 (%45,7) hastanın ÜPB darlığı tanılı olduğu saptanmıştır. Ameliyat edilen diğer hasta alt grupları; megaüreter (n=20), PUV (n=38), VUR (n=17) şeklindedir. KBY gelişmiş 49 hastanın 3' üne renal transplantasyon yapıldığı görülmüştür. KBY'ye ilerleyen hastalarda cinsiyet farkı saptanmamıştır. Ayrıca hipertansiyon tespit edilen 27 hastanın hepsinin KBY tanılı olduğu, tanı olarak da sıklıkla otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı olduğu görülmüştür. Hastalarda cinsiyet açısından farklılık tespit edilmemiştir. Çalışmaya katılan hastaların %6,6' sında 2 kez, %6,8' inde 3 ve daha fazla, %16,4'ünde ise en az 1 kez İYE geçime öyküsünün olduğu öğrenilmiş, toplamda %29,8 hastada İYE geçime öyküsü saptanmıştır. Tekrarlayan İYE geçiren hastaların genelde megaüreter, PUV, antenatal HN, Prune Belly sendromlu ve primer VUR tanısı alan olgular olduğu görülmüştür (84).

Bizim çalışmamızda doğumdan sonraki takip döneminde literatürdekinin aksine daha yüksek oranla, hastaların 361' inde ileri görüntüleme kararı verilmiştir; bunlardan sadece DMSA 301 hastaya (%83,3), sadece VCUG 5 hastaya (%1,3), VCUG ve DMSA 25 hastaya (%6,9), MAG3, DMSA ve VCUG 7 hastaya (%2), MAG3, DMSA, VCUG ve MR ürografi 1 hastaya yapılmıştır. Ayrıca bizim çalışmamızda literatürdeki

verilerden daha fazla bir oranla 53 hastanın (%12,2) en az bir kez idrar yolu enfeksiyonu geçirdiği ve bu olguların da 11' inde (%18,8) iki ve daha fazla tekrarlayan İYE geçirme öyküsü saptanmıştır. Literatürdeki ile benzer şekilde, 431 olgudan oluşan araştırmamızda 1 hastada KBY tanısı saptanmış olup renal nakil olan hasta olmamıştır. Çalışmamızdaki 12 hastada hipertansiyon saptanmış olup literatürdekinden farklı olarak en sık renal agenezi tanısı almış hastalarda olduğu görüldü. Hipertansiyon tanılı hastaların 2' si KBY tanılı hastaydı. Çalışmamıza sadece CAKUT alt grubu renal parenkimal malfarmasyonlar ve migrasyon anomalileri tanılı hastalar dahil edildiği için literatürdeki verilerin aksine 18 (%1,8) hastanın VUR nedeniyle cerrahi opere olduğu saptanmıştır. Bu hastalardan 5 hasta bilateral, 6 unilateral renal hipoplazi, 7 hasta ise unilateral renal agenezi tanılı hastalardır.

2015 yılında Yoshino ve arkadaşlarının 101 CAKUT tanılı çocuk hastalarla retrospektif yaptığı araştırmada onların sütçocuğu dönemindeki tıbbi kayıtlarına bakılmış; oligohidramniyoz, gebelik haftası, doğum asfiksisi, doğum kilosu, postnatal kilo alımı açısından değerlendirilmiştir. Araştırmanın amacı süt çocukluğu döneminde anomalisi olan ve tanı alamamış çocuklarda, daha erken yaşlarda CAKUT tanısı akla getirecek semptom ve bulguları tespit etmek olmuştur. Tıbbi kayıtları yetersiz olan ve yenidoğan dönemde diyaliz uygulanan çocuklar araştırma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubu sağlam çocuklar ile CAKUT tanısı alan hasta çocuk grubu karşılaştırıldığında term ve preterm doğum öyküsü açısından irdelendiğinde ciddi farklılık görülmemiştir. Ancak CAKUT lu hastalarda asfiksi, düşük kilo alımı ve oligohidramniyoz tanılarının bir ya da daha fazlasının görülmesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır; olguların %79' unda düşük kilo alımı, %19' unda doğum asfiksisi (birinci dakika APGAR<7 olması,) %8' inde oligohidramniyoz tespit edilmiştir (94).

Bizim çalışmamızda sadece CAKUT alt grubu renal parenkimal malfarmasyonlar ve migrasyon anomalili hastalar tarandığı için vakaların sadece %1,2' sinde oligohidramniyoz saptanmış olup bunların da çoğunluğu renal agenezi tanılı hastalardan oluşmaktaydı. Preterm doğum öyküsü hastaların 47' sinde mevcuttu.

2006 yılında Fefer ve ekibinin yaptığı araştırmada tanıdan bağımsız konjenital böbrek anomalilerin yarısından fazlasının 25. gestasyon haftasından önce belirlendiği saptanmıştır (77).

Bizim çalışmamızda literatürdekine yakın oranda renal parenkimal malformasyonlar ve migrasyon anomalileri tanıli hastaların %33 nün 25. gestasyon haftasından önce tanı aldığı görüldü. Konjenital böbrek ve üriner sistem anomalilerinin ailesel olabileceği ve mutasyona maruz kalmış bazı genlerin aile fertlerinde saptanabileceğinden literatürlerde bahsedilmiştir (95). Ancak bu anomalilerden özellikle VUR ve otozomal dominant PKBH vakalarında birinci derece akrabaların taranması önerilmiştir. Diğer anomalilerde aile bireylerinde böyle tarama yapılmasının gerektiği henüz tartışmalıdır. Araştırmamızda verilerine ulaşabildiğimiz olguların %15'inde ailede CAKUT öyküsü olduğu ve genelde PKBH tanıli olduğu saptandı.

## 6. SONUÇLAR

1. CAKUT tanılı hastalar Renal parenkimal malformasyonlar ve migrasyon anomalileri (Renal hipoplazi, Renal agenezi, Renal displazi, Renal ektopi, Renal füzyon anomalisi (Atnalı böbrek)) olarak gruplandırılarak yeni bir sınıflandırılma oluşturuldu.
2. Çalışmamızda renal agenezi tanılarının diğer tanılara göre daha sık, renal displazinin ise en az (toplam 1 olgu) olduğu görüldü.
3. Çalışmaya dahil edilen renal parenkimal malformasyonlar ve migrasyon anomalileri olan hastalarda E/K oranı 1/1.2 idi. Yaş ortalaması  $7,8 \pm 4,6$  yıl olup (en küçük-en büyük 0,86-30,62), kız ve erkek hastaların yaş dağılımında anlamlı fark yoktu.
4. Hastaların %55,4'ü ilk bir yaş civarında kliniğe başvurmuştu.
5. Çalışmaya dahil edilen hastaların takip süresi ortanca değerleri tanı altgruplarına göre 645-777 gün arasında değişmekte olup gruplar arasında fark saptanmadı.
6. Hastaların 81'inde (%18,8) eşlik eden üriner sistem ve diğer sistem patolojilerinin olduğu belirlendi. En sık eşlik eden üriner sistem patolojileri enurezis nocturna ve idrar yolu enfeksiyonu, diğer sistem patolojilerinde ise kardiovasküler sistem patolojileri daha sık olarak görüldü.
7. Hastalardan %76,6'nın asemptomatik olup böbrek anomalisinin rastlantısal olarak saptandığı belirlendi. Şikayeti olduğu belirlenen hastaların ise en sık %66,3 oranda karın ağrısı olduğu saptandı.
8. Araştırmada spesifik sendromların eşlik ettiği hastalar toplam hasta sayısının %5,1' ini oluşturmaktaydı. Bunlara örnek olarak Turner sendromu, Kabuki sendromu, Prader Willi sendromu, Williams sendromu, Wolker Wolburg sendromu ve Holt Oram sendromu hastalar tespit edildi. Dismorfik bulguları olan

ya da iki veya fazla anomali eşlik eden hastalar mutlaka beraber görülecek sendromlar açısından genetik taramalar ile incelenmesi gerektiği sonucu çıkarılmıştır.

9. Çalışmaya katılan hastaların ilk gelişinde ve 5 senelik takip sonunda kan kreatinin, ürik asit, sodyum, potasyum, Hb ve Htc düzeylerindeki değişim ortanca değerleri tanı altgrupları arasında anlamlı düzeyde farklı değildi.
10. Çalışmaya katılan hastaların %33'ünün doğumdan önce tanı aldığı görüldü. Renal parenkimal malfarmasyonlar ve migrasyon anomalileri alt tipleri arasında tanı alma zamanı açısından önemli farklılık tespit edilmedi.
11. Verilerine ulaşılan çocukların boy ve kilo persentil değerlerinin dağılımlarına göre en sık 25- 50 p aralığında (%24,1) ve en az sıklıkta <3 p (%1,4) oldukları belirlenmiştir. Dismorfik bulgular ve spesifik sendromların da eşlik ettiği 3 renal hipoplazi ve 3 renal agenezi tanılı hastanın boy ve kilo persentil değerleri <3p olarak saptanmıştır ve gelişme geriliği açısından anlamlı bulunmuştur.
12. Akrabalık araştırılan olguların %18,7'inde tespit edildi. Tanı alt grupları akrabalık açısından karşılaştırıldığında akrabalık öyküsü bulunan hasta sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
13. Ailede renal parenkimal malfarmasyon ve migrasyon anomali hikayesi varlığına bakıldığında %6,7 hastanın birinci veya ikinci derece yakınları arasında bilinen CAKUT hikayesi vardı. Renal parenkimal malfarmasyonlar ve migrasyon anomalilerinde genetik faktörler anlamlı bulunmamakla birlikte ailevi olgularda herediter anormalliklerin incelenmesi böbrek ve üriner sistemin embriyogenezini daha iyi anlamamıza katkı sağlayabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, Schlaefler K, Spranger J. Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998). *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266:163-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-001-0265->
2. Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C, EUROSCAN Study Group. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709.030 births in 12 European countries. *Eur J Med Genet* 2005; 48:131-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2005.02.003>
3. Sanyanusin P, McNoe LA, Sullivan MJ, Weaver RG, Eccles MR. Mutation of PAX2 in two siblings with renal-coloboma syndrome. *Hum Mol Genet* 1995; 4:2183-4. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/4.11.2183>
4. Edghill EL, Bingham C, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes. *J Med Genet* 2006; 43:84-90. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2005.032854>
5. Song R, Yosypiv IV. Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:353-64. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-010-1629-4>
6. Neild GH. Primary renal disease in young adults with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:1025-32. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp653>
7. Toka HR, Toka O, Hariri A, Nguyen HT. Congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Semin Nephrol* 2010;30: 374-86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2010.06.004>
8. Seikaly MG, Ho PL, Emmett L, Fine RN, Tejani A. Chronic renal insufficiency in children: the 2001 Annual Report of the NAPRTCS. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:796-804. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-003-1158-5>
9. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (2008) NAPRTCS Annual report. Available at <https://web.emmes.com/study/ped/annrept/Annual%20Report%20-2008.pdf>
10. Piscione TD, Rosenblum N. The malformed kidney: disruption of glomerular and tubular development. *Clin Genet* 1999; 56:343-58. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-0004.1999.560502.x>
11. Reidy KJ, Rosenblum ND. Cell and molecular biology of kidney development. *Semin Nephrol* 2009; 29:321-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2009.03.009>

12. Rosenblum ND, Salomon R. Disorders of Kidney Formation in Geary DF, Schaefer F eds. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. 1st ed. Philadelphia, PA, USA: Mosby Elsevier. 2008: 131-41.
13. A. M. R. Agur, Arthur F. Dalley. *Grants Atlas of Anatomy* 1995; 12: 320
14. Vishram Singh. *General anatomy* 2008; 15: 221-231
15. Dawn M. Hudson. *The Urinary System, Human anatomy and physiology* 2012; 4: 106-108
16. Frank H. Netter. *Regional anatomy of urinary system* 5; 4: 118-19
17. Robert M. Kleigman, Karen J. Marcando, Hal B. Jenson, Richard E. Berman. *Nelson Textbook of Pediatrics* 18th edition 2011; 508: 2164-2165
18. Clinton L Benjamin, Gregory R Garman, James H Funston. *Human biology* 2010; 9: 1118
19. David H Cormack. *Essential Histology* 2001; 13: 355-356-357
20. Ronald W. Dudek. *High-Yield Systems, Kidney* 2007; 845: 4
21. Sarhan OM, El-Ghoneimi AA, Helmy TE, Dawaba MS, Ghali AM, Ibrahiem el-HI. Posterior Urethral Valves: a multivariate analysis of factors affecting the final renal outcome. *J Urol*. 2011 Jun; 185(6 Suppl): 2491-5
22. Yosypiv IV. *Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: a genetic disorder*. 2012.
23. Chapman AB, Johnson A, Gabow PA, Schrier RW. The renin-angiotensin-aldosterone system. Shukya 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.
24. Takeichi M. Morphogenetic roles of classical cadherins. *Curr Opin Cell Biol* 1994; 7: 619-627.
25. 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.
26. 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
27. 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.
28. Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, et al. WT-1 is required for early kidney development. *Cell* 1994; 74: 679-691.

29. 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.
30. 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.
31. Oshima K, Miyazaki Y, Brock JW, et al. Angiotensin type-2 receptor (AT2) expression and ureteral budding. *J Urol* 2001; 166: 1848–1852.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Cullen-McEwen LA, Caruana G, Bertram JF. The where, what and why of the developing renal stroma. *Nephron Exp Nephrol* 2005; 99: 1–8.
36. 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.
37. Pichel JG, Shen L, Sheng HZ, et al. Defects in enteric innervation and kidney development in mice lacking GDNF. *Nature* 1996; 382: 73-76.
38. Prato AP, Musso M, Ceccherini I, et al. Hirschprung disease and CAKUT, a novel syndromic association. *Medicine* 2009; 88(2): 83-90.
39. Yosypiv IV. Renin angiotensin system in ureteric bud branching morphogenesis: insights into the mechanisms. *Pediatric nephrology* 2011; 26: 1499-1512.
40. Dressler GR. The cellular basis of kidney development. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2006; 22: 509– 529.
41. 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.
42. 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.

43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Hahn H. Genetics of kidney development: pathogenesis of renal anomalies. *Korean J Pediatr* 2010; 53: 729-734.
52. 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.
53. Balat A, Hill LL. Genitourinary abnormalities in children with urinary tract infections. *Tr J Medical Sciences* 1999; 29:59-63.
54. 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.
55. Yürük Z. Konjenital Böbrek Anomalileri *Çocuk Dergisi* 2013 13(4):141-146.
56. Moerman P, Fryns JP, Sastrovijoto SH, et al. Hereditary renal aplasia: new observations and hypotheses. *Pediatr Pathol* 1994; 14: 405-410.

57. Risdon RA. The urinary system. In *Fetal and Neonatal Pathology*. Keeling J. (eds). London: Springer Verlag 2001: 525-551.
58. Bostwick DG, Cheng L. *Urologic surgical pathology* 2008; 323: 1970-1975.
59. Lacson A, Bernstein J, Risdon RA, et al. Renal system. In *Potters Pathology of the Fetus, Infant and Child* (2nd ed), vol. 2. Gilbert Barnes E. (eds). Mosby Elsevier Inc 2007: 1281-1344.
60. 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.
61. Rodriguez MM. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Fetal and pediatric pathology* 2014; 33: 293-320.
62. 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 Barnes E. (eds). Mosby Elsevier Inc 2007: 1281-1344.
63. Mackenzie HS, Lawler EV, Brenner BM. Congenital oligonephropathy: The fetal flaw in essential hypertension. *Kidney nt Suppl* 1996; 55: 30-34.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Kawanishi K, Takei T, Kojima C, et al. Three cases of late onset oligomeganephronia. *NDT Plus* 2010; 4(1): 14-16.
68. Dunnick NR, Sandler CM, Newhouse JH. *Uroradiology*. Lippincott Williams & Wilkins 2012.
69. 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.
70. 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.

71. Kumar P. Renal Malformations: Renal Agenesis, Horseshoe Kidney, Renal Cystic Diseases and Posterior Ürethral Valve. In *Congenital Malformations: Evidence-Based Evaluation and Management* (1st edn). Kumar P, Burton BK (eds). McGraw-Hills Companies, Inc. 2008: 251-282.
72. Rai AS, Taylor TKF, Smith GHH, et al. Congenital abnormalities of the urogenital tract in association with congenital vertebral malformations. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84: 891-895.
73. Chevalier RL, Peters CA. *Obstructive uropathy. Pediatric nephrology.* Springer Berlin Heidelberg 2009: 1337-1377.
74. 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.
75. 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.
76. Wong CS, Mak RH. *Chronic kidney disease. (2th edn)* Kher KK, Schnaper HW, Makker SP(eds) *Clinical Pediatric Nephrology.* Newyork Taylor&Francis 2006; 342.
77. National Kidney Foundation. (2002b). National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: Retrieved 2005.
78. Abitbol CL, Zilleruelo G, Montane B, et al. Growth of uremic infants on forced feeding regimens. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 173–177.
79. 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.
80. Kerecuk L, Schreuder MF, Woolf AS. Renal tract malformations: perspectives for nephrologists. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 312–325.
81. 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.
82. 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.

83. Neild GH, Thomson G, Nitsch D, et al. Renal outcome in adults with renal insufficiency and irregular asymmetric kidneys. *BMC Nephro* 2004; 5: 12.
84. 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.
85. Miller D, MacDonald D. Management of pediatric patients with chronic kidney disease. *Nephrology nursing journal* 2006; 33: 415-429.
86. 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.
87. Chevalier R. Obstructive uropathy. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP. *Clinical Pediatric Nephrology* 2nd ed. 2006: 507-16
88. Gomes RS, Quirino IG, Pereira RM, Vitor BM, Leite AF, Oliveira EA, Simões e Silva AC.: Primary versus secondary hypertension in children followed up at an outpatient tertiary unit. *Pediatr Nephrol* 26: 441–447, 2011
89. Soares CM, Oliveira EA, Diniz JS, Lima EM, Vasconcelos MM, Oliveira GR.: Predictive factors of progression of chronic renal insufficiency: A multivariate analysis. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 371–377
90. Way AF, Bolonger AM, Gambertogli JG. Pharmacokinetics and drug dosing in children with decreased renal function. In: Holliday MA, Barratt TM, Avner ED, eds. *Pediatric Nephrology*. 3rd ed. Baltimore, Md: Williams & Williams 1994:1306
91. 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)
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. HollowellJG, GreenfieldSP. Screeningsiblingsforvesicoureteralreflux.*JUrol*2002; 168: 2138–2141.