

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PERİNATAL OTOPSİLERDE ÜRİNER SİSTEM ANOMALİLERİ
VE EŞLİK EDEN BÖBREK DIŞI ANOMALİLER

Dr.Ömer ERTEKİN

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI:

Doç.Dr.Zuhal Akçören

ANKARA

2013

ÖZET

ERTEKİN Ö. Perinatal otopsilerde üriner sistem anomalileri ve eşlik eden böbrek dışı anomaliler. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2013. Çocuklarda gelişimsel ve genetik renal anomaliler perinatal/neonatal dönemde bilinen bir mortalite nedenidir. Bu anomalilere hastanın prognozunu etkileyen bir çok böbrek dışı konjenital anomali de eşlik etmektedir.

Bu amaçla, Ocak 2000 ile Aralık 2012 arasındaki dönemde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik ve Perinatal Patoloji Ünitesi'nde yapılan otopsi kayıtları gözden geçirildi. Konjenital üriner sistem anomalilerinin sıklığı, prenatal dönemde yapılan ultrasonografi bulgularıyla otopsi bulgularının arasındaki korelasyon, üriner sistem anomalisi olan vakaların kromozomal test sonuçları, gelişimsel ve genetik üriner sistem anomalilerinin tipleri ve eşlik eden konjenital malformasyonlar değerlendirildi. Toplam 1412 perinatal dönem otopsisinden 113 tane (%8,0) gelişimsel (89 vaka) ve genetik (24 vaka) üriner sistem anomalisi olan vaka bulundu. Hem gelişimsel hem de genetik anomaliler arasında erkek hakimiyeti vardı. Yaş aralığı 13 gebelik haftası ile 1 ay arasındaydı. Renal agenezi en çok görülen gelişimsel renal patolojeydi. Bunu renal displazi, konjenital hidronefroz, renal hipoplazi, ektopik böbrek ve atnalı böbrek anomalileri izlemekteydi. Genetik üriner sistem patolojileri grubunda en sık otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı saptandı. Diğerleri Meckel-Gruber sendromu, Joubert sendromu, Fryns sendromu, Zellweger sendromu ve trizomi 13 ve 18'di. Karaciğerde görülen duktal plate malformasyonu otozomal resesif polikistik böbrek hastalığında, ayrıca Meckel-Gruber sendromu, Joubert sendromu, renal-hepatik-pankreatik displazi sendromu ve glutarik asidüri tip II gibi diğer sendromik vakalarda da saptandı. Vakaların %51,3'ünde prenatal ultrasonografi sonuçlarının otopsi bulgularıyla uyumlu olduğu gözlemlendi. Kromozomal anormallik (trizomi 13, trizomi 18, dengesiz translokasyon, Turner sendromu) 9 vakada (%8) tespit edildi. Bunlar renal agenezi, renal displazi ve atnalı böbrek ile ilişkiliydi.

Bu çalışmada genel olarak tüm vakaların %95,5'inde eşlik eden konjenital malformasyonlar saptanmıştır. Bu nedenle renal anomalisi olan vakalara ayrıntılı inceleme yapılmalıdır. Prenatal dönemde üriner sistem anomalisi saptanan ve gebelik terminasyonu yapılan vakalarda, diğer anomalilerin de tespit edilebilmesi için otopsinin önemi unutulmamalıdır.

Anahtar kelimeler: Perinatal otopsi, üriner sistem anomalisi, böbrek dışı anomaliler.

ABSTRACT

ERTEKİN Ö. Urinary system anomalies in perinatal autopsies and associated extrarenal anomalies. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Ankara, 2013. Pediatric developmental and genetic renal anomalies are a known cause of mortality in the perinatal/neonatal period. These anomalies are associated with a wide range of extrarenal congenital malformations that influence the outcome of patients.

For this purpose, we reviewed the perinatal autopsies performed at Hacettepe University Faculty of Medicine Pediatric and Perinatal Pathology Unit, from January 2000 to December 2012. We analyzed the incidence of congenital urinary system anomalies, correlation between prenatal ultrasound findings and postmortem autopsy findings, chromosomal test results, the spectrum of developmental and genetic renal lesions and associated congenital malformations. A total of 1412 perinatal autopsies were evaluated and 113 cases (8,0%) with urinary system anomalies were found. These 113 cases were grouped as developmental (89 cases) and genetic renal anomalies (24 cases). There was a male predominance and the age range was from 13 weeks of gestation to 1 month of life. Renal agenesis was the commonest developmental renal anomaly. It was followed by renal dysplasia, congenital hydronephrosis, renal hypoplasia, renal ectopia and horseshoe kidney anomaly. Autosomal recessive polycystic kidney disease was the commonest genetic lesion. Others were Meckel-Gruber syndrome, Joubert syndrome, Fryns syndrome, Zellweger syndrome and trisomy 13 and 18. Ductal plate malformation seen in liver was found in autosomal recessive polycystic kidney disease, as well as in other syndromic cases such as Meckel-Gruber syndrome, Joubert syndrome, renal-hepatic-pancreatic dysplasia and glutaric aciduria type II. We found a good correlation between the prenatal ultrasound and autopsy results in 51,3% of the cases. Chromosomal abnormality (trisomy 13, trisomy 18, unbalanced translocation, Turner syndrome) was detected in 9 of the cases (8%). They were associated with renal agenesis, renal dysplasia and horseshoe kidney.

Associated congenital malformations were seen in 95,5% of the cases. So a thorough search for them is mandatory. The role of fetal autopsy remains very important in order to clearly identify some other associated anomalies in terminated fetuses due to urinary system malformations.

Key words: Perinatal autopsy, urinary system anomaly, extrarenal malformation.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	1
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	2
İÇİNDEKİLER	3
KISALTMALAR	5
ŞEKİLLER ve TABLOLAR	6
1. GİRİŞ ve AMAÇ	7
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1. Üriner Sistem Anatomisi	8
2.2. Üriner Sistem Embriyolojisi	9
2.2.1. Boşaltım Biriminin Oluşumu	9
A) Pronefroz	10
B) Mezonefroz	10
C) Metanefroz veya Kalıcı Böbrek	10
2.2.2. Böbreğin Pozisyonu	12
2.2.3. Kalıcı Böbreğin Fonksiyon Kazanması	12
2.2.4. Mesane ve Üretra	13
2.3. Nefroenez Genetiği	14
2.4. Üriner Sistem Malformasyonları	15
2.4.1. Böbrek Kökenli Anomaliler	16
A) Renal Agenezi	16
B) Renal Hipoplazi	18
C) Renal Displazi	18
D) Herediter Sendromlar	19
E) Polikistik Böbrek Hastalıkları	21

F) Renal Ektopi ve Malrotasyon	22
G) Atnalı Böbrek	23
H) Konjenital Hidronefroz	23
2.4.2. Üreter Kökenli Anomaliler	23
A) Üreteropelvik Bileşke Darlığı	24
B) Üreter Duplikasyonu	24
2.4.3. Mesane Kökenli Anomaliler	24
2.4.4. Üretra Kökenli Anomaliler (Posterior Üretral Valv)	25
2.5. Eşlik Eden Böbrek Dışı Anomaliler	26
3. MATERYAL ve METOT	27
4. BULGULAR	28
4.1. Renal Anomalilere Eşlik Eden Konjenital Malformasyonlar	31
4.2. Alt Üriner Sistem ve Genital Sistem Malformasyonları	31
4.3. Kas-İskelet Sistemi Malformasyonları	34
4.4. Solunum Sistemi Malformasyonları	37
4.5. Santral Sinir Sistemi Malformasyonları	37
4.6. Gastrointestinal Sistem Malformasyonları	40
4.7. Kardiyovasküler Sistem Malformasyonları	40
5. VAKALARIN MAKROSKOPİK ve MİKROSKOPİK RESİMLERİ	44
6. TARTIŞMA	54
7. SONUÇLAR	64
8. KAYNAKLAR	69

KISALTMALAR

ADP	: Adenosine Diphosphate
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GÜS	: Genitoüriner Sistem
IGF-2	: Insulin-like Growth Factor 2
IGF-11	: Insulin-like Growth Factor-11
KİS	: Kas-İskelet Sistemi
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
ODPBH	: Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı
ORPBH	: Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı
PDGF-A	: Platelet Derived Growth Factor-A
PKD-1	: Polycystic Kidney Disease-1
PKD-2	: Polycystic Kidney Disease-2
PKHD-1	: Polycystic Kidney and Hepatic Disease-1
PUV	: Posterior Üretral Valv
SS	: Solunum Sistemi
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TGF-B	: Transforming Growth Factor-B
ÜPD	: Üreteropelvik Darlık
VSD	: Ventriküler Septal Defekt
WT-1	: Wilms Tümör-1

ŞEKİLLER ve TABLOLAR

Şekil	Sayfa
1. Kranialden kaudale doğru gelişen pronefroz, mezonefroz ve metanefroz	9
2. Metanefrozun gelişimi	11
Tablo	
1. Gelişimsel ve Genetik Üriner Sistem Anomalilerinin Dağılımı	29
2. Üriner Sistem Malformasyonlarına Eşlik Eden Diğer Sistemler	32
3. Renal Agenezide ve Hidronefrozda Karşı Böbrekte Malformasyon	32
4. Eşlik Eden Alt Üriner Sistem ve Genital Sistem Malformasyonları	33
5. Eşlik Eden Kas-İskelet Sistemi Malformasyonları	35
6. Eşlik Eden Kraniofasial Anomaliler	36
7. Eşlik Eden Solunum Sistemi Malformasyonları	38
8. Eşlik Eden Santral Sinir Sistemi Malformasyonları	39
9. Eşlik Eden Gastrointestinal Sistem Malformasyonları	41
10. Eşlik Eden Kardiyovasküler Sistem Malformasyonları	42
11. Tek Umbilikal Arter Görülen Üriner Sistem Anomalilerinin Dağılımı	43

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üriner sistem, embriyonun morfogenezi sırasında, gelişimi en karmaşık organ sistemlerinden biridir. Bu süreçte birbirini takip eden ve kendisinden sonra gelişen yapıya taslak görevi gören farklı böbrek sistemleri oluşup kaybolur. Böbreklerin en küçük fonksiyonel birimi olan nefronlar ile toplayıcı kanallar ve alt üriner sistem, metanefrik blastem ve üreter tomurcuğu adı verilen farklı yapıların karşılıklı etkileşimi sonucu eş zamanlı oluşurlar. Bu sırada meydana gelen aksamalar renal agenezi, renal disgenezi, renal ektopi ve füzyon anomalileri, hidronefroz, çift üreter, mesane hipoplazisi, posterior üretral valv gibi üriner sistemin doğumsal anomalilerine neden olur. Bu nedenle doğumsal anomaliler içinde üriner sistem anomalileri sıktır.

Üriner sistem anomalilerinin sıklığı doğumlarda %3-4 olarak bildirilirken, bu oran otopsi serilerinde %10'a kadar çıkmaktadır. Bu anomalilerinin çoğunda neden bilinmez. Bazıları tamamen asemptomatik olup rastlantısal bir şekilde tanı alır, bazıları da intrauterin dönemde fetal ölümlere veya postnatal dönemde böbrek fonksiyon bozukluğuna ve bebek ölümlerine neden olur. Üriner sistemin doğumsal anomalileri izole olarak görülebildiği gibi çeşitli organ sistemlerinin anomalileri ile de birliktelik gösterebilir. En sık genital sistem, solunum sistemi, kas-iskelet sistemi, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemi anomalileri eşlik eder.

Renal sistem anomalilerinin doğum öncesi ultrasonografi gibi invaziv olmayan tanısal yöntemlerle saptanması ve tipinin belirlenmesi gebeliğin izlemi ve terminasyon kararının verilmesinde yol gösterici olmaktadır. Geline son noktada fetus ve bebek otopsileri hem tanının doğrulanmasında hem de eşlik eden diğer patolojilerin tespitinde önemli bir yer tutar. Aynı zamanda aileye genetik danışma ve bebeğin kaybıyla ilgili bilgi verilmesini sağlar. Literatürde fetus ve bebek otopsilerinde üriner sistem anomalilerinin sıklığını, tipini ve diğer sistem anomalileriyle ilişkisini değerlendiren az sayıda yayın bulunmaktadır.

Bu çalışmada 2000-2012 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatrik ve Perinatal Patoloji Ünitesi'nde yapılan perinatal dönem otopsilerinin üriner sistem anomalilerinin görülme sıklığı, tipleri, prenatal ultrasonografi ile postmortem bulguların karşılaştırılması, sendromik vakalar, kromozom test sonuçları ve eşlik eden diğer organ sistemlerindeki malformasyonlar açısından geriye dönük olarak incelenmesi ve dokümantasyonu planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜRİNER SİSTEM ANATOMİSİ

Böbrekler organizmada yaşamsal önemi olan birçok görevi yüklenen, bu nedenle çok gelişmiş yapıya sahip organlardır. Temel görevleri kanı süzerek metabolik artıklarından arındırmak olmakla birlikte, plazma hacmini ve elektrolit dengesini ayarlamak, çeşitli hormonlar ile kan basıncını kontrol altında tutmak da önemli işlevleri arasındadır [1].

Önemlerine uygun olarak embriyolojik hayatta üç taslaktan sonra kalıcı şeklini alan böbrekler normal gelişimini tamamladığında diyaframın altında vertebral kolonun iki yanında retroperitoneal olarak yer alırlar. Üst kutupları adrenal bezlerle komşudur. Sağ böbrek karaciğerle olan komşuluğu nedeniyle sol böbreğe göre biraz daha aşağıdadır. Sağ böbrek arka tarafta on ikinci kosta, sol böbrek ise on birinci ve on ikinci kosta ile komşudur. Böbreklerin her biri fasulye biçiminde olup birbirlerine bakan iç kısımlarına hilus denir, burada böbreğin pelvisi ve damarları bulunur. Pelvis böbrek içinde iki veya üç major kalikse bunlar da toplam on iki minör kalikse ayrılır. Renal arterler abdominal aortadan çıkarken renal venler vena kava inferiora dökülürler.

Kesit yüzünde fibröz kapsülün hemen altında korteks görülür. Burada glomerüller, kıvrıntılı tübüller ve bunların arasına giren ince medulla şeritleri bulunur. Bu tabakanın altında ise piramitler şeklinde medulla yer alır, piramitlerin kalikslere uzanan tepe kısımlarına papilla denir. Piramitlerin arasından korteks kolonlar halinde aşağı doğru uzanır [1]. Renal papillaların her biri bir minör kalikse, üç veya dört minör kaliks de bir major kalikse açılır. Major kaliksler birleşerek renal pelvisi oluştururlar ve renal pelvis distale doğru incelenerek ureteropelvik bileşkeden sonra ureter olarak devam eder. Her iki ureter vertebral kolonun iki yanından aşağı doğru inerek superior pelvik girimden geçtikten sonra pelviste yer alan mesaneye posterolateralden trigon bölgesinden girerler ve kas tabakası içinde intramural olarak oblik seyir gösterdikten sonra mesane lümenine açılırlar. Bu seyir işleme sırasında idrarın ureterlere geri kaçışını önleyen valv mekanizmasını oluşturur. Mesane alt tarafta internal uretral orifisten sonra uretra ile devam eder. Üretra da eksternal uretral orifisle dış ortama açılır. Üretra kadınlarda kısadır. Erkeklerde uzundur ve prostatik uretra, membranöz uretra, penil uretra olmak üzere üç anatomik kısımda incelenir.

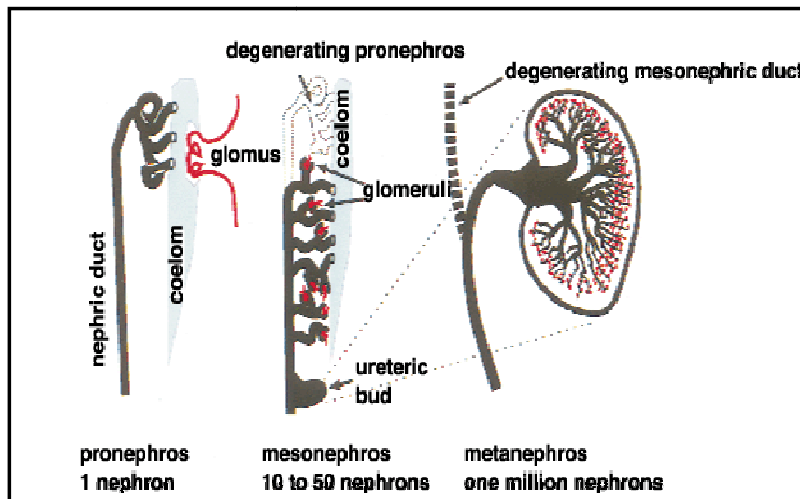
2.2. ÜRİNER SİSTEM EMBRİYOLOJİSİ

Ürogenital sistem, birbirinden tamamen farklı işlevleri olan üriner sistem ve genital sistemden oluşur [1]. Ancak bu iki sistem embriyolojik ve anatomik olarak iç içedir. Her ikisi de karın boşluğunun arka duvarında yer alan ortak bir mezodermal kabarıklıktan (*intermediate* mezoderm) gelişir ve her iki sistemin boşaltım kanalları başlangıçta ortak bir boşluğa, kloakaya açılır [2].

Gelişimin daha ileri evrelerinde, bu iki sistemin birbirleriyle olan yakın ilişkisi erkeklerde daha belirgindir. Başlangıçta bir üriner kanal gibi fonksiyon gören primitif boşaltım kanalı, daha sonra erkekte ana genital kanal haline dönüşür. Erişkinde üriner ve genital organlar idrar ve semeni ortak bir kanal olan penil üretra yoluyla dışarı atarlar [3].

2.2.1. Boşaltım Biriminin Oluşumu

Intermediate mezoderm dördüncü haftanın başında embriyo lateral yönde katlanırken torasik, lumbar ve sakral bölgelerde çöлом boşluğuyla olan ilişkisini ve segmentasyonunu kaybederek nefrojenik doku kordonlarını meydana getirir [1]. Bunlar da çöлом boşluğunun arka duvarında her iki tarafta uzunlamasına yer alan ürogenital kabarıklıkları meydana getirir. Bu ürogenital kabarıklıklardan insanlarda intrauterin yaşam boyunca, kraniyalden kaudale doğru, birbirinden farklı üç böbrek sistemi peşpeşe ve kısmen de üst üste binecek şekilde oluşur: pronefroz, mezonefroz ve metanefroz [1,2] (Şekil 1). Bu sistemlerden birincisi rudimenter ve işlevsizdir; ikinci sistem intrauterin yaşamın erken döneminde kısa süre fonksiyon gösterebilir; üçüncü sistemden ise kalıcı böbrekler meydana gelir [2].



Şekil 1: Kraniyalden kaudale doğru gelişen pronefroz, mezonefroz ve metanefroz

A) Pronefroz

İnsan embriyosunda, pronefroz dördüncü haftanın başında servikal bölgedeki 7-10 adet solid hücre topluluğu tarafından temsil edilir. Bunlara nefrotom adı verilir. Nefrotomların lateralindeki pronefrik kanal ise kaudale doğru uzanarak kloakaya açılır. Daha kaudaldekiler oluşmadan önce, ilk oluşan nefrotomlar regrese olduğundan, dördüncü haftanın sonunda pronefrik sisteme ait tüm yapıların izleri kaybolmuş olur [2,3].

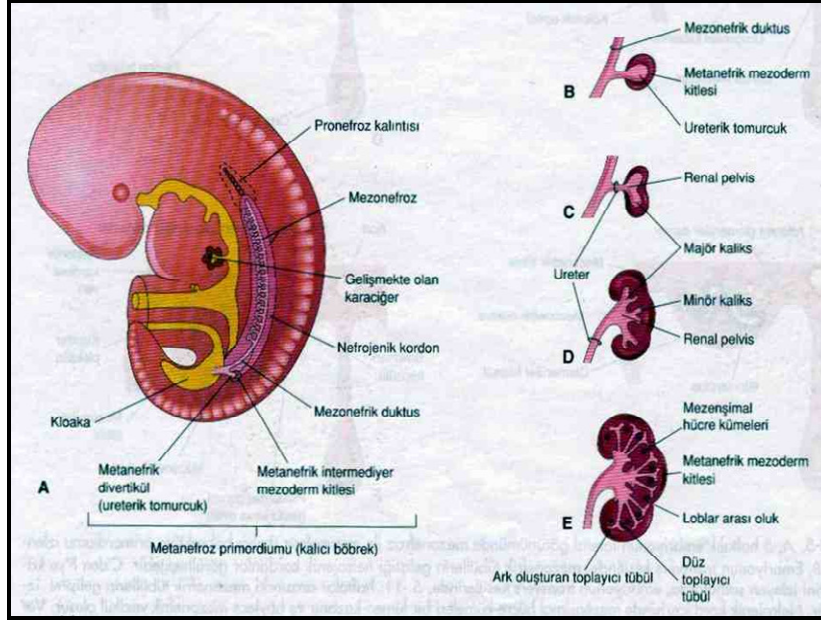
B) Mezonefroz

Mezonefroz ve mezonefrik kanallar, üst torasik ve üst lumbal segmentlerin *intermediate* mezoderminden gelişirler. Gelişimin dördüncü haftasının sonlarında, yani pronefrik sistemin regresyonu sırasında, mezonefroza ait ilk boşaltım tübüleri belirmeye başlar. Bu tübüller hızla uzar, S şeklinde bir halka halini alırlar ve medial uzantılarının ucunda bir glomerül meydana gelir. Burada tübüller Bowman kapsülünü oluşturur, kapsül ve glomerül birlikte renal korpuskülü meydana getirir. Tübüller lateralden, mezonefrik veya Wolffian kanalı olarak bilinen longitudinal toplayıcı kanala girer [2,3].

İkinci ayın ortasında mezonefroz orta hattın her iki yanında büyük ve oval şekilli bir organ haline gelir. Bu sırada, gelişmekte olan gonad da mezonefrozun medialinde yer aldığından, bu iki organ tarafından oluşturulan doku kabarıklığına ürogenital kabarıklık adı verilir [3]. Kaudaldeki tübüller farklılaşmaya devam ettiği için, kranial tübüller ve glomerüller dejeneratif değişiklikler gösterir ve onuncu haftanın sonunda büyük bir çoğunluğu tümüyle yok olur. Kaudal tübüllerin bir kısmı ve mezonefrik kanal erkeklerde genital sistemin oluşumunda yer almak üzere var olmaya devam ederse de, kızlarda tümüyle kaybolur. Erkeklerde Wolfian kanalı adını alan mezonefrik kanaldan epididim, vas deferens, seminal veziküller; mezonefrik tübüllerden ise efferent duktuslar gelişir. Kadınlarda iç genital organlar (fallop tüpleri, uterus, serviks ve vajenin 1/3 üst kısmı) Müllerian kanal olarak bilinen mezonefrik kanala paralel olarak uzanan paramezonefrik kanaldan oluşur [1-3].

C) Metanefroz veya Kalıcı Böbrek

Üçüncü üriner organ olan metanefroz veya kalıcı böbrek, beşinci haftada belirir (Şekil 2). Mezonefrik sistemde olduğu gibi, bu sistemin boşaltım birimi (nefronlar) de metanefrik mezodermden gelişir. Ancak, toplayıcı kanal sisteminin gelişimi diğer böbrek sistemlerinden farklıdır [2].



Şekil 2: Metanefrozun gelişimi.

Toplayıcı Sistem

Kalıcı böbreğin toplayıcı kanalları, mezonefrik kanalın kloakaya girişine yakın noktasında yer alan, bir çıkıntı halindeki üreter tomurcuğundan gelişir. Bu tomurcuk, metanefrik doku içine penetre olur. Penetrasyonun ardından üreter tomurcuğu genişleyerek primitif renal pelvisi oluşturur ve gelecekteki ana kaliksleri oluşturmak üzere kraniyal ve kaudal parçalara ayrılır [1,3,4].

Kalikslerin her biri, metanefrik dokuya penetre olurken iki yeni tomurcuk oluşturur. Bu tomurcuklar on iki ve daha fazla sayıda tübül oluşturana kadar bölünmeye devam ederler. Bu sırada, periferde de beşinci ayın sonuna kadar bir miktar tübül daha oluşur. İkinci jenerasyondaki tübüller genişleyerek, üç ve dördüncü jenerasyona ait tübülleri absorbe ederek renal pelvisin minör kalikslerini oluştururlar. Gelişimin daha sonraki evrelerinde beşinci ve takip eden jenerasyonun toplayıcı tübülleri hatırı sayılır şekilde boyca uzarlar ve minör kalikslerin içine doğru toplanarak renal piramidleri meydana getirirler. Özetlersek, üreter tomurcuğundan üreter, renal pelvis, majör ve minör kaliksler ve sayısı yaklaşık 1-3 milyon arasında değişen toplayıcı tübüller gelişir [3,4].

Boşaltım Sistemi

Yeni oluşan her toplayıcı tübül, proksimal uçtan bir metanefrik doku şapkası ile örtülüdür. Bu metanefrik doku içindeki hücreler, tübüllerin indükleyici etkisiyle renal vezikül olarak bilinen küçük kesecikleri oluştururlar; daha sonra bunlardan küçük tübüller meydana gelir. Bu tübüller glomerül adı verilen kapiller yumaklarla birlikte nefronları veya boşaltım birimlerini oluşturur [4]. Her nefronun proksimal ucu glomerül tarafından derin şekilde yaylandırılmış Bowman kapsülünü oluşturur. Tübülün distal ucu ise, Bowman kapsülünden toplayıcı kanallara geçişi sağlayacak şekilde, toplayıcı kanallardan biriyle ilişki kurar. Boşaltıcı tübüllerin uzamaya devam etmesi sonucu proksimal kıvrıntılı tübüller, Henle halkası ve distal kıvrıntılı tübüller meydana gelir. Özetlersek, böbrek iki farklı kaynaktan, boşaltım birimlerinin olduğu metanefrik mezoderm ve toplayıcı sistemin kaynaklandığı üreter tomurcuğundan oluşur [2,3]. Doğumda böbrekler lobüle görünümündedir. Süt çocukluğu döneminde nefronların büyümeye devam etmesi ile bu görünüm kaybolur. Ancak nefronların sayısında artış olmaz [5].

2.2.2. Böbreğin Pozisyonu

Başlangıçta pelvis içinde yer alan böbrek, dokuz veya onuncu hafta civarında karın içinde daha yukarı bir lokalizasyona çıkar. Böbreğin bu yükselişi, vücudun dikleşmesi yanında, lumbar ve sakral bölgelerdeki büyümenin de bir sonucudur [5]. Metanefroz pelviste, arteriyel kan dolaşımını aortanın pelvik bir dalından alır. Böbreğin arteriyel dolaşımı, karın boşluğundaki yükselişi sırasında da, her seferinde aortanın daha yukarı kesimlerinden ayrılan arterler yoluyla sağlanmaya devam eder. Bu süreç boyunca, bir altta kalan önceki arterler genellikle dejenere olurlar [2,3].

2.2.3. Kalıcı Böbreğin Fonksiyon Kazanması

Metanefroz veya kalıcı böbrek, birinci trimesterin sonunda fonksiyonel hale gelir. İdrar amnion boşluğuna geçer ve amnion sıvısıyla karışır. Bu karışım, fetus tarafından yutulur ve bebeğin sindirim sistemine girer. Buradan emilerek kan dolaşımına geçer ve tekrar böbrekler tarafından amnion sıvısına atılır. Fetal dolaşım süresince, yıkım ürünlerinin atılımı plasenta tarafından üstlenilmiş olduğundan, böbrekler sorumlu değildir [5].

2.2.4. Mesane ve Üretra

Gelişimin beşinci ve altıncı haftaları arasında ürorektal septum kloakayı anorektal kanal ve primitif ürogenital sinüse böler. Kloakal membranın kendisi de, önde ürogenital membran, arkada anal membran kalacak şekilde ikiye bölünür [1].

Primitif ürogenital sinüs üç kısımdan meydana gelmiştir:

1- Üst ve en büyük parça mesanenin oluştuğu vezikal parçasıdır. Başlangıçta, mesane allantoisle ilişkidir. Allantoisin oblitere olmasının ardından geride mesanenin tepesini göbeğe bağlayan urakus adı verilen fibröz bir kordon kalır. Erişkinlerde, bu ligament median umbilikal ligament olarak bilinir [1,5].

2- Bir sonraki parça, erkeklerde üretranın prostatik ve membranöz parçalarının, kadınlarda ise tüm üretra ve vajenin 2/3 alt kısmının geliştiği nispeten daha dar bir kanal olan pelvik parçadır [1,5].

3- Son parça da, ürogenital sinüsün fallik parçası olarak da bilinen kısmıdır. Bu parça, dıştan ürogenital membranla ayrılan, yassılaştırmış bir yapıdır [1,5].

Kloakanın bölünmesi sırasında, mezonefrik kanalların kaudal kısımları mesane duvarı içine doğru emilir. Sonuçta, başlangıçta mezonefrik kanalların birer çıkıntısı halindeki üreterler, mesaneye ayrı ayrı girer. Böbreklerin yukarı doğru yükselişinin bir sonucu olarak, üreter orifisleri de yukarı doğru kayar. Mezonefrik kanal orifisleri de, erkeklerde gelişmeye devam ederek Wolfian kanal adını alır, prostatik üretraya açılmak üzere birbirine yaklaşırlar ve erkeklerde ejakülatuar kanalları meydana getirirler. Hem mezonefrik kanallar ve hem de üreterler mezodermal kaynaklı olduğundan, bu kanalların birleşmesi ile oluşan mesane mukozası da mezodermal kaynaklıdır [4]. Zamanla trigondaki mezodermal epitel endodermal epitelle yer değiştirir ve sonuçta tüm mesanenin içi endodermal kaynaklı epitelle döşeli hale gelmiş olur. Her iki cinste de, üretranın çevre bağ ve düz kas dokusu splanknik mezoderm; üretra epiteli ise endodermal kaynaklıdır. Üçüncü ayın sonunda, prostatik üretra epiteli prolifer olmaya başlayarak, çevresindeki mezankimal doku içine doğru giren bazı çıkıntılar oluşturur. Erkeklerde bu tomurcuklar prostat bezini yaparlar. Kızlarda ise üretranın kranial kısımlarından üretral ve paraüretral bezler oluşur [5].

2.3. NEFROGENEZ GENETİĞİ

Gelişim sırasında çeşitli genler ve bunların ürünleri rol oynar; bunlar gelişmekte olan böbrekte insitu hibridizasyon ve immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilebilir [6]. Böbrek gelişimini etkileyen birçok gen diğer organ gelişimlerinde de yer aldığından, bunların işleyişindeki sorunlar böbrek gelişme bozuklukları yanında başka organlarda da konjenital anomalilerin görülmesine ve böbrek anomalilerinin multipl malformasyon sendromları içinde yer almasına neden olur [6].

Memelilerde metanefrozun gelişiminde birçok gen ve bunların ürünlerinin rol aldığı immünohistokimyasal ve insitu hibridizasyon yöntemleriyle gösterilmiştir. Proto-onkogenler, transkripsiyon faktörleri, büyüme faktörleri ve adezyon molekülleri bunlara örnek olarak gösterilebilir [2].

Proto-onkogenler normal hücre bölünmesi, büyümesi ve farklılaşmasında görev yapan çeşitli proteinleri kodlar. Böbrek gelişiminde myc ailesi genleri ve c-ret genleri önemli rol oynarlar. Myc genleri metanefrik blastem hücrelerinin gelişiminde ve farklılaşmasında rol alırken, c-ret genleri üreterik tomurcuk hücrelerinin gelişiminde rol alır [6]. Bu genlerin ekspresyonundaki bozuklukların renal ageneziden üreter duplikasyonuna kadar değişen yelpazede gelişim anomalilerine yol açtığı gösterilmiştir [2].

WT-1 proteini böbrek gelişiminde önemli görevleri olan bir transkripsiyon faktörüdür ve çoğu büyüme faktörü geninin inhibisyonunda rol alır. Mezankim ve epitelin farklılaşmasını sağlar. Deneysel olarak çalışmalar ile hayvanlarda WT-1 (Wilms tümör supresör geni), Wnt-4 geni gibi genlerin mutasyonunda renal agenezi veya bazen hipodisplazi olduğu gösterilmiştir [1,4,6].

Normal morfogenez ve organogenez sırasında doku şekillenmesi bir yandan hücre çoğalması ve diferansiyasyonuna diğer yandan programlı hücre ölümüne bağlı olduğundan büyüme faktörlerinin ekspresyonu da çok önemlidir. Nefronların gelişimi ve üreter tomurcuğunun dallanması, hatta dallanmanın durması için bunlara gereksinim vardır [5]. Örneğin apoptoz inhibitörü bcl-2'yi eksprese edemeyen fareler doğumdan hemen sonra kistik böbrek hastalığı veya böbrek hipoplazisi ile ölürlür [6]. *Platelet-derived* büyüme faktörü A (PDGF-A) ve insülin benzeri büyüme faktörü 11 (IGF-11) bu büyüme faktörleri arasındadır.

Adezyon molekülleri hücrelerin birbirleriyle ve bazal membranla ilişkisini sağlayan proteinlerdir. Hücrelere mekanik destek sağlamakla birlikte hücre zarından hücre içine sinyal

iletiminde önemli görevleri vardır ve patolojilerinde renal displazi, polikistik böbrek hastalığı, nefronofitizis gibi çeşitli patolojiler oluşur. Bunlar silyopati adı altında incelenmektedir [7,8].

2.4. ÜRİNER SİSTEM MALFORMASYONLARI

İnsanda böbrek anomalilerinin patogeneğinde üç temel faktör kabul edilmektedir: a) Genetik bozukluklar, b) Üriner kanalın mekanik tıkanıklıkları, c) Teratojenlerin etkisi [9].

Genetik Bozukluklar: Fare modellerinde etkileri kesin olarak kanıtlanan gen bozukluklarının insandaki böbrek gelişme bozukluklarında rolü gösterilememiştir. Yapılan çalışmalar otozomal resesif polikistik böbrek hastalığının temelindeki genetik bozukluğu aydınlatmış ise de bazı tek gen mutasyonlarında bile farklı fenotiplerin ortaya çıkabilmesi çevresel faktörlerdeki değişikliklerin sonucu etkileyebileceğini göstermektedir [9].

Intrauterin Üriner Kanal Tıkanıklıkları: Bu durum özellikle renal displazi patogeneğinde önemle vurgulanmaktadır. Çünkü insanda renal displazi vakaların çoğunda üriner kanalın tıkanıklıkları ile birlikte görülmekte ve displazinin ağırlığı tıkanıklığın derecesi ile artmaktadır. Multikistik ve aplastik displazilerde sıklıkla o taraf ureterin atrezisi veya üretral tıkanıklık bulunmaktadır; fakat tıkanıklıkla birlikte olmayan displaziler de vardır [9].

Teratojenlerin Etkisi: Bunların içinde en önemli olanları kontrolsüz diyabetli annelerin ve alkol kullanan annelerin çocuklarındaki renal anomali sıklığıdır [9].

Böbrekler boyut, sayı, yerleşim, şekil ve parankim diferansiasyonu bakımından anormal olabilirler. Birçok vakada bunların ikisi ya da daha fazlası birlikte bulunabilir.

Fetal böbrek gelişimi yenidoğan bebeğin ilerideki durumunu doğrudan etkilemektedir. Böbrekler gebeliğin son iki trimesterinde amniyotik sıvı hacminin düzenlenmesinde görev alan temel organlardan biri olduğu için böbreğin ciddi anormallikleri oligohidramniyoz ile sonuçlanır. Renal gelişim bozukluğu veya üriner sistem tıkanıklığından kaynaklanan oligohidramniyoz, akciğer gelişimini etkileyerek pulmoner hipoplaziye neden olabilir [10].

Ürogenital sistemin doğuştan anomalileri toplumun %3-4'ünü etkilemektedir [10]. Bu oran otopsi serilerinde %10'a kadar çıkmaktadır [9]. Hidronefroz ve posterior üretral valv gibi bazı üriner sistem malformasyonlarının tanısında ultrasonografi önemli bir yere sahiptir. Ancak son yıllarda ultrasonografinin yetersiz kaldığı durumlarda fetal manyetik rezonans görüntüleme teknikleri de kullanılmaktadır. Genitoüriner anomalilerin doğru ve zamanında

tanısı gebeliğin prognozu ve sonucu konusunda aileye bilgi vermek için çok önemlidir [10,11].

Fetal böbrekler transvajinal ultrasonografi ile 10-12. gebelik haftasında görüntülenebilir. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde transvers düzlemde bilateral hipokoik, yuvarlak yapılar olarak gözlenen böbrekler, sagittal düzlemde eliptik olarak görülürler. Üçüncü trimesterde meduller piramitler ve korteks ayrı yapılar olarak seçilebilir. Gebelik yaşı ile birlikte böbrek büyümesi devam eder. Fetal ureterler genişlemediği sürece ultrasonografi ile görüntülenemezler. Fetal mesane ise yuvarlak veya dikdörtgen anekoik sıvı dolu yapı olarak ilk trimesterden itibaren pelviste görülebilir. Fetal uretra ise ultrasonografi ile görüntülenemez [10].

Intrauterin hayatın erken dönemlerinde başlayan ve postnatal dönemi oldukça önemli bir biçimde etkileyen bu anomalileri oldukça değişik şekillerde sınıflamak mümkündür. Anatomik bölgeye göre böbrek kökenli, ureter kökenli, mesane kökenli, uretra kökenli diye sınıflayabiliriz [11,12].

2.4.1. Böbrek Kökenli Anomaliler

A) Renal Agenezi

Mezonefrik kanaldan ureter tomurcuğunun gelişmemesi ve buna bağlı olarak metanefrik blastemin diferansiye olamaması sonucu, tek ya da iki taraflı olarak böbreğin hiç gelişmemiş olmasıdır. Bilateral böbrek agenezisi 3000 doğumda bir rastlanan bir anomali iken unilateral agenezi 1000 doğumda bir görülmektedir [13,14]. Böbrek agenezisinde o taraf sürrenali büyük ve disk şeklinde görülür. Tek yada çift taraflı böbrek agenezisine 1/2 -1/3 oranında başta genital sistem, gastrointestinal sistem, kalp ve sinir sisteminde olmak üzere ciddi başka anomaliler eşlik eder. Renal agenezi orta kulak, genital anomali ve aksiyel iskeletin gelişimsel anomalileri ile de ilişkilidir [15].

a) Tek taraflı renal agenezi

Her iki cinstede eşit olarak görülür. Hastaların çoğunda aynı tarafta mezonefrik veya paramezonefrik kanal kökenli başka anomaliler de bulunur; erkeklerde testis yokluğu, epididim ve vas deferens kanalın yokluğu; kızlarda uterus, fallop tüpleri ve overlerin yokluğu gibi [15].

Tek başına olduğunda tek taraflı renal agenezi belirti vermez. Zaman içinde karşı böbrekte normalin iki katına çıkabilen kompensatuar büyüme olur. Bu hipertrofinin olmaması karşı böbrekte displazi veya hipoplaziye işaret edebilir. Bu durumda muhtemelen doğumdan başlayarak aşırı yüklenme nedeniyle bazı vakalarda proteinüri, fokal glomerüloskleroz ve böbrek yetmezliği gelişebilir. Tek taraflı renal agenezide %30-40 oranında karşı böbrekte üreteropelvik darlık, hidronefroz, vezikoureteral reflü ve bazen displazi eşlik edebilir [16].

Son yıllarda; unilateral renal displazi veya bir böbreğin displazik diğer böbreğin genetik olduğu vakalar aynı aile soyağacı içinde bildirilmekte ve bu nedenle herediter renal displazi sendromu olarak isimlendirilmektedir. Bu vakaların otozomal dominant kalıtım gösterdiğini bulunmuştur, ancak bazı durumlarda anne ve babanın normal olmasına rağmen görülmesi herediter renal adisplazide başka kalıtım modellerinin de olabileceğini göstermektedir. Moerman ve arkadaşları [17] herediter renal adisplazili bir hastada de-novo 6p/19q translokasyonu saptamışlar ve 6p bölgesindeki genlerde kayıp olduğunu bulmuşlardır. 6p bölgesinde bulunan genlerin de normal böbrek gelişiminde önemli bir yere sahip olduğu gösterilmiştir [3].

b) İki taraflı renal agenezi

Erkeklerde kızlardan iki kat daha sıktır ve hayatla bağdaşmaz [5]. Bebeklerin %40'ı ölü doğar, diğerleri de doğumdan hemen sonra genellikle pulmoner hipoplaziye bağlı solunum yetmezliği nedeniyle ölürlür [9]. Bunlarda da mezonefrik ve paramezonefrik kanal anomalileri sıktır [15]. İdrar kesesi hipoplazik, atretik veya yoktur. İmperfore anüs sık görülür ve bazı hastalarda kaudal regresyon sendromu veya sirenomeli gözlenir [10,12,15]. Bilateral renal agenezi ile birlikte tek umbilikal arter de görülebilir [16,18]. Hayatta kalan bebekler kaçınılmaz olarak periton diyaliz gereksinimi gösterir [19].

İki taraflı agenezide idrar yapımı olmadığı için oligohidramniyoz vardır. Gebeliğin 16. haftasından sonra amniyon sıvısının miktarı giderek azalır [3]. Bu durum yeterli sıvı olmaması nedeniyle uterus duvarının fetus üzerine yaptığı bası sonucu Potter sekansı olarak bilinen yüz ve ekstremiteler anomalilerinin (birbirinden uzak gözler, papağan gagası burun, belirgin iç epikantus, geriye çekilmiş küçük çene, düşük kulaklar, el ve alt ekstremiteler şekil bozuklukları) oluşumuna da yol açmaktadır [5,15]. Bu değişiklikler yine intrauterin idrar yapımının yetersiz olduğu bilateral renal displazi, hipoplazi ve otozomal resesif polikistik böbrek hastalığında da görülebilir. İki taraflı akciğer hipoplazisi iki taraflı böbrek agenezisine

her zaman eşlik eden bir anomalidir. Bunun da oligohidramniyoz sonucu olduğu düşünülmektedir [16].

B) Renal Hipoplazi

Hipoplazi doğumsal olarak böbreğin normalden küçük olmasıdır ve özellikle bebeklik ve çocukluk çağlarında küçük displastik böbrekle ve kazanılmış hastalıklara bağlı küçülme ile ayırıcı tanısını yapmak gerekir [3]. Gerçek hipoplazide (basit hipoplazi) böbrek loblarının sayısı azalmıştır ve böbrek ağırlığı hastanın yaşına göre olması gerekenin %50'sinden azdır [20]. Normal bir böbrek 10 ya da daha fazla lob içerirken hipoplazide beş veya daha az lob vardır ve displastik doku içermez [9]. Displazi genellikle alt üriner sistem anomalileri ile birlikte olurken, hipoplazi çoğunlukla izole böbrek anomalisi olarak görülür [5]. Displazinin dışlanabilmesi için mutlaka histopatolojik incelemeye gereksinim vardır. Hipoplazinin gerçek sıklığını saptamak güçtür, yine de düşünüldüğünden daha nadir ve iki taraflıdır. Diğer malformasyonlarla birlikte olmadığı sürece renal hipoplazi asemptomatiktir. Tek taraflı hipoplazi genellikle başka bir nedenle çekilen abdominal ultrasonografi sonucu fark edilir. Bilateral renal hipoplazi hastaları ise ilerleyici renal yetmezlik açısından risk altındadır [21].

Oligomeganefroni olarak bilinen lob sayısı çok az, bazen bir ya da iki piramitin olduğu, mikroskopta sayıca az fakat normalden çok büyük nefronların görüldüğü özel bir tipi de vardır. Daima iki taraflı görülür. Bu çocuklarda ilk iki yıl içinde kronik böbrek yetmezliği gelişir [21].

C) Renal Displazi

Metanefrik dokunun diferansiasyonundaki bozukluğa bağlı olarak böbrek parankiminin anormal gelişimidir. Renal ageneziden farklı olarak nefrogenezin ilerleyen aşamalarındaki duraksamalardan kaynaklanmaktadır [22]. Hem böbreğin lobar yapısında hem de nefron ve toplayıcı kanalların diferansiasyonunda bozukluk vardır ve sıklıkla alt üriner sistem anomalileri de eşlik etmektedir [23]. Makroskopik incelemede tek ya da iki taraflı olabilen displastik böbrek normalden büyük veya küçük, şekli düzgün veya bozulmuş, bazen multikistik görünümde olabilir. Kesit yüzünde piramitler belirsiz, kaliksler iyi gelişmemiştir. Displastik değişiklikler böbreğin tümü veya bir kısmında görülebilir. Mikroskopik incelemede konsantrik tabakalar halinde fibroblast ve düz kas proliferasyonu ile kuşatılmış primitif kanallar ve kıkırdak adacıkları vardır [24]. Nefron gelişiminin indüksiyonundaki yetersizlik

sonucu bu duktusların sayısı normalde olması gerekenden az, korteks incedir ve nefronlar çoğunlukla primitif görünümde olup kistik genişleme gösterirler.

Displazi otopsi serilerinde %2 oranında saptanır ve erkeklerde daha sıktır [5]. Çoğunlukla sporadiktir, %90 oranında alt üriner sistem tıkanıklığına eşlik eder [9]. Bazen, %10 oranında, herediter sendromların bir parçası olarak da görülebilir [15]. Kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve iskelet sistemi anomalileriyle birliktelik gösterebilir [25]. Çift taraflı vakalar genellikle ya intrauterin ya da yenidoğan döneminde kaybedilir. Tek taraflı olduğunda %40 oranında karşı üriner sistemde veziköüretal reflü, hidronefroz ve agenezi görülebilir [19]. Multikistik veya aplastik displazi, difüz kistik displazi gibi formları vardır. Sonucusu başta Meckel-Gruber sendromu olmak üzere herediter sendromlarda görülür ve buna üriner kanal tıkanıklığı eşlik etmez [3].

D) Herediter Sendromlar

Üriner sistemde tıkanıklık olmadan difüz kistik displazi veya meduller kistler çeşitli herediter veya genetik sendromların bir parçası olarak da görülebilmektedir. Bu sendromlar; Meckel-Gruber sendromu, Joubert sendromu, Fryns sendromu, Zellweger sendromu, Glutarik asidemi tip 2, Trizomiler, tuberoskleroz ve Von Hippel Lindau sendromudur [5,13,18,21].

Meckel-Gruber sendromu (MGS), 1822'de Johann Friedrich Meckel tarafından tanımlanmış otozomal resesif geçişli letal bir hastalıktır. İnsidansı 1/40000 canlı doğumdur [26]. Klasik triadı kistik renal displazi (%100), ensefalosel (%90) ve postaksial polidaktilidir (%83). Kesin tanı için bu bulgulardan en az ikisi bulunmalıdır [26]. Vakaların yaklaşık %57'sinde bu üç bulgu da görülmektedir. Bu triad dışında vakalarda Dandy-Walker ve Arnold-Chiari malformasyonları, mikrocefali, hidrosefali, polimikrogiri gibi santral sinir sistemi bulguları, karaciğerde portal alanlarda safra duktuslarında proliferasyon ve fibrozis ile karakterize duktal plate malformasyonu, göz anomalileri, yarı damak, konjenital kalp anomalileri, sürrenal bez hipoplazisi, erkek psödohermafroditizm, kriptorşidizm, erkek genital organ hipoplazisi, pankreas kistleri ve fibrozis, üreterde agenezi, hipoplazi veya duplikasyon, mesane yokluğu ve hipoplazisi gibi çok çeşitli anomaliler görülmektedir [27].

Fryns sendromu otozomal resesif kalıtılan ve çoğunlukla ölümlle sonlanan bir sendromdur. 10000 canlı doğumda bir görülmektedir [28]. Diyafram hernisi ve pulmoner hipoplazi bu sendromda en fazla görülen anomalilerdir. Fryns sendromunda diyafram hernisi ve pulmoner hipoplazi dışında pek çok anomali bulunur [28]. Bu hastaların oldukça belirleyici

yüz görünümüleri ve ekstremitte anomalileri vardır. Basık ve geniş burun kökü, geniş ağız, burun deliklerinin yukarı bakması, yarık damak ve dudak, alında lanugo, kornea bulanıklığı tipik yüz bulgularını oluşturur [29]. Fryns sendromunda göz bulguları mikroftalmi, bulanık kornea, Bowman tabakasında düzensizlik, arka lens kapsülünde kalınlaşma ve retinal displazi olarak sayılabilir. Erkeklerde kriporşidizm, hipospadias ve bifid skrotum görülebilir. Ventriküler septal defekt başta olmak üzere çeşitli konjenital kalp anomalileri ve korpus kallozum agenezisi, Dandy-Walker anomalisi gibi santral sinir sistemi anomalileri eşlik edebilmektedir. Renal anomaliler izole renal kortikal kistlerden, ağır bilateral kistik displaziye kadar değişebilir [29].

Joubert sendromu otozomal resesif geçiş gösteren, hipotoni, ataksi, epizodik hiperpne nöbetleriyle seyreden bir hastalıktır. Bu sendrom adını hastalığı tanımlayan Fransız nörologtan almıştır [30]. Son çalışmalarda Joubert sendromlu hastalarda kromozom 9q'da hatalı bir bölge saptanmıştır [31]. Hastalığın tanısı klinik ve radyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesiyle yapılabilir. Klinik olarak anormal göz hareketleri, nistagmus, hiperpne-apne epizodları ve mental-motor gelişme geriliği izlenir. Hastalığa renal medullada kistler, hepatik fibrozis ve polidaktili eşlik edebilir [32].

Zellweger sendromu (serebrohepatorenal sendrom), infantil Refsum hastalığı ve neonatal adrenolökodistrofi ile beraber peroksizomal fonksiyon bozukluğunun görüldüğü belli başlı üç lökodistrofi hastalığından en ağır olanıdır. Zellweger sendromlu hastalar, prenatal dönemde bulgu vermeye başlar [33]. Postnatal dönemde hepatomegali, renal kistler, beyinde nöronal migrasyon bozukluğu sonucu oluşan mikrogri ve pakigiri bulguları yanında, kanda VLCFA (çok uzun zincirli yağ asidi) düzeyinin artması ve eritrositlerde plazmalogenlerin azalması ile dikkati çeken bir peroksizomal bozukluktur [34]. Hastalarda bununla birlikte, sıklıkla tipik bir yüz yapısı (yüksek alın, geniş ön fontanel, küçük çene, epikantal kıvrım, yukarı eğimli palpebral fissürler, hipoplastik supraorbital görünüm), gastro-intestinal kanamalar, görme bozukluğu, hipotoni, zeka geriliği, konvülziyonlar ve beslenme güçlüğü vardır [33]. Solunum yolu enfeksiyonlarına ve karaciğer yetmezliği gibi sistemik komplikasyonlara meyillidirler. Destekleyici tedaviye rağmen hastalığın seyri çok ağırdır ve klinik tablonun belirginleşmesiyle beraber hastalar yaklaşık altı ay içerisinde kaybedilir. Ortalama yaşam beklentisi 3 aydır [34].

Trizomilerde de birçok sisteme ait anomaliler görülmektedir. Genitoüriner sistem de bunların arasındadır. Basit kortikal kistlerden difüz kistik displaziye kadar değişen bir yelpazede renal patoloji görülebilir.

E) Polikistik Böbrek Hastalıkları

Bu grupta ikisi de herediter geçişli olan, her iki böbreği diffüz olarak tutan, biri karakteristik olarak erken çocukluk çağında, diğeri erişkin çağda ortaya çıkan ve önemli hastalık tabloları oluşturan iki lezyon vardır: İnfantil tip polikistik böbrek hastalığı (otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı-ORPBH) ve erişkin tip polikistik böbrek hastalığı (otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı-ODPBH) [15].

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı geç başlangıçlı, sistemik bir hastalıktır ve tüm nefron segmentlerinde geniş, fokal kistler ile karakterizedir. Genel olarak orta yaşa kadar asemptomatik olsa da, %2-5 oranında yenidoğan döneminde başlar ve ağır seyreder. Yenidoğan başlangıçlı otozomal dominant polikistik böbrek hastalığını otozomal resesif tipten ayırmak ancak genetik ve histolojik değerlendirme ile mümkündür. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığına yol açan genler *PKD1* ve *PKD2* genleridir ve bunlar sırasıyla *polycystin-1* ve *polycystin-2* proteinlerini kodlarlar. Etkilenen fetuslarda oligohidramniyoz ve akciğer hipoplazisi görülebilir [35].

Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı, konjenital hepatorenal fibrokistik sendromlar grubunda olup çocuklarda önemli karaciğer ve böbrek ilişkili morbidite ve mortalite nedenidir [36]. Böbrek toplayıcı kanallarının obstrüktif olmayan dilatasyonu ve karaciğerde duktal tabaka oluşumu ile karakterize bir hastalıktır [22]. Erişkin forma göre daha seyrek görülen (1/20000 doğum) bu form ile ilgili olarak yapılan araştırmalarla kromozom 6'ın kısa koluna bağlı (p21.1-p12) *PKHD1* geninde mutasyon olduğu saptanmıştır. Bu gen büyük bir gendir ve fibrokistin proteini olarak da bilinen bir molekül kodlamaktadır [24]. Bu protein primer siliyer membran üzerinde yer almakta, hem hücrelerin birbirleriyle ve bazal membranla olan tutunmalarında hem de bu sayede hücreleri diferansiye olmaya iten hücre içi mekanizmaların aktifleştirilmesinde mekanoreseptör olarak görev almaktadır [7,8]. Bu hastalık geçmişte perinatal, neonatal, infantil, juvenil olmak üzere dört alt gruba ayrılmış olsa da, bugün bunların genetik açıdan değil sadece hastalığın ortaya çıkış yaşı ve buna bağlı olarak klinik belirtiler açısından farklı olduğu kabul edilmiştir [35]. Hastalık çoğunlukla yenidoğan ve erken çocukluk çağında ortaya çıkmakla birlikte, ortaya çıkışı adölesan yaşa kadar uzanabilir. Hasta çocukların hemen hepsinde böbreklerle birlikte karaciğerde de patoloji

(konjenital hepatik fibrozis) vardır. Erken yaşlarda genellikle böbrek lezyonu baskın iken, daha geç yaşta ortaya çıkan hastalıkta karaciğer hastalığı belirtileri ön planda yer alır [36].

Klasik infantil formda çocuklar doğduğunda karınları belirgin derecede şiştir, hatta doğum öncesi ultrasonografide ileri derece büyümüş böbrekler görülerek tanı koyulabilir. Bu çocuklarda oligohidramniyoz, akciğer hipoplazisi ve Potter sekansı görülebilir. Bebeklerin bir kısmı ya ölü doğar ya da doğumdan hemen sonra böbrek ve solunum yetmezliği nedeniyle ölürlür [36]. Bebeklerin %70-80'i yenidoğan dönemini atlatır ve çoğunda ilerleyici böbrek yetmezliği gelişir [5]. Oligürisi veya anürisi olan hastalarda erken dönemde periton diyalizi gerekebilir. Bazılarında ise böbrek fonksiyonları kısmen korunur fakat karaciğer bulguları ağırlık kazanır.

Makroskopik incelemede böbrekler simetrik olarak büyümüş ve şekilleri bozulmamıştır. Yüzeiden kabarık olmayan 1-2 mm çapında sayısız kistler görülür. Böbrek kesitinde hem korteks hem medullayı tutan, organa sünger görünümü veren, kortekste yüzeye doğru ışınal uzanım gösteren genişlemiş ve uzamış kanallar gözlenir [22,24]. Mikroskopik incelemede parankim tümüyle tek sıra kübik epitelle döşeli genişlemiş toplayıcı kanallardan oluşmaktadır. Kanallar arasında sıkışmış glomerüllere rastlanır [22,24].

Bütün hastalarda doğumda asemptomatik mikroskopik anormalliklerden konjenital hepatik fibroza kadar değişen bir yelpazede biliyer duktal anormallikler vardır. Karaciğer tutulumunun temel patolojik bulgusu, primer duktal tabaka tutulumuna bağlı olarak gelişen periportal fibrozisin eşlik ettiği biliyer disgenezidir [35]. Karaciğer lezyonu erken dönemde hafif portal genişleme, safra kanallarında düzensiz proliferasyon ve hafif dilatasyon şeklinde gözlenirken, uzun dönem yaşayanlarda portal fibrozisin artmasıyla konjenital hepatik fibrozis olarak bilinen portal hipertansiyona yol açan lezyona ilerler [36]. Konjenital hepatik fibrozis sadece ORPBH ile birliktelik göstermez, Meckel-Gruber sendromu, Joubert sendromu, Zellweger sendromu gibi herediter sendromlarda da görülebilir [6].

F) Renal Ektopi ve Malrotasyon

Böbrekler pelviste başlayan embriyolojik gelişimleri sırasında giderek yükselir ve sonuçta lomber bölgedeki yerlerini alırlar. Yükselmeyle birlikte başlangıçta ön tarafta bulunan hilus da böbreğin rotasyonu sonucu iç tarafa geçer. Bu işlemin kesintiye uğraması genellikle böbreğin normalden aşağı pozisyonda (en sık olarak pelviste) yerleştiği ektopiye ve bunların çoğunda gözlenen hilusun ön yüzde kaldığı malrotasyona neden olur [3]. Binde iki oranında

görülür [5]. Bazen de ektopik böbrek orta hattın diğer tarafında yerleşebilir, bu durumda üreter orta hattı çaprazlayarak mesaneye normal yerinden açılır. Aynı tarafta yer alan böbrekler birbirine yapışık olabilirler. Ektopik böbrekler 1/3 oranında hipoplazik veya displastik olabilir [15]. Ektopik böbreklere üreter anomalileri eşlik edebilirse de genellikle asemptomatiktir ve tesadüfen saptanır. Pelvis ve üreterlerin kıvrılma ve katlanmaları nedeniyle idrar akımı güçleşip hidronefroza, enfeksiyon ve taş oluşumuna neden olabilir [9]. Hipoplazi, displazi ve hidronefrozun eşlik etmediği ektopik böbreklerde ek anomalilerin olma sıklığı oldukça düşüktür [20].

G) Atnalı Böbrek

İki böbreğin sıklıkla alt, nadiren üst kutuplarından parankimlerin birbiriyle devam edecek şekilde kaynaşmış olmalarına bağlı olarak at nalı görünümü almaları sonucu oluşur. Bazen parankim dokusu olmaksızın fibröz bir bant ile birleşebilirler [15]. Görülme sıklığı 5/1000'dir [9]. Her iki böbreğin toplayıcı sistemleri ve üreterleri ayrıdır, mesaneye normal yerlerinden girerler. Atnalı böbrekler yukarı doğru hareketleri sırasında alt mezenterik damarların engellemesi sonucu sık olarak normalden aşağıda yerleşirler [16]. Pelvisleri ön yüzde kalabilir, bazen de kısmen veya tamamen displazik olabilirler. Turner sendromlu çocukların %7'sinde görülür [15]. Birleşim bölgesinin nefroblastik dokudan zengin olması nedeniyle Wilms tümörlü gelişme riski normal popülasyondan fazladır [37]. Genellikle asemptomatiktirler. Bazen üreteropelvik bölgede darlığa bağlı hidronefroz, enfeksiyon ve taş gelişimi izlenebilir [38].

H) Konjenital Hidronefroz

Antenatal hidronefroz tanım olarak fetal toplayıcı sistemlerin dilatasyonudur. Antenatal hidronefroz prenatal ultrasonografide en sık saptanan anomalidir [39]. Tüm gebeliklerin %2-5'inde görülen bu anomali çok geniş bir klinik yelpazenin habercisi olabilir [23]. İntrauterin dönemde ultrasonografi ile renal pelvisin ön-arka çapının ölçümü antenatal hidronefroz tanısı için kullanılan en yaygın yöntemdir [23]. Toplayıcı sistemlerin geçici dilatasyonu, üreteropelvik bileşke darlığı, posterior üretral valv ve veziköüretral reflü antenatal nefroz etiolojisinde yer alan belli başlı durumlardır [40,41].

2.4.2. Üreter Kökenli Anomaliler

Genellikle üreterlerde idrar akımında azalmaya yol açan bir tıkanıklık vardır. Bu darlık üreteropelvik bileşkede, üreterovezikal bölgede görülebilir [23]. En sık üreteropelvik

bileşkede görülür. Obstrüksiyona bağlı olarak prenatal ultrasonografide görülebilecek anormallikler hidronefroz ve pyelektazidir [10]. Hidronefroz tıkanıklık sonucu idrarın yeterli boşalamamasına bağlı renal pelvis ve kalikslerde genişleme olması; pyelektazi ise hidronefrozun daha hafif bir formu olup sadece renal pelviste genişleme görülmesidir [10].

A) Üreteropelvik Bileşke Darlığı

En sık rastlanan obstrüktif üropatidir. Üreteropelvik bileşke darlığı tüm prenatal hidronefrozların %40'ını oluşturur [38]. Sol böbrekte sağa göre daha sık görülür. Vakaların %10-40'ında çift taraflı darlık vardır [40]. Obstrüksiyonun nedeni genellikle üreteral büklümler, fibröz adezyonlar ve üreteral valvlerdir [19]. Üreteropelvik bileşke darlığı renal pelvisin daralıp, üreter proksimalinin başladığı yerde olan obstrüktif bir süreçtir [38]. Çoğu vakaya prenatal olarak tanı konulur. Tek taraflı darlıklar, karşı böbrek normal fonksiyona sahipse böbrek yetmezliğine yol açmaz ve kendiliğinden düzelme şansı vardır. İdrar yolu enfeksiyonu ve taş gelişme riski artmıştır [38].

B) Üreter Duplikasyonu

İntrauterin gelişim sırasında üreterik tomurcuğun duplikasyonu çift üreter gelişimine yol açar. Bu duplikasyon erken dönemde olursa aynı bölgede birbirleri ile bağlantılı iki böbrek oluşumuna neden olur. Bu durumda her iki yapıya ait üreterler mesaneye ayrı ayrı açılır. Ancak daha geç olan duplikasyonlarda her iki üreter mesaneye ya ayrı ayrı açılır ya da mesanenin üstünde birleşerek tek orifisten açılırlar. Çoğu çift üreter vakasında her iki üreter birbirini çaprazladıktan sonra mesaneye açılır. Bu durumda daha yukardan köken alan üreter mesaneye daha kaudal bölgeden ektopik olarak açılır. Üreter duplikasyonları sık görülür ancak genel olarak asemptomatiktir. Tek taraflı duplikasyon çift taraflı olana göre 5-6 kat daha siktir. Çift üreter sistemlerinde genelde veziköüreteral reflü ve obstrüksiyona da sık rastlanır [19].

2.4.3. Mesane Kökenli Anomaliler

Mesane anomalileri seyrek görülür. Mesane agenezisi, hipoplazisi, divertikülü ve dilatasyonu (megasistis) görülebilen anomalilerdir [9]. Mesane agenezisi, üriner sistemin ciddi gelişimsel anomalileri (sirenomeli ve kaudal regresyon sendromu) ile birlikte görülebilir [5]. Bilateral renal agenezi durumunda idrar olmamasına bağlı olarak mesane hipoplazisi de görülebilir. Mesane ekstrofisi abdominal duvarın kapanmasındaki bir defekt sonucu mesanenin anteriora açılması sonucu görülür. Bu anomalinin aşırı gelişmiş kloakal

membranın inferolateral mezenkimal kapanmayı engellemesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Erkeklerde altı kat daha sık görülür [19].

Megasistis-mikrokolon-intestinal hipoperistalsis sendromu ilk olarak 1976 yılında tanımlanmıştır. Önü mekanik olarak tıkalı olmayan genişleyerek kistleşmiş mesane, buna bağlı abdominal şişlik, azalmış veya hiç olmayan intestinal peristaltizm ve mikrokolon görülen oldukça kötü prognozlu doğumsal bir sendromdur [42]. Mesane hipotonik olup, buna ikincil üst üriner sistemde değişen derecelerde genişleme görülebilir. Sendrom akraba evliliklerinde daha sıktır ve otozomal resesif kalıtım gösterir [43]. Kaynaklarda sendromun kızlarda dört kat fazla olduğu bildirilmektedir [44]. Prenatal ultrasonografide en sık bulgu karnın distal bölümünde kistik lezyon bulunmasıdır. Bu sendromda Cajal interstisyel hücrelerinin mesane duvarında normal kontrollere oranla azaldığı veya bulunmadığı, *pacemaker* görevi yapan bu hücrelerin yokluğunda hipoperistalsis ve hipotoni oluşabileceği ileri sürülmüştür [2].

2.4.4. Üretra Kökenli Anomaliler

Posterior Üretral Valv

Posterior üretral valv erkek bebeklerde alt üriner sistem tıkanıklıklarının en önemli nedenlerinden biridir [15]. İnsidansın 5000 erkek bebekte bir olduğu düşünülmektedir [5]. Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak birçok genin katıldığı bir embriyopati olduğu düşünülmektedir [6]. Embriyogenez sürecinde Wolff kanalının en distal ucu üretrada ileride prostatik üretra olarak adlandırılacak bölgede ürogenital sinüs ile birleşir. Sağlıklı bebeklerde bu sürecin ardından posterior üretral katlantılar (*plica colliculi*) oluşur. Wolff kanalının ürogenital sinüsle birleşmesinde bozukluk olursa anormal katlantılar oluşur ve bunlar ileride posterior üretral valve yol açar. [2]

Fetal dönemde 20. gebelik haftasından sonra böbrekler amniyon sıvısının %90'ından fazlasını oluşturur [23]. Amniyon sıvısının normal miktarda olması akciğer ve iskelet sistemi gelişimi için önemlidir. Bu hastalarda idrar akışının azalmasına bağlı ciddi oligohidramniyoz veya anhidramniyoz görülebilir [39]. Fetusa bası sonucu Potter sekansı görülür. Tanı genellikle prenatal ultrasonografi ile konulur. İntrauterin renal disfonksiyon ve oligohidramniyoza bağlı gelişen akciğer hipoplazisi temel ölüm nedenidir [41].

2.5. EŞLİK EDEN BÖBREK DIŞI ANOMALİLER

Gelişimsel ve genetik böbrek anomalilerine değişik organ sistemlerine ait anomaliler eşlik edebilir ve bu durum hastanın prognozunu olumsuz yönde etkiler. Sendromik vakalarda ve kromozom bozukluklarında birden çok sistem anomalisi karşımıza çıkmaktadır ki, üriner sistemin konjenital anomalileri bunların başında gelir [5,6]. Çalışmalarda renal anomalilere; genital sistem, solunum sistemi, kas-iskelet sistemi, santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve gastrointestinal sistem anomalilerinin sıklıkla eşlik ettiği görülmektedir [3,45].

Yapılan bir çalışmada [45], eşlik eden anomaliler arasında; genital sistemde en çok tek taraflı fallop tüpü agenezisi, uterus agenezisi ve rektovajinal fistüllerin bulunduğu belirtilmiştir. Solunum sisteminde en çok akciğer hipoplazisi olduğu görülmüş ve bu durum oligohidramniyozla ilişkilendirilmiştir. Diğer solunum sistemi anomalileri koanal atrezi ve konjenital havayolu malformasyonu olarak gösterilmiştir. Kas-iskelet sistemi anomalileri arasında en sık pes ekinovarus deformitesi, sinir sistemi anomalileri arasında en sık meningomyelosel, kardiyovasküler sistem anomalileri arasında en sık ventriküler septal defekt ve gastrointestinal sistem anomalileri arasında da en sık anal atrezi ve trakeözofajiyel fistülün görüldüğü belirtilmiştir.

Özellikle solunum sisteminde akciğer hipoplazisinin, kas iskelet sistemi anomalilerinin ve kraniyofasyal anomalilerin (Potter yüzü gibi) oligohidramniyozla ilişkili olduğu belirtilmektedir [5].

3. MATERYAL ve METOT

Bu çalışmada Ocak 2000 ile Aralık 2012 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatrik ve Perinatal Patoloji Ünitesi'nde yapılan perinatal dönem (fetal ve postnatal ilk bir aylık dönem) otopsileri retrospektif olarak incelendi. Gerekli bilgilere Pediatrik ve Perinatal Patoloji Ünitesi otopsi arşiv kayıtlarından ulaşıldı. Bu döneme ait toplam 1622 otopsi arasından perinatal döneme ait 1412 otopsi böbrek ve alt üriner sistem anomalileri açısından tarandı. Gelişimsel üriner sistem anomalisi olan vakalar seçilerek otopsi dosyalarındaki makroskopik bulgular gözden geçirildi. Bu vakaların böbrek, karaciğer ve gerekli durumlarda pankreas dokularına ait preparatlar histopatolojik olarak yeniden değerlendirildi. Otopsi kayıtları dışındaki bilgilere bebeklerin ve fetus annelerinin hastane dosyalarından ulaşıldı.

Üriner sistem anomalisi saptanan vakalar aynı zamanda gestasyonel yaş, prenatal ve postnatal ultrasonografi ile postmortem bulguların korelasyonu; kromozom test sonuçları; eşlik eden diğer organ sistemlerindeki konjenital malformasyonlar açısından incelendi. Akciğer hipoplazisi, oligohidramniyoz/anhidramniyoz ve tek umbilikal arter saptanan vakalar not edildi. Otopsi kayıtlarındaki ve hastane dosyalarındaki bilgilere göre herediter/sendromik (Joubert sendromu, Meckel-Gruber sendromu, Fryns sendromu gibi) vakalar belirlendi.

Üreter ve aynı tarafta böbrek dokusunun görülmemesi renal agenezi; gestasyonel yaşına göre böbrek ağırlığının -2 standart deviasyonun altında olması ve histopatolojik olarak böbreklerde normalden az lob olması renal hipoplazi; histopatolojik özelliklerine göre primitif kanalların, immatür mezenşimin, lobar disorganizasyonun, kist ve kıkırdak dokusunun bulunması renal displazi; renal pelvis ve kalikslerde genişleme olması hidronefroz; böbreklerin normal lokalizasyonlarının dışında yer alması renal ektopi; böbrekler arasında parankimal bağ dokusu ile yapışıklık bulunması renal füzyon anomalisi (atnalı böbrek) olarak değerlendirildi.

Bütün vakalar Hill's sınıflaması ve 1980'li yıllarda Amerikan Pediatri Akademisi'nin bu sınıflamayı güncellediği rapor kullanılarak, gelişimsel ve genetik/herediter renal patolojiler olarak sınıflandırıldı [46,47].

4. BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatrik ve Perinatal Patoloji Ünitesi'nde 2000-2012 yılları arasında yapılan toplam 1412 perinatal (fetal ve postnatal ilk bir aylık dönem) otopsinin 113'ünde (%8,0) üriner sistem anomalisi bulundu. Bu 113 vakanın 19 tanesi yenidoğan otopsi, 94 tanesi fetal otopsiydi. Fetal otopsilerin 8 tanesi intrauterin eksitus, 1 tanesi abortus, 85 tanesi de tıbbi terminasyondur. En küçük vaka 13 haftalık fetus, en büyük vaka ise 20 günlük bir yenidoğandı.

Fetal otopsi vakalarının prenatal ultrasonografi sonuçları incelendiğinde 47 vakaya prenatal ultrasonografi ile üriner sistem malformasyonu tanısı konulduğu (%50), 42 vakada renal anomali saptanmadığı görüldü. 5 vakanın ise prenatal ultrasonografi raporlarına dış merkez takipli olmaları nedeniyle ulaşılamadı. Yenidoğan otopsi vakalarının prenatal ve postnatal ultrasonografi raporlarına bakıldığında da 11 vakanın ultrasonografi ile tanı aldığı (%57,8), 4 vakada herhangi bir üriner sistem malformasyonu saptanmadığı görüldü. Dört vakanın dış merkez takipli olmaları veya takipsiz gebelik olmaları nedeniyle ultrasonografi raporlarına ulaşılamadı. Toplam 113 vakanın 58'inin (%51,3) prenatal veya postnatal ultrasonografi ile tanı aldığı saptandı.

Veriler incelendiğinde (Tablo 1), 89 vakanın gelişimsel renal ve üriner sistem malformasyonu grubunda olduğu saptandı. Bunların 19 tanesi bilateral, 5 tanesi unilateral multikistik renal displazi; 13 tanesi bilateral, 12 tanesi unilateral renal agenezi; 5 tanesi bilateral renal hipoplazi; 15 tanesi bilateral, 2 tanesi unilateral hidronefroz; 14 tanesi atnalı böbrek, 4 tanesi ektopik böbrekti. Toplam 24 vaka ise herediter/genetik üriner sistem malformasyonu grubundaydı. Bunların 5 tanesi otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı, 2 tanesi herediter renal displazi (unilateral renal ageneziyle birlikte kontralateral renal displazi), 4 tanesi megasistis-mikrokolon-intestinal hipoperistalsis sendromu ve 13 tanesi herediter sendromlarla ilişkili renal kistik hastalıklar sınıfındandı. Bu sınıftan 4 vaka Meckel-Gruber sendromu, 2 vaka Zellweger sendromu, 2 vaka Fryns sendromu, 2 vaka Joubert sendromu, 2 vaka trizomi 13 ve 1 vaka trizomi 18 idi.

Tablo 1. Gelişimsel ve Genetik Üriner Sistem Anomalilerinin Dağılımı (113/1412=%8,0)

	SAYI	GENEL YÜZDE (n: 1412)	VAKA (n:113) YÜZDESİ
GELİŞİMSEL			
Multikistik Displazi	Bilateral Unilateral	19 5	1,34 0,35
Renal Agenezi	Bilateral Unilateral	13 12	0,92 0,85
Renal Hipoplazi	Bilateral	5	0,35
Hidronefroz	Bilateral Unilateral	15 2	1,06 0,14
Atnal Böbrek		14	0,99
Ektopik Böbrek		4	0,28
GENETİK/HEREDİTER/SENDROMİK			
Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı		5	0,35
Meckel Gruber Sendromu		4	0,28
Hereditör Renal Adisplazi		2	0,14
Fryns Sendromu		2	0,14
Trizomiler (Trizomi 13, Trizomi 18)		3	0,21
Joubert Sendromu		2	0,14
Zellweger Sendromu		2	0,14
Megasistis-mikrokolon-intestinal hipoperistalsis Sendromu		4	0,28

Hem gelişimsel üriner sistem malformasyonu grubunda (51 erkek, 38 kız) hem de hereditör/genetik üriner sistem malformasyonu grubunda (14 erkek, 10 kız) erkek vakalar çoğunlukta idi.

Vakaların dosyaları ve anne dosyaları incelendiğinde; hereditör/genetik üriner sistem malformasyon grubunda anne-baba arasında akrabalığın %20,8 (5/24), gelişimsel üriner sistem malformasyon grubunda da %7,8 (7/89) olduğu görüldü. Meckel-Gruber sendromlu vakaların hepsinde anne baba arasında akrabalık varken, otozomal resesif polikistik böbrek

hastalığı olan vakalardan sadece birinde akrabalık vardı. Diğer herediter/genetik üriner sistem malformasyonu vakalarında anne-baba akrabalığı yoktu. Gelişimsel üriner sistem malformasyonu grubundan akrabalık saptanan vakaların 5 tanesi multikistik displastik böbrek, 1 tanesi renal agenezi ve 1 tanesi de hidronefrozu.

Anne dosyaları incelendiğinde 3 vakada maternal gestasyonel diyabet olduğu görüldü. Bunların 1 tanesi renal agenezi, 1 tanesi ektopik böbrek, 1 tanesi de Fryns sendromlu vakalardı.

Prenatal ultrasonografide 113 vakanın 52 tanesinde oligo/anhidramniyoz, 2 tanesinde polihidramniyoz tespit edilmişti. Oligo/anhidramniyoz saptanan vakaların 41'i gelişimsel üriner sistem malformasyonu grubundan ve çoğunluğu bilateral multikistik displazi, bilateral renal agenezi, bilateral hidronefroz iken, 11'i herediter/genetik üriner sistem malformasyonu grubundan ve çoğunluğu Meckel-Gruber sendromu, otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı, herediter renal adiplazi, Fryns sendromuydu. Polihidramniyoz saptanan vakaların birinde bilateral üreteropelvik bileşke darlığı ve ek olarak pilor stenozu, diğerinde atnalı böbrek ve ek olarak özofagus atrezisi vardı.

Üriner sistem malformasyonu olan 113 vakadan kromozom çalışması yapılan 19 vakanın (%16,8) sonuçlarına ulaşıldı. 94 vakada böyle bir kayda ulaşılamadı ve bunların 14 tanesi hastanemiz dışındaki merkezlerden gönderilmişti. Kromozom sonuçlarına ulaşılan vakaların 6 tanesinde karyotip analizinin normal olduğu, 4 tanesinde kültürde üreme elde edilemediği, 2 tanesinde trizomi 13, 1 tanesinde trizomi 18, 1 tanesinde Turner sendromu, 1 tanesinde mozaik tetraploidi ve 4 tanesinde dengesiz translokasyon saptandığı öğrenildi. Trizomi 13 vakalarında hidronefroz ve kortikal glomerül kistleri vardı. Turner sendromunda atnalı böbrek, trizomi 18 vakasında unilateral renal agenezi, mozaik tetraploidi vakasında atnalı böbrek bulunmaktaydı. Dengesiz translokasyonlara bakıldığında 2 tanesinde atnalı böbrek, 2 tanesinde unilateral renal agenezi vardı. Genetik/herediter üriner sistem malformasyonları grubundan sonuçlarına ulaşılabilen vakalarda herhangi bir kromozomal anomaliye rastlanmadığı belirlendi.

4.1. Renal Anomalilere Eşlik Eden Konjenital Malformasyonlar

Yaptığımız çalışmada, gelişimsel ve herediter/genetik üriner malformasyonu olan vakaların tamamı yakınında (108/113= %95,5) en az bir veya daha fazla ekstrarenal anomali olduğu görüldü. Alt üriner sistem ve genital sistem malformasyonları %52,2 oranla en çok eşlik eden anomalilerdi. Bunu %38,9 oranla kas-iskelet sistemi malformasyonları, %34,5 oranla solunum sistemi malformasyonları, %27,6 oranla santral sinir sistemi malformasyonları, %26,5 oranla gastrointestinal sistem malformasyonları ve %11,5 oranla kardiyovasküler sistem malformasyonları izledi. Tablo 2, bu sistemlere ait malformasyonların hangi renal patolojilere eşlik ettiğini göstermektedir.

4.2. Alt Üriner Sistem ve Genital Sistem Malformasyonları

Üreter agenezisi/atrezisi ve mesane hipoplazisi/agenezisi genitoüriner sistem anomalilerinde en sık görülen patolojilerdi. Bilateral ve unilateral renal agenezilerin hepsinde ve herediter renal adisplazi vakalarında agenezis olan tarafta üreter agenezisi saptandı. Bilateral multikistik displazi vakalarının 3 tanesinde (çift taraflı), unilateral multikistik displazi vakalarının 2 tanesinde (tek taraflı, displastik tarafta) ve 1 atnalı böbrekte üreter atrezisi saptandı. Mesane agenezisi/hipoplazisi ise bilateral renal agenezi vakalarının tamamında, bilateral ve unilateral multikistik displazilerde sırasıyla 4 ve 2 vakada görüldü. Tablo 4, eşlik eden alt üriner sistem ve genital sistem malformasyonlarını göstermektedir.

Unilateral renal agenezide, renal adisplazi vakalarıyla birlikte değerlendirildiğinde, toplam 6 vakada (%42,8) karşı böbrek veya üreterde patoloji bulundu (Tablo 3). Bunlardan 3 tanesinde karşı böbrekte hipoplazi, 2 tanesinde karşı böbrekte displazi (renal adisplazi vakaları) ve 1 tanesinde karşı üreterde duplikasyon vardı.

Tablo 2. Üriner Sistem Malformasyonlarına Eşlik Eden Diğer Sistemler

	GÜS 59/113 =%52,2	SS 39/113 =%34,5	KİS 44/113 =%38,9	SSS 31/113 =%27,4	GİS 30/113 =%26,5	KVS 13/113 =%11,5
GELİŞİMSEL						
Multikistik Displazi						
Bilateral (19)	9	2	6	5	5	-
Unilateral (5)	3	1	3	1	3	1
Renal Agenesis						
Bilateral (13)	13	13	10	4	2	-
Unilateral (12)	12	4	7	4	1	2
Renal Hipoplazi						
Bilateral (5)	1	2	2	2	-	1
Hidronefroz						
Bilateral (15)	10	2	3	3	2	2
Unilateral (2)	1	1	-	-	1	-
Atnal Böbrek (14)	2	2	5	3	3	1
Ektopik Böbrek (4)	-	-	-	1	-	1
GENETİK/HEREDİTER						
Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı (5)	-	3	-	-	5	-
Meckel Gruber Sendromu (4)	-	4	4	4	2	-
Hereditör Renal Adisplazi (2)	2	2	1	-	1	1
Fryns Sendromu (2)	1	2	1	-	2	2
Trizomi 13, Trizomi 18 (3)	1	-	2	2	1	2
Joubert Sendromu (2)	-	-	-	2	2	-
Zellweger Sendromu (2)	-	1	-	-	-	-
Megasistis-mikrokolon-intestinal hipoperistalsis Sendromu (4)	4	-	-	-		

Tablo 3. Renal Ageneside ve Hidronefrozda Karşı Böbrekte Malformasyon

	Renal Displazi	Renal Hipoplazi
Renal Agenesis Unilateral (12)	2**	3*
Hidronefroz Bilateral (15) Unilateral (2)	7 1	-

*Kontralateral böbrek **Renal adisplazi vakalarında kontralateral böbrek

Tablo 4. Eşlik Eden Alt Üriner Sistem ve Genital Sistem Malformasyonları

	Müllerian Agenezi/ Anomali	Üreter Agenezi/ Atrezi	Üreter Duplikasyon	Mesane Agenezi/ Hipoplazi	Megasistis	PUV	UP Darlık
GELİŞİMSEL							
Multikistik Displazi							
Bilateral (19)	2	3	-	4	1	-	-
Unilateral (5)	-	2	-	2	-	-	-
Renal Agenezi							
Bilateral (13)	3	13	-	13	-	-	-
Unilateral (12)	3	12	1	-	-	-	-
Renal Hipoplazi							
Bilateral (5)	1	-	-	-	-	-	-
Hidronefroz							
Bilateral (15)	-	-	2	-	6	6	1
Unilateral (2)	-	-	-	-	1	-	-
Atnal Böbrek (14)	-	1	-	-	1	-	-
Ektopik Böbrek (4)	-	-	-	-	-	-	-
GENETİK/HEREDİTER							
Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı (5)	-	-	-	-	-	-	-
Meckel Gruber Sendromu (4)	-	-	-	-	-	-	-
Hereditör Renal Adisplazi (2)	-	2	-	-	-	-	-
Fryns Sendromu (2)	-	-	-	-	1	-	-
Trizomi 13, Trizomi 18 (3)	-	1	-	-	-	-	-
Joubert Sendromu (2)	-	-	-	-	-	-	-
Zellweger Sendromu (2)	-	-	-	-	-	-	-
Megasistis-mikrokolon-intestinal hipoperistalsis Sendromu (4)	-	-	-	-	4	-	-

Bilateral hidronefroz vakalarında çift taraflı, unilateral hidronefroz vakalarında ise tek taraflı üreter ve/veya renal pelvikalisyel yapılarda genişleme olduğu görüldü. Bilateral hidronefroz vakaları incelendiğinde 6 tanesinin posterior üretral valve ikincil, 1 tanesinin üreteropelvik bileşke darlığına ikincil geliştiği saptandı. Posterior üretral valv olan vakaların tümünde, unilateral hidronefroz olan bir vakada ayrıca megasistis tespit edildi (Tablo 4). Bilateral hidronefrozun 6 tanesinde bilateral renal displazi, 1 tanesinde unilateral renal displazi vardı (Tablo 3). Bunların 4 tanesi posterior üretral valve, bir tanesi de kloakal anomaliye eşlik etmekteydi. Ayrıca bilateral hidronefroz vakalarının bir tanesinde sol böbrekte segmental displazi olduğu görüldü, displazinin olduğu tarafta çift üreter mevcuttu. Unilateral hidronefrozda ise 1 vakada hafif segmental displastik değişiklikler izlendi.

Müllerian kanal agenezisi veya anomalisinin 9 vakada (9/113= %7,96) üriner sistem malformasyonlarına eşlik ettiği; 6'sının renal agenezi (3 unilateral, 3 bilateral), 2'sinin bilateral multikistik displazi ve 1 tanesinin bilateral renal hipoplazi vakalarında görüldüğü belirlendi (Tablo 4).

4.3. Kas- İskelet Sistemi Malformasyonları

Üriner sistem anomalilerine eşlik eden kas-iskelet sistemi malformasyonları arasında en sık görülen anomali toplam 13 vakada bulunan pes ekinovarus deformitesiydi. Bu anomaliye en çok renal agenezi vakalarında (3 bilateral, 2 unilateral) rastlandı. Sonra sırasıyla atnalı böbrek (3 vaka), multikistik displazi (2 vaka), bilateral multikistik displazi (1 vaka), renal adisplazi (1 vaka) ve bilateral hidronefrozda (1 vaka) görüldü (Tablo 5).

Kas iskelet sistemi malformasyonlarının 8 tanesi artrogripozis; 7 tanesi polidaktili; 4 tanesi skolyoz ve toplam 20 tanesi ekstremitte kısalığı, radius agenezisi, başparmak yokluğu, oligodaktili, sindaktili gibi diğer ekstremitte anomalileriydi (Tablo 5). Bir artrogripozis vakası bilateral hidronefroza eşlik ediyordu. Polidaktilisi olan vakalardan 4 tanesi Meckel-Gruber sendromunun bir parçasıydı. Bir vakada tek taraflı renal agenezi, alt torakal hemivertebr, proksimal özofagus atrezisi, distal trakeoözofajiyal fistül, bilateral radial agenezi, ellerde oligodaktili, bilateral pes ekinovarus, çift çıkımlı sağ ventrikül vardı ve VACTERL asosiasyonu ile uyumluydu. Bir vakada ise amniyon rüptür sekansı ile uyumlu bulgular (amniyotik bantlar, sol kolda hipoplazi, sindaktili, yarık damak-dudak, ekstremitelerde fleksiyon kontraktürleri) olduğu görüldü ve bilateral hidronefroza eşlik etmekteydi. Kas-iskelet sistemi malformasyonu olan bir vakanın da karın ön duvarında incelik, karın

çevresinde genişlik ve hidronefrozun eşlik ettiği renal displazi bulgularıyla Prune-Belly sendromu tanısı aldığı belirlendi.

Tablo 5. Eşlik Eden Kas-İskelet Sistemi Malformasyonları

	Pes ekinovarus	Skolyoz	Artrogripozis	Klinodaktili	Polidaktili	Diğer Anomaliler
GELİŞİMSEL						
Multikistik Displazi						
Bilateral (19)	1	-	1	2	2	4
Unilateral (5)	2	1	-	-	-	-
Renal Agenezi						
Bilateral (13)	3	2	2	-	-	3
Unilateral (12)	2	1	1	1	1	4
Renal Hipoplazi						
Bilateral (5)	-	-	1	-	-	1
Hidronefroz						
Bilateral (15)	1	-	2	-	-	1
Unilateral (2)	-	-	-	-	-	-
Atnalı Böbrek (14)	3	-	-	-	-	3
Ektopik Böbrek (4)	-	-	-	-	-	-
GENETİK/HEREDİT.						
Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı (5)	-	-	-	-	-	-
Meckel Gruber Sendromu (4)	-	-	-	-	4	-
Renal Adisplazi (2)	1	-	1	-	-	1
Fryns Sendromu (2)	-	-	-	-	-	1
Trizomi 13,Trizomi 18 (3)	-	-	-	-	-	2
Joubert Sendromu (2)	-	-	-	-	-	-
Zellweger Sendromu (2)	-	-	-	-	-	-
Megasistis-mikrokolon-intestinal hipoperistalsis Sendromu (4)	-	-	-	-	-	-

Kraniyofasiyal anomali olarak genellikle basık burun, düşük kulaklar, mikrognati ve yarık damak saptandı. Bu anomalilerin en çok gelişimsel renal patolojilere eşlik ettiği görüldü. Tablo 6 eşlik eden kraniyofasiyal anomalileri göstermektedir.

Tablo 6. Eşlik Eden Kraniyofasiyal Anomaliler

	Basık Burun Kökü	Düşük Kulak	Mikrognati	Yarık Damak
GELİŞİMSEL				
Multikistik Displazi				
Bilateral (19)	5	5	5	1
Unilateral (5)	1		1	-
Renal Agenezi				
Bilateral (13)	9	9	10	-
Unilateral (12)	4	3	2	3
Renal Hipoplazi				
Bilateral (5)	-	-	3	2
Hidronefroz				
Bilateral (15)	2	2	2	3
Unilateral (2)	-		-	-
Atnalı Böbrek (14)		3	2	1
Ektopik Böbrek (4)	-	-	-	-
GENETİK/HEREDİTER				
Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı (5)	2	2	2	-
Meckel Gruber Sendromu (3)	-	-	-	-
Renal Adisplazi (2)	1	1	1	-
Fryns Sendromu (2)	-	-	-	-
Trizomi 13, Trizomi 18 (3)	1	3	2	1
Joubert Sendromu (2)	-	-	-	-
Zellweger Sendromu (2)	-	-	-	-
Megasistis-mikrokolon-intestinal hipoperistalsis Sendromu (4)	-	-	-	-

113 vakanın toplam 25 tanesinde Potter yüzü (düşük kulaklar, basık burun, basık alın, mikrognati) bulunmaktaydı. En fazla bilateral renal agenezi vakalarında (10 vaka) görüldü. Eşlik ettiği diğer patolojiler; bilateral renal displazi (5 vaka), unilateral renal agenezi ve kontralateral renal hipoplazi (2 vaka), bilateral hidronefroz (2 vaka), otozomal resesif

polikistik böbrek hastalığı (3 vaka), herediter renal adisplazi (1 vaka), atnalı böbrek (1 vaka) ve orta hatta füzyon yapmış hipoplastik displastik böbrek (1 vaka) idi.

4.4. Solunum Sistemi Malformasyonları

Akciğer hipoplazisi solunum sistemi malformasyonlarından en sık saptanan bulguydu ve 113 üriner sistem anomalisi olan vakanın 38 tanesinde bulunmaktaydı. En sık 13 vakaya eşlik eden bilateral renal agenezi ile ilişkiliydi. Bilateral renal agenezideki ağır oligohidramniyoz veya anhidramniyoz sonucu oluşan pulmoner hipoplazinin, diğer ciddi renal patolojilerde de olduğu görüldü ve pulmoner hipoplazisi olan vakaların çoğunluğunda (toplam 32 vakada) oligohidramniyoz veya anhidramniyoz mevcuttu. Bunlar; bilateral renal hipoplazi (4 vaka), bilateral multikistik displazi (2 vaka), unilateral multikistik displazi (orta hatta tam füzyon yapmış hipoplastik böbrek) (1 vaka), bilateral hidronefroz (2 vaka), otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (3 vaka), Meckel-Gruber sendromu (4 vaka), herediter renal adisplazi (1 vaka) ve Fryns sendromu (2 vaka) idi. Altı vakada ise pulmoner hipoplazi olmasına rağmen oligo/anhidramniyoz saptanmadı. Bu vakaların 3 tanesi unilateral renal agenezi, 2 tanesi atnalı böbrek, 1 tanesi de Zellweger sendromuydu.

Bulunan diğer solunum sistemi anomalileri konjenital havayolu malformasyonu ve laringeal atrezi idi. Konjenital havayolu malformasyonu 2 vakada (1 renal adisplazi, 1 unilateral hidronefroz), laringeal atrezi 2 vakada (1 unilateral multikistik displazi, 1 unilateral renal agenezi) saptandı. Tablo 7'de üriner sistem anomalilerine eşlik eden solunum sistemi malformasyonları görülmektedir.

4.5. Santral Sinir Sistemi Malformasyonları

113 vakanın 31 tanesinde (% 27,4) santral sinir sistemine ait malformasyonlar eşlik etmekteydi. Renal displazi ve renal agenezi en çok santral sinir sistemi malformasyonunun görüldüğü renal anomali grubuydu. Toplam 10 vakada görülen korpus kallosum agenezisi en sık saptanan santral sinir sistemi anomalisiydi. Bunu hidrosefali (9 vaka), ensefalosel (7 vaka), meningomyelosel (6 vaka), serebellar hipoplazi (6 vaka) anomalilerinin takip ettiği görüldü. Korpus kallosum agenezisi en çok bilateral hidronefroz ve bilateral renal hipoplazi vakalarına eşlik ederken, 4 vakada bulunan oksipital ensefalosel Meckel-Gruber sendromunun bir parçasını oluşturmaktaydı. Diğer ensefalosel vakası serebellar agenezi ile birlikteydi ve Joubert sendromuna eşlik ediyordu. Tablo 8 eşlik eden santral sinir sistemi malformasyonlarını göstermektedir.

Trizomi 13 vakalarında mikroftalmi ve hidrosefali birlikteliği bulunmaktaydı. Unilateral renal agenezi vakalarından bir tanesine meningomyelosel ve hidrosefalinin görüldüğü Arnold-Chiari malformasyonu, diğerine ise serebellar vermis agenezisi ve hidrosefalinin görüldüğü Dandy-Walker malformasyonu eşlik etmekteydi.

Tablo 7. Eşlik Eden Solunum Sistemi Malformasyonları.

	Pulmoner Hipoplazi	Laringeal Atrezi	Konjenital Pulmoner Havayolu Malformasyonu
GELİŞİMSEL			
Multikistik Displazi			
Bilateral (19)	2	-	-
Unilateral (5)	1	-	1
Renal Agenezi			
Bilateral (13)	13	-	-
Unilateral (12)	3	1	-
Renal Hipoplazi			
Bilateral (5)	4	-	-
Hidronefroz			
Bilateral (15)	2	-	-
Unilateral (2)	-	-	1
Atnalı Böbrek (14)	2	-	-
Ektopik Böbrek (4)	-	-	-
GENETİK/HEREDİTER			
Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı (5)	3	-	-
Meckel Gruber Sendromu (4)	4	-	-
Renal Adisplazi (2)	1	1	-
Fryns Sendromu (2)	2*	-	-
Trizomi 13, Trizomi 18 (3)	-	-	-
Joubert Sendromu (2)	-	-	-
Zellweger Sendromu (2)	1	-	-
Megasistis-mikrokolon-intestinal hipoperistalsis Sendromu (4)	-	-	-

Tablo 8. Eşlik Eden Santral Sinir Sistemi Malformasyonları.

	Hidrocefali	Meningo myelosel	Ensefelosel	Korpus Kallosum Agenezisi	Serebellar Hipoplazi	Anensefali	Mikroftalmi
GELİŞİMSEL							
Multikistik Displazi							
Bilateral (19)	3	-	-	-	2	1	1
Unilateral (5)	-	1	-	-	-	-	-
Renal Agenezi							
Bilateral (13)	1	2	-	1	-	1	-
Unilateral (12)	2	1	1	1	1	-	-
Renal Hipoplazi							
Bilateral (5)	-	-	-	2	-	-	1
Hidronefroz							
Bilateral (15)	1	-	-	3	1	-	-
Unilateral (2)	-	-	-	-	-	-	-
Atnalı Böbrek (14)	1	2	-	1	-	-	-
Ektopik Böbrek (4)	-	-	1	-	1	-	-
GENETİK/ HEREDİTER							
Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı (5)	-	-	-	-	-	-	-
Meckel Gruber Sendromu (4)	-	-	4	-	-	-	-
Renal Adisplazi (2)	-	-	-	-	-	-	-
Fryns Sendromu (2)	-	-	-	-	-	-	-
Trizomi 13, Trizomi 18 (3)	1	-	-	1	-	-	2
Joubert Sendromu (2)	-	-	1	1	1	-	-
Zellweger Sendromu (2)	-	-	-	-	-	-	-
Megasistis- mikrokolon-intestinal hipoperistalsis Sendromu (4)	-	-	-	-	-	-	-

4.6 Gastrointestinal Sistem Malformasyonları

113 vakanın 30 tanesinde (%26,5) gastrointestinal sistem anomalisi saptandı. Toplam 14 vakada görülen duktal plate malformasyonu en çok görülen gastrointestinal sistem anomalisiydi. Bunlardan 5 tanesi otozomal resesif polikistik böbrek hastalığında, 2 tanesi Joubert sendromunda, 2 tanesi Meckel-Gruber sendromunda, 4 tanesi bilateral renal displazide ve 1 tanesi de unilateral renal displazide görüldü. İkinci en sık anomali anal atreziydi ve 9 vakada bulunmaktaydı. Multikistik renal displazide 3 vakada, renal agenezide 3 vakada, hidronefroza 2 vakada ve Fryns sendromunda 1 vakada görüldü. Eşlik eden diğer gastrointestinal sistem anomalileri sırasıyla konjenital diyafram defekti (5 vakada), omfalosel (5 vakada) ve distal trakeaözofageal fistül ile birlikte proksimal özofagus atrezisi (2 vakada) idi. Konjenital diyafram defekti her iki Fryns sendromunda sendromun bir parçası olarak bulunmaktaydı. Omfalosel ise en çok renal agenezide görüldü ve bunlardan bir tanesi unilateral renal agenezi, mikrognati, düşük kulak ve yarı damak bulgularının da olduğu trizomi 18 vakasıydı. Özofagus atrezisinin görüldüğü iki vakadan biri VACTERL assosiyasyon bulguları olan herediter renal adisplazi vakası, diğeri de atnalı böbrek vakasıydı. Gastrointestinal sistem anomalilerinin dağılımı Tablo 9’da görülmektedir.

4.7 Kardiyovasküler Sistem Malformasyonları

En sık görülen kardiyovasküler sistem anomalisi ventriküler septal defekt (VSD) idi ve 8 vakaya eşlik etmekteydi. Fryns sendromu ve trizomi 13 vakalarının tümünde VSD olduğu görüldü. Sonra sırasıyla 4 vakada pulmoner kapakta atrezi/stenoz, 3 vakada çift çıkımlı sağ ventrikül, 1 vakada trunkus arteriosus ve 1 vakada büyük arterlerin transpozisyonu saptandı (Tablo 10).

Tablo 9. Eşlik Eden Gastrointestinal Sistem Malformasyonları

	Diyafraam Defekti	Anal Atrezi	Özofagus Atrezisi	Omfalosele	Duktal Plate Malformasyonu
GELİŞİMSEL					
Multikistik Displazi					
Bilateral (19)	-	1	-	-	4
Unilateral (5)	1	2	-	1	1
Renal Agenezi					
Bilateral (13)	-	2	-	1	-
Unilateral (12)	1	1	-	-	-
Renal Hipoplazi					
Bilateral (5)	-	-	-	-	-
Hidronefroz					
Bilateral (15)	-	1	-	1	-
Unilateral (2)	-	1	-	-	-
Atnal Böbrek (14)	1	-	1	1	-
Ektopik Böbrek (4)	-	-	-	-	-
GENETİK/HEREDİTER					
Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı (5)	-	-	-	-	5
Meckel Gruber Sendromu (4)	-	-	-	-	2
Renal Adisplazi (2)	-	-	1	-	-
Fryns Sendromu (2)	2	1	-	-	-
Trizomi 13, Trizomi 18 (3)	-	-	-	1	-
Joubert Sendromu (2)	-	-	-	-	2
Zellweger Sendromu (2)	-	-	-	-	-
Megasistis-mikrokolon-intestinal hipoperistalsis Sendromu (4)	-	-	-	-	-

Tablo 10. Eşlik Eden Kardiyovasküler Sistem Malformasyonları.

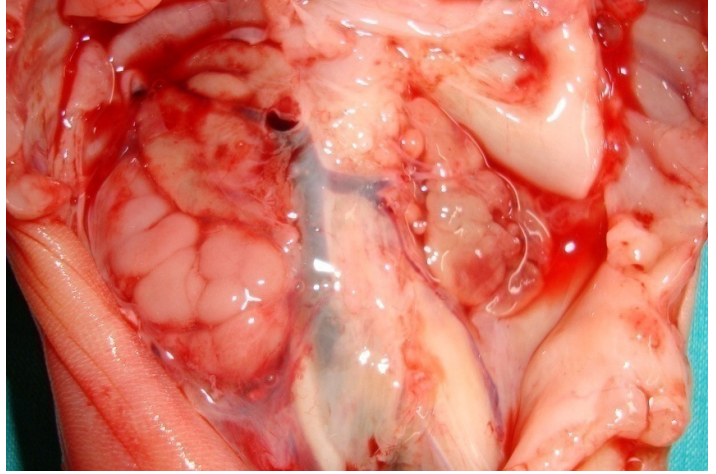
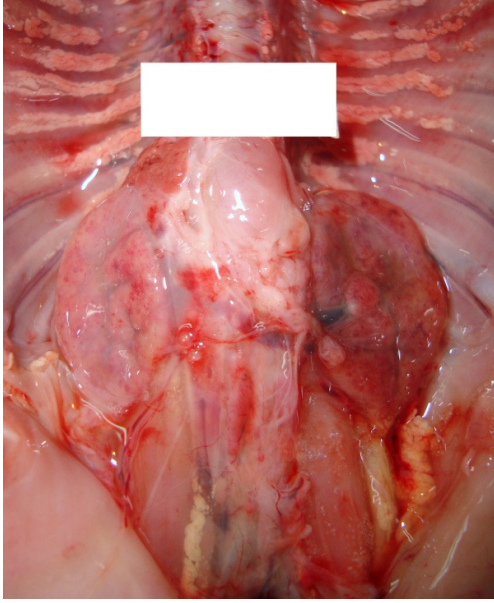
	Ventriküler Septal Defekt	Pulmoner Stenoz/ Atrezi	Çift Çıkımlı Sağ Ventrikül	Trunkus Arteriozus	Büyük Arterlerin Transpozisyonu
GELİŞİMSEL					
Multikistik Displazi					
Bilateral (19)	-	-	-	-	-
Unilateral (5)	-	-	-	-	1
Renal Agenezi					
Bilateral (13)	-	-	-	-	-
Unilateral (12)	1	-	2	1	-
Renal Hipoplazi					
Bilateral (5)	1	1	-	-	-
Hidronefroz					
Bilateral (15)	1	-	-	-	-
Unilateral (2)	-	-	-	-	-
Atnalı Böbrek (14)	1	-	-	-	-
Ektopik Böbrek (4)	-	1	-	-	-
GENETİK/HEREDİTER					
Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı (5)	-	-	-	-	-
Meckel Gruber Sendromu (4)	-	-	-	-	-
Renal Adisplazi (2)	-	-	1	-	-
Fryns Sendromu (2)	2	-	-	-	-
Trizomi 13, Trizomi 18 (3)	2	2	-	-	-
Joubert Sendromu (2)	-	-	-	-	-
Zellweger Sendromu (2)	-	-	-	-	-
Megasistis-mikrokolon-intestinal hipoperistalsis Sendromu (4)	-	-	-	-	-

Üriner sistem malformasyonlarında %12,3 oranında (14 vakada) tek umbilikal arter anomalisi bulundu ve en çok atnalı böbrek, konjenital hidronefroz, renal displazi ve renal agenezi vakalarında görülmekteydi (Tablo 11).

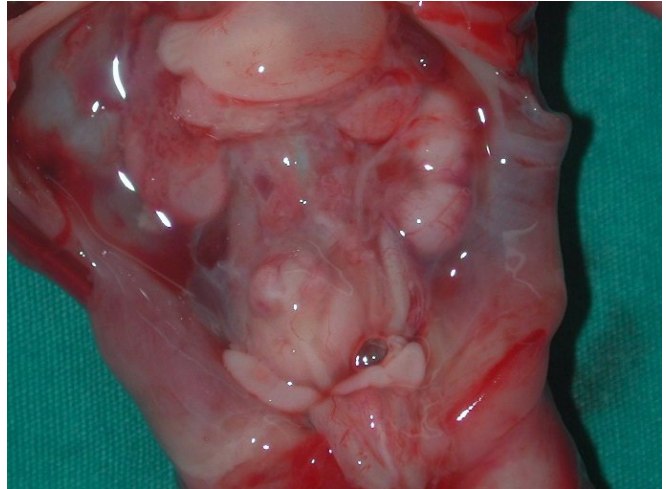
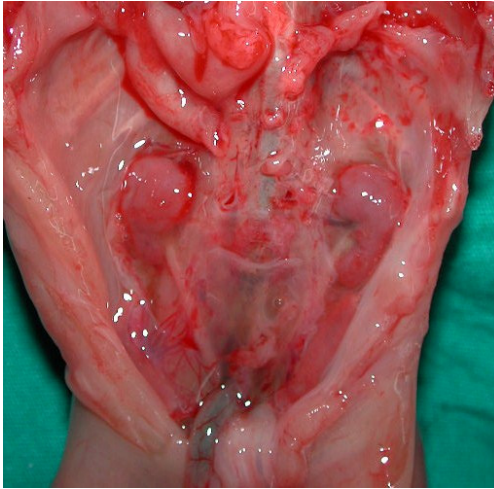
Tablo 11. Tek Umbilikal Arter Görülen Üriner Sistem Anomalilerinin Dağılımı.

	Tek Umbilikal Arter %12.3
GELİŞİMSEL	
Multikistik Displazi	
Bilateral (19)	3
Unilateral (5)	-
Renal Agenezi	
Bilateral (13)	1
Unilateral (12)	2
Renal Hipoplazi	
Bilateral (5)	-
Hidronefroz	
Bilateral (12)	2
Unilateral (5)	-
Atnalı Böbrek (14)	4
Ektopik Böbrek (4)	-
GENETİK/HEREDİTER	
Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı (5)	-
Meckel Gruber Sendromu (4)	-
Renal Adisplazi (2)	
Fryns Sendromu (2)	1
Trizomi 13, Trizomi 18 (3)	1
Joubert Sendromu (2)	-
Zellweger Sendromu (2)	-
Megasistis-mikrokolon-intestinal hipoperistalsis Sendromu (4)	-

5. VAKALARIN MAKROSKOPİK VE MİKROSKOPİK RESİMLERİ



Resim 1. 25 haftalık, E, Bilateral renal agenezis **Resim 2.** 23 haftalık, E, Sol renal agenezis

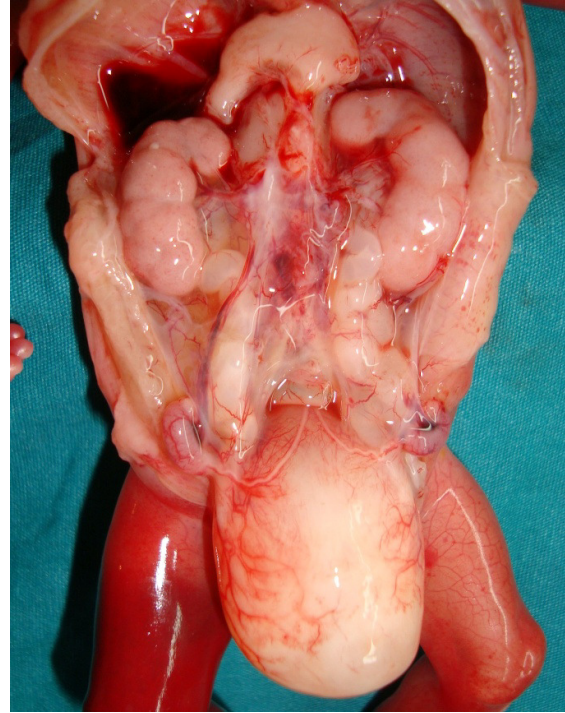


Resim 3. 22 haftalık, K, Bilateral renal hipoplazi, bilateral Müllerian kanal agenezisi

Resim 4. 16 haftalık, K, Sağ ektopik (pelvik) böbrek



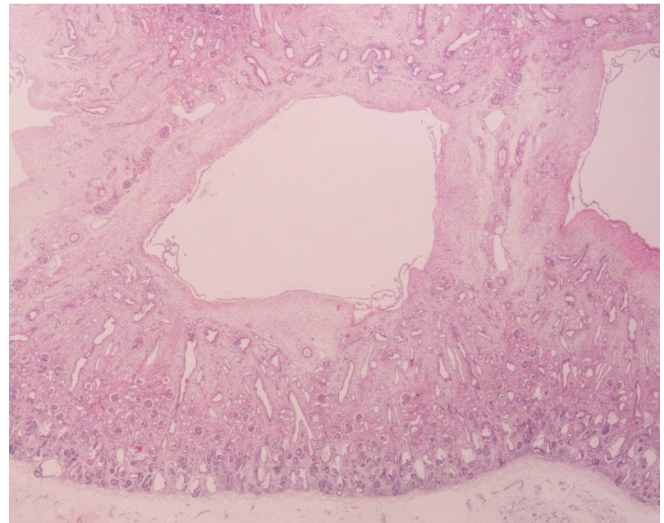
Resim 5. 21 haftalık, K, Atnalı böbrek



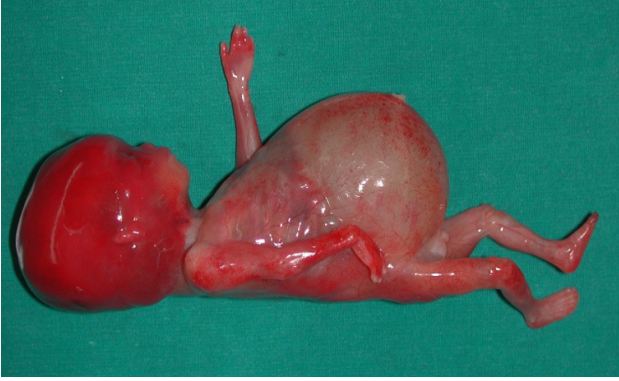
Resim 6. 18 haftalık, E, Posterior üretral valve ikincil bilateral hidroüreteronefroz



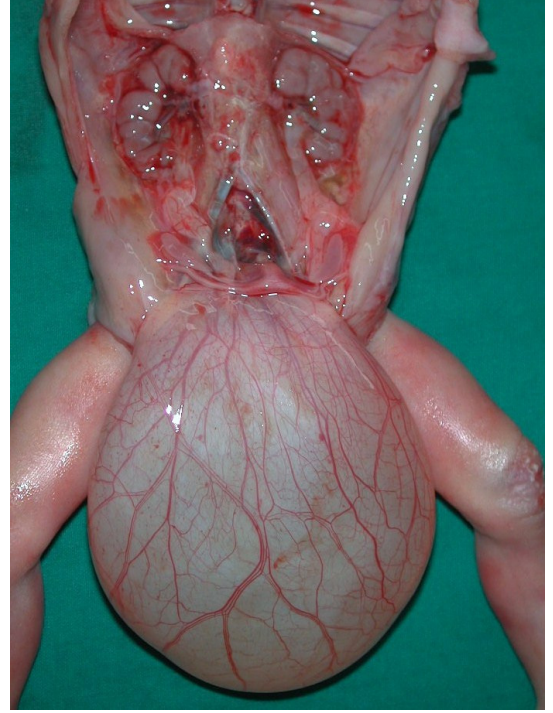
Resim 7. 28 haftalık, K, Üreteropelvik darlığa ikincil bilateral hidronefroz



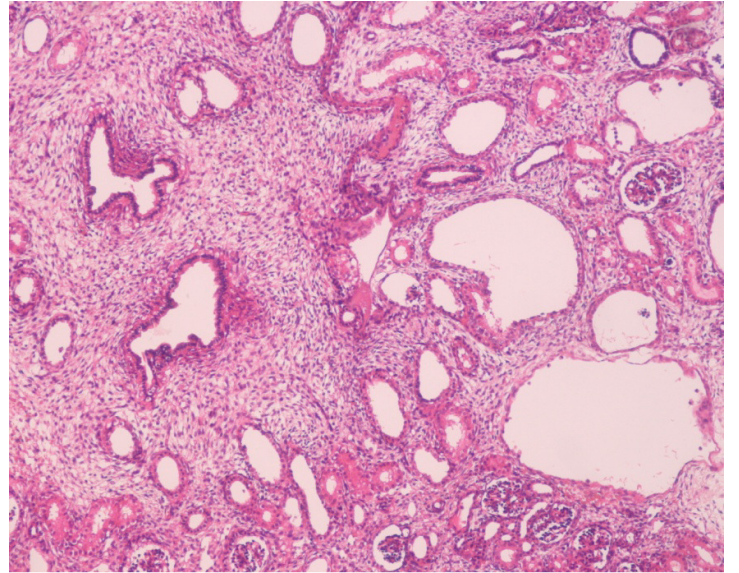
Resim 8. 20 haftalık, K, Hidroüreteronefroz ve obstrüksiyona ikincil displazi



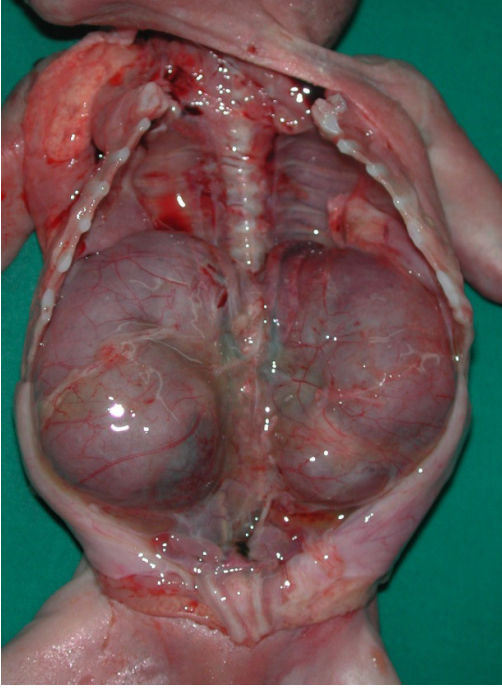
Resim 9. 16 haftalık, E, Megasistis-mikrokolon-hipoperistalsis sendromu



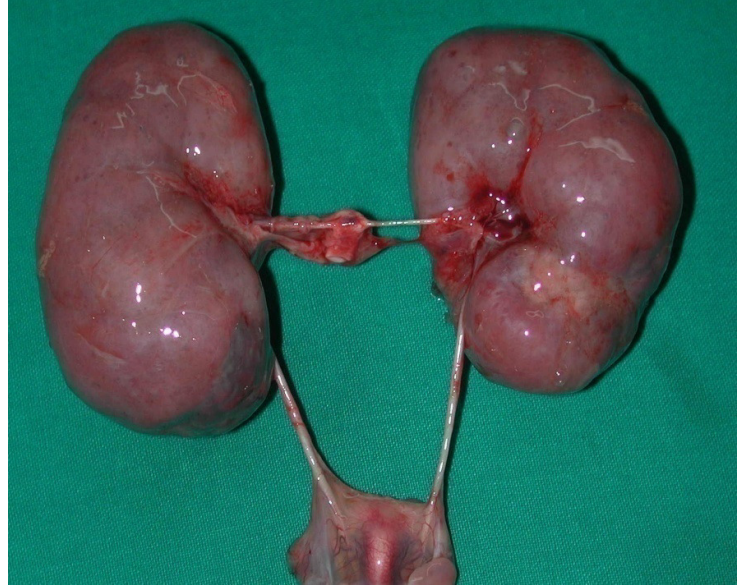
Resim 10.
24 haftalık, K, Megasistis-mikrokolon-hipoperistalsis sendromu



Resim 11, Resim 12. 17 haftalık, E, Bilateral kistik renal displazi, böbreklerin makroskopik ve mikroskopik görünümü



Resim 13

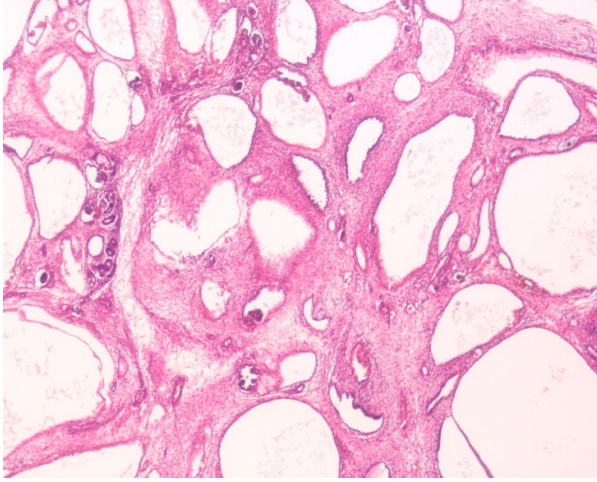


Resim 14

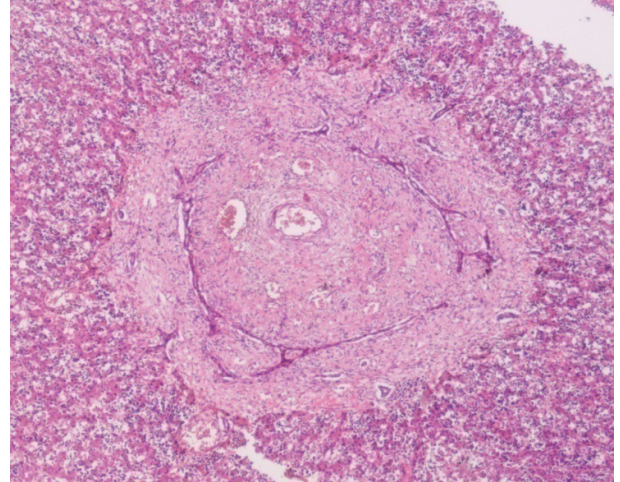


Resim 15

Resim 13, Resim 14, Resim 15. 26 haftalık K, Bilateral kistik renal displazi, böbreklerin in-situ, önden ve kesit yüzünün görünümü.

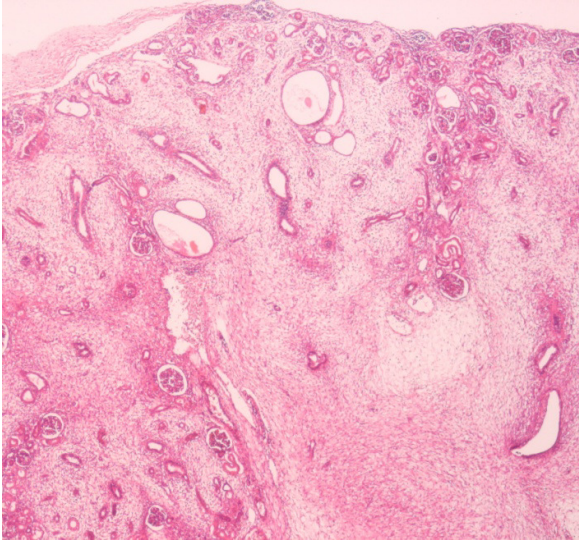


Resim 16

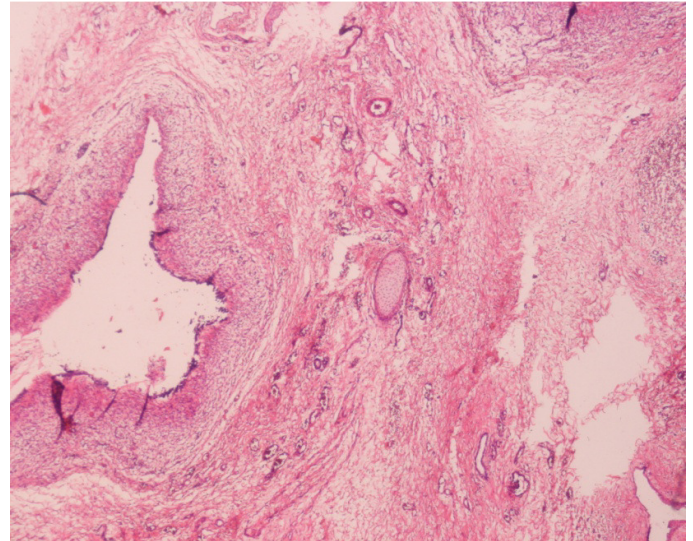


Resim 17

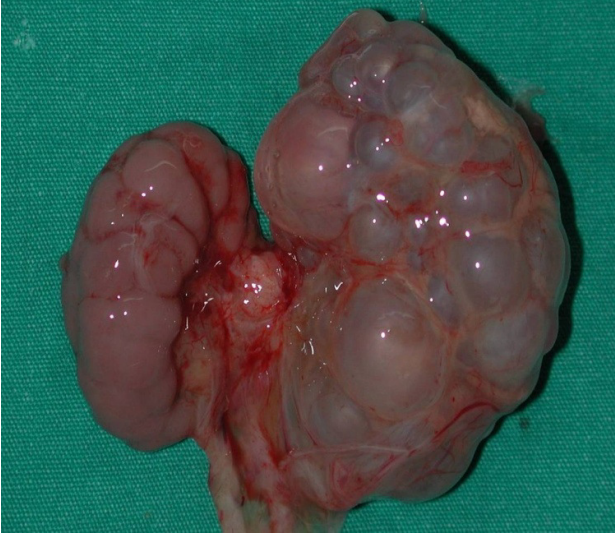
19 haftalık, K, Bilateral kistik renal displazi, böbreklerin (Resim 16) ve karaciğerindeki duktal plate malformasyonunun (Resim 17) mikroskopik görünümü



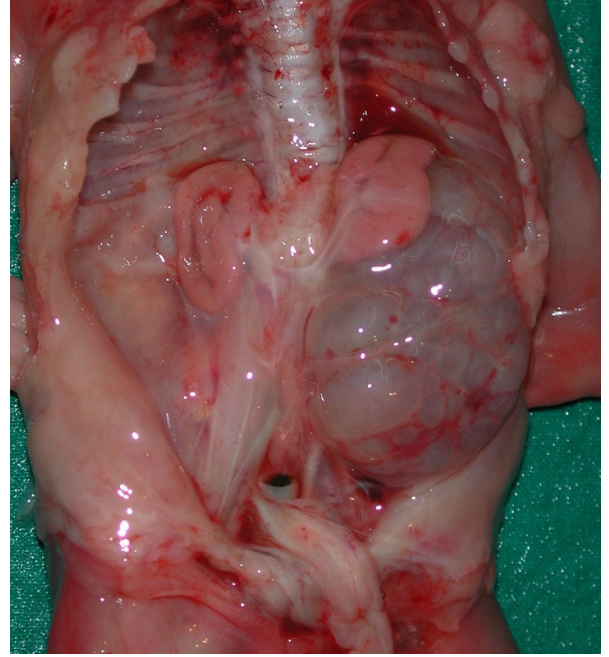
Resim 18. 18 haftalık, K, sağ renal agenezi, sol renal displazi



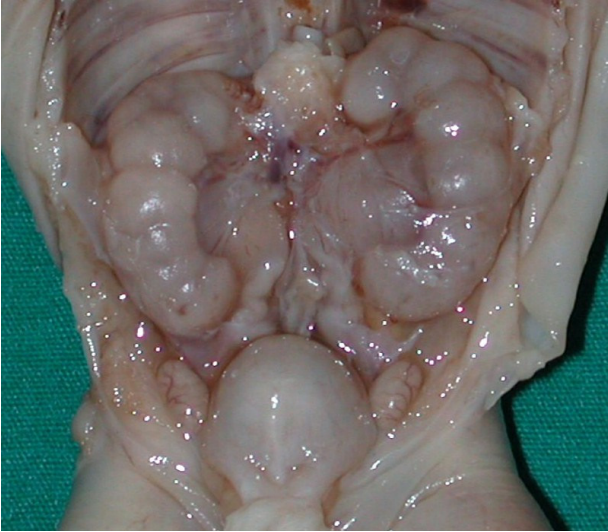
Resim 19. 2 günlük, E, bilateral kistik renal displazi vakasında kıkırdak adacığı



Resim 20. 24 haftalık, E, Sol multikistik renal displazi

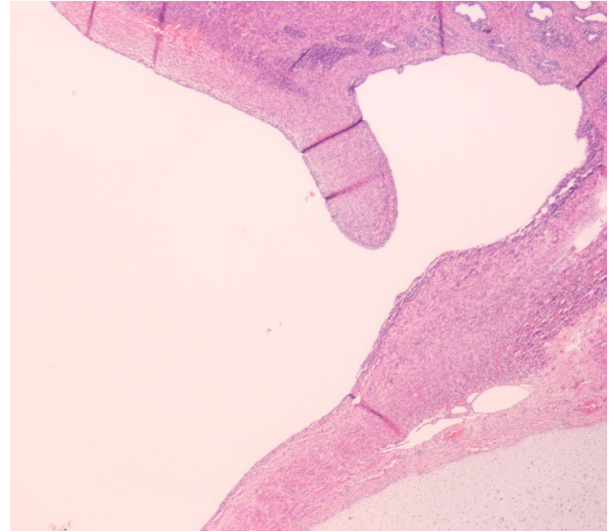


Resim 21. 21 haftalık, E, VACTERL assosiyasyonu, sağ renal agenezi, sol renal displazi



Resim 22

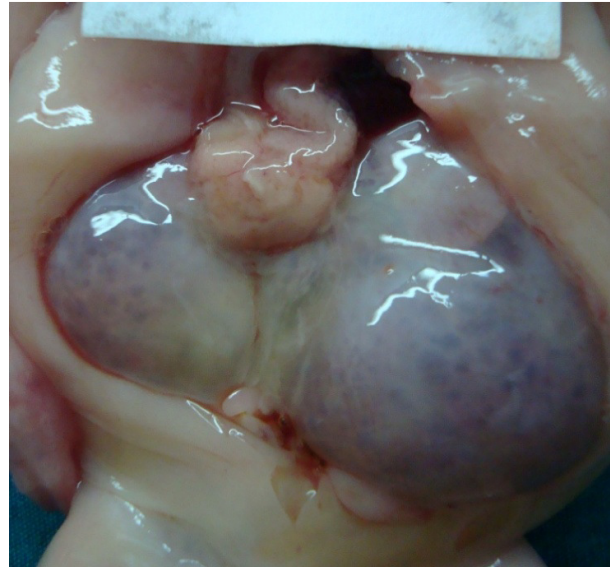
19 haftalık, E, Posterior üretral valve ikincil bilateral hidroüreteronefroz (Resim 22) ve posterior üretral valvin mikroskopik görünümü (Resim 23).



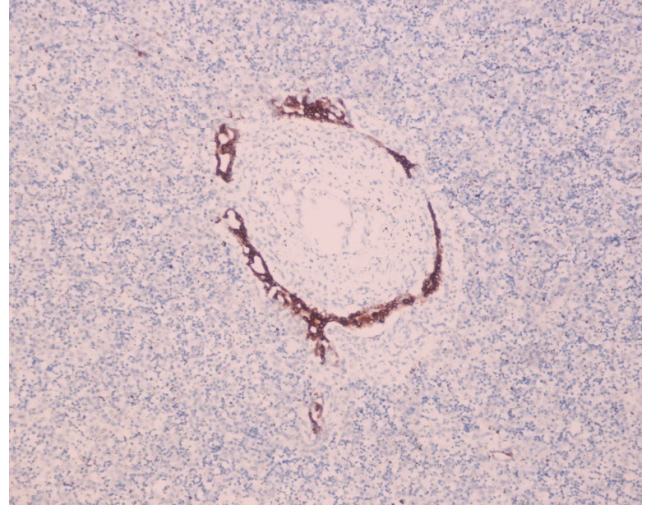
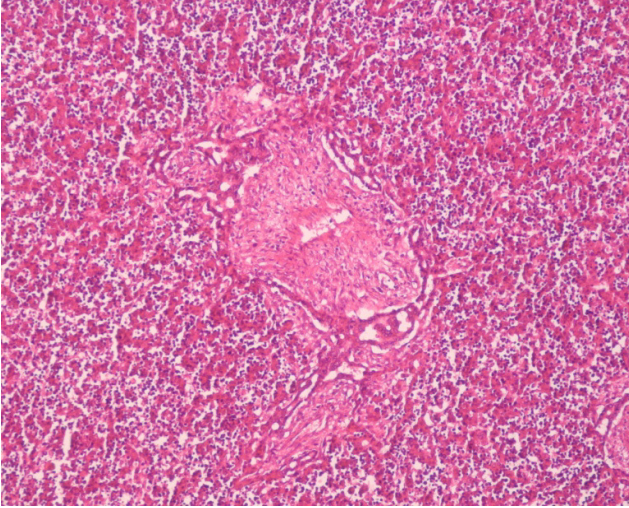
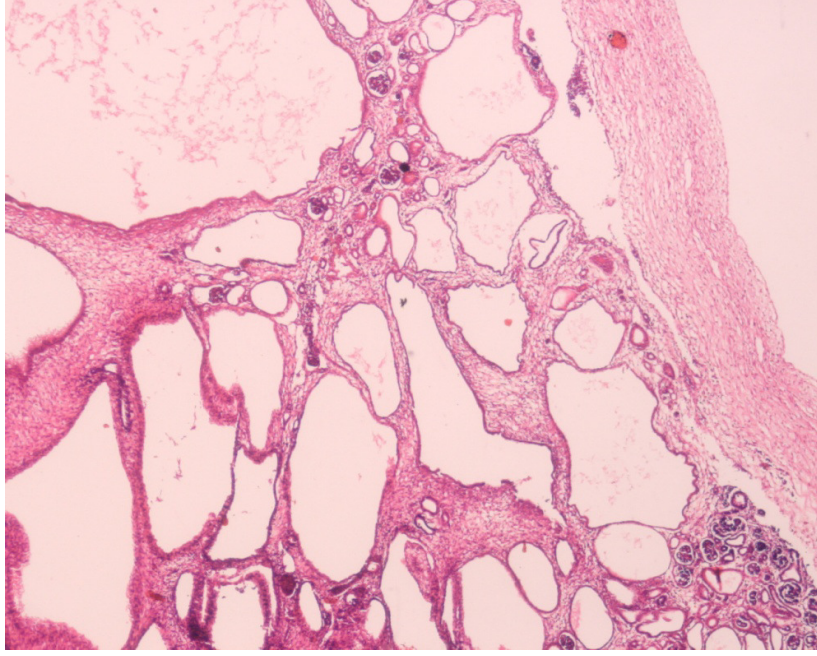
Resim 23

**Resim 24**

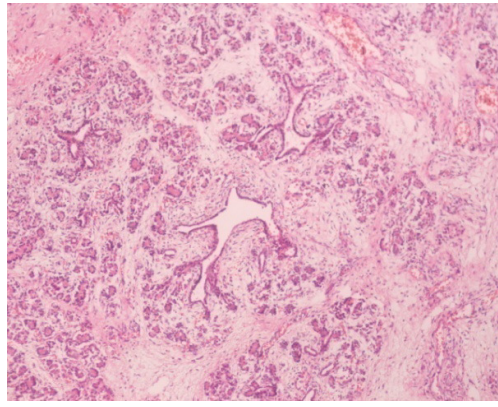
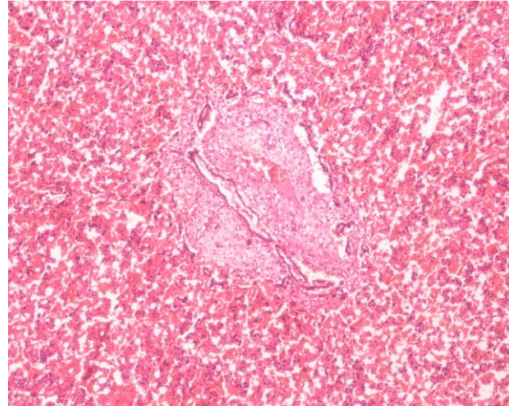
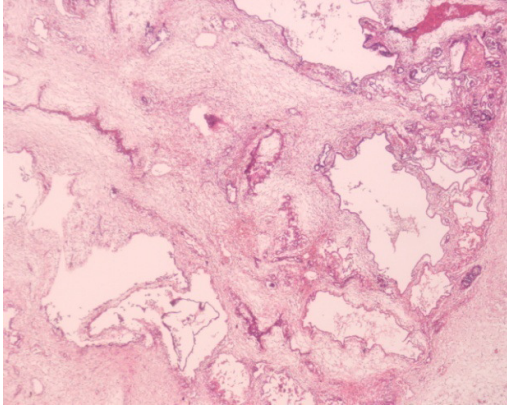
24 haftalık, E, Meckel-Gruber sendromu, oksipital ensefalosel (Resim 24) ve Potter yüzü (Resim 25).

**Resim 25****Resim 26****Resim 27**

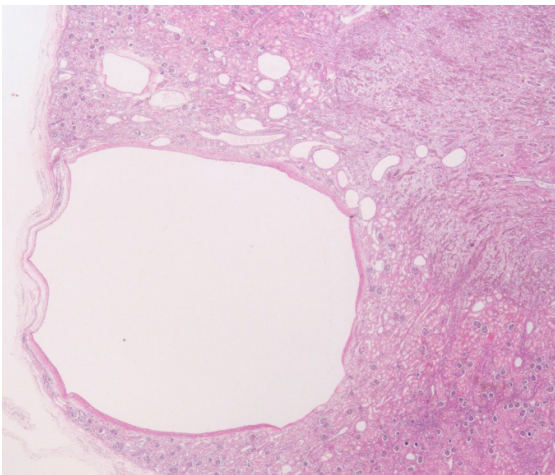
18 haftalık, K, Meckel-Gruber sendromu, ayaklarda polidaktili ve bilateral renal displazi



Resim 28, Resim 29, Resim 30: 18 haftalık, K, Meckel-Gruber sendromu, üstte renal kistik displazi (Resim 28), sağ altta karaciğerde duktal plate malformasyonu (Resim 29), immünohistokimyasal boyamada CK7 ile proliferere safra kanallarının görünümü (Resim 30).

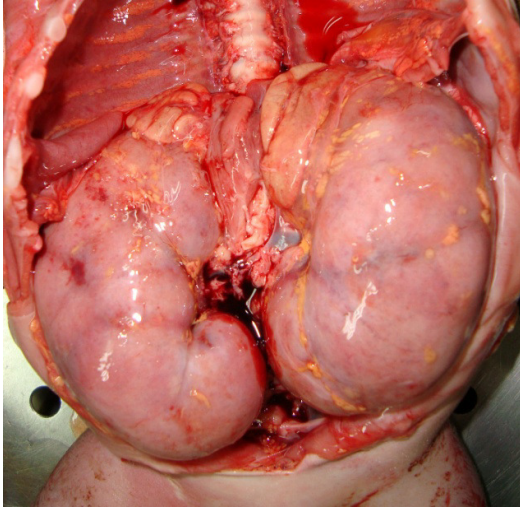


Resim 31, Resim 32, Resim 33: 25 haftalık, E, Renal-hepatik-pankreatik displazi sendromunda sol üstte renal displazi (Resim 31), sağ üstte karaciğerde duktal plate malformasyonu (Resim 32), altta pankreatik kanallarda kistik genişleme (Resim 33).

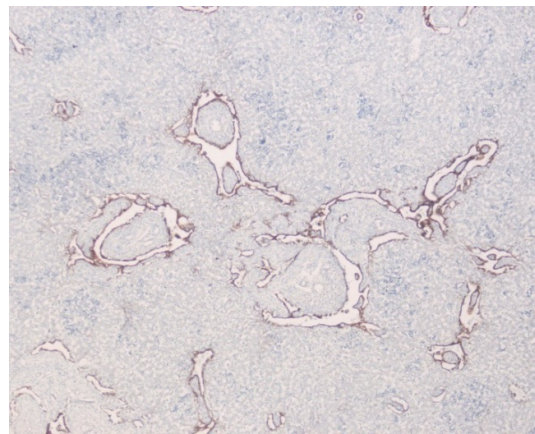
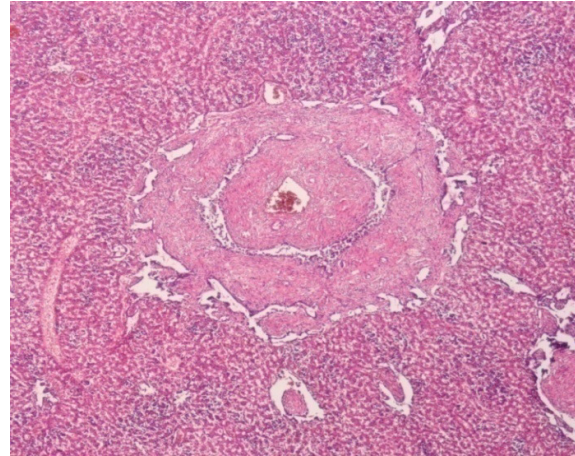
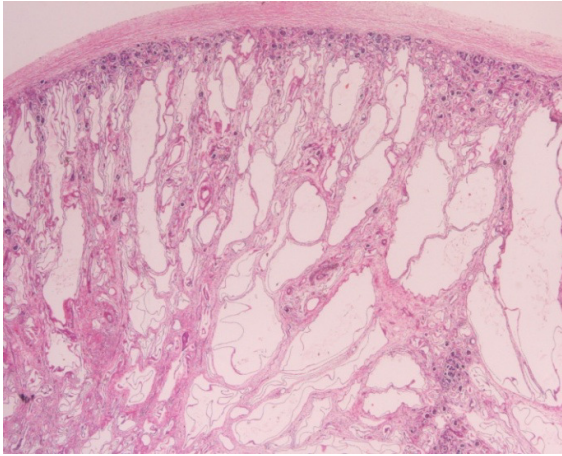


Resim 34. 1 günlük, E, Zellweger sendromunda böbrekte kortikal kistler

Resim 35. 14 haftalık, K, Joubert sendromunda böbrekte meduller kistler



Resim 36, Resim 37. 1 günlük, E, Polikistik böbreklerin in-situ görünümü (solda) ve kesit yüzü (sağda)



Resim 38, Resim 39, Resim 40: 1 günlük, E, ORPBH'da sol üstte böbrekte fuziform kistler (Resim 38), sağ üstte karaciğerde duktal plate malformasyonu (Resim 39), altta immünohistokimyasal boyamada CK7 ile prolifer ve dilate safra kanalları (Resim 40).

6. TARTIŞMA

Gelişimsel ve genetik üriner sistem patolojileri perinatal/ neonatal dönemde önemli mortalite ve morbidite sebepleri arasında gösterilmektedir. Bu patolojilere çok değişik ve farklı derecelerde ekstrarenal konjenital malformasyonlar eşlik etmekte ve hastanın prognozunu etkilemektedir.

Anormal nefrogenezin bir sonucu olarak karşımıza çıkan renal displazi bu böbrek patolojilerinin başında gelmektedir. Yapılan çalışmalarda farklı patolojik mekanizmaların renal displaziye yol açtığı gösterilmiştir. Bunların başında intrauterin dönemde, birinci trimesterde, alt üriner sistem tıkanıklarının sonucu gelişen obstrüktif renal displaziler yer almaktadır [48]. Gösterilen diğer mekanizmalar; metanefrik mezankim ve üreter tomurcuk dallarının doğru zamanda ve yerde buluşamaması, üreter tomurcuğunun anormal dallanması, böbrek gelişiminde görevli büyüme faktörlerinin, transkripsiyon faktörlerinin, adezyon moleküllerinin, proto-onkogen ve apoptoz düzenleyici genlerin işleyişinde meydana gelen bozuklukların oluşturduğu andiferansiye ve fonksiyon dışı doku oluşumudur [49]. Displazinin histolojik özelliği, yoğun andiferansiye mezenkimal doku ile çevrili primitif kanalların olması ve lobüler yapının bozulmuş olmasıdır. Multikistik displazide böbrekler, ince mezankimal doku arasında yer alan irili ufaklı düzensiz kistik yapılarla doludur. Renal pelvis tam seçilemez, üreterler normal veya atretik olabilir.

Gerçek renal hipoplazide böbrekler gestasyon haftasına veya yaşına göre küçüktür ve lobüler yapının korunduğu, arada displazik dokunun olmadığı 2-3 lobdan oluşmuştur. Yapılan çalışmalarda apoptotik sürecin zamanında durdurulamamasının etiyopatogenezde rol alabileceği belirtilmiştir [50].

Konjenital hidronefroza genellikle alt üriner sistemde farklı seviyelerde idrar akışını engelleyen tıkanıklık bulunmaktadır. Bu tıkanıklık erken gestasyonel haftalarda oluşursa böbreklerde değişik derecelerde displaziye yol açabilmektedir.

Renal agenezinin ise nefrogenezin başında üreter tomurcuğunun oluşmaması veya metanefrik blastemin indüklenmesindeki bozukluk sonucu oluştuğu düşünülmektedir [5]. Renal displazi ile birlikte gelişimsel böbrek anomalilerinin başında gelmektedir.

Yaptığımız çalışmada, gelişimsel ve genetik böbrek anomalilerinin genel sıklığı %8,0 olarak bulundu. Vakaların yaşları 13. gestasyonel hafta ile postnatal 20 gün arasında değişmekteydi. Hem genetik hem de gelişimsel böbrek anomalilerinde erkek cinsiyet öne

çıkıyordu. Yaş aralığı 24. gestasyonel hafta ile postnatal bir yaş arasında değişen vakaların otopsilerinde, gelişimsel böbrek patolojisi sıklığı %6,06 olarak bulunmuş ve erkeklerde daha sık olduğu bildirilmiştir [51]. Hem gelişimsel hem de genetik böbrek anomalilerinin değerlendirildiği Hindistan'dan yapılan bir diğer çalışmada da perinatal dönem otopsilerinde sıklık %3,85 olarak saptanmıştır [45]. Genetik böbrek anomalilerinin kızlarda, gelişimsel böbrek anomalilerinin erkeklerde daha fazla görüldüğü belirtilmiştir.

Postnatal dönemde, yaşayan yenidoğanlarda yapılan çalışmalarda konjenital böbrek malformasyonlarının %3-4 arasında olduğu belirtilmiştir [10]. Otopsi serilerinde bu oranın %10'a kadar çıktığı görülmektedir [9]. Ülkemizde 2012 yılında Hatay'da yapılan bir çalışmada fetal otopsilerde genitoüriner sistem malformasyon sıklığı %11,86 olarak bulunmuştur [52]. Bizim çalışmamızda olduğu gibi, fetal otopsilerin de dahil edildiği diğer çalışmalarda konjenital renal anomalilerin daha sık saptandığı dikkati çekmektedir. Bu farkın, hem böbreklerin intrauterin dönemde amniyon sıvısı yapımında önemli yer tutması, hem de üriner sistem malformasyonlarına diğer organ anomalilerinin sık eşlik etmesi nedeniyle vakaların bir çoğunun intrauterin dönemde ölmelerine veya ultrasonografiyle fark edilip gebeliğin sonlandırılmasına bağlı ortaya çıktığı söylenebilir.

Renal agenezi, bilateral ve unilateral vakalar birlikte değerlendirildiğinde, %1,77 oranla en sık gelişimsel böbrek anomalisi olarak karşımıza çıkmakta ve bunu ikinci sırada multikistik renal displazi, bilateral ve unilateral vakalar birlikte değerlendirildiğinde, %1,69 oranla izlemektedir. Çalışmamızda multikistik renal displazinin bilateral görülme sıklığının unilateral forma göre daha fazla olduğu, bilateral ve unilateral renal agenezi vakalarının da eşit sayıda olduğu görülmektedir. Bu bulgular daha önce yapılan çalışmalarla uyuşmamaktadır [46,47]. Bu çalışmalarda hem multikistik renal displazide hem de renal agenezide unilateral olguların daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Bu uyumsuzluk, daha çok postnatal dönemde yapılmış olan bu çalışmaların, büyük çoğunluğu fetal otopsilerden oluşan bizim serimize oranla, bilateral vakaların yaşamla bağdaşmaması nedeniyle daha az sayıda bilateral olgu içermesiyle açıklanabilir.

Renal agenezi sıklığına bakıldığında hem bilateral hem unilateral renal agenezinin literatürde bildirildiğinden, sırasıyla 1/3000 ve 1/1000, daha yüksek oranlarda olduğu dikkati çekmektedir [13,14]. Displazi sıklığı ise literatürde otopsi serilerinde %2 olarak belirtilmekte ve displazinin erkeklerde sık olduğu yazılmaktadır [5]. Yaptığımız çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur.

Tek ya da çift taraflı renal agenezide 1/2-1/3 oranında başta genital sistem, gastrointestinal sistem, kalp ve sinir sistemi olmak üzere başka anomaliler de bulunabilir [15]. Bulgulara baktığımızda 2/3 oranında kas-iskelet sistemi, 1/3 oranında santral sinir sistemi, 1/6 oranında gastrointestinal sistem ve 1/4 oranında genital sistem malformasyonlarının eşlik ettiği görüldü.

Tek taraflı agenezi vakalarında %30-40 oranında karşı böbrekte displazi, üreteropelvik bileşkede darlık ve hipoplazi görülmektedir [17]. Çalışmamızda, unilateral renal agenezide, renal adisplazi vakalarıyla birlikte değerlendirildiğinde, toplam 6 vakada (%42,8) karşı böbrek veya üreterde patoloji bulundu. Bunların 3 tanesinde karşı böbrekte hipoplazi, 2 tanesinde karşı böbrekte displazi (renal adisplazi vakaları) ve 1 tanesinde karşı üreterde duplikasyon vardı.

Bilateral renal agenezi; kloakal anomalilere eşlik edebilir ve imperfore anüs bu vakalarda sık görülmektedir [10,12,15] Vakalarımız üzerinde yaptığımız değerlendirmede, bir vakada bilateral renal agenezis, yüksek tip anal atrezi, rektovajinal fistül vardı ve kloakal gelişim bozukluğu olabileceği düşünüldü. İmperfore anüs 13 vakanın 2'sinde görüldü ve 13 vakanın tümünde görülen mesane hipoplazisinin kullanılmamaya ikincil olarak geliştiği düşünüldü.

Vakalarımız arasında kardeş olan sadece iki hasta bulunmaktaydı. Bunlardan bir tanesinde tek taraflı renal agenezi, diğerinde de posterior üretral valve ikincil hidronefroz vardı. Herediter hidronefrozu olan aile bireylerinde yapılan çalışmalarda 6. kromozomun uzun kolunda bulunan genlerin normal böbrek gelişiminde önemli bir yere sahip olduğu bildirilmiştir [3]. Bizim vakalarımızda bu açıdan yapılan çalışma yoktu.

Renal displaziye sıklıkla alt üriner sistem anomalileri eşlik etmekte ve yayınlara bakıldığında displazi vakalarının çoğunun alt üriner sistem tıkanıkları sonucunda geliştiği belirtilmektedir [15,23]. Çalışmamızda da, bilateral hidronefrozun 6 tanesinde bilateral renal displazi, bir tanesinde unilateral difüz kistik renal displazi vardı. Bunların 4 tanesi posterior üretral valve, bir tanesi de kloakal anomaliye eşlik etmekteydi. Ayrıca bilateral hidronefroz vakalarının bir tanesinde sol böbrekte segmental displazi olduğu görüldü, displazinin olduğu tarafta çift üreter mevcuttu. Unilateral hidronefrozda ise 1 vakada hafif segmental displastik değişiklikler izlendi.

Renal displazide konsantrik tabakalar halinde fibroblast ve düz kas proliferasyonu ile kuşatılmış primitif kanalların olduğu ve bunların arasında kıkırdak adacıklarının bulunabileceği belirtilmiştir [24]. Bizim vakalarımızdan da iki tanesinde kıkırdak dokusu görüldü.

Literatürde hipoplastik böbrek görülme sıklığı konusunda kesin bir fikir birliğine varılamamış olup, %0,2-%2 arasında değişen oranlar verilmektedir [5,53]. Bu çalışmalardaki vakaların çoğu da gerçek hipoplazi olmayıp displaziye veya böbrekte skar dokusu oluşumuna ikincil hipoplazidir. Bu durum bizim çalışmamızın %0,35'lik oranla neden az sayıda vaka içerdiğini açıklamaktadır.

Konjenital hidronefroz sıklığı ise çalışmamızda %1,2 bulunmuştur. Vakaların tamamı yakın kısmının bilateral olduğu (16 adet bilateral hidronefroz, 2 adet unilateral hidronefroz) görülmüştür. Bu oran literatürdeki çalışmalara (%2-5) yakın bir oran olmakla birlikte biraz düşüktür [23]. Bunu da hidronefroz vakalarının büyük bir çoğunluğunun yaşarla bağdaşması sebebiyle canlı doğumları da içermesi ve bizim yaptığımız çalışmanın postmortem vakaları içermesiyle açıklayabiliriz. Yine aynı çalışmalarda hidronefroz nedenlerine bakıldığında vezikoüreteral reflü ilk sırada gelirken bunu üreteropelvik darlık ve posterior üretral valvin izlediğini görmekteyiz. Bizim çalışmamız postmortem incelemelere dayalı olduğu için dinamik bir olay olan vezikoüreteral reflü değerlendirilememiştir. 15 adet bilateral hidronefroz vakasının 6 tanesinin posterior üretral valve, 1 tanesinin üreteropelvik bileşke darlığına, 6 tanesinin de megasistise bağlı olduğu saptanmıştır. Diğer bilateral hidronefroz ve 2 unilateral hidronefroz vakasının muhtemelen vezikoüretral reflüye ikincil geliştiği söylenebilirse de, bunu otopsi sırasında tespit etmek mümkün olmamıştır. Nitekim unilateral vakanın bir tanesinde çift üreter bulunmaktadır ve çift toplayıcı sistemde üreterovezikal valv mekanizmasının ektopik üreterde olmaması nedeniyle vezikoüreteral reflü görülme sıklığı daha fazladır [54].

Renal ektopi ve atnalı böbrek vakalarına sırasıyla %0,28 ve %0,99 oranında rastlandı. Bu vakaların da önceki çalışmalara oranla (sırasıyla 2/1000 ve 5/1000) daha sık görüldüğü tespit edildi [5,9]. Ektopik böbreklerde ve atnalı böbreklerde %30 oranında displazi veya hipoplazi bildirilmiştir [15]. Bu çalışmada 4 adet hipoplazik böbreğin bir tanesinde fokal displazi, bir tanesinde de displazi olmaksızın az sayıda kortikal kist olduğunu gördük. 14 adet atnalı böbrek vakasının 1 tanesinde yaygın displastik değişiklikler, bir tanesinde de segmental displazi saptandı.

Yaptığımız çalışmada, otozomal resesif polikistik böbrek hastalığının görülme sıklığı %0,35 olarak bulunmuştur ve literatürde tüm toplumda 1/20000 olarak gösterilen görülme sıklığından fazladır [24]. Ne var ki bizim çalışmamız otopsi vakaları üzerinde yapılmıştır ve hem gelişimsel hem de genetik böbrek anomalileri normal popülasyona göre daha fazla görülme eğilimindedir.

Diğer genetik/herediter böbrek gelişim anomalileri ise sırasıyla; Meckel-Gruber sendromu %0,28, Joubert sendromu %0,14, Fryns sendromu %0,14, Zellweger sendromu %0,14, herediter renal adiplazi %0,14 ve trizomiler (trizomi 13 ve trizomi 18) %0,21 oranında görüldü. Literatürle karşılaştığımızda bunların da bizim serimizde daha yüksek oranda olduğu dikkati çekmektedir [45].

Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı vakalarının hepsinde karaciğerde duktal plate malformasyonu görülmüştür. Vakaların böbrek dokularının mikroskop altındaki incelemelerinin hepsi literatürde tanımlanan histopatolojik özellikleri göstermektedir [55]. Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı ve karaciğerde duktal plate malformasyonu hastalığın olmazsa olmaz iki ögesidir. Karaciğerdeki patoloji duktal plate malformasyonundan konjenital hepatik fibrozise kadar değişen bir yelpaze göstermektedir ve hastalığın görülme yaşıyla ters orantılı olarak ilişkilidir. İnfantil ve neonatal formda böbrek patolojisi ön plandayken juvenil formunda karaciğer patolojisi daha ön plandadır [56]. Bu durum bize hastalığın genetik faktörlere bağlı olduğu kadar zamanla ilerleyen dinamik bir durum olduğunu göstermektedir.

Duktal plate malformasyonu sadece otozomal resesif polikistik böbrek hastalığına özgü olmayıp, başta Meckel-Gruber sendromu ve Joubert sendromu olmak üzere birçok herediter sendromda da görülebilmektedir [57]. Silyopati sendromları olarak adlandırılan bu patolojiler hem böbreği hem karaciğeri etkileyen ve daha birçok organ sisteminde yapısal ve fonksiyonel bozukluklara yol açan hastalık gruplarıdır. Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı, Meckel-Gruber sendromu, Joubert sendromu, nefronofitizis, renal-hepatik-pankreatik sendrom bu hastalıklara örnek olarak verilebilir. Bu hastalıklardaki temel patolojik mekanizma primer, hareketsiz silya olarak bilinen ve hücrelerin birbirine yapışmasını düzenleyen yapının oluşumunda yer alan proteinlerin genetik eksikliğidir [58]. Bu silyaların aynı zamanda hücre içine mesaj iletiminde de görevleri vardır ve bir çeşit mekanoreseptör olarak çalışırlar. Hücrelerin organogenez sırasında diferansiasyonunda ve dokuların uzaysal üç boyutlu yapısında rol alırlar [58]. Böbreklerde, karaciğerde ve pankreasta bu patoloji

sonucunda kistik, displastik değişikler oluşur. Alt üriner sistem tıkanıklığının eşlik etmediği sendromlarla ilişkili difüz displazilerin oluşumu bu şekilde açıklanmaktadır. Nitekim, literatürde displazilerin çoğunluğu sporadik ve %90 oranında obstrüktif tipteyken; %10'luk bir kısmı herediter sendromların bir parçası olarak gösterilmektedir [9,15]. Çalışmamızda Meckel-Gruber sendromundaki 4 vakada, herediter renal adisplazide 2 vakada ve Fryns sendromunda 1 vakada saptanan renal displaziler obstrüktif olmayan displazilere örnek olarak gösterilebilir.

Alt üriner sistemde tıkanıklık olmadan gelişen böbrek displazilerinden sorumlu tutulan primer silya bozukluğu dışındaki bir diğer mekanizma da, hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunda görevli genlerin ve bunların ürünleri olan büyüme faktörlerinin işleyişindeki bozukluklardır. Claudia ve arkadaşlarının 10 adet obstrüktif renal displazi ile 7 adet non-obstrüktif renal displazi vakasını immünohistokimyasal yöntemlerle karşılaştırdığı çalışmada TGF-B (transforming growth factor beta) ve IGF2 (insulin-like growth factor 2) düzeylerinin non-obstrüktif böbrek displazilerinde daha yüksek olduğunu göstermeleri bu hipotezi desteklemektedir [59].

Karaciğerde ise primer silya bozukluğu sonucu safra kanallarının öncelikli olarak etkilendiği, duktal plate malformasyonundan hepatik fibrozise kadar ilerleyen histopatolojik bulgular görülür. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı dışında Meckel-Gruber sendromunda 2 vakada, Joubert sendromu olan 2 vakada duktal plate malformasyonu saptandı. Ayrıca 4 adet bilateral difüz displastik böbrek ve 1 adet unilateral multikistik displastik böbrek vakasında da duktal plate malformasyonu görüldü.

Bilateral difüz renal displazi olan vakaların bir tanesinde duktal plate malformasyonu ile birlikte pankreasta kanallarda kistik genişleme ve akciğerlerde hipoplazi de vardı. Bu vaka renal-hepatik-pankreatik displastik sendrom ile uyumluydu. Bu sendrom aynı zamanda Ivemark II sendromu olarak da adlandırılmakta ve otozomal resesif kalıtım göstermektedir. Sendromun belirgin özelliği karaciğer, böbrek ve pankreasta kistik, displastik değişikler olmasıdır [60]. Sendromun temelindeki etiopatogenetik mekanizmanın, Schrick ve arkadaşlarının fare modellerinde gösterdiği, ADP-ribozilasyon faktör 3 proteininin ekspresyonundaki eksiklikten kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu proteinin eksikliğinde karaciğer, böbrek ve pankreasta anormal epitel proliferasyonu ve kist oluşumu gözlenmektedir [61].

Diğer bilateral difüz renal displazi vakasında ise duktal plate malformasyonu, bilateral pes ekinovarus, Potter yüz fenotipi, oligohidramniyoz ve anne baba arasında birinci derece akrabalık vardı. Vakanın ardışık kütle spektroskopisi ve idrar organik asit test sonuçları glutarik asidüri tip 2 ile uyumluydu. Kaynak taraması yapıldığında glutarik asidüri tip 2’de renal kortikal kistlerden ağır displaziye kadar değişen yelpazede böbrek patolojisi ve karaciğerde duktal plate malformasyonu görülebildiği belirlendi [62]. Diğer duktal plate malformasyonu olan vakalar ise herhangi bir sendromla ilişkilendirilemedi.

Pediyatrik gelişimsel ve genetik böbrek anomalilerine değişik organ sistemlerine ait malformasyonlar eşlik etmekte ve bu durum hastanın prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir [45]. Çalışmamızda üriner sistem anomalilerine başta kas-iskelet sistemi, solunum sistemi ve santral sinir sistemi olmak üzere %95,5 oranında diğer malformasyonların eşlik ettiği görüldü. Üreter agenezisi/atrezisi ve mesane hipoplazisi/agenезisi genitoüriner sistem anomalilerinde en sık görülen patolojilerdi. Akciğer hipoplazisi, pes ekinovarus deformitesi, korpus kallozum agenezisi, anal atrezi ve ventriküler septal defekt diğer organ sistemlerinde en çok eşlik eden anomalilerdi.

Hindistan’dan yapılan bir çalışmada 36 renal displazi vakası değerlendirilmiş ve böbrek dışı anomalilerin %100 oranında eşlik ettiği bulunmuştur [51]. Vakaların %77,7’sinde genitoüriner sistem, %50’sinde kas-iskelet sistemi, %36’sında gastrointestinal sistem, %27’sinde kardiyovasküler sistem, %19,4’ünde sinir sistemi, %13,3’ünde solunum sistemi anomalileri görüldüğü saptanmıştır. Bizim çalışmamıza baktığımızda, ilk iki sıranın değişmediğini görmekle birlikte üçüncü sıradan itibaren malformasyon görülen sistemlerin sıralamasının değiştiğini görmekteyiz. Çalışmamızda sıralama; %52,2 alt üriner ve genital sistem malformasyonları, %38,9 kas-iskelet sistemi malformasyonları, %34,5 solunum sistemi malformasyonları, %27,6 santral sinir sistemi malformasyonları, %26,5 gastrointestinal sistem malformasyonları ve %11,5 kardiyovasküler sistem malformasyonları şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Bu farklılığın, bahsedilen çalışmada sadece renal displazi vakalarının ele alınması, diğer gelişimsel ve genetik böbrek anomalilerinin dahil edilmemesi nedeniyle ortaya çıktığı söylenebilir. Kuzey Hindistan’dan yapılan diğer bir çalışmada ise, fetal ve postnatal ilk bir yıl içindeki otopsi vakalarında gelişimsel ve genetik üriner sistem anomalilerinin değerlendirildiği, küçük farklılıklar dışında bizim yaptığımız çalışmadakine benzer sonuçların elde edildiği görülmüştür [45].

Akciğer hipoplazisi solunum sistemi malformasyonlarından en sık saptanan bulguydu ve 113 üriner sistem anomalisi olan vakanın 38 tanesinde bulunmaktaydı. Bilateral renal agenezideki ağır oligohidramniyoz veya anhidramniyoz sonucu oluşan pulmoner hipoplazinin, diğer ciddi renal patolojilerde de olduğu görüldü ve pulmoner hipoplazisi olan vakaların çoğunluğunda (toplam 32 vakada) oligohidramniyoz veya anhidramniyoz mevcuttu. 6 vakada ise pulmoner hipoplazi olmasına rağmen oligo/anhidramniyoz saptanmadı. Çalışmamızda dikkatimizi çeken bir nokta da, görüldüğü gibi oligo/anhidramniyoz olmadan pulmoner hipoplazi olan vakaların olmasıydı. Bu konuyla ilgili yayın taraması yaptığımızda, renal anomalisi olan vakalarda pulmoner hipoplazinin genellikle Potter'in de tanımladığı gibi amniyon sıvısı miktarıyla bağlantılı olarak oligohidramniyoz durumunda alveol gelişimi için kitle etkisi yapacak yeterli sıvı bulunmaması sonucu oluştuğunu gördük. Ancak literatürde bu tür pulmoner hipoplaziler sekonder olarak adlandırılmakta ve bu durumun oligohidramniyoz dışında hidrops fetalise bağlı plevral efüzyon, konjenital diyafram hernisi ve konjenital torakal kitleler sonucu toraks hacminin daralıp akciğerlere gelişecek yeterli alan bırakmaması nedeniyle de oluşabildiği belirtilmektedir [63]. Hatta santral sinir sistemi malformasyonları veya konjenital kas hastalıkları sonucu, amniyon sıvısı yeterli olmasına karşın, fetal solunum hareketindeki yetersizliğin de pulmoner hipoplazi etiyolojisinde rol oynadığı iddia edilmektedir [64]. Primer veya idiyopatik pulmoner hipoplazilerde ise altta yatan herhangi bir neden bulunamamıştır. Ancak, bu vakalarda da erken embriyogenez sırasında organ sistemlerinin ortak organogenezinde rol alan genlerin ekspresyonunda bozukluk olabileceği ve aynı mezenkimal kök hücrelerden gelişen akciğer, diyafram, böbrek gibi organlarda eş zamanlı gelişim anomalilerinin görülebileceği belirtilmektedir. Bu hipotezi, Loo ve arkadaşlarının WT1 genlerini mutasyona uğrattıkları farelerde embriyogenezin, pulmoner dallanmanın yetersiz olmasına bağlı pulmoner hipoplazi ve böbrek gelişim anomalisiyle sonuçlanması desteklemektedir [65]. Smith ve arkadaşları da laminin geninde değişiklik yaptıkları fare embriyolarında, henüz oligohidramniyoz gelişmeden, kontrol grubuna göre akciğerlerde yetersiz bronşiyal dallanma olduğunu tespit etmişlerdir [66]. Tüm bu çalışmalar bize normal akciğer gelişimi için amniyon sıvı miktarının tek başına yeterli olmadığını göstermektedir.

Prenatal dönemde yapılan ultrasonografi sonuçları ile postmortem otopsi bulguları arasındaki korelasyona bakıldığında, otopside üriner sistem malformasyonu saptanan 94 fetusun 47 tanesinde (%50) prenatal ultrasonografi bulgularının uyumlu olduğu; 18 yenidoğan vakasının da 11 tanesinde (%57,8) prenatal veya postnatal dönemde yapılan ultrasonografi

bulgularının uyumlu olduğu görüldü. Geri kalan 42 fetusun renal anomali dışı nedenlerle termine edildiği veya intrauterin eksitus olduğu belirlendi. Üriner sistem anomalisi dışındaki terminasyon nedenleri arasında çoğunluğu santral sinir sistemi malformasyonları, kas-iskelet sistemi malformasyonları ve konjenital kalp hastalığı oluşturmaktaydı. Yenidoğan otopsilerinin ise 4 tanesinde ultrasonografi ile herhangi bir üriner sistem patolojisi belirtilmemişti. Beş adet fetal otopsi vakasının, 4 adet yenidoğan otopsi vakasının ultrasonografi sonuçlarına ulaşılamadı. Bu vakalar farklı merkezde takipli ya da takipsiz gebeliklerdi. Sonuç olarak 113 vakanın 58'inin (%51,3) prenatal veya postnatal ultrasonografi ile tanı aldığı saptandı. Şu ana kadar bu konuyla ilgili yapılmış olan çalışmalara bakıldığında en kapsamlı çalışmanın 2012 yılında İsveç'ten Lomax ve arkadaşları tarafından yapıldığını görmekteyiz. Bu çalışmada [67], 2005-2009 yılları arasında ikinci trimesterde konjenital anomali nedeni ile termine edilen 71 fetusun otopsi bulgularıyla intrauterin ultrasonografi bulguları karşılaştırılmıştır. Prenatal ultrasonografi sonuçları ile otopsi bulgularının en çok korele olduğu organ sistemi %100 ile santral sinir sistemi olurken, bunu %71 ile kas-iskelet sistemi, %63 ile kardiyovasküler sistem ve %48 ile genitoüriner sistem izlemektedir. Tüm vakalar birilikte değerlendirildiğinde, ultrasonografi sonuçlarının %44'ünün otopsi bulgularıyla tam uyumlu olduğu, %46'sının kısmen uyumlu olduğu ve geri kalan %10'unun da uyumlu olmadığı saptanmıştır. 2011 yılında Giordano ve arkadaşları da renal malformasyonlarda otopsinin önemini vurguladıkları 14 vakalık çalışmalarında postmortem değerlendirmenin %42,8 oranında prenatal değerlendirmede gözden kaçan renal anomalileri saptadığını, %50 oranında ek bilgiler sunduğunu saptamışlardır [68]. Bizim çalışmamızda da üriner sistem anomalileri açısından benzer sonuçlara ulaştık. Bu da bize prenatal ultrasonografik incelemenin yanı sıra postmortem değerlendirmenin, hem tanıyı doğrulaması hem de ek bilgiler sağlaması açısından ne kadar önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir.

Genetik/herediter grup başta olmak üzere üriner sistem malformasyonu olan 113 vaka kromozomal analiz sonuçları açısından değerlendirildiğinde, 19 vakanın (%16,8) kromozom sonuçlarına ulaşıldı. Brumfield ve arkadaşları obstrüktif üropatisi olan 30 fetus ile yaptıkları çalışmada %23 kromozomal anomali saptamışlardır [69]. Oliveira ve arkadaşlarının [70], 41 adet üriner sistem anomalisi olan fetus üzerinde yaptıkları çalışmada ise vakalar kromozomal anomali saptananlar (%21), malformasyon sendromlarıyla ilişkili olanlar (%24) ve sporadik olanlar (%55) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Kromozom anomalisi olarak daha çok trizomi 13, 18, 21 saptanmış, bunlara en çok eşlik eden renal patolojinin hidronefroz

olduğu, bunu renal displazi ve agenezinin izlediği belirtilmiştir. Diğer organ sistemleriyle birlikte üriner sistem malformasyonu olan fetuslarda, özellikle kız fetuslarda obstruktif renal patoloji saptanması durumunda, mutlaka kromozomal çalışma yapılması önerilmiştir. Bizim alışmamızda da, kromozom sonuçlarına ulaşılan vakaların 9 tanesinde (%8) kromozomal anomali saptandı. Bunların 2 tanesinde trizomi 13, 1 tanesinde trizomi 18, 1 tanesinde Turner sendromu, 1 tanesinde mozaik tetraploidi ve 4 tanesinde dengesiz translokasyon vardı. Kromozomal bozukluk bulunan vakalarda renal anomalilerden en çok hidronefroz, atnalı böbrek ve unilateral renal agenezi saptandı. Bizim alışmamızda kromozom çalışılan veya sonuca ulaşılan vaka sayısı az olduğu için, saptanan kromozomal anomali oranı literatürdeki yayınlara göre daha az olarak bulunmuştur.

Dengesiz translokasyonlar sonucu üriner sistemde genellikle renal agenezi vakaları bildirilmiş olmakla birlikte displazi vakalarının da görülebileceği belirtilmektedir. Froster ve arkadaşlarının bilateral renal agenezi saptanan vakada gösterdikleri del(15) (q26.1) del(18) (q21.3) t(15;18) dengesiz translokasyonu bunlara bir örnektir [71]. Biz de çalışmamızda 4 adet dengesiz translokasyondan 2 tanesinde unilateral agenezi, 2 tanesinde atnalı böbrek olduğunu gördük.

Vakaların dosyaları ve anne dosyaları incelendiğinde; herediter/ genetik üriner sistem malformasyon grubunda anne-baba arasında akrabalığın %20,8, gelişimsel üriner sistem malformasyon grubunda ise %7,8 olduğu görüldü. Beklendiği üzere çoğu otozomal resesif geçişli olan genetik/herediter renal anomali vakalarında ebeveynler arasındaki akrabalık çoğu sporadik olan gelişimsel patolojilere göre daha çok bulunmuştur.

Tek umbilikal arterin başta üriner sistem anomalileri olmak üzere çeşitli anomalilerle birlikteliği bilinmektedir. Bu konuyla ilgili olarak Tayvan'dan yapılan bir çalışmada, Lee ve arkadaşları [72], tek umbilikal arteri olan 61 fetusu incelemiş ve %6,5 oranında gelişimsel renal anomali saptamışlardır. Eşlik eden renal anomaliler; renal displazi, atnalı böbrek ve renal agenezi olarak belirtilmiştir. Biz de üriner sistem malformasyonu olan vakalarımız üzerinde yaptığımız değerlendirmede, 113 vakanın 14 tanesinde (%12,3) tek umbilikal arter olduğunu gördük. En çok atnalı böbrek, konjenital hidronefroz ve renal displazi vakalarında tek umbilikal arter vardı.

7. SONUÇLAR

Bu çalışmada 2000-2012 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatrik ve Perinatal Patoloji Ünitesi'nde yapılan perinatal dönem otopsilerinde üriner sistem doğumsal anomalilerinin görülme sıklığı, tipleri ve eşlik eden diğer organ sistemlerindeki konjenital malformasyonlar incelendi ve aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

1. Toplam 1412 perinatal (fetal ve postnatal ilk bir aylık dönem) otopsinin 113'inde (%8,0) üriner sistem anomalisi bulundu.

2. 113 olgunun 19 tanesi yenidoğan otopsi, 94 tanesi fetal otopsiydi. Fetal otopsilerin 8 tanesi intrauterin eksitus, 1 tanesi abortus, 85 tanesi de tıbbi terminasyondur. Vakaların en küçüğü 13 haftalık fetus, en büyüğü 20 günlük bir yenidoğandı.

3. 113 otopsi vakasının %21,2'si renal displazi, %22,1'i renal agenezi, %15'i hidronefroz, %12,3'ü atnalı böbrek, %4,4'ü renal hipoplazi, %3,5'i ektopik böbrekti. %4,4'ü otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı, %3,5'i Meckel-Gruber sendromu, %1,7'si hereditör renal adisplazi, %1,7'si Fryns sendromu, %1,7'si Joubert sendromu, %1,7'si Zellweger sendromu, %2,6'sı trizomi 13 ve trizomi 18, %3,5'i megasistis-mikrokolon-intestinal hipoperistalsis sendromuydu.

4. 113 otopsi vakasının 89 tanesi gelişimsel renal ve üriner sistem malformasyonu grubundaydı. Bunların 19 tanesi bilateral, 5 tanesi unilateral multikistik renal displazi; 13 tanesi bilateral, 13 tanesi unilateral renal agenezi; 5 tanesi bilateral renal hipoplazi; 15 tanesi bilateral, 2 tanesi unilateral hidronefroz; 14 tanesi atnalı böbrek, 4 tanesi ektopik böbrekti.

5. 113 otopsinin 24'ü hereditör/genetik üriner sistem malformasyonu grubundaydı. Bunların 5 tanesi otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı, 2 tanesi hereditör renal adisplazi (unilateral renal ageneziyle birlikte karşı tarafta renal displazi), 4 tanesi megasistis-mikrokolon-intestinal hipoperistalsis sendromu ve 13 tanesi de hereditör sendromlarla ilişkili renal kistik hastalıklar sınıfındandı. Bu sınıftan 4 vaka Meckel-Gruber sendromu, 2 vaka Zellweger sendromu, 2 vaka Fryns sendromu, 2 vaka Joubert sendromu, 2 vaka trizomi 13 ve 1 vaka trizomi 18 idi.

6. Bilateral ve unilateral renal agenezi, vakalar birlikte değerlendirildiğinde 1412 perinatal otopside %1,77 oranla en sık saptanan gelişimsel böbrek anomalisiydi. Bunu ikinci

sırada, bilateral ve unilateral vakalar birlikte değerlendirildiğinde %1,69 oranla multikistik renal displazi izledi. Konjenital hidronefroz %1,2, atnalı böbrek %0,99, renal hipoplazi %0,35 ve ektopik böbrek %0,28 oranında bulundu.

7. Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığının 1412 perinatal otopsi vakası arasında görülme sıklığı %0,35 olarak bulundu. Diğer genetik/herediter böbrek gelişim anomalileri ise sırasıyla; Meckel-Gruber sendromu %0,28, Joubert sendromu %0,14, Fryns sendromu %0,14, Zellweger sendromu %0,14, herediter renal adisplazi %0,14 ve trizomiler (trizomi 13 ve trizomi 18) %0,21 oranında görüldü.

8. Hem gelişimsel üriner sistem malformasyonu grubunda (51 erkek, 38 kız), hem de herediter/ genetik üriner sistem malformasyonu grubunda (14 erkek, 10 kız) erkek vakalar çoğunlukta idi.

9. Herediter/ genetik üriner sistem malformasyon grubunda anne-baba arasında akrabalık durumu %20,8 (5/24) oranında iken, gelişimsel üriner sistem malformasyon grubunda %7,8 (7/89) idi. Meckel-Gruber sendromlu vakaların hepsinde anne-baba arasında akrabalık vardı. Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı olan vakaların sadece birinde akrabalık saptandı. Diğer herediter/genetik üriner sistem malformasyonu vakalarında anne-baba arasında akrabalığa rastlanmadı. Gelişimsel üriner sistem malformasyonu grubundan da akrabalık saptanan vakaların 5 tanesi multikistik displastik böbrek, 1 tanesi renal agenezi, 1 tanesi de hidronefrozdu.

10. Prenatal ultrasonografide 113 vakanın 52 tanesinde oligo/anhidramniyoz, 2 tanesinde ise polihidramniyoz tespit edilmişti. Oligo/anhidramniyoz saptanan vakaların 41'i gelişimsel üriner sistem malformasyonu grubundan ve çoğunluğu bilateral multikistik displazi, bilateral renal agenezi, bilateral hidronefrozdu. 11'i herediter/genetik üriner sistem malformasyonu grubundan ve çoğunluğu Meckel-Gruber sendromu, otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı, herediter renal adisplazi, Fryns sendromuydu. Polihidramniyoz saptanan vakaların birinde ek olarak pilor stenozu olan bilateral üreteropelvik bileşke darlığı, diğerinde ek olarak özofagus atrezisi olan atnalı böbrek vardı.

11. Fetüslardan 47 vakaya prenatal ultrasonografi ile üriner sistem malformasyonu tanısı konulduğu (%50), 42 vakada renal anomali saptanmadığı görüldü. 5 vakanın prenatal ultrasonografi raporlarına dış merkez takipli olmaları nedeniyle ulaşılamadı. Yenidoğan 11 vakanın ultrasonografi ile tanı aldığı (%57,8), 4 vakada herhangi bir üriner sistem

malformasyonu bulunmadığı görüldü. 4 vakanın dış merkez takipli olmaları veya takipsiz gebelik olmaları nedeniyle ultrasonografi raporlarına ulaşamadı. Toplamda 113 vakanın 58'inin (%51,3) prenatal veya postnatal ultrasonografi ile tanı aldığı saptandı.

12. Genetik/herediter grup başta olmak üzere üriner sistem malformasyonu olan 113 vakadan 19 tanesinin (%16,8) kromozom sonuçlarına ulaşıldı. Bu vakaların 6 tanesinde karyotip analizinin normal olarak bulunduğu, 4 tanesinde kültürde üreme elde edilemediği, 2 tanesinde trizomi 13, 1 tanesinde trizomi 18, 1 tanesinde Turner sendromu, 1 tanesinde mozaik tetraploidi ve 4 tanesinde dengesiz translokasyon saptandığı görüldü.

13. Trizomi 13 vakalarında hidronefroz ve kortikal glomerül kistleri vardı. Turner sendromunda atnalı böbrek, trizomi 18 vakasında unilateral renal agenezi, mozaik tetraploidi vakasında atnalı böbrek bulunmaktaydı. Dengesiz translokasyonların 2 tanesinde atnalı böbrek, 2 tanesinde unilateral renal agenezi vardı.

14. Vakaların tamamına yakınının (%95,5) en az bir veya daha fazla ekstrarenal anomalisinin olduğu görüldü. Alt üriner sistem ve genital sistem malformasyonları %52,2 oranla en çok eşlik eden anomalilerdi. Bunu %38,9 oranla kas-iskelet sistemi malformasyonları, %34,5 oranla solunum sistemi malformasyonları, %27,6 oranla santral sinir sistemi malformasyonları, %26,5 oranla gastrointestinal sistem malformasyonları ve %11,5 oranla kardiyovasküler sistem malformasyonları izledi.

15. Unilateral renal agenezide, adisplazi vakalarıyla birlikte değerlendirildiğinde, toplam 6 vakada (%42,8) karşı böbrek veya üreterde patoloji bulundu. 3 tanesinde karşı böbrekte hipoplazi, 2 tanesinde karşı böbrekte displazi (renal adisplazi vakaları) ve 1 tanesinde karşı üreterde duplikasyon vardı.

16. Bilateral hidronefroz vakaları incelendiğinde 6 tanesinin posterior üretral valve ikincil, 1 tanesinin üreteropelvik bileşke darlığına ikincil olduğu saptandı. Posterior üretral valv olan vakaların tümünde, unilateral hidronefroz olan bir vakada ayrıca megasistis tespit edildi.

17. Bilateral hidronefrozun 6 tanesinde bilateral renal displazi, 1 tanesinde unilateral renal displazi vardı. Bunların 4 tanesi posterior üretral valve, bir tanesi de kloakal anomaliye eşlik ediyordu. Bilateral hidronefroz vakalarının bir tanesinde sol böbrekte segmental displazi olduğu görüldü, displazinin olduğu tarafta çift üreter mevcuttu. Unilateral hidronefrozda ise 1 vakada hafif segmental displastik değişiklikler izlendi.

18. Müllerian kanal agenezisi veya anomalisinin 9 vakada (%7,96) üriner sistem malformasyonlarına eşlik ettiği; 6'sının renal agenezi (3 ünilateral, 3 bilateral), 2'sinin bilateral multistik displazi ve 1 tanesinin bilateral renal hipoplazi vakalarında olduğu belirlendi.

19. Üriner sistem anomalilerine eşlik eden kas-iskelet sistemi malformasyonları arasında en sık 13 vaka ile pes ekinovarus deformitesi vardı. Bu deformiteye en çok renal agenezi vakalarında (3 bilateral, 2 unilateral) rastlandı. Diğer kas-iskelet sistemi malformasyonlarının 8 tanesi artrogripozis; 7 tanesi polidaktili; 4 tanesi skolyoz ve toplam 20 tanesi ekstremitte kısalığı, radius agenezisi, başparmak yokluğu, oligodaktili, sindaktili gibi anomalilerdi.

20. Kraniyofasial anomali olarak genellikle basık burun, düşük kulaklar, mikrognati ve yarı damak saptandı.

21. 113 vakanın 25 tanesinde Potter yüzü (düşük kulaklar, basık burun, basık alın, mikrognati) bulunmaktaydı. En fazla bilateral renal agenezi ve bilateral renal displazi vakalarında görüldü.

22. Akciğer hipoplazisi en sık saptanan solunum sistemi anomalisiydi ve 38 vakada vardı. Bunların çoğunluğunda (32 vaka) oligohidramniyoz veya anhidramniyoz mevcuttu. Pulmoner hipoplazi en sıklıkla (13 vaka) bilateral renal agenezisi ile ilişkiliydi. Saptanan diğer solunum sistemi anomalileri konjenital havayolu malformasyonu ve laringeal atrezi idi.

23. 113 vakanın 31 tanesinde (%27,4) santral sinir sistemine ait malformasyonlar eşlik etmekteydi. Renal displazi ve renal agenezi en çok santral sinir sistemi malformasyonunun görüldüğü gruptu. 10 vakada görülen korpus kallosum agenezisi en sık saptanan santral sinir sistemi anomalisiydi. Bunu hidrosefali (9 vaka), ensefalosel (7 vaka), meningomyelosel (6 vaka), serebellar hipoplazi (6 vaka) anomalilerinin takip etti.

24. 113 vakanın 30 tanesinde (%26,5) gastrointestinal sistem anomalisi saptandı. 14 vakada duktal plate malformasyonu vardı. Bunların 5'i otozomal resesif polistik böbrek hastalığında, 2'si Joubert sendromunda, 2'si Meckel-Gruber sendromunda, 4'ü bilateral renal displazide, 1'i de unilateral renal displazide görüldü. Diğer gastrointestinal sistem anomalileri sırasıyla anal atrezi (9 vaka), konjenital diyafram defekti (5 vaka), omfalosel (5 vaka) ve distal trakeaözofageal fistül ile birlikte proksimal özofagus atrezisi (2 vaka) idi. İki vakada konjenital diyafram defekti Fryns sendromunun bir parçası olarak bulunmaktaydı. Omfalosel

en çok renal agenezide görüldü ve bunlardan biri trizomi 18'di. Özofagus atrezisinin görüldüğü iki vakadan biri VACTERL assosiasyon bulguları olan herediter renal adiplazi, diğeri atnalı böbrekti.

25. En sık görülen kardiyovasküler sistem anomalisi ventriküler septal defekt idi ve 8 vakaya eşlik ediyordu. Fryns sendromu ve trizomi 13 vakalarında VSD görüldü. 4 vakada pulmoner atrezi/stenoz, 3 vakada çift çıkımlı sağ ventrikül, 1 vakada trunkus arteriozus ve 1 vakada büyük arterlerin transpozisyonu saptandı.

26. Üriner sistem malformasyonlarında %12,3 oranında (14 vakada) tek umbilikal arter vardı ve en çok atnalı böbrek, konjenital hidronefroz, renal displazi ve renal agenezi vakalarında görüldü.

8. KAYNAKLAR

1. 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.
2. Risdon RA, Woolf AS. Development of the kidney. In *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, vol. 1. Jennette JC, Olsen JL, Schwartz MM, and Silver FG, eds. Philadelphia: Lippincott- Raven Publishers, 1998: 67-84.
3. Risdon RA. The urinary system. In *Fetal and Neonatal Pathology* (3rd ed). Keeling J. (eds). London: Springer Verlag 2001: 525-551.
4. Risdon RA. Development defects and cystic diseases of the kidney. In *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, vol. 2. Jennette JC, Olsen JL, Schwartz MM, and Silver FG, eds. Philadelphia: Lippincott- Raven Publishers, 1998: 1149-1206.
5. Gilbert-Barness E, Lacson A, Bernstein J, Risdon RA. Renal system. In *Potters Pathology of the Fetus, Infant and Child* (2nd ed), vol. 2. Gilbert Barness E. (eds). Mosby Elsevier Inc.2007: 1281-1344.
6. Gilbert-Barness E. Renal genetic disorders in malformation syndromes. In *Potters Pathology of the Fetus, Infant and Child* (2nd ed), vol. 2. Gilbert Barness E. (eds). Mosby Elsevier Inc.2007: 1355-1373.
7. Gascue C, Katsanis N, Badano JL. Cystic diseases of the kidney: ciliary dysfunction and cystogenetic mechanisms. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1181-1195.
8. Loftus H, M. Ong AC. Cystic kidney diseases: many ways to form a cyst. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 33-49.
9. 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.
10. Dighe M, Moshiri M, Phillips G, Biyyam D, Dubinsky T. Fetal genitourinary anomalies: a pictorial review with postnatal correlation. *Ultrasound Q* 2011; 27: 7-21.
11. Vogt BA, Dell KMC. The kidney and urinary tract. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). *Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant* (9th ed). ST. Louis: Mosby, 2011: 1681-1703.
12. Kerecuk L, Schreuder MF, Woolf AS. Renal tract Malformations: perspectives for nephrologists. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 312-325.
13. McPherson E. Renal anomalies in families of individuals with congenital solitary kidney. *Genet Med* 2007; 9: 298-302.
14. Bronshtein M, Bar-Hava I, Lightman A. The significance of early second-trimester sonographic detection minor fetal renal anomalies. *Prenat Diagn* 1995; 15: 627-632.
15. Kumar P. Renal Malformations: Renal Agenesis, Horseshoe Kidney, Renal Cystic Diseases and Posterior Ürethral Valve. In *Congenital Malformations: Evidence-Based Evaluation and Management* (1st ed). Kumar P, Burton BK (eds). McGraw-Hills Companies, Inc. 2008: 251-282.
16. Sepulweda W, Stagiannis KD, Flack NJ, et al. Accuracy of prenatal diagnosis of renal agenesis with color flow imaging in severe second trimester oligohidramnios. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1778-1792.
17. Moerman P, Fryns JP, Sastrovijoto SH, Vanderberghe K, Lauweryns JM. Hereditary renal adysplasia: new observations and hypotheses. *Pediatr Pathol* 1994; 14: 405-410.
18. Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, et al. Does single umbilical artery predict any type of congenital defect? Clinical-epidemiological analysis of a large consecutive series of malformed infants. *Am J Med Genet A* 2008; 146: 15-25.

19. Chevalier RL, Peters CA. Obstructive uropathy. In: Avner ED, HArmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds). *Pediatric Nephrology* (6th ed). Berlin: Springer Verlag, 2009: 107-156.
20. 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.
21. Mackenzie HS, Lawler EV, Brenner BM. Congenital oligonephropathy: The fetal flaw in essential hypertension. *Kidney nt Suppl* 1996; 55: 30-34.
22. 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.
23. Chevalier RL, Peters CA. Obstructive uropathy. In: Avner ED, HArmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds). *Pediatric Nephrology* (6th ed). Berlin: Springer Verlag, 2009: 1337-1377.
24. Bisceglia M, Carlos A. et al. Renal cystic diseases, a review. *Adv Anat Pathol* 2006; 13: 26-56
25. Rai AS, Taylor TK, Smith GH, et al. Congenital abnormalities of the urogenital tract in association with congenital vertebral malformations. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84: 891-895.
26. Salonen R, Paavola P. Meckel Syndrome. *J Med Genet* 1998; 35: 497-501.
27. Köken G, Saylan F, Coşar E, et al. Meckel Gruber Syndrome: Report of Two Cases. *J Turkish Obst and Gynecol*, 2007; 4: 276- 279.
28. Aboud MJ, Al-Shamsy MM. Fryns Syndrome A Presentation of Two Siblings With Congenital Diaphragmatic Hernia. *Pediatr Surg Int* 2011; 27:567-571.
29. Bulun A, Akçören Z, Kale G, Boduroğlu K, Önderoğlu L, Tekinalp G, Tunçbilek E. Fryns Syndrome: Two Case Reports. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47: 135-139.
30. Saraiva JM, Baraitser M. Joubert syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1992; 43:726-731.
31. Chance PF, Cavalier L, Satran D, Pellegrino JE, Koenig M, Dobyns WB. Clinical nosologic and genetic aspects of Joubert and related syndromes. *J Child Neurol* 1999; 14: 660-666.
32. Singh P, Goraya JS, Sagar K. A Report of Joubert Syndrome İn An Infant With Literature Review. *J Pediatr Neurosci* 2011; 6: 44-47.
33. Wanders RJA. Metabolic and Molecular Basis of Peroxisomal Disorders: A Review. *Am J Med Genet* 2004; 126: 355-375.
34. Howe J Moser. Disorders of VLCFA. Behrman R, Kliegman R, Jenson H. (eds). In *Nelson Textbook of Pediatrics* (18th ed), Philadelphia, WB Saunders Co. 2000; 381-384.
35. Sweeney WE, Avner ED. Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 675-692.
36. Ordonez NG, Rosai J. Cystic Diseases of the kidney. In *Surgical Pathology* (10th ed), vol 1. Rosai J (eds) Mosby Elsevier 2011: 1169-1172.
37. Mizusawa H, Komiyama I, Ueno Y, Maejima T, Kato H. Squamous cell carcinoma in the renal pelvis of a horseshoe kidney. *Int J Urol* 2004; 11: 782-784.
38. Herndon CD, Kitchens DM. The management of ureteropelvic junction obstruction presenting with prenatal hydronephrosis. *Scientific World Journal* 2009; 29: 400-403.
39. Brown T, Mandell J, Lebowitz RL. Neonatal hydronephrosis in the era of sonography. *Am J Roentgenol* 1987; 148: 959-963.

40. Robson WJ, Rudy SM, Johnston JH. Pelviureteric obstruction in infancy. *J Pediatr Surg* 1976; 11: 57-61.
41. Nasir AA, Emmanuel AA, et al. Posterior uretral valve. *World J Pediatr* 2011; 7: 205-216.
42. Piotrowska AP, Rolle U, Solari V, Puri P. Interstitial cells of Cajal in the human normal urinary bladder and in the bladder of patients with megacystis-microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome. *BJU Int* 2004; 94: 143-146.
43. Winter RM, Knowles SAS. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome: confirmation of autosomal recessive inheritance. *J Med Genet* 1986; 23: 360-362.
44. Levin TL, Soghier L, Blitman NM, Vega-Rich C, Nafday S. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis and prune belly: overlapping syndromes. *Pediatr Radiol* 2004; 34: 995-998.
45. Kakkar N, Menon S, Radotra B. D. Spectrum of pediatric developmental and genetic lesions and associated congenital malformations- an autopsy study from North India. *Fetal and Pediatric Pathology* 2006; 25: 35-49.
46. Hill GS. Cystic and Dysplastic diseases of kidney: developmental lesions. In *Uropathology*, vol. 1. Hill GS (eds). Edinburgh, New York: Churchill Livingstone 1989: 81-133.
47. Glassberg KI, Stephens FD, Lebowitz RE, et al. Renal dysgenesis and cystic disease of the kidney: a report of the committee on terminology, nomenclature and classification, section on urology, American Academy of Pediatrics. *J Urol* 1987; 138:1085-1092.
48. Schwarz RD, Stephens FD, Cussen LJ. The pathogenesis of renal dysplasia. III. Complete and incomplete urinary obstruction. *Invest Urol* 1981; 19: 101-107.
49. Matsell DG, Bennet T, Goodyer P, Goodyer C, Han VK. The pathogenesis of multicystic kidney disease: insights from the fetal kidneys. *Lab Invest* 1996; 74:883-893.
50. Risdon RA, Young LW, Crispin AR. Renal hypoplasia and dysplasia: a radiological and pathological correlation. *Pediatr Radiol* 1975; 3:213-218.
51. Singh ZN, Dinda KA. Renal dysplasia: an autopsy study of associated congenital malformations. *Ind J Paed* 1998; 65:311-318.
52. Hakverdi S, Güzelmansur İ, Güngören A, et al. Evaluation of fetal autopsy findings in the Hatay region: 274 cases. *Turk Patoloji Derg* 2012; 28: 154-161.
53. Churg J, Bernstein J, Risdon RA, et al. Renal disease: classification and atlas-II- Developmental and hereditary diseases. Tokyo: Igoku-Shoin; 1987: 135.
54. Coryell P, Sadler T. W. *Longman's Medical Embriology* (7th eds.). Williams and Wilkins 1995; 260-271.
55. Blythe H, Ockenden BG. Polycystic disease of kidneys and liver presenting in childhood. *J Med Genetics* 1971; 8:257-262.
56. Hill GS. Cystic and dysplastic disease of the kidney: genetic lesions. In *Uropathology*. Hill GS, ed. New York: Churchill Livingstone 1981: 144-151.
57. Aygun MG. Liver and kidney disease in ciliopathies. *American J Med Genet Part C* 2009; 151C: 296-306.
58. Waters AM, Beales PL. Ciliopathies: an expanding disease spectrum. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1039-1056.
59. Rojas CP, Urbiztondo AK, et al. Comparative immunohistochemical study of multicystic dysplastic kidney with or without obstruction. *Fetal and Pediatric Pathol* 2011; 30: 209-219.

60. Vijayaraghavan S. B, Kamalam M, Raman M. L. Prenatal sonographic appearance of congenital bile duct dilatation associated with renal-hepatic-pancreatic dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 609–611.
61. Vankalakunti M, Gupta K, Kakkar N, Das A. Renal-hepatic-pancreatic dysplasia syndrome (Ivemark's syndrome). *Diagn Pathol* 2007; 2: 24-27.
62. Distelmaier F, Vogel M, et al. Cystic renal dysplasia as a leading sign of inherited metabolic disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 2119-2124.
63. Pathania M, Lali B. S, Rathaur B. K. Unilateral pulmonary hypoplasia: a rare clinical presentation. *BMJ Case Rep* 2013; 10: 1-3.
64. Baguma- Nibasheka M, Gugic D, Saraga-Babic B, Kablar M. Role of skeletal muscle in lung development. *Histol Histopathol* 2012; 27: 817-826.
65. Loo CK, Algar EM, Payton DJ, et al. Possible role of WT1 in a human fetus with evolving bronchial atresia, pulmonary malformation and renal agenesis. *Pediatr Dev Pathol* 2012; 15: 34-44.
66. Smith NP, Iosty PD, Connell MG, Mayer U, Jesudason EC. Abnormal lung development precedes oligohydramnios in a transgenic murine model of renal dysgenesis. *J Urol* 2006; 175: 783-786.
67. Lomax L, Johansson H, Valentin L, Sladkevicius P. Aggrement between prenatal ultrasonography and fetal autopsy findings: a retrospective study of second trimester terminations of pregnancy. *Ultraschall in Med* 2012; 33: 31-37.
68. Giordano G, Fellegara G, Brigati F, Gramellini D, Magnani C. Value of autopsy in renal malformations: comparison of clinical diagnosis and post-mortem examination. *Acta Biomed* 2011; 82: 230-243.
69. Brumfield CG, Davis RO, Joseph DB, Cosper P. Fetal obstructive uropathies. Importance of chromosomal abnormalities and associated anomalies to perinatal outcome. *J Reprod Med* 1991; 36: 662-666.
70. Oliveira EA, Cabral AC, Pereira AK, et al. Outcome of fetal urinary tract anomalies associated with multiple malformations and chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 2001; 21: 129-134.
71. Froster UG, Horn LC, Holland H, Strenge S, Faber R. Prenatal diagnosis of del(15)(q26.1) and del(18)(q21.3) due to unbalanced de novo translocation: ultrasound, molecular cytogenetic and autopsy findings. *Prenat Diagn* 2000; 20: 992-995.
72. Lee CN, Cheng WF, Lai HL, Cheng SP, Shih JC, Shyu MK, Kau ML, Hsieh FJ. Perinatal management and outcome of fetuses with single umbilical artery diagnosed prenatally. *J Matern Fetal Investig* 1998; 8: 156-159.