

**TC
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÜRİNER SİSTEMİN KONJENİTAL ANOMALİSİ (USKA)
OLAN ÇOCUKLARIN KLİNİK SEYİRLERİ VE
BU HASTALARDA SON DURUM HAKKINDA FİKİR VEREBİLECEK
İLK DEĞİŞKENLERİN SAPTANMASI**

Dr. Pınar GÜR ÇETİNKAYA

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

UZMANLIK TEZİ

Olarak hazırlanmıştır

ANKARA

2013

**TC
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÜRİNER SİSTEMİN KONJENİTAL ANOMALİSİ (USKA)
OLAN ÇOCUKLARIN KLİNİK SEYİRLERİ VE
BU HASTALARDA SON DURUM HAKKINDA FİKİR VEREBİLECEK
İLK DEĞİŞKENLERİN SAPTANMASI**

Dr. Pınar GÜR ÇETİNKAYA

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Fatih ÖZALTIN**

ANKARA

2013

TEŞEKKÜR

Çalışmanın başlatılması ve yürütülmesinde büyük desteği olan tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Fatih ÖZALTIN'a, her zaman eğitimimiz öğrenmemiz için uğraşan, birlikte çalıştığımız süre boyunca çok şey öğreten saygı değer hocalarımız Pediatrik Nefroloji ve Romatoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nesrin BEŞBAŞ başta olmak üzere Prof. Dr. Rezzan TOPALOĞLU'na, Prof. Dr. Seza ÖZEN'e, Prof. Dr. Ali DÜZOVA'ya, Doç Dr. Yelda BİLGİNER'e, çalışmanın istatistiksel değerlendirmelerinde yol gösteren Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç Dr. Mutlu HAYRAN'a, eğitimim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, daima yanımda olan canım annem, babam, kardeşim ve sevgili eşime en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ABSTRACT

Congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT) is one of the most common causes of chronic renal failure (CRF) in childhood. CAKUT is a spectrum of renal, ureteral, bladder and urethral anomalies and results from genetic abnormalities. There are several studies related to pathogenesis, progression and outcome of CAKUT but there is no consensus on them. In this retrospective study, we aimed to characterize subgroups of CAKUT and their particular course. Furthermore we also aimed to determine, if any, initial factors that would be related to CRF. Three hundred patients (203 male, 97 female) were included in the study. They were divided into 16 subgroups according to their diagnosis. Antenatal hydronephrosis and multicystic dysplastic kidney diseases were found as the most common subgroup of CAKUT. Males were dominant in all sub-groups. Patients with posterior urethral valve (PUV) had the worst prognosis in CAKUT and these patients progressed to CRF earlier than the other subgroups. PUV was the leading cause that needs surgery in early in life. Proteinuria and vesicourethral reflux (VUR) were found to be more prevalent in those patients who progressed to CRF. Oligohydramnios was found to be a significant predictor for CRF and these patients reached end stage renal failure earlier when compared to other subgroups. There was no difference in glomerular filtration rate between patients with obstruction of ureteropelvic junction (UPJ) who underwent surgery and who did not. We detected increased risk of hypertension in patients with multicystic dysplastic kidney and renal agenesis, and increased risk of VUR in patients with horse shoe and ectopic kidney. VUR was prevalent in males than in females with increased risk of risk of urinary tract infection. Factors related to worse prognosis were PUV, male gender, proteinuria, presence of VUR, urinary tract infection and oligohydramnios. This study provides important findings in terms of disease course and outcome that would be a guide in routine practice.

Key Words: Congenital anomaly of kidney and urinary tract, Chronic renal failure, clinical progression, prognostic factors

ÖZET

Üriner sistemin konjenital anomalileri (USKA) çocukluk çağının en sık görülen KBY nedenlerinden birisidir. Hastalığın temelinde genetik nedenler yatmakta olup böbrek, üreter, mesane ve üretrayla ilgili patolojileri kapsayan geniş bir yelpazedir. Dünyada USKA'nın klinik seyri ve patogeneziyle ilgili yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak hastalığın klinik seyri ve prognozda etkili faktörlerle ilgili tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bu çalışmada USKA alt tiplerinin genel özellikleri, klinik seyri, USKA ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) ilişkisi ve hastalığın prognozunu etkileyen faktörler araştırılmıştır. Çalışmaya 97'si kız, 203'ü erkek, toplamda 300 USKA tanısıyla izlenen hasta dahil edildi ve tanılarına göre alt gruplara ayrıldı. En sık antenatal hidronefroz (HN), sonrasında multikistik displastik böbrek (MKDB) tespit edildi. Tüm tanı gruplarında erkekler daha fazlaydı. Posterior uretral valf'in (PUV) en kötü prognozlu grup olduğu, bu hastaların KBY'ye diğer gruplara göre çok daha erken yaşta girdiği tespit edildi. En çok ameliyat edilen PUV grubu olup ilk bir ayda opere edilenlerin daha geç yaşta KBY'ye girdiği saptandı. Proteinüri ve vezikoureteral reflü (VUR) KBY'deki hastalarda anlamlı olarak fazla olup oligohidramniyozu olanların daha çok KBY'ye girdiği belirlendi. Çalışmada opere edilen ve edilmeyen UP darlıklı hastaların glomerüler filtrasyon hızları (GFH) arasında anlamlı fark bulunmadı. MKDB ve renal agenezili hastaların normal popülasyona göre artmış hipertansiyon riski taşıdığı, ektopik böbreği ve at nalı böbreği olanlardaysa VUR riskinin arttığı belirlendi. VUR'u olan hastaların çoğu erkek olup bunlarda idrar yolu enfeksiyonu (İYE) artmıştı. MKDB için kist involüsyonu ve boyutu arasında bir ilişki bulunamadı. Sonuçlarımız doğrultusunda prognostik göstergeler; PUV alt grubu, proteinüri , erkek cinsiyet, oligohidramniyoz varlığı, eşlik eden VUR , tekrarlayan İYE olarak saptandı.. Ayrıca MKDB ve renal agenezili hastalarda hipertansiyonun normal popülasyondan fazla görüldüğü ortaya kondu. Ailede USKA hikayesi ve , prematüritenin çocukluk ve adolesan dönemde klinik gidişe etkisinin olmadığı saptandı. USKA'nın klinik seyrinin, prognostik faktörlerinin tespit edilmesi hastaların tedavileri ve klinik takiplerinde hekimler ve hastalar için yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Üriner sistemin konjenital anomalileri, kronik böbrek yetmezliği, klinik seyir, prognoz

İÇİNDEKİLLER

TEŞEKKÜR	iii
ABSTRACT	iv
ÖZET	v
İÇİNDEKİLLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Üriner Sistem Anatomisi	2
2.2. Üriner Sistemin Konjenital Anomalileri (USKA)	8
2.2.1. İnsidans	8
2.2.2. Normal Böbrek Oluşumu	9
2.2.3. Patogenez ve Genetik	16
2.2.3.1. Renal Agenezi	27
2.2.4. USKA'da Prevalans, Klinik, Tanı, Hastalığın Seyri, Komplikasyonlar ve Tedavi	32
2.3. Antenatal Hidronefroz Prevalans, Klinik, Tanı, Tedavi	47
2.4. Kronik Böbrek Yetmezliği ve USKA	50
2.5. USKA 'da Progresyon ve Prognoz	54
3. HASTALAR VE YÖNTEM	57
3.1. Hastalar	57
3.2. İstatistiksel Analizler	58
3.3. Etik Kurul Onayı	58
4. BULGULAR	59
4.1. Hastaların Prenatal Özellikleri	62
4.2. Tanı Alt Gruplarının Özellikleri	66
4.3. Hastaların Başvuru ve Son Kontrollerindeki Proteinüri ile Hematüri Durumları	78
4.4. Eşlik Eden Diğer Hastalıklar ve Ameliyat Durumları	81
4.5. USKA Alt Gruplarının KBY ile Olan İlişkisi	87
4.6. Sağ Kalım Analizi	96
5. TARTIŞMA	102
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	125
KAYNAKLAR	128

SİMGELER VE KISALTMALAR

AL	Allantois
Agtr 2	Angiotensin tip 2 reseptör geni
AP	Ön-arka (Anteriyor-posteriyor)
ARTN	Artemin
BMP4	Bone Morphogenic Protein 4
AUV	Anteriyor üretral valf
CB	Coma body
CD	Toplayıcı tübül (collecting duct)
CHRM3	Cholinergic receptor, muscarinic 3
CM	"Cap" mezenkim
Col4a/3-4a/4	Collagen 4a/3-4a/4
DMSA	Dimerkaptosüksinik asit
DT	Distal tübül
DTPA	Dietilen triamin penta asetik asit
ESRRG	Encoding the nuclear steroid hormone receptor
EYA1	Eyes absent homolog 1
Fgf 7/8/10	Fibroblast growth factor 7/8/10
FGF10	Fibroblast growth factor 10
Fgfr1/2	Fibroblast growth factor receptor 1/2
FOXC1	Forkhead box protein C1
FREM2	"FRAS1 related extracellular matrix"
FRAS1	Fraser sendrom 1
GDNF	Glial cell line-derived neurotropic factor
GDNF-1	GDNF-family receptor a1
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
GFL	Glial cell derived neurotrophic factor (GDNF) family ligands
GFRA 1	GDNF family receptor a1
GREM1	Gremlin1
GSK3	Glikojen sentaz kinaz 3
HN	Hidronefroz
HNF-1B	Hepatocyte nuclear factor-1B

HOXA 11	Homebox A 11
HOXD11	Homebox D 11
IM	Intermediyer mezenkim
IRX3	Iroquois-class homedomain (Irx) transkripsiyon faktör 3
IVP	Intravenöz pyelografi
İYE	İdrar yolu enfeksiyonu
KAL1	Kallmann sendrom 1 sekans
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
LAR	Leukocyte angiotensin related
LH	Loop of Henle
LiCl	Lityum klorür
Lim1	Lim1 Homebox gene
LM	Lateral mezenkim
LMX1B	LIM homebox transcriptional factor 1B
MAG3	Merkaptoasetil triglisin
MD	Mezonefrik kanal (duct)
MET	Metanefrik mezenkim
MKDB	Multikistik displastik böbrek
MM	Metanefrik mezenkim
MODY	"Maturity-onset diabetes of the young"
MRI	Manyetik Rezonans Imaging
MV	Metanefrik vezikül
NK	Nefrik kanal
NPH 1-5	Nephrocystin protein 1-5
Nphs1-2	Nephrin gene 1-2
NRTN	Neurturin
OD	Otozomal dominant
Odd1	Odd skipped related 1
OR	Otozomal resesif
PA	Pretubular aggregation
PAX1	Paired box gene 1
PAX2	Paired box protein 2

PC	Podocyte cells
PDGF	Platelet derived growth factor
PI3K/AKT	Fosfotidil inozitol 3 kinaz/Akt
PKD 1-2	Polycystic kidney disease 1 ve 2
PKHD1	Polycystic kidney and hepatic disease 1
PNK	Primer nefrik kanalı
PSPN	Persephin
PT	Proksimal tübül
PUV	Posterior üretral valf
RA	Renal agenezi
RCAD	Renal kist ve diyabet
RD	Renal displazi
RH	Renal hipoplazi
ROBO 2	Roundabout homologue 2
RTK	Tirozin kinaz reseptörü
RV	Renal vezikül
SALL1	"Sal-like 1"
SB	"S-shaped" body
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
SEMA 3a	Semaphorin 3a
SH	Stromal hücre
SIX1	"SIX homebox 1"
SLIT 2	Slit homologue 2
SPRY 1	Reseptör tirozin kinaz antagonist sprouty 1
SS	Standart sapma
TK	Toplayıcı kanal
UA	Üreteral atrezi
UB	Üreter tomurcuğu (ureteric bud)
UD	Üreter duplikasyonu
UMOD	Uromodulin
UP	Uroplakin
UP darlık	Üreteropelvik darlık

USG	Ultrasonografi
USKA	Üriner sistemin konjenital anomalileri
UT	Üreterik tomurcuk
UV darlık	Ureterovezikal darlık
VATER	Vertebral anomali, anal atrezi, kardiyak anomali, trakeoözefagial fistül, renal anomali, limb anomali
VCU	Voiding sistoüretrografide (voiding cystourethrography)
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VUR	Vezikoureteral reflü
WNT11	Wingless type MMTV integration site family member 11
WT	Wolfiyan tüp
WT1	Wilms' tümör transcription factor

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Üriner sistem anatomisi.....	3
Şekil 2.2. .Glomerülün yapısı.....	4
Şekil 2.3. Nefronun yapısı.....	4
Şekil 2.4. Juxtaglomerüler aparatı.....	5
Şekil 2.5. Glomerüler filtrasyon bariyeri.....	6
Şekil 2.6. Mesanenin kısımları	7
Şekil 2.7. Normal erkek üretrası.....	8
Şekil 2.8. Böbreğin embriyolojik gelişimi	11
Şekil 2.9. Nefron gelişimi sırasında "cadherin" ifadesinin özeti	13
Şekil 2.10. UT, MM etkileşimi ve nefrogenez	13
Şekil 2.11. Nefrogenezde rol alan moleküller ve etkileşimleri	17
Şekil 2.12. Mackie ve Stephen'in tomurcuk teorisi.	18
Şekil 2.13. Çift toplayıcı sistemde displastik normal.	19
Şekil 2.14. A) BMP+/+ embriyosunda üreterin tomucuklandığı yer B) BMP+/- olan mutant fare embriyosunda üreterin tomucuklandığı yer.....	20
Şekil 2.15. BMP4'ün inhibitör etkisiyle Wolfian kanaldan üreterik tomurcuğun çıkış yerinin belirlenmesi.....	23
Şekil 2.16. A) MKDB'in antenatal USG'de gösterilmesi, B) MKDB'in makroskopik görüntüsü (128).	29
Şekil 2.17. At nalı böbrek.....	37
Şekil 2.18. A) Tek taraflı RA B) sağ taraf, pelvik böbrek; sol taraf, bifid üreter C) sağ taraf, böbrek rotasyon anomalisi; sol taraf bifid üreter ve çift böbrek D) renal ektopi E) Pelviste birleşen böbrek (Diskoid, kek böbrek) F) Çift üreter ve aynı tarafta çift böbrek (156).....	39
Şekil 2.19. Ektopik ureterosel	40
Şekil 2.20. Antenatal hidronefroz, AP çap; renal pelvisin transverse düzlemde ölçümüdür.....	48
Şekil 2.21. Hidronefrozun derecelendirilmesi.....	49

Şekil 4.1. . Hastaların KBY'ye göre sağ kalım analizi.....	96
Şekil 4.2. . Oligohidramniyozun sağ kalım üzerine etkisi.....	97
Şekil 4.3. . Eşlik eden VUR'un sağ kalım üzerine etkisi	98
Şekil 4.4. . İYE'nin sağ kalım üzerine etkisi.....	99
Şekil 4.5. . Ameliyat olan ve olmayan hastalarda sağ kalım.....	100
Şekil 4.6. . Başvuru idrarında proteinüri varlığının sağ kalım üzerine etkisi.....	101

TABLOLAR

Tablo 2.1.	Böbreğin embriyolojik gelişim şeması	12
Tablo 2.2.	İnsanda nefrogenezde önemli olan moleküller ve mutasyonların fenotipler	26
Tablo 2.3.	USKA ile çeşitli sendromların birlikteliği, ilgili genler	27
Tablo 2.4.	Hidronefrozun Dercelendirilmesi).....	49
Tablo 2.5.	KBY evreleri.....	52
Tablo 2.6.	Yaşa göre normal GFH değerleri.....	53
Tablo 2.7.	Yaş grubuna göre normal kan kreatinin değerleri (ölçüm metoduna göre değişir bu nedenle ölçüm metodunu da vermelisin).....	53
Tablo 4.1.	USKA başlığı altında yer alan hastaların dağılımı	59
Tablo 4.2.	Hastaların geldikleri bölgeler.....	61
Tablo 4.3.	Hastaların başvuru yaşları.....	62
Tablo 4.4.	Hastaların güncel yaşı.....	62
Tablo 4.5.	Prenatal dönemde tanı alan hastalar.....	63
Tablo 4.6.	Cinsiyete göre prenatal tanısı olan hastaların dağılımı	64
Tablo 4.7.	Prenatal patolojinin olduğu taraf.....	65
Tablo 4.8.	Postnatal 5 tanı grubunun cinsiyete göre dağılımı.....	66
Tablo 4.9.	Prematüre doğan hastaların tanıları (8 grup)	68
Tablo 4.10.	Prenatal ve postnatal HN olan hastaların karşılaştırılması	68
Tablo 4.11.	Prenatal, postanatal ve son tanıları arasındaki farklılıklar	70
Tablo 4.12.	Prenatal ve postnatal MKDB tanılarının karşılaştırılması	71
Tablo 4.13.	Antibiyotik profilaksisi alan ve almayan hastaların İYE durumu	73
Tablo 4.14.	VUR'u olan hastaların profilaksi durumu.....	74
Tablo 4.15.	Son tanı gruplarının İYE açısından karşılaştırma	74
Tablo 4.16.	Prenatal tanı ve İYE açısından karşılaştırma	75
Tablo 4.17.	Postnatal tanı gruplarında İYE karşılaştırılması	76
Tablo 4.18.	Prenatal ve postnatal USG'lerde böbrek patolojisinin yeri	76
Tablo 4.19.	Postnatal dönemde antenatal HN, MKDB, UP darlık tanısı alan hastalarda böbrek patolojisinin olduğu taraf.....	77
Tablo 4.20.	Son tanı grupları (9 temel tanı grubu) ve cinsiyet arası ilişki	78
Tablo 4.21.	Tanıları ve proteinüri	78

Tablo 4.22. Son tanılar ve son kontroldeki proteinüri durumları.....	79
Tablo 4.23. Hastaların başlangıç ve tedavi sonu proteinürilerinin karşılaştırılması.....	80
Tablo 4.24. Hastaların başvurudaki ve son kontroldeki idrarlarında hematüri varlığı ve ilişkisi.....	80
Tablo 4.25. Tanılar ve ameliyatlara 82	82
Tablo 4.26. KBY ve operasyon geçirme arasındaki ilişki	83
Tablo 4.27. Üriner sistem ameliyatı ve oligohidramniyoz arasındaki ilişki	84
Tablo 4.28. İYE geçiren ve ameliyat olan hastaların dağılımı.....	84
Tablo 4.29. Ameliyat olan hastalarda İYE'nin dağılımı	85
Tablo 4.30. Ameliyat olan hastaların antibiyotik profilaksisi alma dağılımı.....	85
Tablo 4.31. PUV ve ameliyat edilen UP darlıklı hastaların ameliyat zamanlarının karşılaştırılması	86
Tablo 4.32. Erken ve geç ameliyat edilen KBY hastalarının KBY'ye giriş yaşları.....	87
Tablo 4.33. Son tanılar ve KBY ile ilişkileri	87
Tablo 4.34. PUV ve diğerlerinin KBY'ye giriş süreleri	88
Tablo 4.35. Cinsiyete göre KBY hastalarının dağılımı.....	89
Tablo 4.36. Oligohidramniyoz ve KBY ilişkisi	89
Tablo 4.37. KBY'de olan hastalarda oligohidramniyoz	90
Tablo 4.38. KBY'de olan hastaların prenatal tanıları	90
Tablo 4.39. KBY'nin prenatal tanıları arasındaki dağılımı.....	91
Tablo 4.40. KBY'nin postnatal tanılar arasındaki dağılımı	91
Tablo 4.41. KBY'de olan antenatal HN ve MKDB tanılı hastaların ameliyat durumları.....	92
Tablo 4.42. Başvuru ve son kontroldeki GFH'lerin karşılaştırılması	93
Tablo 4.43. KBY'de olan ve olmayan hastaların başvuru ve son kontroldeki GFH'lerin karşılaştırılması	94
Tablo 4.44. Antenatal HN tanılı hastaların prenatal ve postnatal ölçümlerinin karşılaştırılması.....	95
Tablo 4.45. Prenatal ve postnatal dönemde MKDB tanılı hastaların kist boyutlarının karşılaştırılması	95

Tablo 4.46. Tanılara göre hastaların ortalama KBY'ye giriş zamanı (yaş)	96
Tablo 4.47. Oligohidramniyoz ve KBY ilişkisi	97
Tablo 4.48. VUR ve KBY arasındaki ilişki	98
Tablo 4.49. İYE'nin KBY ile olan ilişkisi	99
Tablo 4.50. Ameliyat olma duDTYrumu ve KBY arasındaki ilişki	100
Tablo 4.51. Başvurudaki proteinüri ve KBY arasındaki ilişki.....	101
Tablo 4.52. Ailede USKA hikayesi varlığının sağ kalım üzerine etkisi	101

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üriner Sistemin Konjenital Anomalileri (USKA) her 500 canlı doğumda bir görülmektedir (1). İnsan böbreğinin gelişimi intermediate mezodermden köken alan nefrik kanaldan (NK), ureterik tomucuğun (UT) gelişmesi ile beşinci haftada başlar. UT'deki epitel hücreleri ile çevresindeki mezenkimal hücreler etkileşerek üriner sistemi oluştururlar. Bu aşamada birçok büyüme faktörü, matris molekülleri ve transkripsiyon faktörleri (RET, GDNF, PAX2, BMP4, EYA1, gibi) görev alır. Bu süreçte hücrelerde çoğalma, farklılaşma ve ölüm görülür. Bu moleküller ureter tomucuğunun oluşumu, dallanması, çevre dokularla etkileşimi, böbrek ve toplayıcı sistem oluşumu üzerinde etkilidir (2). UT dallanıp farklılaşarak toplayıcı tübüller, renal pelvis ve ureterleri, metanefrik blastem epitel hücrelerine dönüşür ve proksimal, distal tübüller ile glomerülleri oluşturur. Nefrogenezis intrauterin 34-36. haftaya kadar uzar (1). Bu süreçte rol alan transkripsiyon, büyüme faktörleri ve çeşitli moleküller, UT ve metanefrik blastemin birbiriyle ilişkisini sağlar. Bu molekülleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar böbrek ve toplayıcı sistem anormallikleri yanı sıra çeşitli sistemlerde de ek anormalliklere, hatta fetüsün kaybına neden olabilirler.

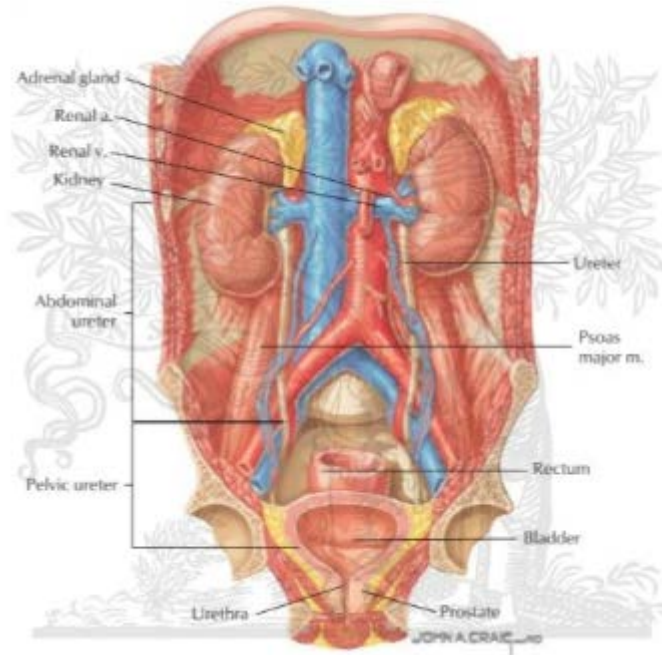
Bu çalışmada 2000-2012 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı'nda USKA tanısı alan hastaların;

- 1) Prevalansının saptanması,
- 2) USKA alt gruplarının böbrek fonksiyonları açısından nasıl seyrettiğinin belirlenmesi,
- 3) Son dönem böbrek yetmezliğine ortalama giriş yaşının ortaya konması,
- 4) Ölen hastaların hangi nedenle ve ne zaman öldüklerinin belirlenmesi,
- 5) İzlemi olan hastaların mevcut son durumlarının ne olduğunun saptanması,
- 6) Varsa son durumu, ilk tanı aldığı anda önceden belirlemeyi sağlayacak belirteçlerin tespit edilmesi amaçlanmıştır,

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Üriner Sistem Anatomisi

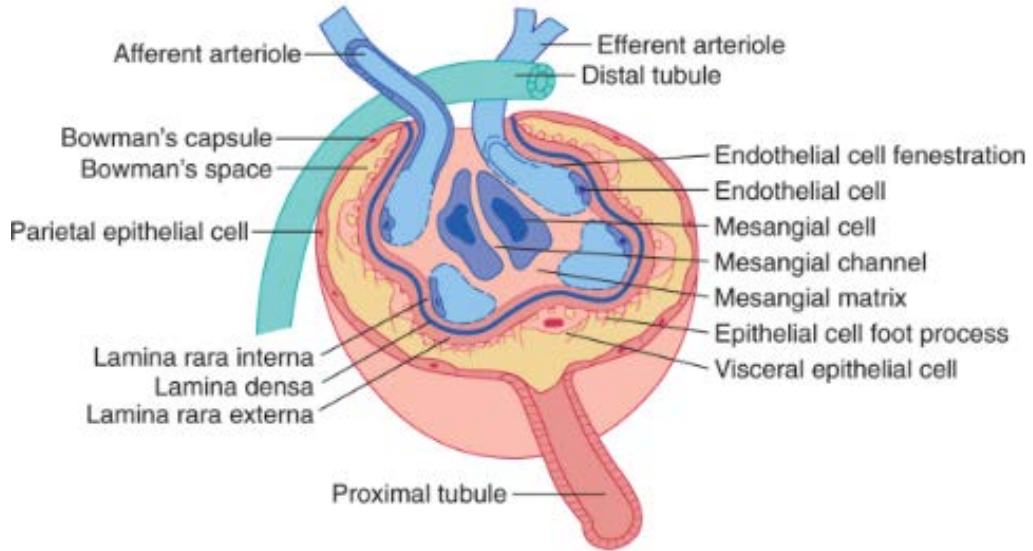
Üriner sistem böbrekler, üreterler, mesane ve üretradan oluşur. Üriner sistemin; idrar oluşumu ve atılımı, asit-baz dengesi, sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması, üre, amonyak gibi toksik maddelerin, bazı ilaç metabolitlerinin vücuttan atılması gibi görevleri bulunmaktadır. Böbrekler retroperitoneal olarak vertebranın her iki yanında, 12. torasik ve 3. lomber vertebralar arasında yer alırlar (Şekil 2.1). Oblik pozisyonda psoas kasının her iki yanında yağ dokusu içinde gömülü halde bulunurlar. Karaciğerin pozisyonundan dolayı sağ böbrek sola göre biraz daha aşağıda yer alır. İki yaş altı bir çocukta böbreğin longitudinal uzunluğu lomber birinci ve dördüncü vertebra arası mesafe kadarken erişkinde uzunluk 12-14 cm'ye kadar ulaşır. Ağırlığı yenidoğanda vücut ağırlığının % 1'i iken, erişkinde % 0,4'ü kadardır (3). Her iki böbrek renal kapsül ve bunun da yüzeyinde anteriyordan Gerota fasyası, posteriordan ise Zuckerkandl fasyası ile çevrenmektedir. Renal kapsül ve faysalar arası boşluğa perirenal boşluk, Gerota fasyasıyla retroperitoneal boşluğa ise pararenal boşluk denir. Morfolojik olarak parankim ve sinüs olarak ikiye ayrılır. Parankim korteks ve medülladan oluşur. Medulla, sinüse piramis isimli (piramit şekilli) çıkıntılar verir. Bunların uç kısımlarına da papilla denir. Piramis ve buna uyan renal korteks bir renal lobu oluşturur. Her bir papilla minör kalliks adı verilen 7-14 arası değişen boşluklara açılır. Minör kaliksler birleşerek 2-3 majör kallikse onlar da renal pelvise açılır. Pelvisin devamı üreterdir. Renal sinüste böbreğin arter, ven, sinirleri ve üreter bulunur. Bu yapıları yağ dokusu çevreler. Oluşan idrar böbreklerden üreter yoluyla mesaneye boşalır (4).



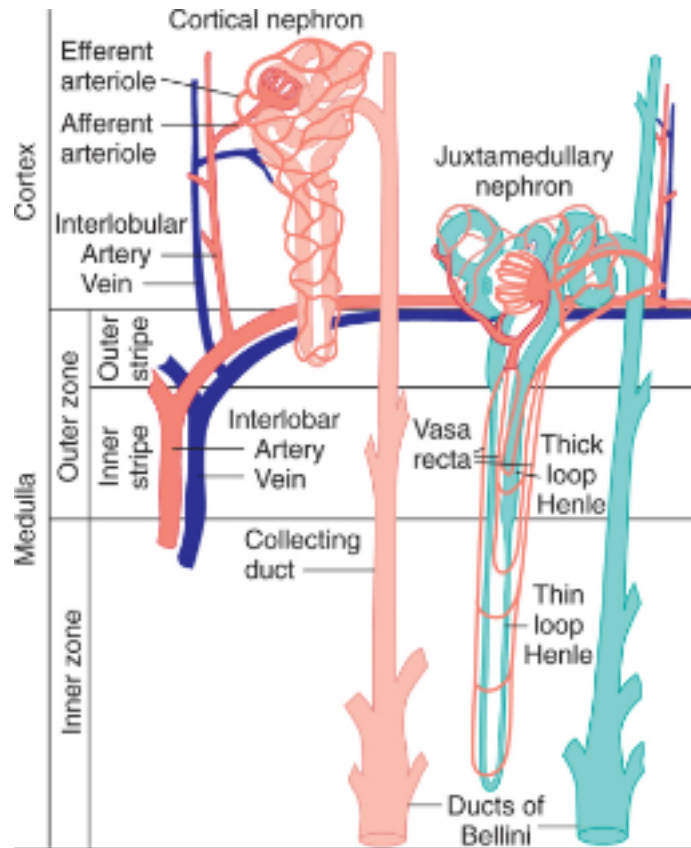
Şekil 2.1. Üriner sistem anatomisi (5)

Böbreklerde idrar oluşumunda görev alan en küçük birim nefronlardır. Nefron iki kısımdan oluşur; renal tübülüs ve renal korpüskül. Renal korpüskül glomerül ve Bowman kapsülünden, renal tübülüs Henle kulpu, distal ve proksimal tübüller ile toplayıcı kanallardan oluşur (6).

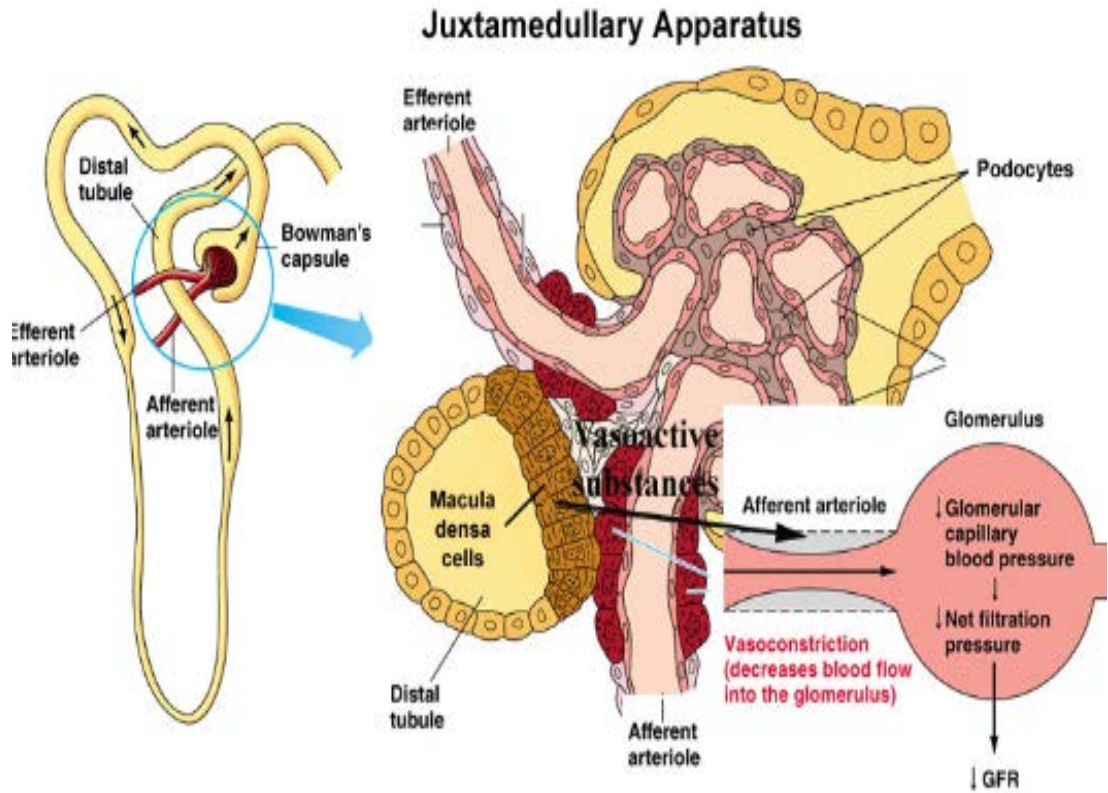
Böbreğe ulaşan afferent arteriyoller renal korpüsküller içinde kapiller damarları oluşturur. Bu kapiller damar ağı Bowman kapsülü adı verilen yapının içinde yer alır ve sonradan efferent arteriyol olarak Bowman kapsülünü terk eder. Bowman kapsülü parietal ve visseral tabakadan oluşur (6). Böbrek tübülleri; proksimal tübül, Henle kulpu, distal tübül ve toplayıcı kanaldan oluşmaktadır (Şekil 2.2, 2.3). Distal tübülün glomerülde afferent arteriyolle temas ettiği yerde afferent arteriyol ve distal tübül hücreleri değişikliğe uğrayarak "maküla densa" adını alır. Değişikliğe uğrayan afferent arteriyol ve distal tübül hücrelerine glomerülün hemen yanında yer aldığı için "juxtaglomerüler apparatus" (glomerül yanında yer alan aygıt) adı verilmiştir (Şekil 2.4). Görevi kan basıncını kontrol etmek, vücudun sodyum dengesini sağlamak ve glomerüler filtrasyon hızını kontrol etmektir.



Şekil 2.2. Glomerülün yapısı (7)

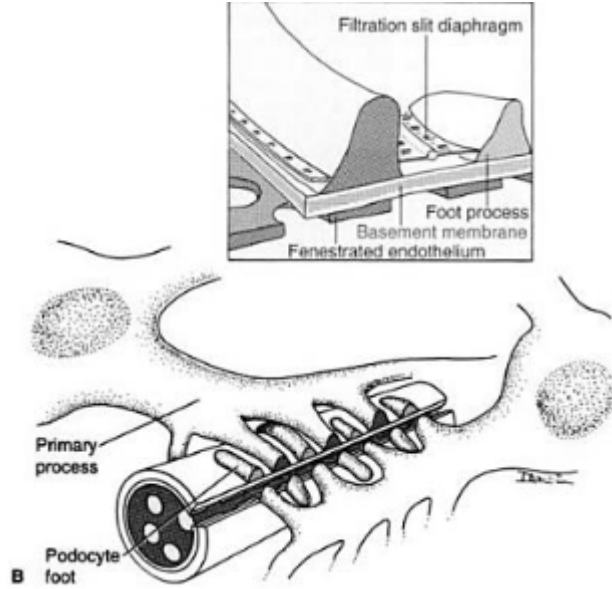


Şekil 2.3. Nefronun yapısı (7)



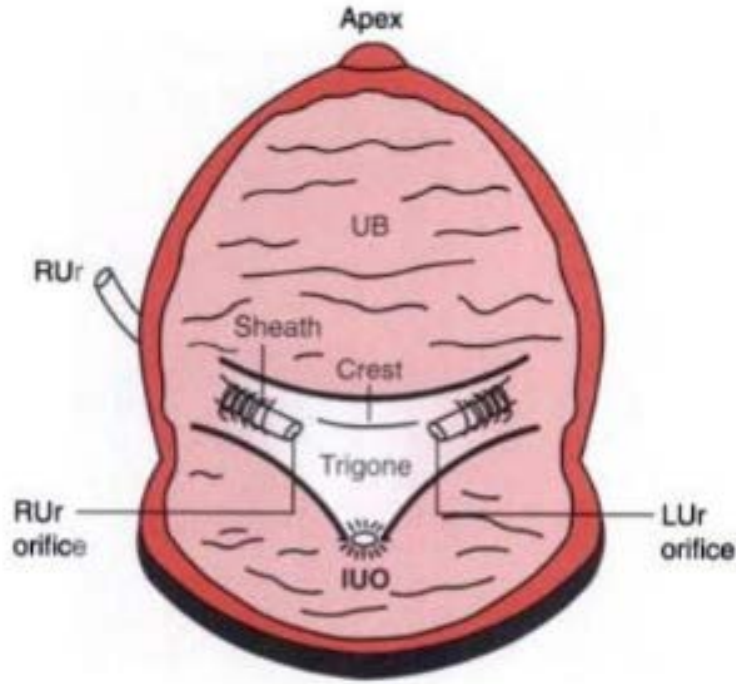
Şekil 2.4. Juxtaglomerüler aparat (8)

Glomerülde kapillerden süzülen plazma glomerüler bazal membran ve Bowman kapsülünün visseral tabakasını geçerek Bowman boşluğuna dökülür. Bowman'ın visseral epiteli geniş parmaklı çıkıntılar oluşturarak podositlerin ayaklı çıkıntılarını meydana getirir. Ayaklı çıkıntılar birbirine çok sıkı bir şekilde bağlanırlar ve sadece aralarında 20-30 nm mesafe bırakacak şekilde dizilirler. Bu aralıklara "filtrasyon yarıkları" adı verilir (9) (Şekil 2.5). Süzülen filtrat buradan proksimal tübül, Henle kulpu, distal tübül ve toplayıcı kanala doğru ilerler, geri emilim, sekresyon işlemlerine uğrar, idrar halini alır ve buradan mesanede depolanmak üzere üretere geçer.



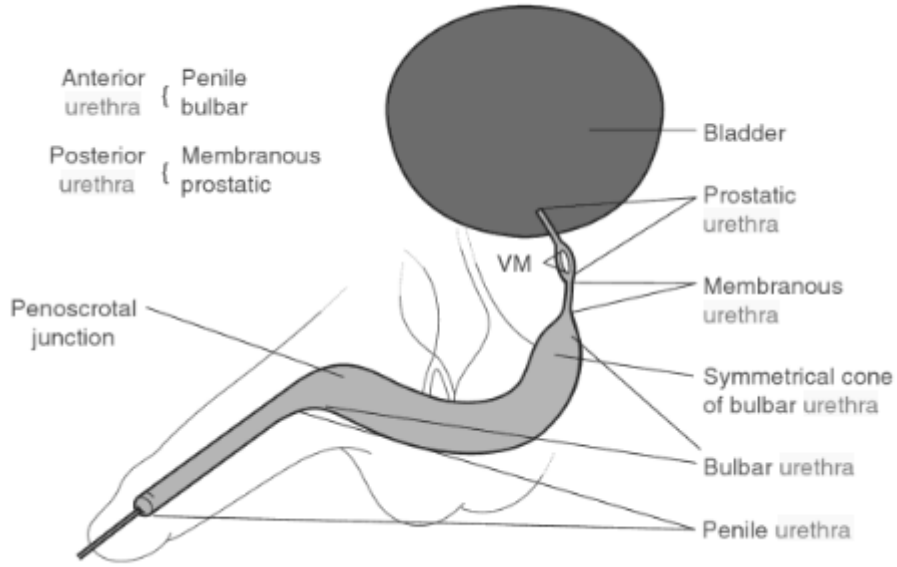
Şekil 2.5. Glomerüler filtrasyon bariyeri (10)

Üreter; erişkinde 25-30 cm uzunluğunda, 4-7 mm kalınlığında düz kastan yapılmış boru şeklindeki yapılardır. İç yüzü değişici tipte epitelle örtülü olup toksik maddelerin geri emilimini engelleyen mukus tabaka ile kaplıdır (4). İdrar üreterden mesaneye geçerek depolanmaya başlar. Mesane, gerçek pelviste yerleşmiş; kadında simfisis pubis ve uterus arasında, erkekte simfisis pubis ve rektum arasına yerleşmiş idrarın biriktiği, güçlü kaslardan yapılmış organdır. Şekli dolu olup olmamasına göre değişmektedir. Boşken piramit şekillidir; apeks, korpus, fundus ve boyun kısımlarından oluşur. Üreterler mesaneye korpusun her iki yan kısmından supralateral (oblik) açıyla girmektedir. Üreterin mesanenin muskuler ve submukozal tabakaları arasındaki 1-2 cm'lik geçiş bölümüne "üreterovezikal bileşke" denir. Bu bileşke; mesane içi basınç arttığında submukozadaki üreter kısmını sıkıştırarak idrarın geriye kaçışını engeller. Mesanede "trigon" adı verilen kısım her iki üreterin mesaneye girdiği kısımdan mesane boynuna kadar olan kısımdır (Şekil 2.6). Mesane duvarı helezon şeklinde sıralanmış "detrüsör" adı verilen düz kas tabakasından oluşmaktadır (4). Mesanenin iç yüzü değişici epitel ile örtülüdür. Mesanede idrar depolanırken sempatik uyarı artar parasempatik uyarı baskılanır ve idrarın depolanması sağlanır. Bu sırada detrüsör kaslar gevşektir ve üretral sfinkter kasılıdır. Ancak giderek mesane içinde basınç artar. Detrüsör kası kasılır, sfinkter gevşer, sempatik aktivite baskılanırken parasempatik aktivite artar olur ve işeme gerçekleşir.



Şekil 2.6. Mesanenin kısımları (10)

Erkeklerde mesanenin boyun kısmında prostat yer almaktadır (Şekil 2.7) Üretra idrarın dışarı boşalmasını sağlayan, erişkin bir erkekte 20 cm, erişkin birkadında ise 4 cm uzunluğa sahip iç yüzü çok katlı silindirik epitel, dış kısmı ise çok katlı yassı epitel ile döşeli yapıdır. Erkek uretrası dört kısma ayrılır; prostatik, membranöz, bulbar ve penil (Şekil 2.7). Prostatik kısmı en proksimal parçasıdır ve hemen mesane tabanında yer alır ve prostat tarafından çevrelenir, erkek uretrasının en geniş kısmıdır (11). Prostatik uretranın orta kısmında verumontarum bulunur; ejakulatuvar tüpler ve prostatik kesecik yer alır. Bu kesecik paramezonefrik tüpler ve ürogenital sinüsün kalıntısıdır. Membranöz kısım; en kısa parçadır, eksternal uretral sfinkter ile çevrilidir. Bulbar kısma bulboüretal, Cowper's ve paraüretal bezler açılır. Erkek uretrasının en distal kısmı penil uretradır; navikular fossaya doğru genişler, üretra çıkışına doğru daralır.



Şekil 2.7. Normal erkek üretrası (11)

2.2. Üriner Sistemin Konjenital Anomalileri (USKA)

USKA; böbrek ve toplayıcı sistemin doğuştan anomalilerini içeren geniş bir hastalık grubunu ifade eder. Bu tanım içinde; böbreğin, toplayıcı sistemin, mesanenin ve üretranın doğuştan gelen anomalileri yer alır. Bunlar sırasıyla renal, hipoplazi, displazi, agenezi, füzyon ve pozisyon anomalileri (at nalı, ektopik böbrek gibi); megaüreter, ureteropelvik darlık, üreter duplikasyonu, üreter agenezisi, üreterovezikal darlık, üreterosel, veziköüreterik reflü, dev mesane, hipoplastik mesane; üretral atrezi, posterior üretral valf ve hipospadiasdır.

2.2.1. İnsidans

Yapılan çalışmalarda tüm gebeliklerin %1'inde anomali olduğu ve bunların da %20-30 kadarının genitoüriner sisteme ait olduğu saptanmıştır (12). USKA tüm yaşayan yenidoğanların % 0.5'inde görülür ve yenidoğanda tespit edilen abdominal kitlelerin % 50'sini oluşturur (1). Gelişmiş ülkelerde çocuklardaki kronik böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir (%35-60) (1, 12). Son dönem böbrek yetmezliğinin %30'undan sorumludur (13). Ayrıca çocuklardaki kardiyovasküler hastalıkların ve hipertansiyonun da önemli bir nedenidir.

USKA'nın %62'sini üriner sistem dilatasyonu, %15'ini renal kistik dilatasyon, %23'ünü ise diğer alt gruplar oluşturur (14). Bazı formları ailesel veya sendromların bir parçası olabileceği gibi, çoğu zaman sporadiktirler ve sendromlara eşlik etmezler (12). Ancak ailesel olup sendromik olmayan formlar da bildirilmiştir. Etkilenen tüm vakaların %30'u sendromiktir. USKA'daki genotip fenotip çeşitliliği patogeneizde çok çeşitli faktörlerin rol oynadığını göstermektedir (13). Görülme sıklığı erkek ve kızlar arasında farklılık göstermez.

Prenatal taramanın gelişmesi ile birçok vaka 18-20. gestasyonel haftada ultrasonografi ile tanı alır (15). USKA'nın en sık antenatal bulgusu oligohidramnion iken postnatal olarak abdominal kitle, tek umbilikal arter, abdominal duvar kas deformiteleri, az idrar çıkarımı ve inmemiş testistir (16).

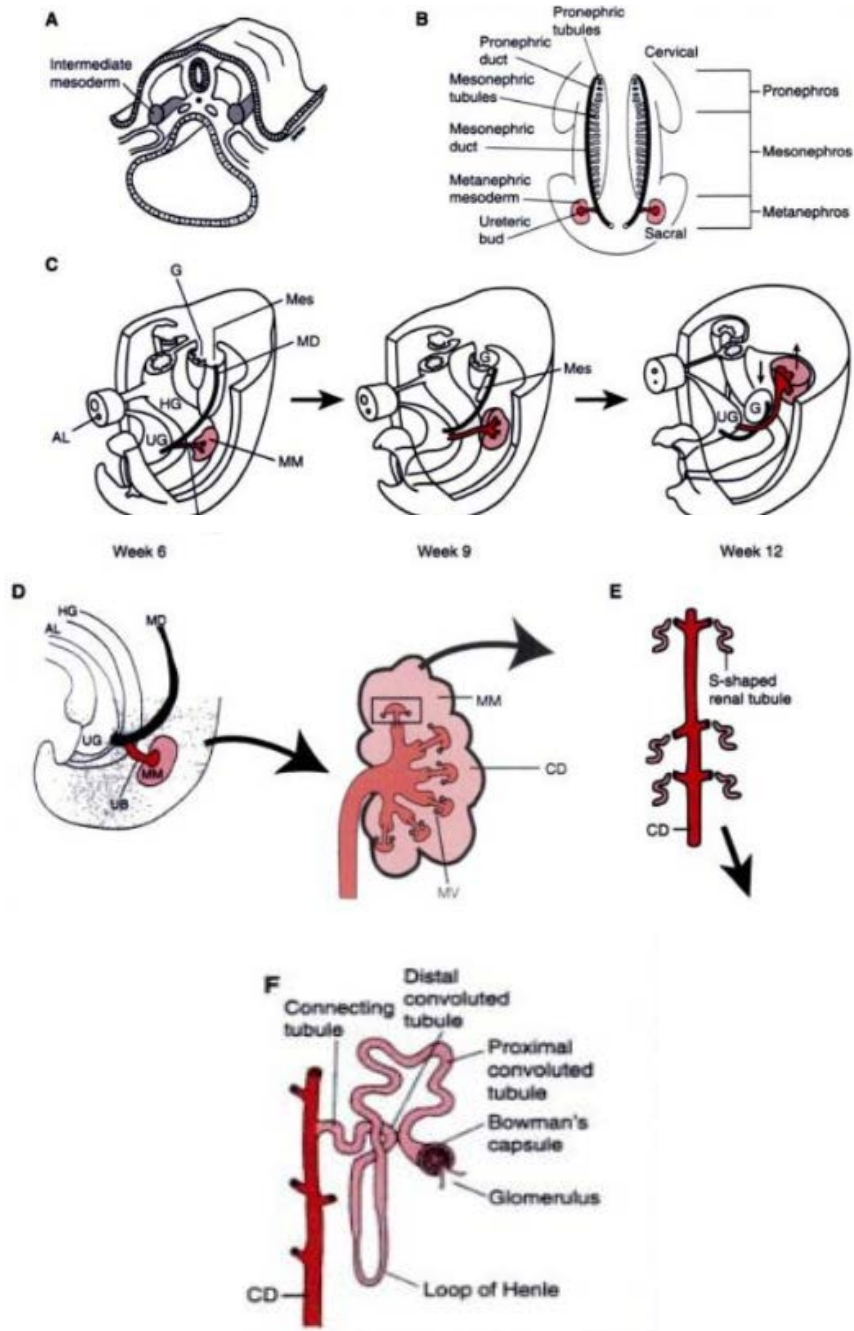
2.2.2. Normal Böbrek Oluşumu

İnsanda böbrek gelişimi gestasyonun 22. gününde bilateral, simetrik, epitelyal hücre kordonlarının primer nefrik kanalı (PNK) oluşturması ile başlar (13). PNK kaudal olarak ilerler, pronefroz ve mezonefroz olarak iki geçici böbrek tipini oluşturur. Bunlar kloakaya açılırlar. Pronefroz primitif böbrektir ve embriyonun servikal kısmından gelişmeye başlar; 5-7 vezikül veya kıvrıntılı tübülden ibarettir (nefrik vezikül, nefrotom). Zamanla pronefrik kanalın bir kısmı kalır ve bu kısımdan da mezonefroz gelişir. Mezonefroz embriyonun torasik, lomber bölgeleri arasında intermediyer mezodermden gelişir ve 40 adet mezonefrik tübülden oluşur. Mezonefrik tübülün distal uçları mezonefrik kanala (Wolfian Kanalı) açılır. Wolfian kanal da kloakaya açılır. Bu sırada kraniyaldeki mezonefrik tübüller 10. gestasyonel haftadan sonra dejenerasyona uğrarken distaldeki tübüllerden yeni yapılar oluşur. Mezonefrik tübüllerin distalde kalan bazı kısımları erkek üreme organlarını oluşturur (17). Erkeklerde Wolfian kanalından üreme organlarının oluşumu fetüste 8. haftadan itibaren üretilen androjenlere bağlıdır. Androjenler Wolfian kanalın körelip kaybolmasını engeller ve erkek iç genital organlarının oluşumunu sağlar. Bu yapılar epididimis, vas deferens ve seminal keseciklerdir (18). Kadında ise Wolfian kanalın herhangi bir önemi yoktur ve körelir. Gestasyonun 28. gününde PNK çevresindeki metanefrik mezenkim (MM) içine ilerler ve ureterik tomucuk (UT) adı verilen epitelyal oluşumlar meydana gelir. UT ve onu çevreleyen MM hücrelerine "cap"

mezenkim adı verilir (CM). CM, renal kesecikleri sonrasında sırayla virgül şekilli ve S-şekilli nefronları oluşturur. S-şekilli nefronların distal kısmı üreterleri oluşturmak üzere farklılaşırken, proksimal kısmı glomerülleri meydana getirir (19, 20). Metanefrik böbrek 5. gestasyonel haftada sakral bölgedeki intermediyer mezenkimden köken alır ve UT ile metanefrik blastemden oluşur. UT teorisi Meckie ve Stephens tarafından geliştirilmiştir (21). UT ve MM arasındaki karşılıklı etkileşim önemlidir (22) (Şekil 2.8). Distal UT dallanarak renal toplayıcı sistemi (toplayıcı tübüller, kaliksler, renal pelvis ve üreterler); MM ise nefronları oluşturur. UT dallanması gestasyonun 22. haftası gibi tamamlanırken; nefrogenez 34-36. haftaya kadar uzar (Tablo 2.1) (23). Üst ve alt üriner sistem önce ayrı ayrı oluşup ikinci trimestirde birleşirler (21). Bu birleşme gerçekleşmez veya üreter tomurcuğu gelişmezse böbrekler oluşamaz. Böbrekler önce pelviste yer alırken 9. haftada vücudun uzaması ile birlikte erişkindeki yerlerini alırlar; normal pozisyonlarına gelirken de 90 derecelik bir rotasyona uğrayıp ventral kısımlar içe bakacak şekilde yerleşirler. Dört ile altıncı gestasyonel haftalar arasında ürorektal septum, kloakayı önde primitif ürogenital sinüs ve arkada anorektal kanal olmak üzere iki parçaya böler. Primitif ürogenital sinüs de üç parçaya ayrılır; kraniyal vezikal parça, pelvik ve fallik parçalar. Mesane, primitif ürogenital sinüsün kraniyovezikal parçası ile mezenkim ve mezonefrik kanalın distal kısımlarından bazı parçaların birleşmesi ile oluşur. Primitif trigon 33. günde sağ ve sol mezonefrik kanalın orta hatta birleşmesi ile meydana gelir düz kaslar mesane tavanından tabana ve üretraya kadar uzanır. Mesane iç yüzü 21. haftada beş katlı epitel örtüyle kaplanmıştır (24).

Üreterler 28. günde tek katlı epitel ve az miktarda mezenkimal dokudan oluşan bir tüp şeklinde lümeni açık olarak belirir, sonradan 37-40. günlerde geçici bir tıkanıklık oluşur; sonra orta kısımdan başlayarak her iki yönde kanalize olmaya başlar. Otuzdokuzuncu ve kırkıncı günlerde üreter orifisini kaplayan iki hücre kalınlığındaki "Chwalla" membranı perforer olur. Düz kas ve elastik lifler 12. haftada ureterovezikal bileşkedan başlayıp yukarı doğru çıkarak üreterde belirir; 14. haftada iç yüzü değişici epitelle döşelidir.

Üretra kızlarda kraniyovezikal parçanın bir kısmı ve fallik parçalardan oluşurken; erkeklerde kraniyovezikal, pelvik ve fallik kısımlardan oluşur.



Şekil 2.8. Böbreğin embriyolojik gelişimi (4) (CD collecting duct, MM metanephric mezenkim, MD mezonefrik duct, AL allantois, MV metanefrik vezikül, UB ureteric bud)

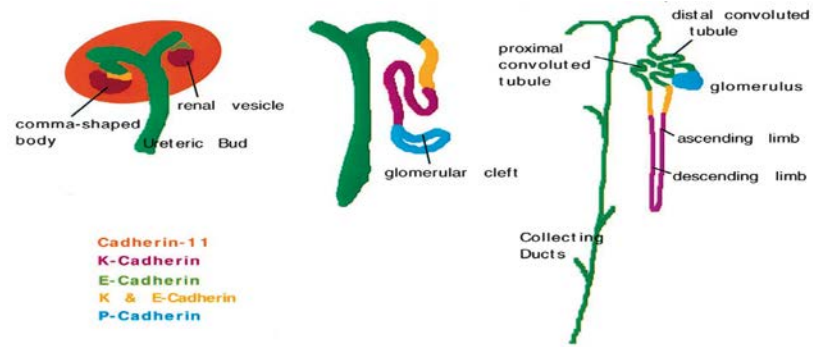
Tablo 2.1. Böbreğin embriyolojik gelişim şeması (10)

EMRİYODAKİ YAPILAR	ERİŞKİN İNSANDA KARŞILIĞI
<i>Üreterik Tomurcuk</i>	<i>Toplayıcı tüpler</i>
	<i>Minör kaliksler</i>
	<i>Major kaliksler</i>
	<i>Üreterler</i>
<i>Metanefrik mezenkim</i>	<i>Bowman kapsülü</i>
<i>Renal kesecikler</i>	<i>Toplayıcı kanal</i>
<i>Virgül/S-şekilli cisimcikler</i>	<i>Proksimal tübül</i>
	<i>Distal tübül</i>
	<i>Henle kulpu</i>

Normal böbrek gelişimi için UT'deki epitel hücreleri ve çevresindeki mezenkimal hücrelerin birbiri ile etkileşimi gerekmektedir. UT farklılaşması; büyüme faktörleri, matriks molekülleri ve transkripsiyonel faktörlerin kontrolü altındadır (25). İlk olarak mezenkimden salınan "glial cell line-derived neurotropic factor (GDNF)", mezenterik tübüldeki " tirozin kinaz reseptörü (RTK)" ve "GDNF-family receptor a1" reseptörlerine bağlanır ve sinyal yolağı aktive olur; böylece epitel hücre çoğalması ve dallanması gerçekleşir (26). Farelerde ise ilk önce "Odd skipped related 1 (Odd1)" isimli progenitör genin aktive olması gerekmektedir. Daha sonra diğer moleküller sırayla sinyal yolağında görev alır. Odd1(-/-) olan farelerde UT oluşumu gerçekleşemez ve renal agenezi olur (27).

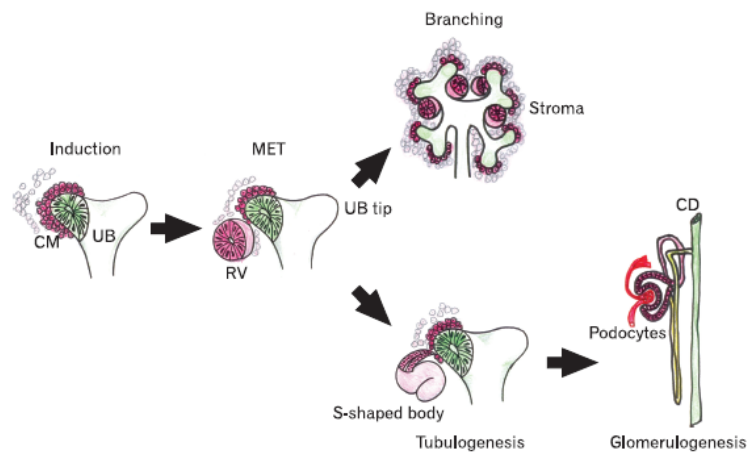
UT oluştuktan sonra MM 'deki blastemle etkileşir ve sonra ikiye ayrılarak renal vezikülleri oluşturur. Hücreler arası iletişimi sağlayan kalsiyum bağımlı cadherin molekülleridir (28). Bu moleküller beş tekrar içeren ekstraselüler (CAD) domain, transmembranöz domain ve sitoplazmik parça içermektedir. Nefrogenezde E-cadherin, cadherin-6, cadherin-11, P-cadherin görev alır. Böbrek oluşumunun ilk başlarında indüklenen MM'de cadherin-11 görev alır. Mezenkimal hücre topluluğu arasındaki ilişki, renal vezikül ve proksimal tübül oluşumu sırasında cadherin-6, glomerül yumağının ve podositlerin oluşumunda P-cadherin, UT, toplayıcı tübül ve olgun tübüllerin oluşumunda E-cadherin görev alır (29). Renal vezikül çevresindeki

MM ile arasında E-cadherin bağları kurulur; daha distal kısımlar ve MM arasındaysa cadherin-6 (farelerde K-cadherin) bağları oluşur (Şekil 2.9). Renal veziküller sonra uzayarak önce virgül sonra S-şekilli cisimler halini alır. E-cadherin bağları kurulan proksimal kısımlar distal tübül ve toplayıcı kanalları oluştururken daha distal kısımlardaki MM'den "WNT" alt grupları salınarak glomerüler epitel oluturulur. WNT metanefrik mezenkimi indükleyen WNT genlerinin kodladığı proteinlerdir.



Şekil 2.9. Nefron gelişimi sırasında "cadherin" ifadesinin özeti

WNT1 normalde UT'den salgılanmaz. WNT11, 7b, 4 genleri embriyonik memeli böbreğinde ifade edilirler (30). WNT11 mRNA'ları uzayan Wolfian kanaldan sentezlenir. WNT11 sentezi için MM ve UT' nin etkileşim içinde olması gerekmektedir (Şekil 2.10) (31).



Şekil 2.10. UT, MM etkileşimi ve nefrogenez (32) (CM cap mezenkim, UB ureteric bud, MET metanefrik mezenkim, RV renal vezikül, CD collecting duct)

WNT4, virgül ve S- şeklindeki üreter parçasında epitel oluşumu için MM'deki hücrelerden sentezlenir (30). WNT4'de homozigot veya heterozigot mutasyonu olan farelerin (null mutasyon) renal agenezi nedeniyle öldüğü gösterilmiştir (33). WNT4 MM hücrelerinin epitelyum hücrelerine dönüşümünü sağlar. Diğer büyüme ve transkripsiyon faktörleri ortamda olsa bile WNT4 olmadığı için renal parankimal gelişimi olmaz (33).

BMP7, böbreğin oluşumu sırasında görev alan ve TGF- β ailesinde yer alan bir büyüme faktörüdür (34). BMP7 virgül ve S-şekilli üreter veziküllerinden salınır. Yapılan deneylerde her iki BMP7 gen allelinde mutasyon olan farelerde displastik böbrek geliştiği ve bunların kısa sürede öldüğü, BMP 7 geninin bir allelinde mutasyonu olan farelerde normal böbrek gelişimi olduğu görülmüştür (34).

MM kültürlerinde in vitro tespit edilen, böbrek oluşumunu tamamlayan diğer bir faktör ise lityum klorürdür (LiCl) (35). Bu madde Wnt sinyal yolağında görev alan "glikojen sentaz kinaz 3 (GSK3)" 'ü inhibe eder. Böylece GSK3'ün hücre çekirdeğinden transkripsiyon faktörlerinin salınmasıyla ilgili baskılaması ortadan kalkar (36). Yine böbrek gelişiminde önemli olan bir diğer faktör "Wilms' tümör WT1" geninin ifade ettiği dört adet parmak şeklinde çinko içeren protein molekülüdür. Heterozigot olarak genin mutasyonu renal tümör (Wilms' tümörü) ve ürogenital malformasyonlara yol açar (37). WT1 embriyogenezde rol alan birçok molekülü düzenlemektedir. WT1 null farelerde UT oluşamaması ve MM farklılaşamaması nedeniyle böbrek oluşamamaktadır (38).

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

GDNF seviyeleri ve ifadesi PAX2, EYA1, SIX1, FOXC1, ROBO2, SLIT2, WNT11 gibi birçok büyüme ve transkripsiyonel faktörler tarafından kontrol edilir. RTK ifadesi ve aktivitesi ise PAX2 ve retinoik asit tarafından indüklenir. RTK veya GDNF olmadığı durumlarda FGF10, UT'yi indükler; dallanma ve epitel hücre çoğalması gerçekleşir. UT, ortama WN9b salarak MM'i uyarır ve FGF8, LHX1 ve WNT4 salınımını sağlar. WNT4 ise MM'i uyararak mezenkimin epitelial hücreye dönüşümünü ve sonrasında da nefron epiteline farklılaşmasını sağlar (39). Yine bu dönüşüm sırasında HNF1B görev alır. Mezenkimden epitel hücre dönüşümü sırasında renal veziküller de oluşur ve proksimalden distale doğru uzar; sonrasında da glomerül, proksimal ve distal tübüller ile Henle kulpundan oluşan matür nefron meydana gelir. Bu dönüşümde; "LHX1, BRN1, Iroquois-class homeodomain (Irx) transkripsiyon faktör 3 (IRX3)" görev alır.

Podosit farklılaşması "WT1, PAX2, LMX1B ve semaphorin 3a (SEMA3a)" tarafından kontrol edilir (40, 41).

Üreterin nefrik tüpten ayrılıp mesane ile birleşmesi retinoik asit, c-Ret ve "leukocyte angiotensin related (LAR)" ailesi ilişkili protein tirozin fosfataz aracılı apoptozis ile gerçekleşir (42).

Böbreğin embriyogenezi sırasında Wolfian kanaldan UT oluşarak dallanır; MM ile etkileşir ve sonuçta glomerüller, kaliksler, renal pelvis, üreter oluşur. Bu oluşumun başlangıç noktası olan Wolfian kanaldan UT çıkışını, çıkış noktasını neyin belirlediği tam anlaşılmasa da son yıllarda yapılan çalışmalarda bu konu aydınlatılmaya başlamıştır. UT'nin Wolfian kanaldan çıkış noktasında Wolfian kanalda "c-ret"; kanal komşuluğundaki MM'de ise c-ret ligandı olan "GDNF" yoğun bir şekilde ifade edilmeye başlar. C-ret ve GDNF etkileşerek UT oluşumunu sağlarlar. Bu arada BMP4, UT'nin olduğu nokta hariç Wolfian kanala komşu olan MM'de çok miktarda salınır. BMP4 ya GDNF'i direkt olarak ya da GDNF/c-ret kompleksine bağlanarak dolaylı olarak inhibisyon yapar (43, 44, 45). Böylece diğer noktalarda UT oluşumu engellenip tek bir tomurcuk oluşumu sağlanır.

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

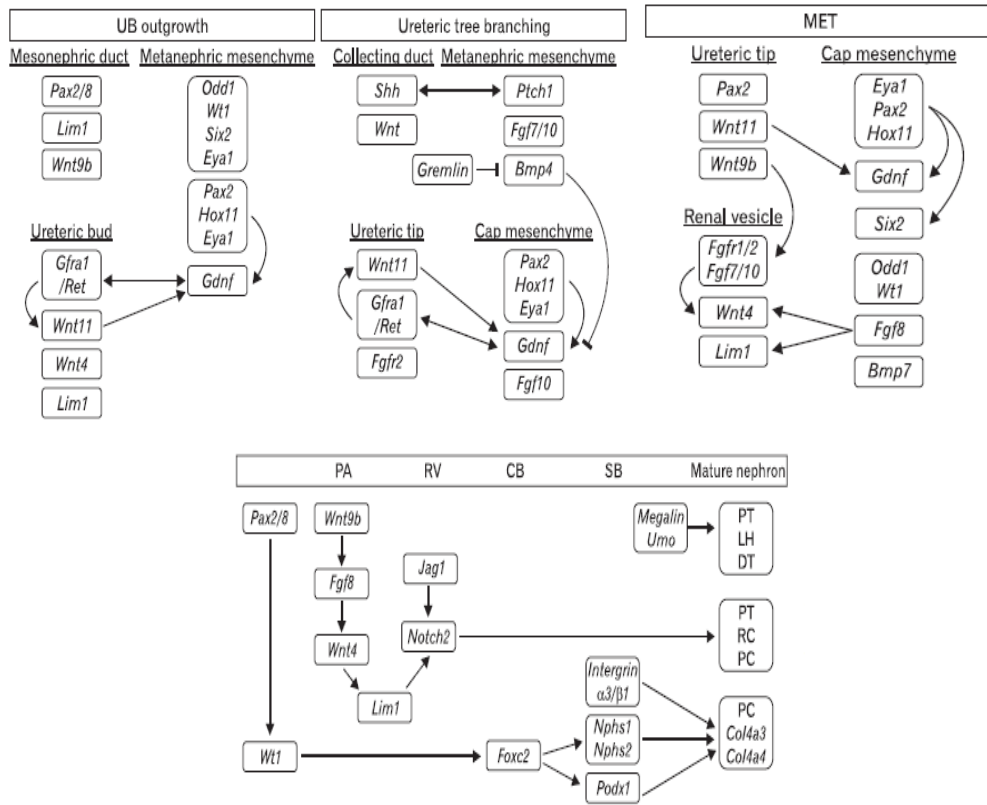
MM'nin UT etrafında yoğunlaşmasına engel olup üreterik düz kasın düzgün bir şekilde oluşumunu sağlar (46).

Böbreğin embriyolojik oluşumunda görev alan moleküller ve bunların eksiklikleri ile ilgili fare deneyleri yapılmakta ve daha çok fare modelleri yardımı ile patogeneze açıklanmaya çalışılmaktadır.

2.2.3. Patogeneze ve Genetik

Yakın geçmişte bu süreçte rol alan birçok gen bulunmuştur (Şekil 2.11). Bu genlerdeki mutasyonların çeşitli USKA alt gruplarına veya beraberinde çeşitli sendromlara yol açtığı gösterilmiştir (Tablo 2.2 ve 2.3). USKA'daki anomalilerin oluşumunu açıklamak için çok çeşitli teoriler üretilmiştir (47, 48, 49).

Bunlar; 1) Kısmi olarak üreter veya böbrek üzerine bası olması ve idrar akımını engellenmesi 2) Mesanenin işlev bozukluğu nedeni ile idrar akışının engellenmesi ve üst üriner sistemde basınç artışı olması 3) UT'un dallandığı yerin normal yerinden farklı bir yerde olması (ektopi) 4) UT ve metanefrik blastem arasındaki etkileşimde sorun olması

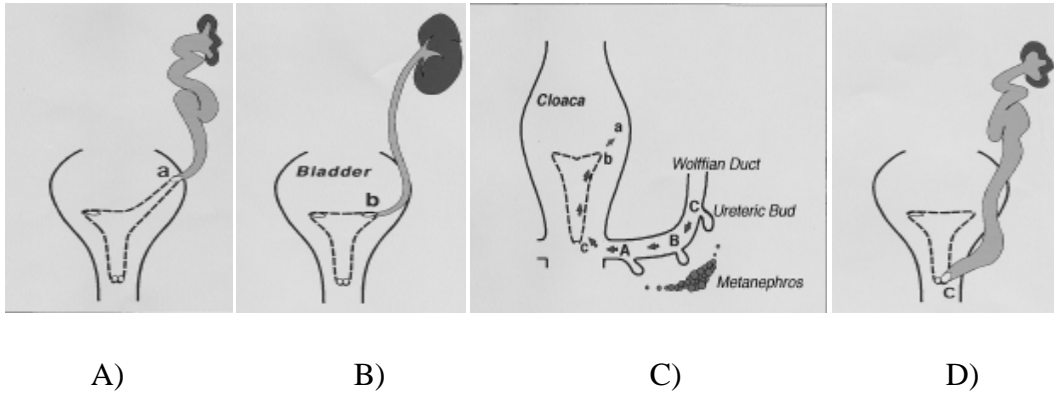


Şekil 2.11. Nefrogenezde rol alan moleküller ve etkileşimleri (32) (MET; mesenchime to epithelial transition, UB; ureteric bud, PA; pretubular aggregation, SB; S-shaped body, CB; coma shaped body, LH; loop of Henle, DT; distal tubulus, PT; proksimal tubulus, RV; renal vesical, PC; podocyte cells, cap, Wt1; Wilms' tümör 1, Lim1; Lim1 Homebox gene, Nphs1-2; nephrin gene 1-2, Fgf 7/8/10; Fibroblast growth factor 7/8/10, Fgfr1/2; col4a/3-4a/4; collagen 4a/3-4a/4, fibroblast growth factor receptor 1/2; MM ve UT etkileşimi ile oluşan UT ve çevresindeki şapka şeklindeki mezenkim)

Renal disgenезinin üriner sistemdeki tıkanıklık sonucunda oluşacağı için birçok USKA tipine eşlik edeceği düşünülmüş ve bununla ilgili çalışmalar yapılmıştır. Peter ve arkadaşları (49). İnsan embriyosunda 14-16. hafta ile eş değer 55-66 günlük olan koyun fetüslerinde üreterlerin çeşitli seviyelerinde tıkanıklık yaratarak renal parankimde oluşan patolojiler incelendiğinde tıkanıklığın olduğu taraftaki renal parankimin gelişmediği veya kistik yapılar oluşturduğu saptanmıştır. Koyun fetüsleri ile yapılan benzer çalışmalarda oluşan renal patolojilerin insandaki

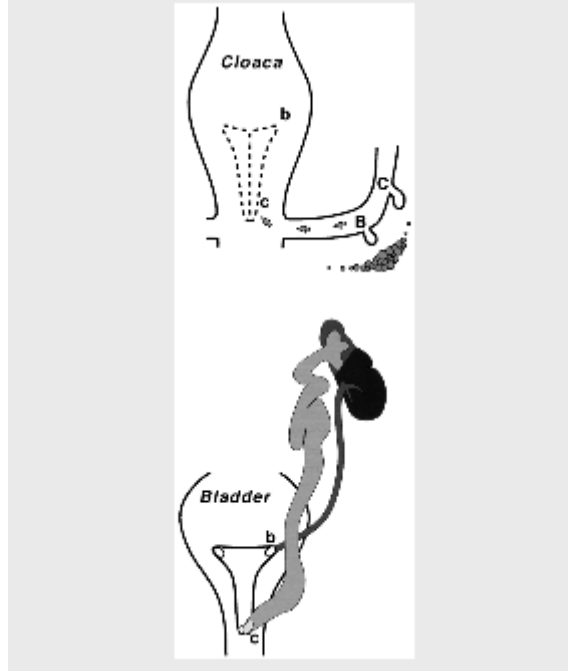
multikistik böbrek hastalığı ile benzer olduğu gözlenmiştir (50). Ancak bazı araştırmacılar tıkanıklığın derecesi ve oluşan patolojinin ağırlığı arasında net bir ilişki kuramamıştır (51).

Mackie ve Stephens 1995 yılında USKA'nın patogenezi açıklayan bir hipotez ortaya atmıştır (52, 53). Bu hipoteze göre üreter orifisinin yerleşim noktası oluşacak olan patolojiyi belirlemektedir. Normalde Wolfian kanalın son kısmı mesane trigonunu oluşturmak için kloaka içinde kaybolur. Bu arada da üreterin tomurcuklanan kısmı göç ederek varış noktasına gelir. Bu nokta mesane içindeki üreter orifisidir. Eğer UT'nin başlangıç noktası ektopik bir yerde oluşursa varış noktası da ektopik olur; bu da üreterde tıkanıklık, genişleme, idrarda geri kaçış yapabilir (54). Ayrıca UT'nin başlangıç kısmı da ektopik olduğundan metanefrik blastem ile olması gerektiği bölgede etkileşemez; metanefrik blastemin az farklılaşmış kısımları ile etkileşeceğinden renal parankimde de hipoplazi ve displazi oluşur. Bu teoriyle Mackie ve Stephens tüm USKA olgularının açıklanabileceğini savunmuştur (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. Mackie ve Stephen'in tomurcuk teorisi (21) **A)** B bölgesi ve çevresindeki mezonefrik mezenkim arası etkileşimle normal böbrek gelişimi olmaktadır. **B)** UT ve MM A bölgesinde etkileşirlerse böbrek tam gelişemez ve renal hipoplazi olur; ayrıca üreter mesaneye daha yukarıdan gireceği için vezikoureteral reflü (VUR) gözlenir **C)** Normal UT-MM etkileşimi ve normal böbrek oluşumunu göstermektedir **D)** UT ve MM C bölgesinde etkileşirse; böbrek tam gelişemez; üreter mesaneye daha distalden girer ve VUR gözlenir.

Mackie ve Stephens çift üreteri olan olgularda aynı böbrekte displastik ve normal parankim varsa normal renal parçanın mesaneye normal anatomiyile açıldığını ancak displastik kısmın ektopik bir bölgeden mesaneye boşaldığını göstermiştir (Şekil 2.13).



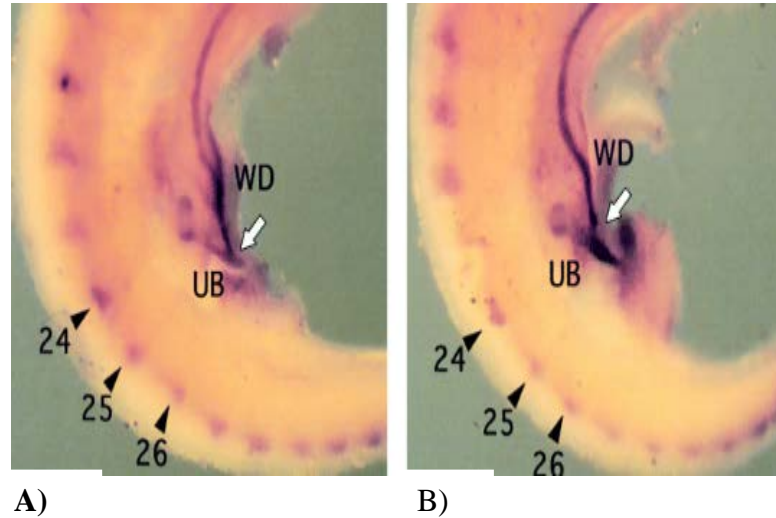
Şekil 2.13. Çift toplayıcı sistemde displastik (C), normal (B) renal parankim ve mesaneye boşaldıkları yerler. Yukarıdaki renal kitle (C) mesaneye daha distal bir noktadan boşalır (c) (55).

Yapılan çalışmalarda USKA'nın gelişiminde mekanik faktörlerin rolü gösterilmiştir. Bununla beraber UT'un Wolfian kanaldan çıkış noktasının belirlenmesi, hücre farklılaşması, etkileşmesi, iletişimi için de birçok molekülün ortamda bulunması gerektiği bilinmektedir. Bu moleküllerle ilgili genlerdeki mutasyon böbrek ve toplayıcı sistem oluşumunda anomalilere neden olmaktadır. Yani hem moleküler seviyedeki sorunlar hem de mekanik nedenler USKA gelişiminde rol oynamaktadır. Şimdiye kadar memeli böbrek gelişiminde 30'dan fazla genin sorumlu olduğu gösterilmiştir (Tablo 2.2 ve 2.3).

Angiotensin tip 2 reseptör geni (Agtr 2) insan ve hayvan embriyolarında böbrek ve toplayıcı sistemin gelişiminde rol oynayan bir gen olup fetal dönem

boyunca aktif kalır ve doğumdan sonra etkinliği kaybolur. Yapılan deneylerde çeşitli yöntemlerle inaktive edilen Agtr 2 geni fare embriyolarına yerleştirilmiş ve mutant farelerde normal Agtr 2 genine sahip olanlara göre daha fazla renal anomali (%2-3) gözlenmiştir (56). Bu farelerden olan yavrularda da %20 oranında benzer renal anomaliler gözlemlenmiştir. İnsanda Agtr 2 mutasyonuna sahip USKA vakaları daha çok erkek hastalardır ve tek taraflıdır (57).

Bundan başka "Bone morfogenik protein 4 (BMP4) " de renal gelişimde rol alan diğer bir büyüme faktörüdür (58). Fare embriyolarında yapılan deneylerde homozigot null BMP4 mutasyonu olanlar (BMP4^{-/-}) ölmekteyken; heterozigot mutasyonu (BMP4^{+/-}) olan farelerin %50'sinde insandaki USKA 'ya bezer patolojilerin ortaya çıktığı gösterilmiştir (Şekil 2.13). BMP4 mutasyonu olan farelerde UT'un normale göre daha kraniyalden çıktığı, ektopik yerden gelişen UT'nin de USKA'ya neden olduğu (Mackie ve Stephen UT hipotezi) gösterilmiştir (Şekil 2.13) (59).



Şekil 2.14. A) BMP^{+/+} embriyosunda üreterin tomucuklandığı yer B) BMP^{+/-} olan mutant fare embriyosunda üreterin tomurcuklandığı yer (daha kraniyalde) (59).

Böbrek ve toplayıcı sistemin gelişiminde rol alan moleküllerin eksikliği ya da fonksiyonlarını kaybetmesi sonucunda üriner sistemin konjenital anomalileri

(USKA) ortaya çıkar. Bu malformasyonlar bazı sendromların parçası veya ailevi olabileceği gibi, tek başına da görülebilir.

Böbreğin embriyolojik gelişiminde mezenkimden salınan GDNF, reseptörü olan RET'e bağlanarak sinyal yolağını aktive etmektedir. Böylece epitel hücre çoğalması ve dallanması gerçekleşir. GDNF ve RET etkileşimi gerçekleşmezse unilateral veya bilateral renal agenezi, böbrek dokusunun olmadığı, kör uçlu ürterler, hipoplastik veya displastik böbrekler ortaya çıkabilir (60, 30). Homozigot Ret mutasyonu (Ret -/-) olan farelerde UT oluşumunun başladığı ancak GDNF ile etkileşim olmadığı için nefrogenезin durduğu gösterilmiştir (61). Aynı şekilde homozigot null GDNF mutasyonu (GDNF-/-) olan mutant farelerde de mezonefrik tübüller gelişmiş, Wolfian kanal oluşmuş, fakat UT oluşmamıştır ve MM apoptozise gitmiştir (62). Ret (rearranged during transfection); reseptör tirozin kinaz (RTK)'ı kodlayan bir gen dir. Ret mutasyonları genin inaktivasyonu (Hirschprung hastalığı, intestinal aganglionosis) veya aktivasyonu (multiple endokrin neoplazi tip 2-MEN tip 2) medüller ve papiller tiroid karsinomlarda tanımlanmıştır (63). Ret'in 3 "domain" i vardır; ekstraselüler, transmembran ve sitoplazmik (tirozin kinaz) domain. Ekstraselüler domain, "glial cell derived neurotrophic factor (GDNF) family ligands (GFL)" ailesinden olan "GDNF", "Neurturin (NRTN)", "Artemin (ARTN)", "Persephin (PSPN)" ile etkileşerek sitoplazmik "domain" in aktive olmasını sağlar ve sinyal yolağı etkinleşir. Ret'in 2 tane izoformu vardır; Ret9 ve Ret51; Ret9'da karboksi ucunda dokuz aminoasit varken, Ret51'in karboksi ucunda 51 aminoasit bulunmaktadır. Aktive olan sitoplazmik kısım fosfotidil inozitol 3 kinaz/Akt (PI3K/AKT) yolağını aktive eder (64). Homozigot null Ret mutasyonu (Ret -/-) olan farelerde üreter agenezi, kör sonlanan üreterler, üst üriner sistemin ürogenital sinüsle etkileşmemesi gibi malformasyonlar oluşmaktadır. Bu da Ret'in alt ve üst üriner sistem gelişiminde önemli rol oynadığını göstermektedir (65). BMP4, GDNF aktivitesini; GREM1, BMP4'ü inhibe eder. Farelerde GREM1 mutasyonunun renal agenezi, insanda BMP4'ün ise renal hipodisplaziye neden olduğu gösterilmiştir (66). "Reseptör tirozin kinaz antagonist sprouty 1 (SPRY1)" hücre içi RTK sinyal yolağını inhibe ederek işlev görür ve mutasyonunda ektopik üreter oluşur. FOXC1, SLIT2, ROBO2 ise nefrik tüpün kaudal parçasında GDNF ifadesinin gerçekleşmesini sağlar; eğer bu faktörlerden herhangi birinin mutasyonu gerçekleşirse rostral kısımda GDNF

ekspresyonu gözlenir ve üreter duplikasyonu, çoklu üreter görülebilir. İnsanlarda nadir olgularda vezikoüreteral reflüde ROBO2'nin "missense" mutasyonları bildirilmiştir. Farelerde yapılan çalışmalarda; anjiyotensin, anjiyotensin dönüştürücü enzim, anjiyotensin reseptör 2 ve renini kodlayan genlerdeki mutasyonların ciddi medüller hipoplazi ve hidronefroz yaptığı gözlemlenmiştir (66). Ancak insanlarda bunlarla ilgili bir mutasyon tespit edilememiştir.

Tıpkı bu fare deneylerinde olduğu gibi insanlarda da farklı RET mutasyonları farklı klinik tablolara yol açabilir. Aynı aile içinde farklı USKA tipleri ve hatta USKA'nın aynı tipi farklı derecelerde görülebilir. Bu durum kişinin genetik alt yapısı ve çevresel faktörlere bağlıdır. Şimdiye kadar USKA tanısı alan ve herhangi bir sendromun parçası olmayan hastaların sadece %20 kadarında genetik mutasyon gösterilebilmiştir (67). Avrupa toplumunda sendromik olmayan USKA tanısı alan hastaların %2'sinde HNF1B, PAX2, UMOD, EYA1, SIX1, SALL1 mutasyonları gösterilmiştir (68, 69, 70). Renal hipodisplazi ve tek taraflı multistikistik displastik böbrek tespit edilen Japon hastaların %10'unda HNF1B saptanmıştır; USKA tanılı sendromik ve sendromik olmayan vakaların genel toplamına bakıldığında %35'inde çeşitli mutasyonlar mevcuttur. Çoğu vakada ise mutasyonların yüzdesi ve hangi toplumda hangi mutasyonların daha sık görüldüğü konusunda yeterli bilgi mevcut değildir.

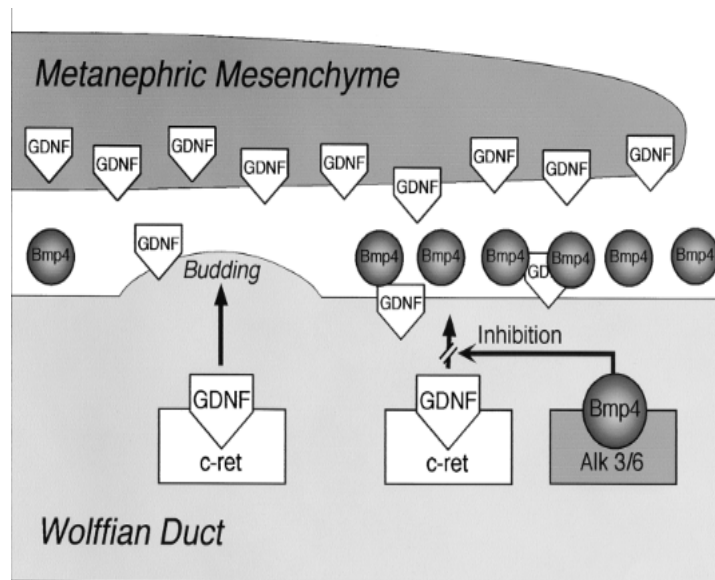
Üriner sistem gelişiminde rol alan FOX1 geni heliks şeklinde, kıvrımlı transkripsiyon faktörünü kodlamaktadır. Deneylerde Fox1 homozigot FOX2 null mutasyonu FOX1 (-/-) olan farelerde çok sayıda anomali olduğu ve bunların öldüğü görülmüştür. Bu farelerin önemli bir kısmında da çift böbrek ve çift toplayıcı sistem gözlemlenmiştir (71).

Homozigot null Fox2 (-/-) mutant olan farelerde ektopik bir UT, Wolfian kanaldan daha kraniyal bir seviyeden normal UT ile beraber fazladan çıkmaktadır; böylece çift toplayıcı sistem oluşur. Mackie ile Stephens'in teorilerinde olduğu gibi bu ektopik UT, MM ile tam etkileşemez ve displastik/hipoplastik böbrek gelişir. Normal UT ile normal yerinde üreter ve normal böbrek gelişir; böylece homozigot Fox1 null mutant farede hem normal hem anormal renal doku ve toplayıcı sistem oluşur.

Yine nefrojenizde sorumlu olan PAX2 ve EYA1 genlerindeki homozigot(-/-) null mutasyonu olan farelerde böbrek ve toplayıcı sistemin hiç oluşmadığı görülmüştür. PAX2’de homozigot null mutasyon olup EYA 1 geni normal olsa bile bu farelerde üriner sistem gelişmez. Bunun nedeni PAX2 geni Wolfian kanalın büyümesi ve uzaması için gereklidir. EYA 1 geni UT oluşumu için gerekli olan GDNF’nin salınımını sağlar ve tomurcuklanma evresinde önemlidir. Daha erken evrede rol alan moleküller sonraki aşamaları da kontrol etmektedir.

Bir tümör süpresör gen olan p53 normalde hücre büyümesini iki yoldan kontrol etmektedir. 1) Hücre siklusünde kontrol noktası olarak görev alır, 2) Programlanmış hücre ölümünü (apoptozis) kontrol eder. Embriyoda böbrek oluşumu sırasında virgül ve S-şekilli üreteral veziküllerden p53 ifade edilir (Schimid ve ark, 1991). P53’ün delesyonunun farelerde böbrek gelişimini etkilemediği, ancak aşırı ifadesinin az sayıda nefron içeren böbreklere yol açtığı gösterilmiştir (Godley ve ark.,1996). Bu aşamda salınan WT-1 p53’ü bağlayarak, Pax2 ise p53 ifadesini azaltarak p53’ü ortamda azaltmaya çalışırlar. Böylece yeterli sayıda hücre bölünmesinin olması sağlanır.

BMP4 homozigot (+/-) null mutant olan farelerde ektopik üreter ve hipoplastik böbrek gözlenmiştir.



Şekil 2.15. BMP4’ün inhibitör etkisiyle Wolfian kanaldan üreterik tomurcuğun

çıkış yerinin belirlenmesi (54)

USKA'nın fenotipik olarak çeşitlilik göstermektedir. Bunun nedenleri;

- 1-Mutasyonların farklı lokuslarda olması, (Lokus heterojenitesi) (72).
- 2-Mutasyonların farklı kombinasyonları (Allelik heterojenite) (72, 73).
- 3-Gen ifadesindeki farklılıklar (Allelik çeşitlilik) (74).
- 4-Tamamlayıcı genlerin etkileri (Genetik modifikasyon) (75).
- 5- Epigenetik değişkenler (temel olarak gen regülasyonunun epigenetik kontrolü metilasyon ve asetilasyon şeklindedir) (76).
- 6-Kalıtım şekli (monogenik veya poligenik kalıtım) (72, 73).
- 7-Çevresel faktörler (Düşük proteinli diyet, az veya çok tuzlu beslenmek, renin anjiyotensin sistem blokörleri, steroid, antiepileptik ilaç kullanımı, A vitamini eksikliği, kokain, alkol kullanımı, hiperglisemi); şeklinde özetlenebilir.

Sendromik olmayan USKA; genetik olarak yatkın bireylerde epigenetik ve çevresel faktörlerin de etkisi ile oluşmaktadır.

Medüller kistik böbrek hastalığında uromodulin (UMOD) geninde mutasyon söz konusudur ve bir çeşit siliyopatidir bu hastalıkta UMOD silya, bazal cisim veya sentromerlerde bulunmaz (77). Displastik böbrekler tam olarak dallanamamış, farklılaşamamış nefron ve toplayıcı sistemden oluşan, stroması artmış, metaplastik doku içeren anormal yapılardır (78). Birçok displastik böbreğin altında yatan neden bulunamazken; bazılarında genetik, alt üriner sistemde tıkanıklık, ilaçlar ve teratojen gibi nedenler yer alabilir. Multikistik displastik böbrek çoğunlukla normal olarak kanalize olamamış üreter varlığında görülür (79). Multikistik displastik böbrek büyüyebilir veya kaybolabilir. İnsandaki displastik böbrekte apoptozis özellikle displastik tübül çevresindeki stromada daha ön plandadır (80). Bunun yanında displastik epitelde aşırı proliferasyon kist oluşumunda önemlidir. Bu anormal çoğalma ve apoptozisten anormal büyüme, transkripsiyon faktörleri, adezyon-matriks asosiye proteinler ve yaşamsal moleküller sorumludur (80). Yine displastik böbreklerden HNF1B ve PAX2 mutasyonu da sorumlu tutulmuştur. HNF1B mutasyonları sendromik ve sendromik olmayan USKA'ya neden olur. Sendromik olmayan vakalarda renal kist, hipodisplazi, oligomeganefroni ve at nalı böbreğe neden olabilir.

Yapılan deneylerde farelerde çeşitli böbrek ve toplayıcı sistem anomalilerine neden olabilecek mutasyonların insanda gösterilemediği veya nadir vakada tespit edildiği de görülmüştür. Örneğin; ROBO2/SLIT2 mutant olan farelerde çok sayıda üreter oluşumu görülürken bu gen mutasyonu insanda nadir vakalarda sendromik olmayan vezikoüreteral reflüye neden olmaktadır. Homebox A11 ve D11 (HOXA11/HOXD11) mutasyonu farede renal hipoplazi yaparken insanda USKA'ya neden olduğu gösterilememiştir (81, 82). Yine aynı şekilde uroplakin (UP) 2 ve 3 mutasyonları farede VUR ve hidronefroz yaparken insanda nadir vakada VUR veya multikistik displastik böbreğe neden olduğu gösterilmiştir (83). BMP4 ve SIX2 mutasyonları insanda tek veya çift taraflı hipodisplazi ve kistik displaziye (izole veya VUR ile beraber) neden olmaktadır (40). Bunun yanında bir sendromun parçası olan USKA tipleri de mevcuttur. HNF1B/TCF2 mutasyonu ile giden MODY tip 5 veya renal kist ve diabet (RCAD) sendromu bunlara örnek olarak verilebilir. Burada böbrekte kistler ve hastada diabet ortaya çıkar. EYA1, SIX1, 4, 5, SPRY1 mutasyonlarında renal agenezi, hipoplazi, displazi, ektopik üreter, çoklu üreter, kulak anomalileri, boyunda brankial kleft kalıntılarına ait olan fistül veya kist ile karakterize otozomal dominant geçen brankiootorenal sendrom gelişir (40). PAX2 gen mutasyonunda renal kolobom, (optik sinir displazisi, renal hipodisplazi, multikistik displastik böbrek ve at nalı böbrek, %7 vakada işitme kaybı); LMX1B mutasyonunda tırnak patella sendromu (tırnak deformiteleri, diz, kalça, dirsek, el bileği anomalileri, glomerüler bozukluklar); WT1 mutasyonunda Denys-Drash sendromu (gonodal disgenezi, Wilms' tümörü, diffüz mezangial skleroz); PKHD1 mutasyonunda otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (karaciğer ve böbrekte kistler, hepatik fibrozis); PKD1-2 mutasyonunda otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (böbrekte kistler, serebral anevrizma); KAL1 mutasyonu ile Kallman sendromu (anosmi, hiposmi, hipogonadotropik hipogonadizm, tek taraflı renal agenezi veya aplazi, kraniyofasyal defektler); FRAS1, FREM2 mutasyonlarında Fraser sendromu (kriptoftalmus, genital, burun, kulak, larenks, renal malformasyon, sindaktili); SALL1 mutasyonu ile Townes Brocks sendromu (trifalangeal başparmak, imperfore anüs, iç kulak deformiteleri, hipoplastik böbrekler) meydana gelir (40).

Tablo 2.2. İnsanda nefrogenezde önemli olan moleküller ve mutasyonların oluşturdukları fenotipler (MM, metanefrik mezenkim, UT; üreterik tomurcuk, TK; toplayıcı kanal, LM; lateral mezenkim, IM; intermediyer mezenkim, HK; henle kulpu, WT; Wolfian tüp, CM; cap mezenkim, PH; podosit hücresi, SH; stromal hücre, RT; renal kesecik)

İnsanda böbrek oluşumunda rol alan genler ve oluşturdukları fenotipler			
Gen	İfade	Fenotip	Referans
<i>Böbrek öncülleri</i>			
Lim1(Lhx1)	LM, WT	Nefritik kanal oluşmaz, Renal agenezi (RA)	84
Eya1	IM	RA	85
HNF1β	MM	MKDB	85
Pax2/8	IM	Nefritik kanal oluşmaz, RA, MKDB	86
<i>Üreterik tomurcuk ve dallanma</i>			
SPRY1	UT	Ektopik üreter	87
Gdnf/Ret	MM	UT oluşmaz, RA	87,88
Wnt9b/11	UT	RA, hipoplazi	89,90
Bmp2/7	MM	RA, UT dallanamaz	92,93
Shh	UT	Hipoplastik böbrek, hidroüreter	91
SLIT2	UT	Multiple üreterler	91
FOXC1	UT	Multiple üreterler	94
ROBO2	UT	Multiple üreterler, VUR	95
P53	UT, MM, IM	Hipoplastik böbrek, UT dallanamaz	96
<i>MM ve mezenkimin epitelial hücreye dönüşümü</i>			
Six2	CM	Nefrogenez olmaz	97
Wt1	MM, RK	Pretübüler agregasyon oluşmaz	98,99
Bmp7	CM, SH, PH	Oligonefroni	100
Wnt4	MM, CM, RK	Pretübüler agregasyon oluşmaz	101,102, 103
<i>Proksimal-distal oluşum</i>			
Notch2/Jag1	RK	Podosit ve proksimal tübül hücre oluşum hatası	104,105
Umod	PT, HK	Pefropati, medüller kistik böbrek	106,107
PPARγ	TK	Hipoplastik böbrek, hidronefroz	108
<i>Glomerül oluşumu</i>			
Vegf/Flt1	PH	Endotel farklılaşması ve kapiller oluşum olmaz	109,110
Pdgfb/Pdgfrβ	Mesangium	Damarlanma olmaz	111,112
Bmp4	PH	Endotel hücre farklılaşması olmaz	113,114
Nphs1/Nphs2	PH	Proteinüri, böbrek yetmezliği	115,116

Tablo 2.3. USKA ile çeşitli sendromların birlikteliği, ilgili genler (117, 118, 119, 120)

Sendrom	Genetik hasar	Fenotip (Böbrek)
Branchiootorenal sendrom	Eya1, SIX1,4,5	Bilateral veya unilateral renal agenezi, hipodisplazi
	SPRY1	Ektopik Üreter
	FOX1, SLIT2, ROBO2	Çoklu üreter
	ROBO2	VUR
	WNT2, SIX2, BMP4	Renal hipodisplazi
	SOX17	UP bileşke darlığı
Prune Belly Sendromu	CHRM3	Mesane çıkım darlığı
Urofasyal(Ochoa) Sendromu	HPSE2	Detrusor sfinkter koordinasyon bozukluğu (Mesane boşalımı yetersiz)
Townes Brocks Sendromu	SALL1	Renal hipoplazi, Displastik-MKDB böbrek
Renal Kolobom Sendromu	Pax2	Renal hipodisplazi, VUR
MODY5	HNFI β	Renal hipodisplazi, renal kistler
Hirshprung ve USKA birlikteliği	GDNF, Ret	Renal hipodisplazi
Renal Tübüler Disgenezi	AGTR1,2 ACE, BMP4, REN	Tübüler hasar

2.2.3.1. Renal Agenezi

Böbrek gelişimindeki kilit noktanın mezenkimden sentezlenen ve RTK, "GDNF family receptor a1 (GFRA1)" e bağlanarak sinyal şelalesini başlatan "glial cell line-derived neurotropic factor (GDNF)" olduğundan yukarıda bahsedilmiştir. Bu olaydan sonra epitel hücre çoğalması ve farklılaşması başlamaktadır. Eğer bu

noktada herhangi bir sorun olursa renal agenezi ile sonuçlanmaktadır. Bu durum fare deneylerinde gösterilmiş; ancak insanlarda mutasyon gösterilememiştir (121). Bunun nedeni insanda GDNF ve RET proteinlerindeki hafif bir azalmaya duyarlı olmaması ve homozigot mutasyonlarında (proteinin tam yokluğunda) ise fetal ölüme neden olmasıdır. Ancak EYA1, SIX1, 4, 5 mutasyonları brankiyootorenal sendroma ve buna eşlik eden renal ageneziye neden olabilmektedir (122).

BMP4, GDNF aktivitesini; Gremlin 1 (GREM1) ise BMP4 'ü inhibe eder. Farelerde GREM1 mutasyonu olanlarda renal agenezi saptanırken; insanda BMP4 mutasyonunun renal hipodisplaziye neden olduğu gösterilmiştir (40).

2.2.3.2. Renal Hipoplazi

Üreter tomurcuğu dallanır ve üreter ucundaki sinyallerle nefronlar oluşur. Böbrek boyutu toplamdaki nefron sayısı ile doğru orantılıdır; yani üreter dallanmasındaki herhangi bir sorun nefron sayısında ve fonksiyonel böbrek dokusunda azalmaya neden olacaktır (123, 124). Üreter ucundan salınan WNT11; mezenkim üzerine etki ederek GDNF ifadesini artırır; WNT11'deki herhangi bir mutasyon böbrek boyutlarında küçülme ile sonuçlanır. Aynı şekilde GDNF-RTK sinyalinde herhangi bir azalma da WNT11'in azalmasına; bu da hipoplastik böbrek oluşumuna neden olmaktadır (125).

PAX2; GDNF-RTK yolağının aktivasyonuna katkı sağlamakta bu da üreter dallanması ve nefron oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Bu gendeki heterozigot bir mutasyon renal hipoplazi ve renal kolobom sendromuna yol açmaktadır. FGF genindeki mutasyonların da renal hipoplaziye yol açtığı gösterilmiştir (126).

2.2.3.3. Renal Displazi

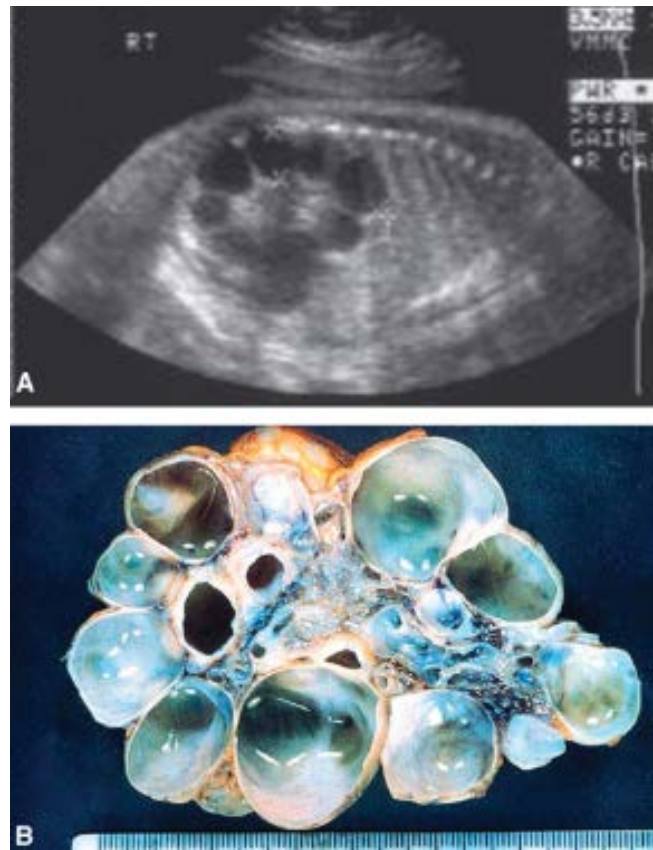
Displastik böbrek; dallanması, farklılaşması tam olmayan nefron ve toplayıcı tübüllerden oluşan, stroması artmış, kistik yapılar bulunduran, metaplastik doku içerebilen yapılardır. Altta yatan neden genellikle mekanik faktörler (obstrüksiyon), teratojenler ve ilaçlardır. Bazen bunlar olmadan da gelişebilir (25).

Renal displazi oluşumunda iki farklı teori üretilmiştir:

1. İntrauterin dönemde üriner toplayıcı sistemdeki bir tıkanıklık,
2. Üreter tomurcuğu ve metanefrik blastemden böbrek oluşumu safhasında oluşan önemli bir hata,

Ancak intrauterin dönemdeki ciddi tıkanıklarda bile böbrek normal gelişebilmektedir. Hayvan deneylerinde üriner sistemde tıkanıklık yaratılarak displazi oluşumu da çok mümkün olmamaktadır.

Multikistik displastik böbreğe (MKDB) genellikle oluşmamış üreterik yapı eşlik eder. Hayvan modellerinde taklit edilen oluşmamış, kanalize olmamış üreter yapısı insandaki displastik böbreğe benzemektedir; ancak MKDB’de kistlerin boyutu daha büyüktür ve metaplastik kıkırdak yapısı bulunmaz (Şekil 2.15) (25, 127).



Şekil 2.16. A) MKDB’in antenatal USG’de gösterilmesi, B) MKDB’in makroskopik görüntüsü (128).

MKDB tek veya iki taraflı olabilir. İki taraflı olan olgular ölümle sonuçlanır. Tek taraflı olanların prognozu oldukça iyidir; çoğu zaman tesadüfen saptanırlar. MKDB doğumdan önce veya sonra involüsyona uğrayıp kaybolabilir; radyolojik görüntülemelerde görülemeyebilir. İnvölüsyon daha çok hayatın ilk yılında olmakla beraber 20 yıla kadar uzayan vakalar bildirilmiştir. Doğumdan önce olabilen bu durumlar bazen renal agenezi olarak tanı alabilirler. MKDB'deki involüsyon; programlanmış hücre ölümü ve çoğalma arasındaki dengenin programlanmış hücre ölümü yani apoptozis lehine bozulmasından kaynaklanmaktadır. Özellikle displastik tübüllerin çevresindeki bağ dokusunda apoptozis oldukça belirgindir (80, 127, 129). Displastik böbrek epitelindeki proliferasyon kist oluşumuna, bağ dokudaki aşırı hücre ölümü de involüsyona neden olmaktadır. Bu durum birçok büyüme ve transkripsiyon faktörlerinin aşırı salınımı ile ilişkilendirilmiş olup hepatosit nükleer faktör (HNF-1 β) bunlardan bir tanesidir. HNF-1 β pankreas, böbrek ve karaciğer başta olmak üzere birçok dokudan salınan bir transkripsiyon faktörüdür. Bu faktör böbrekte renal tübüller ve toplayıcı kanaldan salınır (130). HNF-1 β 'yı kodlayan gendeki mutasyon sonucunda otozomal dominant kalıtılan ‘‘maturity-onset diabetes of the young, type 5 (MODY type 5)’’ ve renal kistler (renal kist ve diabet birlikteliği) oluşmaktadır. Ayrıca çocuklarda prenatal ultrasonografide hiperekojen böbrek görünümüne neden olan renal hipoplazi/displaziye de yol açabilmektedir (130, 131).

2.2.3.4. Üreter Anomalileri

Vezikoüreteral reflü (VUR) çocukta en sık görülen böbrek ve toplayıcı sistem anomalisidir ve her 100 canlı doğumda bir görülmektedir (132). Hafif dereceli VUR zaman içinde kendiliğinden kaybolurken; ileri derecede olanları kalıcı olabilmekte; tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına ve hatta böbrekte fonksiyon kaybına yol açmaktadır. ROBO2 isimli gendeki mutasyon bazı ailevi VUR vakaları ile ilişkilendirilmiştir (133).

Bir diğer önemli toplayıcı sistem anomalisi üreteropelvik (UP) darlığıdır. Fetus 14. haftadan itibaren idrar yapmaya başladığı için ciddi darlıklarda ileri derecede hidronefroz görülebilmektedir. Üreter tomurcuğu uzayarak solid bir hal alır ve sonrasında da kanalize olmaya başlar. Kanalin oluşması üreterin tam ortasından

başlayıp üst ve alt uçlara doğru ilerler. Bu kanal oluşumu sırasında en son uç kısımlarda işlem bittiği için darlıklar oluşabilmektedir. UP darlıkta darlık olan bölgede kas dokusunun yerini bağ dokusu aldığından bu noktada peristaltik hareket durur ve idrar pelvisle kalikslere geri giderek genişlemeye neden olur. Yapılan çalışmalarda doğuştan bir anomali olan UP darlık sekizinci kromozomda bulunan SOX17 genindeki mutasyon ile ilişkilendirilmiştir (134).

Diğer bir toplayıcı sistem anomalisi üreterovezikal bileşke darlığı (UVD)'dir. Bu anomalide üreterin mesaneye girdiği yerde darlık vardır. Darlığın olduğu bölgede kas dokusu ya bağ dokusu ile yer değiştirmiştir veya üreterin mesaneye giriş açısı uygun değildir.

Ureteral atrezi (UA) üreterin tamamen olmaması veya kör sonlanması demektir. UA'da Wolfian kanaldaki üreter tomurcuğu hiç oluşmaz, gelişimini tamamlayamaz veya metanefrik blastemle temas edemez. Tek taraflı olduğunda MKDB ile birliktelik gösterebilir.

Üreter duplikasyonu (UD) tam veya kısmi olabilir. Üreter tomurcuğunun uzayıp kanal oluşturması sırasında sorun oluşur ve tomucuk ikiye bölünür. Tam duplikasyonda bir böbrekte iki tane üreter vardır ve ikisi de mesaneye girer. Bunlardan biri genellikle mesane içinde bir baloncuk yapar (üreterosel), beraberinde VUR veya tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu görülebilir. Kısmi UD'de üreterin başlangıç kısmında çift üreter varken sonrasında mesaneye tek üreter olarak girerler.

2.2.3.5. Alt Üriner Sistem ile İlgili Olan Anomaliler

Alt üriner sistem anomalilerinin oluşumu ile ilgili çok az şey bilinmekte olup en sık görüleni posterior üretral valf (PUV) anomalisidir (135). PUV fetal mezonefrik kanalın kloakaya anormal girişi ile oluşur; üretranın mesaneden çıktığı yerde fibröz stromal dokular oluşur.

USKA tanımı içinde yer alan mesane anomalileri; hipoplastik mesane ve dev mesanedir. Onuncu kromozomda yer alan heparanaz 2 enzimini sentezleyen HSPE2 genindeki mutasyon Ürofasiyal Sendrom (Ochoa Sendromu)'a neden olmaktadır. Bu sendromda hastaların gülerken ağlarmış gibi bir yüz ifadeleri ve mesane anomalisi vardır. Hastalar idrarlarını tam boşaltamaz, VUR ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları olmaktadır. Ürofasiyal Sendrom tanılı olan beş farklı ailede HSPE2

mutasyonu gösterilmiştir (136). Bu genin kodladığı heparaz 2 enzimi insan ve farelerin merkezi sinir sistemlerinde tespit edilmiştir. Ayrıca beyinde üriner sistem ve yüz kaslarını kontrol eden merkezlerin çok yakın olması, bu gendeki mutasyon sonucu yapılamayan bu enzimin yakın olan bu iki bölgeyi etkileyerek hastalığa yol açtığı hipotezini ortaya çıkarmıştır (136).

Prune Belly Sendromu'nda mesane ve karın duvar kaslarındaki gelişim anomalisi nedeni ile megasistis, zayıf karın duvarı, ince bir karın cildi bulunmaktadır. Prune Belly Sendromu, birinci kromozomun uzun kolunda yer alan CHRM3 gen mutasyonu ile ilişkilendirilmiştir (137). CHRM3 geni M3 tipinde muskarinik asetilkolin reseptörlerini kodlamaktadır. Bu da mesanedeki detrusor kaslarının kasılmasını sağlayan ana reseptördür. Hayvanlarda yapılan deneylerde homozigot null mutant CHRM3 (CHRM3 -/-) farelerde M3 reseptörü bulunmamakta ve mesaneleri kasılamayıp dev mesane haline gelmektedir (138).

2.2.4. USKA'da Prevalans, Klinik, Tanı, Hastalığın Seyri, Komplikasyonlar ve Tedavi

2.2.4.1. Renal Agenezi

Renal agenezi (RA) doğuştan her iki veya tek böbreğin olmamasıdır. Embriyolojik olarak renal mezenkim hücreleri gelişemez ve böbrek dokusu oluşamaz. Normalde böbrek dokusu dördüncü haftada oluşmaya başlar ve yaklaşık 13. haftada idrar üretimi olur. Böbrek dokusu oluşamayacağı için amniyotik sıvı az olacaktır (oligohidramniyoz). RA tek taraflı, iki taraflı olabilir veya bir sendroma eşlik edebilir. İki taraflı renal agenezi yaşama bağdaşmaz. Bu bebeklerin %40'ı intrauterin olarak ölmektedir. Canlı doğanların ise ömürleri birkaç saati geçmez (139). İki taraflı RA 4500 canlı doğumda 1; tek taraflı olanı ise 1000 veya 2000 canlı doğumda 1 görülmektedir (139). Erkek çocuklarda daha sıktır. Bu hastalarda aile hikayesi tespit edilememiş olup; %20'sinde genetik sebep saptanmıştır. Her hangi bir doğumda RA ihtimali %3 olup eğer ailede hikaye varsa bu risk %15'e kadar çıkmaktadır (139).

İki taraflı RA'da amnion sıvısı yeterli olmadığı için akciğerler yeterince gelişemez (pulmoner hipoplazi) ve oligohidramniyoz nedeni ile tipik bir yüz

görüntüsü oluşur (basık ve geniş bir burun, düşük yerleşimli kulaklar, birbirinden ayrıık gözler; Potter Yüzü). Bu tipik yüz görünümü iki taraflı olanların %20'sinde oluşur (139).

Tek taraflı RA daha sık görülür ve radyolojik incelemeler sırasında tesadüfen saptanır. Tek böbreğin en sık nedeni yakın zamanda yapılan araştırmalara göre RA olmayıp aslında renal aplazidir; çünkü prenatal dönemde aplastik böbrek yavaş yavaş "regrese" olur ve doğumdan kısa süre sonra da kaybolur bu yüzden de renal agenezi ile karışabilmektedir. Ancak gerçek renal agenezide o tarafta ureter ve mesane trigonu da bulunmaz; diğer taraftaki böbrek hipertrofiye uğrar ve çoğunlukla da reflü vardır (139). Ancak RA ve "regrese" olmuş aplastik böbrek ayırımı yapmak çoğu zaman oldukça zordur (140).

Tek taraflı RA diğer sistem malformasyonları ile beraber görülebilir; en sık solunum sistemi anomalileri eşlik eder, diğerleri ise sindirim sistemi, genial bölge ve kalp anomalileridir. Çoğu tek taraflı RA izoledir. Sendromik RA örnekleri; Trizomi 13-18, VATER, Fraser Sendromu, Williams' Sendromu, kloakal ekstrofi olarak sayılabilir (140). Genellikle tek taraflı RA 'da tanı tesadüfen radyolojik görüntülemeler sırasında konur. Bu durumda böbrek fonksiyon testlerine bakmalı, diğer böbrekte herhangi bir parankim hasarı olup olmadığı tespit edilmelidir. Tek taraflı RA'da prognoz diğer böbreğin durumuna, eşlik eden anomalilerin varlığına ve ciddiyetine bağlıdır. Diğer böbrek her iki böbreğin işini üstlendiğinden hipertrofiye uğrayarak fonksiyonu yerine getirmeye çalışır; bu hastalar hipertansiyon ve böbrek yetmezliği açısından takip edilmelidir. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, böbrek taşı, VUR diğer görülebilecek komplikasyonlardır (139). Tek taraflı RA olan çocukların gelişimi normaldir.

2.2.4.2. Renal Hipoplazi

Renal hipoplazi (RH) böbreğin doğuştan normalden daha küçük (yaşa göre boyutlarının 2SD altında) olmasıdır. 400 canlı doğumda 1 görülür (141, 142, 143). Sağlam böbrek de normalden daha büyüktür. RH; basit hipoplazi veya oligomeganefroni şeklinde ikiye ayrılır (140, 144). Gelişim sırasında oluşan hata nedeni ile hipoplastik böbreğin glomerül, tübül, pelvis ve kaliksleri küçük, az sayıda olup normal morfolojidedir, displazi görülmez. Renal arteri ise normalden oldukça

inedir, ancak üreter normaldir. Hipoplastik bir böbrekte kaliks sayısı beşi geçmez (normalde 7-13 arasındadır) (141). Basit RH genellikle tek taraflı olarak görülür. İki taraflı olduğunda hipoplazinin dercesine bağlı olarak böbrek yetmezliğine kadar gidebilir. Oligomeganefroni daha sık görülen RH formudur. Böbrekte nefron sayısı azalmıştır ancak glomerüller normalin 12 ile 17 kadar daha büyüktür. Oligomeganefronik RH'li çocuklar idrarı konsantre edemezler. Juvenil nefronofitiziste olduğu gibi çok su içme, çok idrara çıkma ve tuz kaybı olmaktadır. Parankimde skarlaşma oluştuğunda da yavaş yavaş böbrek yetmezliği tablosu ortaya çıkar (140). Aile hikayesinin olmaması, böbreklerin radyolojik görüntülemelerde iki taraflı olarak küçük olması ve kist görülmemesi ile juvenil nefronofitizisten ayrılır.

Fetal alkol sendromu, annenin yetersiz beslenmesi, maternal diabet, gebelikte retinoik asitin yetersiz alınması, ilaçlar (antenatal dekzametazon, talidomid), uteroplasental yetmezlik de renal hipoplaziye neden olabilir. Yetersiz retinoik asit, RET ifadesini azaltarak renal hipoplaziye yol açar (142).

Kronik böbrek yetmezliği, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, VUR da renal hasara neden olarak nefron sayısını azaltabilir; renal hipoplazi ile karışabilir. Bu hastalarda böbreğin tamamı veya bir kısmı hipoplazik olabilir. Hastalar hipertansiyon açısından takip edilmelidir; sağlam olan böbrek, fonksiyonları yerine getirebilmek için büyür (hipertrofi). Hastalar hipertansiyona eğilimlidir. Ayrıca renal hipoplazisi olan hastalar tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ve taş oluşumuna da yatkındırlar.

2.2.4.3. Renal Displazi

Renal displazi (RD) böbrek dokusu içinde çeşitli boyutlarda kistler ve bu kistler arasında displastik parankim ile karakterlidir. Pediatrik otopsilerin %2'sinde görülür; kız ve erkeklerde eşit orandadır. Olguların %14'ü sendromlara eşlik eder. RD'li fetüslerin %22'si ölü doğar, %47'si doğduktan bir süre sonra ölürlere (145).

1994'te Bernstein ve Gilbert Barness tarafından beş gruba ayrılmıştır; 1) Multikistik displastik, 2) Hipoplastik displastik, 3) Segmental displastik, 4) Diffüz kistik displastik, 5) Aplastik displazi. RD total ya da segmental olabilir (146). Multikistik displastik böbrek, segmental veya fokal renal displazi ile multiloküler renal kist bu grubun en iyi bilinenlerindedirler. RD'nin %10'u herediterdir ve

bunlarda üreter açıktır; ancak %90'ında kalıtsal olmayıp intrauterin dönemde toplayıcı sistemdeki tıkanıklığa ikincil oluşur ve burada üreterler açık değildir.

Birçok RD'ye üreteral darlık, üreteral atrezi ve diğer toplayıcı sistem anomalileri eşlik eder. Hastalar çoğu zaman bulgu vermez. Bazen karında bir kitle olarak, bazen de tesadüfen tespit edilirler. Prenatal ultrasonografinin yaygınlaşması ile birlikte artık çoğu hasta intrauterin dönemde tespit edilebilmektedir. RD yenidoğan döneminde karında kitlenin en sık nedenidir (147). Ayrıca çocukta son dönem böbrek yetmezliğinin de önemli bir nedenidir. RD; morfolojik görünümüne göre sınıflandırılmaktadır. Bu da genellikle kistlerin varlığı ve büyüklüğü, dağılımı ile olmaktadır. Genellikle primitif, displastik tübüller, immatür fetal dokular ve kıkırdak dokusu RD'de bulunmaktadır. RD; intrauterin dönemde alt üriner sistemdeki ciddi bir tıkanıklık nedeniyle oluşabilir. Bunun nedeni ciddi bir PUV olabilir. Burada üreterler çok geniş, tortiyoz ve mesane hipertroftiktir. Bu tür böbreklerde ciddi bir displazi vardır. RD çeşitli malformasyonlarla beraber görülebilir. Bunlar arasında; VATER, kloakal ekstrofi, Meckel-Gruber sendromu, Prune Belly sendromu sayılabilir. RD tiplerinden en sık görüleni multikistik displastik böbrektir.

MKDB'de normal böbrek dokusu arasına yerleşmiş displazik doku ve değişik büyüklükte kistik yapılar bulunmaktadır. MKDB'de böbrek boyutunu bulanan kistlerin büyüklüğü etkilemektedir. Displastik dokuda primitif tübüller, kıkırdak doku, fetal doku kalıntıları bulunmaktadır. MKDB; böbreğin en sık görülen kistik hastalığıdır. Her 4300 canlı doğumda 1 görülür. İki taraflı MKDB; prenatal olarak tespit edilen MKDB vakalarının %20'sini oluşturur (148). Olguların %55'inde sol, %45'inde sağ böbrek etkilenmiştir. %50'sine diğer sistem anomalileri eşlik eder. Diğer böbrekte görülen ureteropelvik bileşke darlığı ve VUR en sık görülen toplayıcı sistem anomalisidir. Hastalar genellikle batında ele gelen kitle, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu; bası nedeniyle kusma, iştahsızlık gibi nedenlerle araştırılırken veya antenatal taramalar sırasında tespit edilirler. Mutlaka diğer böbrek VUR, UP darlık açısından değerlendirilmelidir. Hastalığın prognozunu etkileyen en önemli faktör diğer böbrekte VUR (%15 oranında) olmasıdır. MKDB genellikle intrauterin dönemde veya ilk yılda kendiliğinden kaybolur (involüsyon). Bu kistlerin büyüklüğüne de bağlıdır. Bazı kaynaklarda 4 cm'lik kistlerin varlığının involüsyonu

zorlaştırdığından bahsetmektedir (149). Uzun dönemde idrar yolu enfeksiyon riskinin arttığına dair bir kanıt yoktur.

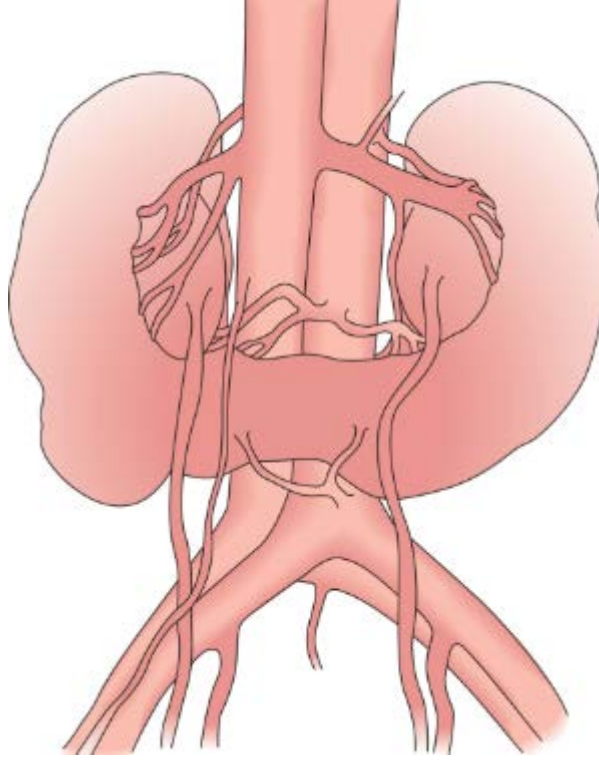
Eskiden MKDB'li hastalara nefrektomi yapılmaktaydı. Bunun nedeni uzun dönemde MKDB'de malignite riskinin arttığı savunulmasıydı. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalarda bu riskin oldukça az olması nedeni ile rutin nefrektomi uygulamasına gidilmemektedir. Fakat MKDB'de solid doku ne kadar fazlaysa malignite riski o kadar artmaktadır ve MKDB'de en sık rastlanılan tümör Wilms' tümörüdür (149, 150, 151). MKDB'de anormal immatür hücre artığı olduğundan malignite riskinin olduğu bilinmektedir. Hastalar hipertansiyon ve malignite açısından rutin takip edilmelidir. Böbrekte şüpheli büyüme (malign dönüşüm açısından), kitle etkisi, hipertansiyon, sık idrar yolu enfeksiyonu varsa nefrektomiye gidilebilir; bunun dışında konservatif izlem yapılmalıdır.

Segmental RD'de böbreğin sadece bir kısmında displazi ve kistik oluşumlar bulunmaktadır. Yine bu tip RD'de de primitif tübüller, farklılaşmamış mezenkimal doku ve kıkırdak yapılar bulunmaktadır (148). Segmental tip RD sporadik olarak görülür. Tanı ve tedavi MKDB'de olduğu gibidir.

2.2.4.4. Böbreğin Pozisyon ve Şekil Anomalileri

Ektopik böbrek, böbreğin normal bulunması gereken yer olan renal fossa dışında olmasıdır; en sık pelvik yerleşimlidir. Yapılan her 1200 otopside 1 görülür (140). Olguların %10'u çift taraflıdır. Pozisyon olarak; 1) pelvik (en sık), 2) iliak, 3) abdominal, 4) sefalik, 5) karşı tarafta (diğer böbreğin yakınında; diğer böbrekle füzyon var veya yok) olabilir (140). Her 900 canlı doğumda 1 görülür (152). Pitotik böbrekle ayırımı iyi yapılmalıdır. Pitotik böbrek normalden daha aşağı yerleşmiş konumdadır ve renal arteri aortadan normal lokalizasyonda çıkar. Ektopik böbreğin üreteri daha kısadır, pelvise veya mesaneye daha dik giren ureter obstrüksiyona neden olabilir. Arterini aorta, iliak arterler veya internal mezenterik arterden alabilir (140). Genellikle herhangi bir bulgu vermez; tesadüfen saptanır. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, VUR, renal taş oluşumuna neden olabilir. Hastaların gelişimi yaşlıları ile paralel ilerler. Tanıda böbrek fonksiyon testleri ve radyolojik görüntülemeler yer alır. Herhangi bir ciddi obstrüksiyon bulgusu veya ciddi VUR yoksa cerrahi müdahaleye gerek yoktur.

Şekil anomalisi olarak en sık görülen at nalı böbrektir. Her iki böbrek tam orta çizgide genellikle alt polden birleşirler; ayrı ayrı arter, renal pelvis ve üreterleri vardır (Şekil 2.16). Her 2000 canlı doğumda 1 görülür (140). Erkeklerde iki kat daha siktir. Hastaların %30'unda diğler sistem anomalileri de eşlik eder.



Şekil 2.17. At nalı böbrek (128).

Böbreğin şekil ve pozisyon anomalileri hastanın yaşam süresini etkilemez. Ancak sık idrar yolu enfeksiyonu, VUR riski vardır. Hastalar bu açıdan izlenmelidir; ağır VUR yoksa cerrahi yerine konservatif izlenmelidir.

2.2.4.5. Üreteral Anomaliler

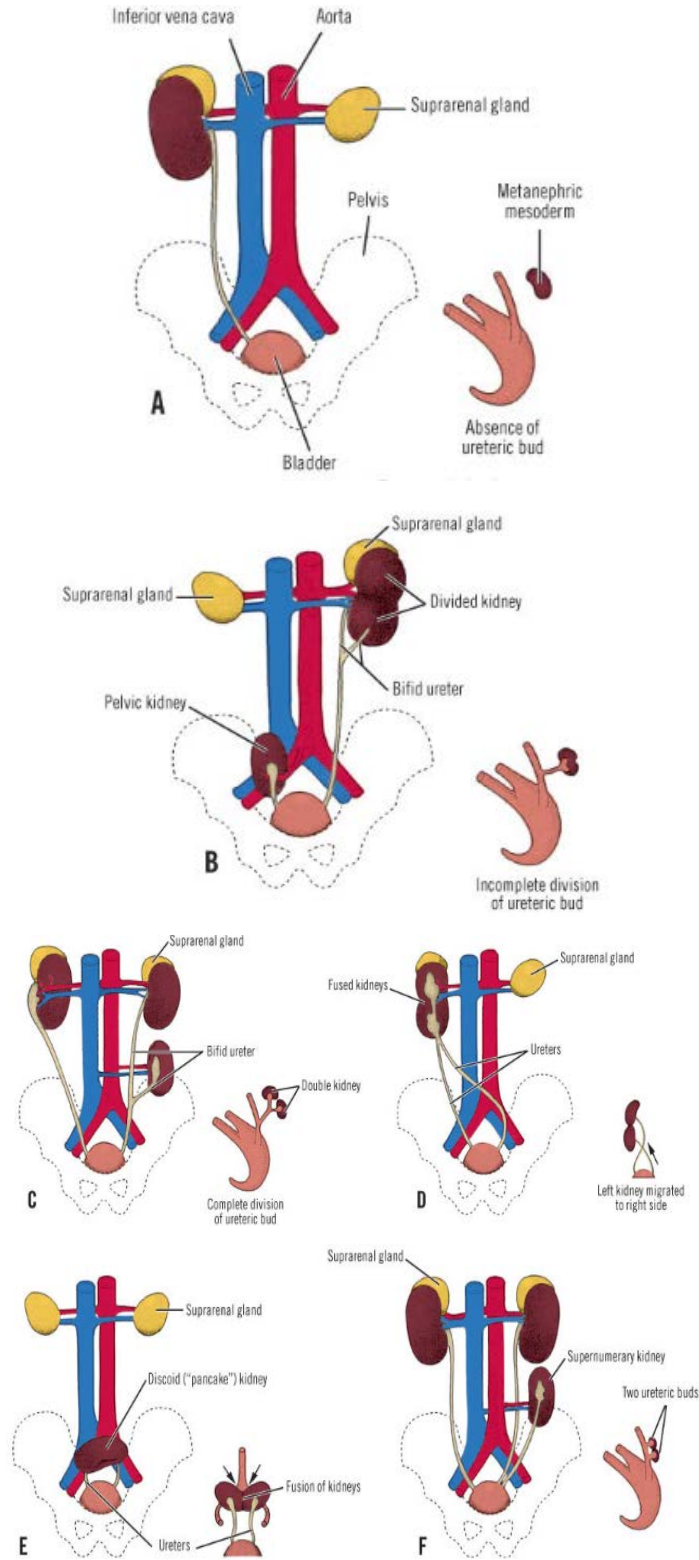
USKA tanımı kapsamındaki üreterin anomalileri; üreterin sayısal anomalileri, üreter agenezisi, UP bileşke darlığı, üreter duplikasyonu, UV bileşke darlığı, megaüreter, üreter atrezisi, ektopik üreterdir.

Üreterin sayısal anomalilerinden üreter triplikasyonu oldukça nadir görülmektedir (Şekil 2.17). Üreterin embriyolojik gelişimi sırasında mezonefrik

blastemden üreter tomurcuğu çıkarken tek tomurcuk yerine iki (tam duplikasyon) veya üç (triplikasyon) tomurcuk çıkar ya da tek tomurcuk oluşur ancak sonradan bu tomurcuk erken bir evrede ikiye dallanır (kısmi duplikasyon). Bu ayrışma hemen mezonefrik kanaldan ayrıldıktan sonra olursa çift renal pelvis (bifid pelvis) meydana gelir. Üreter duplikasyonu daha fazla görülmektedir ve toplayıcı sistemin en sık rastlanan anomalisidir (153); 160 otopside 1 rastlanmaktadır. Kısmi olarak tam olandan üç kat daha sık görülür ve kız çocuklarında daha fazla görülür. Tek taraflı duplikasyon iki taraflıya göreyse altı kat daha sıktır (153); %0,9 oranında görülüp genellikle bulgu vermez. Tam olan tipinde mezonefrik kanaldan iki tomurcuk çıkar; iki tomurcuk da ayrı ayrı olarak mezonefrik blastem ile etkileşir; sonuçta iki ayrı üreter böbreğin alt ve üst pollerinden ayrı ayrı; kendi renal pelvisleri ile mesaneye boşalırlar (140). Böbreğin üst kısmından çıkan üreter mesaneye daha alt kısımdan ve böbreğin alt kısmından çıkan üreter ise mesaneye daha yukarıdan boşalır. Genellikle böbreğin alt kısmından çıkan üreterde VUR, üreteral ektopi veya böbreğin üst kısmını boşaltan üreterde ise ureterosel, ürterik stenoz gibi durumlar gözlemlenir. Bu çocuklar kliniğe VUR'a bağlı tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ile gelirler. Prognoz iyidir. Tanıda ultrasonografi, işeme sistoüretrografisi, böbrek fonksiyon testleri kullanılır. Cerrahi, ağır VUR vakalarında düşünülebilir.

Üreteral ektopi üreter tomurcuğunun Wolfian kanal üzerinde daha sefalik bir pozisyonda yerleşmesi nedeni ile oluşur. Normalde mesaneye yanlardan oblik bir şekilde girip detrusor kas içinde bir miktar ilerleyip trigon hizasında sonlanması gereken üreterler farklı yerlerde sonlanırlar. Erkek çocuklarda genellikle posteriyor üretra hizasında, kız çocuklarda ise vestibül veya üretraya boşalır. Toplumda %0,0025 oranında görülür. Kız çocuklarda daha sık (2-12 kat daha fazla) rastlanır ve %10 oranında bilateraldir (154). Ektopik üreter genellikle üreter duplikasyonuna eşlik eder. Bu durum kızlarda %80 oranında görülürken erkeklerde tek toplayıcı sistem olma yönündedir (155).

Klinik olarak hidronefroz, VUR, idrar tutamama, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına, kızlarda idrar inkontinansına neden olur. Tanıda ultrasonografi, işeme sistoüretrografisi, sintigrafik yöntemler kullanılabilir. Eğer üreter çok geniş ve ciddi VUR varsa cerrahi düşünülebilir (140).



Şekil 2.18. A) Tek taraflı RA B) sağ taraf, pelvik böbrek; sol taraf, bifid üreter C) sağ taraf, böbrek rotasyon anomalisi; sol taraf bifid üreter ve çift böbrek D) renal ektopi E) Pelviste birleşen böbrek (Diskoid, kek böbrek) F) Çift üreter ve aynı tarafta çift böbrek (156).

Üreterosele, üreterin intravezikal submukozal kısmının kistik genişlemesidir. Dış kısımda mesane dokusu, iç kısmında epitel örtüsü vardır (157). Her 100 canlı doğumda 1 ya da 2 oranında görülür (158). Otopsi çalışmalarında 500 otopside 1 rastlanmıştır (159). Bazı yayınlarda ise her 5000 ila 12000 hastada 1 görüldüğü belirtilmiştir (160). Olguların %80'i kız çocuklarında görülür ve çoğunda ektopik üreter, üreter duplikasyonu gibi anomaliler de vardır (160, 161). Bu olgularda üreterosele ait böbrek kısmında RD'ye rastlanmaktadır (162). Her iki tarafta da eşit sıklıkta görülür; iki taraflı olma sıklığı %10'dur (163). Üreterosele basit ve ektopik olarak ikiye ayrılır. Basit tipinde üreterin distal kısmı mesanenin submukozal tabakasından kist şeklinde lümen içine balonlaşmıştır; ektopik tipindeyse üreterosele ektopik üretere eşlik eder, normal üreterin daha distalinden mesaneye açılır (Şekil 2.18).



Şekil 2.19. Ektopik üreterosele (164).

Embriyolojik dönemde üreter tomurcuğu ve ürogenital sinüs arasında "Chwalla" ismi verilen bir membran zamanla yapılar geliştikçe yırtılır. Eğer rüptürde bir gecikme olursa embriyogenezde üreteral orifiste tıkanıklık olur ve üreterosele oluşur (165). Bu membran iki hücre kalınlığında, üreter orifisini örten bir zardır. Üreterosele ait yakınmalar üreterik tıkanıklık ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına bağlıdır. Bununla beraber üreterosele olgularında % 17-35 oranında

taş da görülmektedir (üreterosel içinde) (166). Bazen kız çocuklarında idrar yaparken ıkınma sırasında üretradan üreterosel prolabe olabilir (167). Üreterosel tanısında işeme sistoüretrografisi, intravenöz piyelografi (günümüzde pek uygulanmamaktadır), ultrasonografi kullanılmaktadır. Tedavide böbrek fonksiyon testlerinin takibi, idrar yolu enfeksiyonlarından koruma temel amaçtır. Eğer üreteroselin olduğu ureterin direne ettiği böbrekte ciddi parankim hasarı varsa veya üreteroselle bağlı ciddi obstrüksiyon bulguları varsa cerrahi düşünülebilir. Cerrahi, üreteroselin yerleşimine, hidroüreteronefrozun dercesine, hastanın kliniğine, böbrek fonksiyon testlerinin durumuna bağlı olarak değişir.

Üreter agenezisinde; ureter tomurcuğunun mezonefrik kanaldan çıkışındaki bir hata nedeni ile ureter tomurcuğu oluşamaz, metanefrik blastem ile etkileşemez ve sonuçta ureter oluşamaz. Renal agenezi, MKDB ile beraber görülür. Genelde tek taraflıdır. Çift taraflı olursa Potter sendromuna neden olur ve yaşam ile bağdaşmaz. Tek taraflı ageziler genelde asemptomatiktir (168).

Megaüreter; ureterin anormal şekilde genişlemesidir. Bu durum ureterin kendisiyle ilgili nedenlerden (primer, konjenital) veya mesanedeki patolojiler nedeni ile idrarın proksimalde birikip ureterde genişleme oluşturmasıyla ilgili (sekonder) olarak meydana gelebilir. Bazen idrarın hızlı akımı (diabetes insipidusta olduğu gibi) nedeni ile gelişebilir. Primer konjenital megaüreter; üç gruba ayrılmaktadır;

- 1) Obstrüktif primer megaüreter,
- 2) Reflünün eşlik ettiği primer megaüreter,
- 3) Reflünün eşlik etmediği obstrüktif olmayan megaüreter,

Obstrüktif megaüreter; ureterin peristaltik aktivitesi olmayan distal kısmından dolayı proksimal kısmın genişlemesi nedeni ile olur. Üreter orifisi genelde normaldir. Üreterin distalinde ureterden kaynaklı patolojiler sonucu oluşur. Reflünün eşlik ettiği megaüreterde ise üreterosel, ureter duplikasyonu, ureterovezikal bileşkedeki patolojilerden dolayı ureterin aşırı genişlemesi söz konusudur. Reflünün eşlik etmediği obstrüktif olmayan megaüreterde ise ne reflü ne de distalde herhangi bir darlık vardır. En sık görülen tipi budur. Hastalar tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, taş nedeni ile başvururlar. Tanıda USG, işeme sistoüretrografisi, intravenöz piyelografi, sintigrafik görüntüleme yöntemleri gibi tetkikler kullanılabilir. Hastalar

genellikle asemptomatiktir; herhangi bir tedavi genellikle gerekmez. Ancak renal fonksiyon %40 'ın altına inerse, ciddi parankim hasarı oluştuğunda, her iki böbrek ekilendiğinde, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu veya hastada hem soliter böbrek olup hem de megaüreter varsa o zaman hızlı bir şekilde cerrahi planlanmalıdır.

Yenidoğanda en sık hidronefroz nedeni UP darlığıdır. Her 500 canlı doğumda 1 görülmekte olup ciddi UP darlığına 1500 canlı doğumda 1 rastlanmaktadır (169). Önemli derecedeki hidronefrozların %40'ından sorumludur. Erkeklerde iki kat daha sık, çoğunlukla tek taraflı ve solda, %10-40 oranında her iki tarafta görülmektedir. UP darlığının histopatolojik bulgusu ekstraselüler matrikste kollajen artışıdır.

UP darlık patogeneğinde farklı teoriler üretilmiştir. Embriyolojik oluşum sırasında çevre dokular tarafından oluşturulan bası, böbreğin oluşumu sırasında üreterin proksimal kısmının kanallaşamaması ve bunun sonucunda da düz kas liflerinin bu bölgede anormal dağılmasının darlık oluşturduğu ileri sürülmektedir (169). UP bileşke darlığı diğer doğuştan gelen anomalilere eşlik edebilir; en sık genitoüriner anomaliler görülür. Bunlar arasında en yaygın görülenler düşük dereceli VUR (%40 kadar) ve diğer tarafta UP darlığıdır (%10-40). UP darlık her yaş grubunda görülebilir. Çoğu asemptomatik olup rastlantısal olarak bakılan USG'de hidronefroz saptanması üzerine araştırılarak saptanır. Çoğu prenatal dönemde tespit edilir. Olguların 1/4 'ü 1 yaş civarında tanı alırlar. Çoğu vakada VUR beraberliği vardır ve bunların %10'unda ciddi VUR vardır. Ayrıca konjenital böbrek anomalileri de beraberlik gösterir; bunların en sık olanı MKDB ve renal displazidir. Ayrıca UP darlık VATER anomalili hastaların 1/5'ine eşlik eder. UP darlıkta tanı antenatal ultrasonografi, yenidoğan döneminde ele gelen karında kitle ve emmeme, süt çocuğu ve daha büyük çocukta tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, karın ağrısı ile konulabilir. Tanıda ultrasonografi, işeme sistoüretrografisi, sintigrafi, böbrek fonksiyon testleri kullanılır. Tedavi klinik izlem veya cerrahi düzeltme şeklindedir. Çoğu UP darlık doğumdan sonra kendiliğinden düzelmektedir. Cerrahi girişim; ciddi renal hasara yol açan tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ve ilerleyici bir şekilde böbrek fonksiyonlarının bozulması durumunda yapılır (170). UP darlığının en önemli komplikasyonu tedavi edilmediği takdirde son dönem böbrek yetmezliğine neden olmasıdır. Uzun dönem prognoz tedavi edilen olgularda oldukça iyidir.

Ureterovezikal bileşke darlığı (UVB) darlığı 6500 canlı doğumda 1 görülen sporadik bir anomalidir. Üreterin mesaneye girdiği bölgede darlık; üreterin üst kısmında genişleme ile karakterlidir (170). Primer obstrüktif megaüreter olarak da adlandırılır. Erkeklerde iki kat ve sol tarafta daha sık görülür. UP darlıktan daha az görülmektedir; çoğu UVB darlığı da kendiliğinden kaybolur. Hastalar genellikle tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, bazen karın ağrısı ve iştahsızlıkla kliniğe gelebilirler. Tanıda ultrasonografi, işeme sistoüretrografisi kullanılır. Ancak ciddi hidronefroz olan olgularda (üreter çapı>10 mm ise) cerrahi uygulanır.

2.2.4.6. Üretral Anomaliler

Mesane ile ilgili anomaliler rutin antenatal taramalar sırasında, doğum sonrasında tesadüfen veya bulgu vermesi ile saptanabilmektedir. Oligohidramniyoz ile beraber görülebilir. Mesane anomalileri genellikle diğer malformasyonlarla beraber görülmektedir. Dilate veya dilate olmayan olarak ana iki başlıkta sınıflandırılmaktadır.

Dev mesane (megasistis) mesanenin doğuştan anomalilerinden bir tanesidir. Mesanenin çok geniş, mesane duvarının çok ince, trigonun ise az gelişmiş ve geniş olması ile karakterlidir. Mesane çıkışında herhangi bir darlık söz konusu değildir. Üreterler daha lateralden mesaneye girerler, üreter ağızları geniştir ve her işeme sırasında üreterlere doğru ciddi bir reflü söz konusudur; ancak mesane kasılması normaldir. Bu hastalar genellikle antenatal olarak tespit edilirler. Hastalara doğum sonrasında profilaktik antibiyotik başlayıp idrar yolu enfeksiyonlarından korumak esastır. Altı aydan sonra da VUR'a yönelik düzeltme operasyonu yapmak gereklidir. Mesaneye yönelik sistoplasti yapılabilir ancak gereksizdir. Megacistis; megacistis-mikrokolon-intestinal hipoperistalsis sendromu ile beraber görülebilir. Bu sendrom antenatal olarak tespit edilebilir. Sendromda dev mesane, peristaltik aktivitesi oldukça yavaşlamış barsaklar vardır. Daha çok kızlarda görülür ve genellikle ölümcüldür.

Mesane agenezisi; mesanenin hiç oluşmamasıdır. Hastalar ancak idrar urakus yoluyla boşalırsa veya üreterler kloakaya ya da Mülleriyan yapılaraya boşalırsa hayatta kalabilirler. Genellikle diğer malformasyonlarla birlikte. Mezonefrik kanal ve üreterlerin oluşmaması nedeni ile idrar mesaneye boşalamaz; bu da ürogenital

sinüsten mesane oluşumunu engeller. Yapılan 20.000 otopsinin yedisinde gösterilmiştir (171). Oldukça nadir görülen bir üriner sistem anomalisidir; her 600.000 canlı doğumda bir görülür (172). Diğer sistem anomalileri eşlik ettiği için hastaların yaşamaları çok zordur; hayatta olan çok az hasta vardır. Kızlarda 30 kat daha sık görülür (172). Yaşayan hastalarda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve inkontinans kliniği vardır. Tedavisi cerrahidir.

Hipoplastik mesanede mesane kapasitesi oldukça azalmıştır. İntrauterin dönemde mesanenin yeterince dolum ve boşaltım işlemi yapamaması nedeni ile tam gelişmemesi söz konusudur. Bu nedenlerin başında renal agenezi, üreteral atrezi, ektojik üreter gibi nedenler gelir. Hastalar kliniğe idrar yolu enfeksiyonu, inkontinans, hidronefroz ile gelebilirler. Tanıda ultrasonografi, işeme sistoüretrografisi kullanılır. Tedavide mesane agmentasyonu yapılmaktadır (168).

Mesane ekstrofisi, embriyonik dönemde kloakal membranın normalden çok geniş olması, infraumblikal abdomen duvarını işgal etmesi ve zamanla gerilemesi gereken kloakal membranın gerilemeyip mezodermal yapılar için bir engel oluşturması nedeniyle, mezodermal yapıların orta hatta birleşmemesi nedeniyle oluşur. Mezoderm oluşumunu tamamlayamayınca ürogenital sinüsün üst tarafı devamlılığını koruyamaz ve yırtılır; böylece mesane arka duvarı karın alt-ön duvarına yerleşir (173). Her 10.000 ile 50.000 canlı doğumda 1 görülür ve erkeklerde 2-3 kat daha fazla görülür (174). Tedavi edilmeyen ekstrofi olguları yedi yaşından önce ölürlür. Hastalarda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, inkontinans ve hidronefroz görülür. Tedavisi cerrahidir (174).

Posterior üretral valf (PUV) erkek yenidoğanlarda alt üriner sistem anomalilerinin en sık nedenidir ve yenidoğanda hidronefrozun ikinci en sık nedenidir (175). Erkek çocuklarda görülmesinin nedeni PUV'a neden olan valfler verumontarumdan köken alır. Bu parça kızlarda hymene dönüşür. Bu nedenle kızlarda böyle bir üretra obstrüksiyonu söz konusu değildir. Kronik böbrek yetmezliğine ilerleme potansiyeli yüksek bir hastalıktır. Tüm kronik böbrek yetmezliklerinin %20'sinden sorumludur. Her 4000 canlı erkek doğumda 1 görülür (176). Bu vakaların %8'i intrauterin, % 34'ü yenidoğan döneminde, % 32'si ilk bir yaşta, % 25'i ise bir yaşından sonra tespit edilir (175). PUV intrauterin ilk 20 haftada VUR'a ikincil olarak renal hasar ve ciddi renal displaziye neden olur. Mesane

hipertrofiye uğrar, belirgin trabekülasyon gelişir; üreterin mesaneye girdiği yerde oluşan bası nedeni ile üreterovezikal bileşke darlığı oluşur (175). PUV yedinci gebelik haftasında mezonefrik tüp ve ürogenital sinüsteki anormal etkileşim sonucunda üretral kapakta tıkanıklık olması ile oluşur (176). Bu durum ne kadar erken olursa o kadar ciddi sonuçlara yol açar; tamamen böbrek oluşumu durabilir, Potter sendromu görülebilir veya fetüs ölebilir. Ancak çok hafif olup herhangi bir semptomu da yol açmayabilir. PUV nadiren diğer anomalilere eşlik eder; beraber görüldüğü en sık anomali %12 oranında inmemiş testistir (176). PUV tanısı %80 oranında intrauterin olarak konulur. Eğer obstrüksiyon çok ciddi ise bu tanı 14. haftada bile konulabilir. PUV tanısı eğer 24. hafta ve daha öncesinde konuluyorsa hasta genellikle kısa sürede son dönem böbrek yetmezliğine ilerler (176). En sık belirtiler yenidoğan ve süt çocukluğunda emmede azalma, pelviste kitle, idrar yolu enfeksiyonları, fişkırtarak idrar yapamama şeklindedir. Daha büyük çocuklarda idrar kaçırma ve sık idrar yolu enfeksiyonu şeklinde belirti verir. PUV'un tanısı çoğunlukla intrauterin dönemde konulduğu gibi tedavisi de intrauterin dönemde yapılabilir. Eğer çok erken dönemde tanı almışsa hastanın doğduktan sonra prognozu kötü olacağından gebelik sonlandırılabilir ya da bir kateter yardımıyla fetal mesaneye girilerek idrar amniotik boşluğa boşaltılabilir. Bunun en önemli endikasyonu ciddi oligohidromniöz varlığıdır. Böylece renal hasar önlenmeye çalışılır (176, 177). Bunun dışında intrauterin dönemde PUV ablasyonu yapılmaktadır; ancak maternal enfeksiyon, abortus, prematür eylem ve %43 oranında fetal ölüm riski vardır (178). Yenidoğanda tedavi; doğduktan sonra üretraya sonda yerleştirmek, sıvı elektrolit dengesini sağlamak, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarından korumak ve PUV ablasyonu şeklindedir. Daha büyük çocuklarda PUV ablasyonu yapılmaktadır. Ablasyonun başarısı hastanın klinik olarak iyileşmesi ile anlaşılır; yani hasta kilo almaya başlar, hızla serum kreatinini düşer, idrar yolu enfeksiyonu azalır veya olmaz. Hastalar uzun dönem sintigrafik, radyolojik görüntüleme, işeme sistoüretrogramı, böbrek fonksiyon testleri ile takip edilmelidir. PUV hastalarının prognozu kötüdür; %20-30'u ilk on yılda son dönem böbrek yetmezliğine ilerler (176).

Anterior üretral valf (AUV) anomalisi PUV'a göre nadir görülen bir obstrüktif üropati nedenidir. Valf kelimesi kullanılsa da aslında bu yapılar divertikül

şeklindedir. Üretrada daha çok sakkül veya bulbar genişleme olmaktadır. Üretranın ince olan korpus spongiozum kısmı etkilenmektedir. Bazen işeme sırasında oluşan basınç nedeniyle penisin dışında baloncuk şeklinde de görülebilir. Embriyogenez döneminde üretranın bölünmesi sırasında oluşan hatalar sonucu meydana geldiği düşünülmektedir. Şimdiye kadar az sayıda olguda bildirilmiştir (179). Hastaların şikayetleri darlığın derecesi, üretral genişlemenin boyutu ve divertikül varlığına bağlıdır. Çoğunlukla tek başına görülür; diğer sendromlara eşlik etmez. İşeme zorluğu, damla damla idrar yapma ve fişkırtarak işeyememe, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ve enürezis görülebilir. Fetal dönemdeki ciddi darlıklarda ise ağır hidronefroz, fetal asit görülmektedir ve prognozu kötüdür (179). AUV'a VUR eşlik edebilir. Hastaların tanısında renal ultrasonografi, işeme sistoüretrografisi yapılır. Tedavide izlem yapılmaktadır. Ciddi obstrüksiyonu olan olgularda cerrahi işlem ile valf rezeksiyonu yapılır (179).

Doğumsal dev üretra; üretranın nadir görülen anomalilerindedir. Korpora spongioza ve kavernozaanın oluşmaması veya az gelişmesi penil üretranın da genişleyip uzaması ile karakterlidir (180). Erkek bebeklerde görülür. Antenatal ultrasonografide mesane ve üretranın genişlemesi ile tespit edilirler. Ciddi oligohidramniyoz ve pulmoner hipoplazi görülebilmektedir. Bu hastalar doğduktan sonra çok kısa yaşamaktadırlar. Ciddi tıkanıklık nedeniyle sonlandırılan gebelikler olmaktadır (180). Yaşayan hastaların neredeyse yarısında son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişmektedir. Vakaların yarısında eşlik eden vertebral, anal, trakeal, kardiyak, renal ve ekstremitte anomalileri gibi malformasyonlar vardır.

Üretral atrezi; mesane çıkışında darlığa neden olan ikinci en sık anomalidir ve kızlarda daha sık görülür (168). Antenatal olarak erken dönemlerde tespit edilebilir. Hastalarda geniş ve ince duvarlı bir mesane, çift taraflı hidroüreteronefroz ve oligohidramniyoz vardır. Kloakal ve kromozomal anomalilerle birliktelik gösterebilir bu nedenle fetüse kromozomal analiz mutlaka yapılmalıdır. Prognoz oldukça kötüdür. Çoğu fetüs intrauterin dönemde ya da pulmoner hipoplazi sebebi ile doğduktan kısa süre sonra kaybedilir. Bazı araştırmacılar intrauterin dönemde PUV gibi tedavi edilmesini önerse de üretranın olmayışı ve diğer eşlik eden kromozomal anomaliler nedeni ile bu işlemin yararı tartışmalıdır (168).

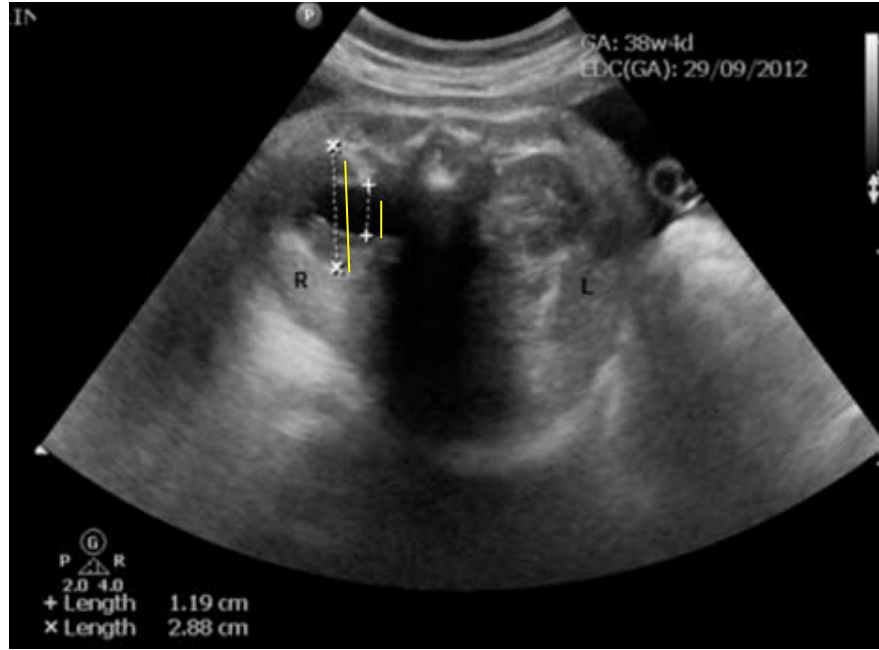
Alt üriner sistem darlıklarında en kötü prognoza üretral agenezi sahiptir. Alt üriner sistem tikanıklıklarında intrauterin vezikoamniyotik şant uygulanabilmektedir. Yaygın olarak bu işlem PUV'da yapılmaktadır (181). İşlemin oligohidramniyonu engellemekte başarılı olduğu gösterilmiş olup çocukta sonraki dönemlerde böbrek fonksiyonları üzerindeki olumlu etkileri tartışmalıdır (181). Obstrüktif üropatilerde mesane disfonksiyonu %75 oranında görülür. Şant yapılması mesane disfonksiyonuna katkıda bulunmaktadır.

2.3. Antenatal Hidronefroz Prevalans, Klinik, Tanı, Tedavi

Renal pelvis ve kalikslerdeki genişleme ile birlikte renal parankimde basınç atrofisi de varsa buna hidronefroz (HN) denir. Her ne kadar patolojik bir tanı olsa da radyolojik olarak üreterin ve renal pelvisin her türlü genişlemesine HN adı verilmektedir. Tek veya iki taraflı olabilir. Tüm gebeliklerin %1-5'inde görülür; fetal dönemde görülen en sık anomalidir (182, 183). Görülen tüm anomalilerin %50'sini oluşturur (184). Önemli idrar yolu anormalliklerinin % 0,2'sini oluşturur. Erkeklerde iki kat daha siktir, bilateral olma olasılığı %20-40 arasında değişmektedir; %60'ı geçidir ve fizyolojiktir (184, 185, 186). Olguların %8'inde aile hikayesi vardır (185, 186). Antenatal hidronefrozun (HN) patogenezinde üreteral tomurcuğun gelişimi sırasında oluşan patolojiler yer alır. Bu patolojiler sonucunda oluşan görüntü fetal ultrasonografide HN olarak görülür. Antenatal HN'nin birçoğu herhangi bir girişimde bulunulmadan kendiliğinden geriler. Bunun nedenleri; üreteropelvik bileşkedeki olgunlaşmanın zamanla düzelmesi, anneden geçen hormonların üreter peristaltizmi üzerindeki olumsuz etkilerinin kalkması, bebeğin büyümesi ile üreterlerdeki kıvrımların düzelmesidir.

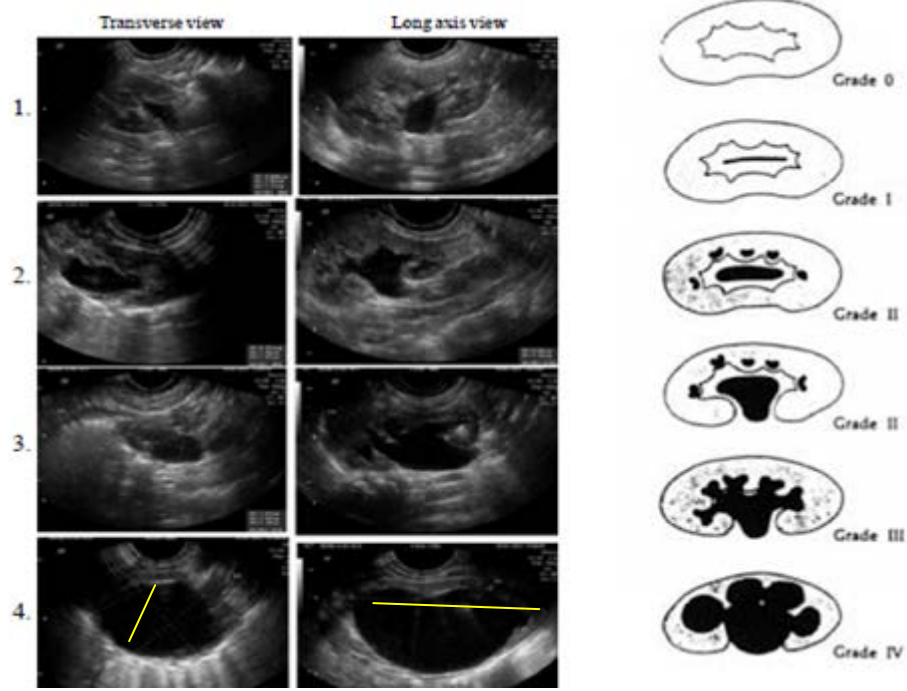
Antenatal hidronefrozda renal anterioyör-posteriyör (AP) çap ölçümü ve HN'nin saptandığı gestasyonel hafta önemlidir (Şekil 2.19). Ne kadar erken gestasyonel haftada saptanırsa o kadar ciddi olmaktadır. Gestasyonel 33. haftanın altında olan fetüste USG'de renal AP çap 4 mm ve üzerinde; 33 hafta üzerindeki ölçümlerde ise 7 mm üzerinde ise bu HN demektir. Herhangi bir dönemde 10 mm üzeri renal AP çap ise ciddi HN kabul edilir. Antenatal HN'de iki şey önemlidir; oligohidramniöz ve alt üriner sistem obtrüksiyonu. Ayrıca HN'nin tespit edildiği gestasyon haftası ve takiplerdeki antenatal USG'lerdeki ilerleme önemli belirleyici

faktörlerdir. Antenatal HN'lerin %80'i ikinci trimesterde kendiliğinden düzelir (187). Üçüncü trimesterde devam eden HN bulguları postnatal dönemde ciddi patolojiler ortaya çıkacağına göstergeleridir. Bu bebeklerin de 1/3'ünde cerrahi girişim gerekmektedir. Üçüncü trimesterde yapılan USG postnatal takip ve HN'nin ciddiyetinin gösterilmesi açısından önemlidir (188).



Şekil 2.20. Antenatal hidronefroz, AP çap; renal pelvisin transverse düzlemde ölçümüdür. (+....+ renal hilumun AP çapı, x....x sağ böbreğin anteroposterior boyutu) (189).

HN pelvis aksının uzunluğuna göre derecelendirilmektedir (0 ile 4. Derece arasında dercelendirme yapılır) (Şekil 2.20). Klinik olarak anlamlı kabul edilen HN; 3 ve 4. dereceden olanlardır. HN'un derecesini tanımlamakta kullanılan diğer bir yöntem ise renal AP çapı hesaplamaktır. Zamanında doğan bir bebeğin normalde olması gereken renal AP çapı hakkında birçok farklı görüş vardır; ancak genellikle kabul gören görüş; 5 mm'nin üzerinin hidronefroz olarak kabul edilmesidir (190) (Tablo 2.4).



Şekil 2.21. Hidronefrozun derecelendirilmesi (sarı çizgiyle gösterilen bölge) (189)

Tablo 2.4. Hidronefrozun Dercelendirilmesi (190)

RENAL AP ÇAP	HN DERCESİ
5-8 mm	Hafif derece HN
9-12 mm	Orta dereceli HN
>12 mm	Ağır HN

Antenatal HN'un birçok nedeni bulunmaktadır ve bunların çoğu da böbreğin gelişim anomalilerinden kaynaklanır. HN nedenleri obstrüktif ve non obstrüktif olarak ikiye ayrılabilir. Ostrüktif nedenler arasında; UP darlık, UV darlık, ektopik üreter, üreterosel, PUV; non obstrüktif nedenler arasında ise VUR, nörojen mesane sayılabilir. Ayrıca MKDB ise HN ile karışabilir. Ancak HN'un en sık patolojik nedeni UP darlıktır. HN'lerin çoğu fizyolojiktir veya kendiliğinden kaybolur (191). Deney ortamında gerçekleştirilen tıkanıklıklarda ilk birkaç günde papillada düzleşme, yedinci günde toplayıcı tübüllerde atrofi ve nekroz, ikinci haftada proksimal tübül epitelinde atrofi, üçüncü hafta ve sonrasında ise glomerüllerde ve tübüllerde fibrozis, parankimde incelmeye meydana gelir. Antenatal HN'da bilateral veya ürogenital anomalisi olan olgularda ilk 48 saatte, tek taraflı ve ürogenital

anomali eşlik etmeyen vakalarda (ilk üç gün rölatif oligüri olacağından HN derecesi tam olarak değerlendirilemeyebileceğinden) 7-10. günde renal USG istenmelidir. Bu hastalarda ciddi HN varsa birinci ay sonunda işeme sistoüretrografisi yapılabilir. Hastaların çoğu kendiliğinden düzelir. Düzelmeyen olgularda operasyon gerekebilir. Cerrahi endikasyonlar; ciddi HN, böbrek fonksiyon testlerinde %5'lik azalma, ateşli tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, ailenin tedaviye uyumsuzluğudur. Ciddi HN'si olmayan olgulara altıncı haftada VCU yapılabilir. Eğer antenatal USG'de şiddetli bilateral HN, dilate üreter, mesane çıkışında darlık şüphesi gibi bulguları varsa VCU daha erken (ideali 48 saat içinde) yapılmalıdır (192). Tek taraflı antenatal HN'si olan olguların 1/3'ünde VUR saptanmaktadır; hatta antenatal HN'si olup postnatal USG'si normal olan bebeklerin %25'inde de VUR saptanmaktadır (192, 193). Antenatal hidronefrozu olan bebeklerde postnatal USG'de de HN saptanırsa VCU yapılana kadar koruyucu antibiyotik verilmelidir (187, 188). Hidronefroz hikayesi olan tüm çocuklarda artmış idrar yolu enfeksiyonu riski vardır. Bu risk koruyucu antibiyotik alan hastalarda %1.5-7 arasındayken; antibiyotik almayanlarda % 4-10 arasındadır. Bu risk tek HN'nin tek veya iki taraflı olmasına göre değişmemektedir. Ancak hidronefrozun derecesine göre risk artmaktadır (172). Diüretikli renogram HN 'si olan olgularda kullanılan diğer bir tanısal yöntemdir. Bu yöntem üst üriner sistem dilatasyonunda renal fonksiyonu gösteren en iyi yöntemdir. Hastaya radyoaktif madde verilerek böbreğin fonksiyonları değerlendirilir. Bu amaçla merkaptasetil triglisin (MAG3) ve dietilen triamin pentaasetik asit (DTPA) kullanılır. Radyoaktif madde verildikten sonraki 30 dakika içinde hastanın idrarını boşaltması gerekir; eğer bu olmazsa hastaya diüretik madde verilir. Diüretik verildikten sonra obstrüktif olmayan dilatasyon olanlarda idrar boşalır. Eğer obstrüktif dilatasyon varsa idrar boşalamaz. Bunun dışında radyoaktif madde verilmeden yapılan özellikle böbrek fonksiyonları bozuk yenidoğanlarda güvenle kullanılabilen bir tetkik olan manyetik rezonans (MR) ürografi'nin kullanımı da gittikçe yaygınlaşmaktadır (194).

2.4. Kronik Böbrek Yetmezliği ve USKA

Kronik böbrek yetmezliği, böbrek hasarı nedeni ile glomerüler filtrasyon hızının (GFH) azalması sonucunda böbreğin solüt ve sıvı yükünü ayarlayamaması, metabolik fonksiyonlarda geri dönüşümsüz bozulma olması ve son dönem böbrek

yetmezliğine ilerleme durumudur. Diğer bir tanım da üç aydan uzun sürecek şekilde böbreğin patolojik veya kan, idrar tetkiklerinde ya da radyolojik görüntülemelerde bozukluk olacak şekilde kronik olarak hasara maruz kalması veya üç aydan fazla GFH'nın 60 ml/dk/1.73 m²'nin altında seyretmesidir. Yılda her 100.000 çocuğun biri KBY'den etkilenmektedir (195). Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) glomerüler filtrasyon hızı azalır ve buna bağlı olarak kan üre azotu, kreatinin yükselir. Hastaların kliniği böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızına göre değişmektedir. KBY tüm organ ve sistemleri etkilemektedir. GFH 50 ml/dk/1.73 m²'nin altına inince semptomlar başlar ve 10 ml/dk/1.73 m²'nin altına inince de son dönem böbrek yetmezliği gelişir ve diyaliz, bbrek nakli gündeme gelir (196).

KBY'de nefron hasarı sonucunda geri kalan sağlam nefronlarda hiperfiltrasyon olmaktadır. Bunun için de afferent arteriollerde direnç oldukça düşmekte ve glomerül içi basınç ve plazma akımı artmaktadır. Fazla miktarda plazma süzülüp yine fazla miktarda protein geri emilimi olmaktadır; bu da tubulointerstisiyal inflamasyona yol açmaktadır. Hastalarda ilk olarak böbreğin idrarı konsantre etme özelliği bozulur, elektrolit dengesizliği gelişir, hastalar aldıkları fazla miktardaki sıvıları vücuttan atamazlar ve hipervolemi gelişir. KBY tüm sistemleri etkiler ancak kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri mortalite üzerinde birinci sırada yer alır. Hipertansiyon, kalp yetmezliği, aritmi, miyokard enfarktüsü, koroner arter hastalığı bunlardan bazılarıdır. Bunların dışında; bulantı, kusma, iştahsızlık, peptik ülser, gastrit, gastrointestinal sistem kanamaları, anemi, kanamaya yatkınlık, immünitede bozukluklar, baş ağrısı, periferik nöropati, konvülsiyon, koma, sekonder hiperparatiroidizm, renal osteodistrofi gibi sistem bulguları görülebilir. Erken evrede hastalar asemptomatiktir (Tablo2.5). Bu evrede hastaların GFH'leri normal değerlerin %50-75'i kadardır. Erken evredeki (evre 1-4) hasta sayısı SDBY'e göre belirgin olarak daha fazladır (197). İlk iki evrede hastalara uygun takip ve tedavi yapılırsa hastaların GFH'ları (bu altta yatan nedene de bağlıdır) korunabilir (Tablo 2.6, Tablo 2.7). KBY'nin çocuklardaki en önemli komplikasyonları; büyüme geriliği, osteodistrofi, rikets, anemi, insülin rezistansı, tiroid ve diğer endokrinolojik problemlerdir (198).

Tablo 2.5. KBY evreleri (199)

EVRE	TANIM	GFH ml/dk/1.73m ²	TAKİP ve TEDAVİ
1	Böbrek hasarı var; GFH normal veya artmış	≥ 90	Kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaya çalışılır, hasta takip edilir
2	Böbrek hasarı var; hafif azalmış GFH	60-89	Hasta takip edilir
3	Orta derecede azalmış GFH	30-59	Komplikasyonlar tespit ve tedavi edilir
4	Ciddi derecede azalmış GFH	15-29	Diyaliz ve böbrek nakli hazırlıkları yapılır
5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15	Diyaliz ve böbrek nakli yapılır

Bu evreler 2 yaş ve üzeri çocuklarda uygulanabilmektedir (200). Her evrede farklı takip ve tedavi protokolleri uygulanır. Önemli olan hastanın klinik olarak takibi, komplikasyonların tespiti ve önlenmesidir. KBY'nin nedenleri çocukta erişkinden farklıdır. Çocukta KBY'nin en önemli nedenleri USKA (%48), glomerülonefritler (%14) ve herediter nefropatilerdir (%10) (201). Bu nedenler yaş gruplarına göre farklılık gösterir; küçük yaştaki çocuklarda KBY nedeni daha çok USKA iken; 12 yaş üzeri çocuklarda ise genellikle neden glomerülonefritlerdir. USKA alt gruplarından da ilk sırayı üropatiler, sonrasında hipodisplaziler almaktadır. Bu hastaların son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) gidiş hızları diğer nedenli KBY hastalarına göre daha yavaştır.

Tablo 2.6. Yaşa göre normal GFH değerleri (202)

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

Tablo 2.7. Yaş grubuna göre normal kan kreatinin değerleri (ölçüm metoduna göre değişir bu nedenle ölçüm metodunu da vermelisin) (203)

YAŞ	KAN KREATİNİN DEĞERLERİ (mg/dl)
(<34 hafta)	
<2 hafta	0.7-1.4
\geq 2 hafta	0.7-0.9
(>34 hafta)	
< 2 hafta	0.4-0.6
\geq 2 hafta	0.3-0.5
2 hafta- 5 yaş	0.2-0.5
5 yaş-10 yaş	0.3-1.0
>10 yaş	0.6-1.4

USKA hastalarının bir bölümü cerrahi düzeltmeler veya tedavilere rağmen yine de KBY'e ilerlemektedirler. Bunun da muhtemel nedeninin bebeğin anne karnında anormal hücre ölümünün önceden programlanması, intrinsik böbrek hasarının doğumdan sonra da ilerleyici olarak devam etmesidir; böylece cerrahi düzeltme yapıp başarılı bir işlem gerçekleştirilse bile yine de SDBY önlenemeyebilir. Bununla ilgili yapılmış birçok araştırmada hastaların ameliyat olsalar bile SDBY'e gidişinin önlenemediği gösterilmiştir (204, 205). Bu daha çok

obstrüktif tipte olan USKA alt türlerinde olmaktadır; ayrıca darlığın derecesi ile doğru orantılıdır. Birçok hayvan modellerinde toplayıcı sistemde darlık oluşturularak obstrüktif üropati meydana getirilmektedir. Eğer bu darlık erken dönemde ortadan kaldırılsa renal hasar durmakta ve geriye dönebilmektedir. Ancak darlık devam ederse sonradan cerrahi düzeltme yapılsa bile renal hasar devam etmektedir. (1, 205). USKA'da KBY'e gidişin temel nedeni; hasarlı böbreğin karşısındaki böbrekte kompensasyon yapabilmek için hiperfiltrasyon olması ve sonrasında da skleroza kadar olayların ilerlemesidir. Hastaların %82'sinde ilk üç yıl içinde böbrek fonksiyonları iyiye doğru gider; bunların %52'sinde 11 yaşına kadar böbrek fonksiyonları düzelir ancak geriye kalan %48'lik kısmın böbrek fonksiyonları kötüleşir (206); %43'ünde KBY'e gidiş gözlenirken; %57'sinde böbrek fonksiyonları sabit kalır. USKA'da KBY nedenleri; obstrüktif üropati nedenleri (%22), aplazi, hipoplazi ve displazi (%18), VUR (%8)'dir (207). USKA'da KBY'e hızlı gidişin göstergeleri; böbrek fonksiyonlarının bozulmaya başladığı yaş (ne kadar küçükse risk fazla), proteinüri varlığı, hipertansiyon, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının varlığıdır (208).

Prognoz; eğer USKA tek taraflı ise genellikle iyi olmaktadır. Özellikle iki taraflı ve oligohidramniyoz da eşlik ediyorsa prognoz kötüdür. Genellikle bu durumun nedeni obstrüktif üropatilerdir (tüm USKA'ların %60'ının nedenidir). Bunların içinden de en sık neden UP darlığıdır (105). Diğer nedenler PUV, UV darlığı, dev mesane ve megaüreterdir. Yapılan bir çalışmada USKA tanılı hastaların %32'sinin oligohidramniyozunun olduğu ve bunların sonradan hepsinin öldüğü gösterilmiştir (104). Yine yapılan başka bir çalışmada da oligohidramniyozun olduğu tüm hastalarda KBY geliştiği görülmüştür (104). Bu hastaların çoğu konservatif olarak takip edilmiştir. Oligohidramniyoz ne kadar erken haftada tespit edilirse prognoz o kadar kötüleşmektedir. SDBY'nin tek etkin tedavisi böbrek naklidir. Diyaliz bu hastalarda böbrek nakli yapıncaya kadar diğer uygulanan tedavi seçeneğidir.

2.5. USKA 'da Progresyon ve Prognoz

Gebeliklerde bebekte anomali gelişme riski %1-2 oranındadır. Bunların da 1/4'ünden azı ürogenital anomalilerdir. USKA da birçok üriner sistem anomalisini kapsamaktadır ve her 500 gebelikte 1 oranında görülür (200). USKA alt gruplarından

da en sık obstrüktif üropatiler görülmektedir. Genel olarak anomali tek taraflıysa, ciddi hidronefroz ve oligohidramnioz yoksa prognoz iyidir. Fakat özellikle ciddi oligohidramniozda; pulmoner hipoplazi, mesane disfonksiyonu ve renal yetmezlik görülebilmektedir. Antenatal dönemde ciddi oligohidramnioz ve pulmoner hipoplazi geliştiren hastaların %30'u intrauterin hayatta, %17'si doğduktan sonra kaybedilmektedir. Hayatta kalanların hepsi KBY sürecine girmekte olup %50'sine böbrek nakli yapılması gerekmektedir (209). Yapılan bir çalışmada prenatal dönemde böbreklerinde genişleme tespit edilen 96 bebeğin %91.6'sında postnatal dönemde de dilatasyonun devam ettiği görülmüştür. Bu bebeklerin % 36.4'ünde ciddi, %36.4'ünde orta derecede ve %27.2'sinde de hafif derecede dilatasyon saptanmıştır. %23.8'inde genişleme iki taraflıdır (210). Böbreklerinde genişleme bulunan hastaların % 40'ında VUR, % 40.2'sinde (bunların % 19.4 bilateral) UP darlık, %13.4'ünde PUV, %5.7'sinde UVB darlığı, %4.4'ünde MKDB, %4.4'ünde ureteral duplikasyon, %2.9'sinde üretrosel, %1.4'ünde tek böbrek ve %1.4'ünde megaüreter saptanmıştır (210). Yine aynı çalışmada prenatal dönemde ağır hidronefrozu saptanan hastaların %60'ında UP darlık, %20'sinde UP darlık ve VUR birlikteliği, %12'sinde de MKDB tespit edilmiştir. Hafif derecede HN olan hastaların %41'inde, orta derecede HN'si olan hastaların %45'inde ve ağır derecede HN'si olan hastaların da %60'ında tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları gelişmiş, böbrek yetmezliğine ilerlemiş ve cerrahi girişim gerekmiştir (210). Toplamda %22.4'ünde eşlik eden anomaliler tespit edilmiştir. Bu çalışmada antenatal USG'de HN ile karışan durumlardan birisinin de MKDB olduğu gösterilmiştir. Antenatal HN diye adlandırılan vakarın %4.4'ünde MKDB saptanmıştır. Antenatal dönemde saptanan hafif dereceli HN'ların yüzdesi %60'dan %27.2'e düşmüşken; orta dereceli HN %21.1'den ve ağır dereceli HN ise %18.9'dan %32.4'e yükselmiştir. Obstrüktif üropati vakalarının her 1000 canlı doğumda bir görülmektedir ve en sık; UP darlık tespit edilmektedir. Bunu; UVdarlık, PUV, dev mesane, çift toplayıcı sistem izler. Obstrüktif üropati vakalarının %23'ünde SDBY gelişmektedir (211). UP darlıklarının %36'sı, UV darlık ve konjenital megaüreterlerin %62'si, dev mesanelerin ve PUV'ların ise neredeyse %100'ü cerrahi tedavi gerektirmektedir (212). PUV'larda intrauterin dönemde girişimsel işlem uygulansa da %50'sinde fetal kayıp, %40'ında SDBY gelişmektedir (212). USKA'da hastaların çoğunda GFH ilk

üç yılda düzelme eğilimine girmekte, 3-11 yaş arasında sabitlenmekte, daha sonra ise 40 ml/dk/1.73 m²'ye inmektedir. Antenatal olarak USKA tespit edilen hastaların %29.8'inde idrar yolu enfeksiyonları gözlenmiş; bunların %6.6'sında iki, %6.8'inde üç ve daha fazla idrar yolu enfeksiyonu gözlenmiştir (213). Bunların %36'sı kız, %30'u erkek hastalardır. USKA 'lı hastaların % 37'si idrar yolu enfeksiyonu geçirmektedir. İdrar yolu enfeksiyonu üreteroselde %64.3, hastalarında, PUV'da %58.7, primer megaüreterde %50, VUR'da %43.3 oranında görülmektedir (214, 215, 216). USKA tanılı hastaların %2.7'sinde hipertansiyon gelişmekte olup bu durum KBY ile ilişkilidir. Hipertansiyon gelişen hastalar; PUV, üreterosel ve VUR hastalarıdır (217). USKA hastalarında KBY'ye gidiş %6 oranında görülmektedir. Bunlar daha çok PUV (%42.9), UP darlık (%18.4), MKDB (%10.2), hipoplastik/displastik böbrek (%6.1), primer megaüreter (%6.1) hastalarıdır (218). Erkek USKA vakalarında KBY kızlara oranla yaklaşık 8 kat fazla görülmektedir. KBY'ye giden hastaların %20.4'ünde diyaliz ihtiyacı, %6.1'inde böbrek nakli ihtiyacı olmaktadır (219). Ayrıca MKDB hastalarının çok az bir kısmında Wilms' tümörü gelişme riski de bulunmaktadır. Bu oran böbrekteki solid doku miktarı arttıkça artmaktadır. MKDB spontan involüsyona da gidebilmektedir. Bu durum antenatal ve postnatal dönemde görülebilir. İlk yılda involüsyon oranı (%20-75) daha yüksek olsa da bu durum 20 yıla kadar sürebilmektedir. Bazı durumlarda da kitlenin boyutu giderek artmaktadır. USKA tanılı vakaların %1.5'u doğumdan sonra kaybedilir ve erkeklerde bu oran daha fazladır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı'nda 2000-2013 yılları arasında üriner sistemin konjenital anomalileri (USKA) tanısıyla izlenen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Dosyada kayıtlı bilgiler veritabanına kaydedilmiştir. Takipten çıkartılan veya takibe gelmeyen hastaların son klinik durumları, antropometrik ölçüleri, laboratuvar değerleri hastalara telefon numaralarından ulaşılarak elde olunmuştur. Çalışmada her USKA alt grubundan en az 20 hasta olması hedeflenmiş ancak çok nadir görülen bazı alt gruplarda bu sayıya ulaşılamamıştır. Hastaların prenatal ve/veya postnatalde yapılan ultrasonografilerle doğuştan olan böbrek, üreter, üretra veya mesane anomalileri tespit edilmişti. Bu hastaların bazılarında sık idrar yolu enfeksiyonu geçirmeleri, bazılarında da obstrüktif üropati şüphesi ve ciddi hidronefroz bulguları olması nedeniyle voiding sistoüretrografi (VCU) yapılmış ve VUR tespit edilmişti. Hastalara MKDB tanısı, renal USG ile DMSA ve DTPA tetkikleriyle konulmuştu. Ayrıca yine hastaların serum kreatinin değerleri, idrarda protein atılımları tespit edildi, GFH hesaplamak için hastaların dosyalarından ilk ve son boyları öğrenildi. Hastaların GFH'leri "Schwartz" formülüne göre (k (yaşa ve cinsiyete göre kat sayısı) x L (cm değerinden boy) / plazma kreatinin değeri) hesaplandı. Beraberinde primer VUR'u olan vakalar tespit edildi. USKA başlığı altında yer alan 16 alt gruptan en az 1 en çok 65 tane olmak üzere toplamda 300 hasta toplanmış (Tablo 4.1) ve bu hastaların cinsiyetleri, yaşları, ebeveynler arasında akrabalık, ailede böbrek hastalığı hikayesi, prenatal özellikleri, idrar yolu enfeksiyonu sıklıkları, başvuru ve son kreatinin değerleri, radyolojik görüntülemelerle yapılan ölçümler, kronik böbrek yetmezliği (KBY) sürecinde olup olmadıkları, bu süreçte ise ne zaman başladığı, üriner sistem nedenli operasyonları, son klinik durumları, takip süreleri kaydedilmiştir. Tanı alt grupları ve ilgili parametreler ve birbirleriyle olan ilişkileri değerlendirildi.

3.2. İstatistiksel Analizler

Verilerin analiz edilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciens) 18.0 versiyonu kullanıldı. Hastaların demografik özellikleri için Ki-kare uygulandı. Prenatal, postnatal ve son tanılar arasındaki farklılıklara göre hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının ortalama değerleri ve standart sapmaları hesaplanıp, değişkenler için frekans ve yüzde değerleri verildi. Değişkenler incelenirken gruplar arasındaki farkların analizlerinde Ki-kare, Fisher'in kesin testi ve gereken durumlarda Yate Correction uygulandı. Sürekli değişkenlerin gruplar arası analizinde Kruskal Wallis, Post Hoc analizlerinde ise Mann-Whitney U, bağımlı değişkenlerin analizinde Wilcoxon Signed Rank testleri kullanıldı. Hastaların Kronik Böbrek Yetmezliğine girişleri ve girdikleri süre Cox Regresyon modeli kullanılarak analiz edildi. $P < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

3.3. Etik Kurul Onayı

Çalışma için etik kurul onayı Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul tarafından 21.12.2012 tarih ve LUT 12/142-32 numaralı yazısıyla alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nefroloji Ünitesi'nde 2000-2013 yılları arasında USKA tanısıyla izlenen 300 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 97'si (%32,3) kız, 203'ü (%67,7) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $8,67 \pm 6,1$ (en küçük-en büyük 0,86-30,62) yıldır. Kız ve erkek hastaların yaş ortalaması sırasıyla $8,33 \pm 5,56$ ve $8,83 \pm 6,39$ yıl olarak saptandı. Kız ve erkek hastaların yaş dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,88$).

Hastaların 235'inde (%78,3) ebeveynler arasında akrabalık yokken, 65'inde (%21,7)'inde birinci, ikinci derece kuzen veya daha uzak bir akrabalık vardı. Hastalık alt grupları akrabalık yönünden karşılaştırıldığında akraba olan ve olmayan hasta sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,099$). Ailede USKA hikayesi varlığına bakıldığında 277 (%92,3) hastanın ailesinde USKA hikayesi yokken, 20 (%6,7) hastanın ailesinde bilinen USKA hikayesi vardı, 3 hastanın bilgisine ulaşılamadı.

Tablo 4.1. USKA başlığı altında yer alan hastaların dağılımı

TANI	n	%	Kız	Erkek
Antenatal HN	65	21,6	20	45
MKDB	55	18,3	21	34
Renal agenezi	38	12,6	16	22
UP darlık	35	11,6	9	26
Ektopik böbrek	24	8	8	16
HN	22	7,3	9	13
PUV	20	6,6	0	20
At nalı böbrek	14	4,6	7	7
Hipoplazik bb	14	4,6	3	11
Ekstrarenal pelvis	4	1,3	2	2
Çift toplayıcı sistem	2	0,6	1	1
Pelvik yerleşimli soliter böbrek	3	1	0	3
Renomegali	1	0,3	0	1
Megasistis	1	0,3	0	1
UV darlık	1	0,3	0	1
Ektopik üreter	1	0,3	1	0

Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımına bakıldığında gruplar arasında fark bulunamadı ($p=0,532$). Hastaların tanı ve başvurudaki yaşlarına bakıldığında hastalar MKDB tanısını $1,5\pm 2,57$ (0,09-12) yaşta, antenatal HN $0,60\pm 0,93$ (0-5) yaşta, HN tanısı $5,28\pm 4,78$ (0,12-15) yaşta, renal agnezi $5,32\pm 5,02$ (0-14) yaşta, PUV tanısını ortalanca $0,45\pm 2,90$ (0,10-12) yaşta, UP darlık tanısını ortalanca $0,20\pm 0,88$ (0,08-13) yaşta, at nalı böbrek tanısını ortalanca $4,68\pm 3,95$ (0,10-10) yaşta, hipoplastik böbreği olan hastalar tanılarını $7,05\pm 5,45$ (0,10-14) yaşta almışlardı.

Hastalarımızdan 11'inde birden fazla USKA tanısı bulunmaktaydı. MKDB tanılı 4 hastanın 2'sinde eşlik eden UP darlık, 1'inde bilateral HN, 1'inde beraberinde üreterosel varken 3 hastada at nalı böbrek ve eşlik eden HN; 1 hastada renal agenezi ve HN; 3 hastada pelvik yerleşimli tek böbrek vardı. Bu hastalardan birinde pelvik yerleşimli olan tek böbrek de multikistik displastik böbrek morfolojisindeydi. 2 hastada nefrolitiazis olup bunların birinde at nalı böbrek, diğerinde sol taraflı pelvik böbrek vardı. Hastaların tanılarının dağılımı tablo 4.1'de verilmiştir.

Hastaların doğdukları coğrafi bölgelere bakıldığında hastaların 199 (%66,3)'u İç Anadolu bölgesinden olup bu bölgeden gelen hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı oranda fazlaydı. ($p=0,029$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların geldikleri bölgeler

		Akdeniz	Ege	Marmara	İç Anadolu	Karadeniz	Güneydoğu	Doğu Anadolu	Toplam
MKDB	n	1	0	1	38	7	6	2	55
	%	1,8	0	1,8	69,1	12,7	10,9	3,6	100
UP darlık	n	0	0	0	24	7	2	2	35
	%	0	0	0	68,6	20,0	5,7	5,7	100
Antenatal HN	n	1	0	1	53	9	1	0	65
	%	1,5	0	1,5	81,5	13,8	1,5	0	100
HN	n	0	1	0	16	4	1	0	22
	%	0	4,5	0	72,7	18,2	4,5	0	100
Ektopik bb	n	0	0	0	15	1	4	3	23
	%	0	0	0	65,2	4,3	17,4	13	100
Renal agenezi	n	2	0	1	23	7	2	3	38
	%	5,3	0	2,6	60,5	18,4	5,3	7,9	100
At nalı bb	n	1	0	1	7	2	2	1	14
	%	7,1	0	7,1	50	14,3	14,3	7,1	100
PUV	n	1	0	1	6	2	8	2	20
	%	5	0	5	30	10	40,0	10	100
Hipoplazik bb	n	0	0	0	9	3	1	1	14
	%	0	0	0	64,3	21,4	7,1	7,1	100
Toplam	n	6	1	5	191	42	27	14	286
	%	2,1	0,3	1,7	66,8	14,7	9,4	4,9	100

Hastaların merkezimize başvurdukları yaşlar incelendi. Toplamda 298 hastanın bilgisine ulaşılabildi. Hastaların kliniğe başvurdukları yaş ortalaması $8,67 \pm 6,13$ (0,86-30,62) yaştı. Bunların 97'si kız olup ortalama yaş $3,1 \pm 3,99$ yıl; en küçüğün yaşı 1 günlük (0,1 yaş), en büyüğün ise 14,5 yıldır. Erkek hastaların (n=201) ortalama başvuru yaşı $2,97 \pm 4,31$ yıl; başvurudaki en küçük hasta 1 günlük (0,1 yaş), en büyük hasta 15 yaşındaydı (Tablo 4.3, Tablo 4.4). Kız ve erkek hastalar arasında başvurdukları yaşlar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,808).

Tablo 4.3. Hastaların başvuru yaşları

Cinsiyet	Hasta sayısı (n=298)	Ortalama başvuru yaşı±SS	En küçük başvuru yaşı (yıl)	En büyük başvuru yaşı (yıl)
Kız	97	3,1035±3.99	0,1	14,5
Erkek	201	2,9730±4.31	0,1	15
Toplam	298	3,0155±4.20	0,1	15

Tablo 4.4. Hastaların güncel yaşı

Cinsiyet	Hasta sayısı (n=300)	Ortalama yaş±SS	En küçük yaş (yıl)	En büyük yaş (yıl)
Kız	97	8,33±5,57	0,86	24,62
Erkek	203	8,83±6,39	0,91	30,62
Toplam	300	8,67±6,13	0,86	30,62

4.1. Hastaların Prenatal Özellikleri

Hastaların 138'inin (%46) prenatal dönemde tanı almış olduğu görüldü. Prenatal tanısı olan 138 hastanın 109'unda (%78,9) prenatal tanı zamanı tespit edilebildi. Hastaların ortalama prenatal 25,51±5,81 haftada (en düşük 12 en yüksek 40. hafta) tanı aldığı görüldü. Hastaların prenatal dönemde 83'ünde (%59,7) hidronefroz, geri kalan 55 hastanın 39'unda multikistik displastik böbrek, 4'ünde posteriyor üretral valf, 4'ünde renal agenezi, 4'ünde UP darlık, 1'inde çift toplayıcı sistem, 1'inde megasistis, MKDB tanılı 1 hastanın prenatal USG'sinde ekojenitesi artmış böbrek ve 1'inde ektopik böbrek saptanmıştı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Prenatal dönemde tanı alan hastalar

Prenatal Tanı	Hasta Sayısı (n=138)	%
Antenatal hidronefroz	83	60,1
Multikistik displastik böbrek	39	28,3
Renal agenezi	4	2,9
UP darlık, unilateral	4	2,9
PUV	4	2,9
Çift toplayıcı sistem	1	0,7
Böbrekte ekojenite artışı	1	0,7
Megasistis	1	0,7
Ektopik böbrek	1	0,7

Prenatal tanısı olan 45 kız hastanın 27'sinde (%61,4) antenatal HN, 14'ünde (%31,8) MKDB, 2'sinde (%4,5) UP darlık, 1'inde (%2,3) renal agenezi, 1'inde ektopik böbrek varken, erkek hastaların (n=93) 56'sında (%62,2) antenatal HN, 25'inde (%27,8) MKDB, 4'ünde (%4,4) PUV, 2'sinde (%2,2) UP darlık, 3'ünde (%3,3) renal agenezi, 1'inde renal ekojenite artışı, 1'inde megasistis, 1'inde çift toplayıcı sistem rapor edilmişti (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Cinsiyete göre prenatal tanısı olan hastaların dağılımı

Prenatal tanı	Cinsiyet		Toplam	
	Kız	Erkek		
Antenatal hidronefroz	n	27	56	83
	%	32,5	67,5	100
MKDB	n	14	25	39
	%	35,9	64,1	100
Renal agenezi, unilateral	n	1	3	4
	%	25	75	100
UP darlık, unilateral	n	2	2	4
	%	50	50	100
PUV	n	0	4	4
	%	0	100	100
Çift toplayıcı sistem	n	0	1	1
	%	0	100	100
Böbrekte ekojenite artışı	n	0	1	1
	%	0	100	100
Megasistis	n	0	1	1
	%	0	100	100
Ektopik bb, unilateral	n	1	0	1
	%	1	0	1
Toplam	n	45	94	139
	%	32,4	67,6	100

Hastaların 138'inde (%45,7) böbrek patolojisinin hangi taraflı olduğu saptanabildi. Bunların 37 (%27) hastada sağ taraftayken, 65 (%46,7) hastada sol taraflı ve 36 (%26,3) hastada da her iki taraflı olduğu görüldü (Tablo 4.7). Prenatal tanılı hastalarda en büyük iki grup olan antenatal HN ve MKDB arasında patolojinin olduğu tarafın kız ve erkek hastalarda anlamlı farklılık göstermediği bulundu ($p>0,05$).

Tablo 4.7. Prenatal patolojinin olduğu taraf

Prenatal Tanı			Sağ	Sol	Her iki tarafli	Hasta sayısı
Antenatal Hidronefroz	Kız	n	3	13	11	27
		%	11,1	48,1	40,7	100
	Erkek	n	14	26	16	56
		%	25	46,4	28,6	100
	Toplam	n	17	39	27	83
		%	20,5	47	32,5	100
Multikistik Böbrek	Kız	n	8	6	0	14
		%	57,1	42,9	0	100
	Erkek	n	8	13	3	24
		%	33,3	54,2	12,5	100
	Toplam	n	16	19	3	38
		%	42,1	50	7,9	100
Hasta sayısı	Kız	n	11	19	11	41
		%	26,8	46,3	26,8	100
	Erkek	n	22	39	19	80
		%	27,5	48,8	23,8	100
Toplam	n	33	58	30	121	
	%	27,3	47,9	24,8	100	

Toplamda 14 olan oligohidramniyozlu hastaların 4'ü (%18,18) prematüre doğmuştu. Bunlar; 1 hastada pelvik yerleşimli tek böbrek, 2 PUV, antenatal HN hastalarıydı ve antenatal HN tanılı hasta dışındakiler KBY'ye girdi. Prenatal takiplerinde antenatal HN tanısı olan 83 hastanın 73'ü (%88) zamanında doğmuştu. 10 hasta preterm doğmuş olup bunların birinde oligohidramniyoz ve iki taraflı hidronefroz vardı.

Hastaların 150'sine (%50) doğduktan sonra USG yapıldığı öğrenildi. Kızlarda postnatal 5 IQR 21. günde, erkekte postnatal 11 IQR 28. günde USG yapılmıştı. Hastalara en erken postnatal 1 en geç 120. günde USG yapıldığı öğrenildi.

Hastaların 31'inde hayatın ilk günü USG yapılmıştı. Hastaların 163'üne (%54,3) tanı ilk 6 ayda konulmuştu. Bunların 138'inin (%84,6) prenatal dönemde takipli olduğu öğrenildi. Geri kalan hastalarda herhangi bir nedenle yapılan USG ile tesadüfen böbrek patolojisi tespit edildiği görüldü. Hastaların 90'ında (%55,2) hidronefroz, 37'sinde (%22,6) MKDB, 14'ünde (%8,5) UP darlık, 9'unda (%5,5) renal agenezi, 4'ünde (%2,4) ektopik böbrek, 3'ünde (%1,8) PUV, 2'sinde (%1,2) at nalı böbrek ve çift toplayıcı sistem (%1,2), 1'inde (%0,6) hipoplastik böbrek ve megasistis (%0,6) görülmüştü (Tablo 4.8). Postnatal dönemdeki 5 tanı grubunda (antenatal HN, MKDB, PUV, UP darlık, renal agenezi) cinsiyete göre hasta sayısı farklılık göstermemekteydi.

Tablo 4.8. Postnatal 5 tanı grubunun cinsiyete göre dağılımı

		Antenatal HN	MKDB	PUV	UP Darlık	Renal Anegezi	Toplam
Kız	n	25	15	0	6	1	47
	%	53,2	31,9	0	12,8	2,1	100
Erkek	n	65	22	3	8	4	102
	%	63,7	21,6	2,9	7,8	3,9	100
Toplam	n	90	37	3	14	5	149
	%	60,4	24,8	2	9,4	3,4	100

4.2. Tanı Alt Gruplarının Özellikleri

Altı hastanın prenatal USG'sinde antenatal HN vardı. Prenatal dönemde antenatal HN tanısı olan 2, renal agenezi tanısı olan 1 hastanın, postnatal USG'de MKDB tanısı aldığı; prenatal dönemde USG'si normal olarak rapor edilen 1 hastanın da postnatal USG'de HN tanısı aldığı görüldü. HN saptanan hastada patoloji iki taraflıydı ve 1,5 yaşında tamamen düzelme gösterdi. Prenatal dönemde antenatal sol HN'si olan hastanın 20. günde postnatal USG'de sağ renal agenezi olduğu bildirilmişti. Prenatalde HN olan hastaların 15 (%18,1)'inde postnatalde HN yoktu. Bu hastaların 2'sinin postnatal USG'si yoktu, 6'sının postnatal USG'si normaldi, 2'sinde MKDB, 4'ünde UP darlık, 1'inde renal agenezi vardı. Yine postnatalde HN

saptanan 22 hastanın 16'sının prenatal USG'si yoktu, 1'inde prenatal USG'si normal, 3'ünde MKDB, 1'inde PUV, 1'isinde sol ektopik böbrek vardı. Prenatal dönemde sol, bilateral antenatal HN ve sol MKDB olan 3 hastanın postnatal USG'lerine ulaşamadı. Ancak hastaların yapılan kontrol USG'lerinde sırasıyla sol HN, sol HN ve sol MKDB saptandı Prenatal ve postnatal HN tanısı alan hastalar arasında tanıda olan değişime baktığımızda istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$). Hastaların doğdukları gebelik haftası da kayıtlardan öğrenilmeye çalışıldı ($n=299$). Hastaların 277'si (%92.3) zamanında doğmuşken (>37 hafta), 22 hasta (%7.3) ortanca 34 IQR 4,5 hafta olarak prematüre doğmuştu. Preterm doğan hastalara baktığımızda 27 haftalık olan hasta antenatal HN tanılıydı. Prematür doğan hastaların %81,81'i erkekti. En çok prematüre doğan grup antenatal HN'si olan gruptu. Bu hastalar 27, 33, 35 haftada doğan 3, 36 hafta doğan 5 hasta olmak üzere toplamda 8 hastaydı ve hepsi erkekti (Tablo 4.9). Hastalardan en az bir kez idrar yolu enfeksiyonu geçirenler değerlendirildiğinde toplamda 249'unda (% 83) İYE hikayesi yoktu, 50'sinde (%16,6) İYE hikayesi vardı. 65 antenatal HN'li hastanın 51'inde (%75,8), 22 HN hastasının 16'sında (%72,7) İYE yoktu. Antenatal HN tanılı hastaların 14'ünde (%21,5) İYE öyküsü olup bunların 3'ünde İYE olduğu halde profilaksi başlanmamıştı. Bu 3 hastada VUR olmadığı öğrenildi. İYE'si olan 14 hastanın 2'sinde 2.derece VUR tespit edilmişti. Antenatal HN'li 3 hastanın İYE hikayesi olmadığı halde sırasıyla 1.,4. ve 5. derecelerden VUR saptanmıştı. Antenatal HN'si olup İYE olan hastalarla olmayan hastalar sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,195$). HN tanılı 22 hastada İYE durumuna bakıldığında hastaların 6'sında (%27,3) geçirilmiş İYE olduğu görüldü. Hem HN hem İYE'si olan hastaların 2'sinde profilaktik antibiyotik tedavisi başlanmıştı. Bunlardan birinde 4.dereceden VUR vardı. İYE hikayesi olmayan 16 HN hastasının 2'sinde 1.dereceden VUR saptanmış ancak antibiyotik profilaksisi almamışlardı. HN grubunda İYE geçirme açısından profilaksi alan ve almayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,141$). Prenatal ve postnatal tanı farklılıklarına bakacak olursak prenatal dönemde HN tanısı alan 83 hastanın 15'inin (%18,1) postnatal USG'si farklı gelmişti. 6 hastanın postnatal USG'si normal, 4 hastada UP darlık, 2 hastada MKDB, 1 hastada renal agenezisi tanısı konulmuş, 2 hastanın postnatal USG'si yapılmamıştı. Postnatal dönemde HN tanısı alan 90

hastanın 22'sinin (%24) prenatal USG'si farklıydı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). 16'sının prenatal USG'si yoktu, 1'inin prenatal USG'si normaldi, 1'inin tanısı PUV, 1'inin tanısı ektopik böbrek, 3'ü MKDB şeklindeydi (Tablo 4.10).

Tablo 4.9. Prematüre doğan hastaların tanıları (8 grup)

	Antenatal HN	UP darlık	MKDB	PUV	ektopik böbrek	at nalı böbrek	renomegali	HN	pelvik yerleşimli tek böbrek	Toplam
Kız	0	3	0	0	0	1	0	0	0	4
Erkek	8	1	3	2	1	0	1	1	1	18

Tablo 4.10. Prenatal ve postnatal HN olan hastaların karşılaştırılması

		Postnatal HN		Toplam	
		Yok	Var		
prenatal HN	Yok	n	195	22	217
		%	89,9	10,1	100
	Var	n	15	68	83
		%	18,1	81,9	100
Toplam		n	210	90	300
		%	70	30	100

Postnatal USG normal rapor edilen 7 hastanın birinde prenatal tanı olmadan postnatal USG yapılmış ve normal saptandığı ancak huzursuzluk nedeniyle tekrarlanan USG'sinde PUV tespit edildiği, PUV'a yönelik iki kez ameliyat geçirdiği ve evre 3 KBY tanısıyla izlendiği öğrenildi. Yine prenatal dönemde PUV olduğu söylenen hastanın postnatal ilk gün yapılan USG'sinin HN olarak raporlandığı ancak yapılan voiding sistoüretrografi (VCU) PUV olduğunun ispatlandığı, hastanın evre 5 KBY nedeniyle diyalize girmekte olduğu öğrenildi. Prenatal dönemde 4 hastada PUV saptanmışken, postnatal dönemde 1 hastanın tanısı hidronefroz olarak değişmiş ancak yapılan ileri tetkiklerde PUV olduğu gösterilmişti. 20 PUV tanılı hastanın 13'ü (%65) İYE geçirmemişti, 7'sinde (%35) tekrarlayan İYE hikayesi vardı. Hastaların

8'inde VUR yoktu, 6'sında 5., 1'inde 4., 1'inde 3.,2'sinde 2., 2'sinde 1. derece, VUR vardı. PUV grubunda tekrarlayan İYE'si olan hastaların 4'ünde VUR vardı, hepsi antibiyotik profilaksisi almaktaydı. İdrar yolu enfeksiyonu görülmeyen PUV hastalarının 8'inde (% 40) VUR vardı ve bu hastaların da yarısında 5. dereceden VUR saptandı. Prenatal USG'de PUV tanısı alan 4 hastanın postnatal USG tanısı 3'ünde PUV, 1'inde hidronefroz şeklindeydi, ancak daha sonra hastanın tanısı PUV şeklinde doğrulanmıştı.

Prenatal dönemde antenatal HN ve MKDB olan iki hastanın postnatal USG'si UP darlıkla uyumlu olarak gelmişti. Prenatal dönemde UP darlığı olmayıp postnatal dönemde UP darlığı tespit edilen 10 hasta vardı. Prenatal ve postnatal dönemde UP tanısı alan hastaların değişimine baktığımızda anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0,001$). Prenatal dönemde 4 hastada UP darlık saptanmıştı ve bu hastaların hepsinin postnatal USG'si UP darlıkla uyumluydu. 5 hastanın prenatal USG'sinde patoloji yoktu. 4 hastanın prenatal USG'sinde HN vardı ve patolojinin olduğu taraf postnatal USG'deki UP darlığın olduğu tarafla uyumluydu. 1 hastanın prenatal USG'sinde MKDB varken postnatalde bilateral UP darlık vardı. Bu hastalardan postnatal USG'de bilateral UP darlık olan hastanın ileri tetkiklerinde at nalı böbrek tespit edildi. Postnatal USG'de 2 hastada çift toplayıcı sistem vardı, bunların 1'inde prenatalde de çift toplayıcı sistem vardı, diğerinin prenatal USG'sinde patolojik bir bulgusu yoktu. 35 UP darlıklı hastanın 29'unda (%82,9), UP darlık tanılı 35 hastanın 6'sında (%17) geçirilmiş İYE vardı, hastaların hepsi antibiyotik profilaksisi almaktaydı, bunların hiçbirisinde VUR yoktu. UP darlığı olan hastaların 1'inde 5.dereceden VUR saptandı fakat bu hastada İYE yoktu. Prenatal USG'de 4 UP darlık tanılı hastanın postnatal USG'si 4'ünün de UP darlıkla uyumlu gelmiş ancak 1 hastanın tanısı, MAG3 sintigrafiyle sol MKDB şeklinde değişmişti.

Prenatal dönemde bilateral MKDB olan iki hasta vardı ve postnatal USG'de birinde sol UP darlık, diğerinde bilateral HN saptanmış, bu hastanın DMSA ve sonraki USG'lerinde sol MKDB olduğu rapor edilmişti. Prenatal dönemde sol MKDB tanısı olan hastanın postnatal 7. gün USG'sinde sol renal agenezi saptanmıştı. Prenatal ve postnatal tanıları karşılaştıracak olursak prenatal dönemde MKDB olup postnatalde dönemde olmayan 6, postnatal dönemde MKDB olup prenatal dönemde olmayan 4 hasta vardı. Prenatal dönemde MKDB olup postnatal

tanısı farklı olan 6 hastanın 1'inde postnatal USG yoktu, 3'ünde HN, 1'inde renal agenezi, 1'inde UP darlık vardı. Postnatal dönemde MKDB olan hastalarına prenatal USG'sinde; 1'inde sol renal agenezi, 2'sinde sağ antenatal HN, 1'inde sol böbrekte ekojenite artışı vardı. Prenatal ve postnatal USG'de MKDB tanısı alan hasta sayıları arasında anlamlı fark vardı ($p<0,001$). 1 hastanın prenatalinde MKDB varken postnatalde aynı tarafta renal agenezi vardı. Prenatal, postnatal ve hastaların son tanıları tablo 4.11'de verilmiştir. Prematüre doğan hastalar ($n=22$) içindeki bir diğer grupsa MKDB'i olan hastalardı. Prenatal dönemde MKDB tanılı 39 hastanın sadece 3'ü preterm doğmuştu (2'si 35, 1'i 32 haftalık) ve hepsi erkekti (Tablo 4.9). MKDB tanısı olup oligohidramniyozu olan 4 hasta 35, 37, 38 ve 40 haftalık olarak doğmuştu. 55 MKDB tanılı olanların 51'inde (% 92,7) İYE hikayesi yoktu. İdrar yolu enfeksiyonu hikayesi MKDB tanılı grupta sadece 4 (%7,3) hastada tespit edildi. 4 hastanın 3'üne antibiyotik profilaksisi başlanmıştı. Profilaksi başlanmayan hastada 1 kez İYE olduğu, profilaksi alan 1 hastada da İYE hikayesi olmadan 3.dereceden VUR tespit edildiği için antibiyotik profilaksisi başlanmış olduğu öğrenildi. MKDB tanısı alan 39 hastanın 6'sına postnatal dönemde renal agenezi, 1'ine UP darlık, 3'üne HN, 1'ine renal agenezi tanısı konmuş 1 hastaya ise postnatal USG yapılmamıştı. Geri kalan 33 hasta postnatalde de MKDB tanısı almıştı (Tablo 4.12). Postnatal dönemde MKDB tanısı alan 37 hastanın 4'ü prenatal dönemde farklı tanıları almıştı; bunlar 2 antenatal HN, renal agenezi ve böbrek ekojenitesinde artış şeklindeydi.

Tablo 4.11. Prenatal, postnatal ve son tanıları arasındaki farklılıklar

TANI	Prenatal USG Tanısı	Postnatal USG tanısı	Son tanı
Antenatal HN	83	90	65
MKDB	39	37	55
Renal agenezi	4	9	38
UP darlık	4	14	35
Ektopik böbrek	1	4	24
HN	0	0	22
PUV	4	3	20
At nalı böbrek	0	2	14
Hipoplazik böbrek	0	1	14

Tablo 4.12. Prenatal ve postnatal MKDB tanılarının karşılaştırılması

			Postnatal MKDB		Toplam
			Yok	Var	
Prenatal MKDB	Yok	n	257	4	261
		%	98,5	1,5	100
	Var	n	6	33	39
		%	15,4	84,6	100
Toplam		n	263	37	300
		%	87,7	12,3	100

Prenatal dönemde ektopik böbrek olduğu söylenen bir hastada postnatal 1. gün USG’de hidronefroz saptanmıştı. Yapılan DMSA ve sonraki USG’inde ektopik böbreği olduğu gösterilmişti. 4 hastanın postnatal USG’inde ektopik böbrek, 2’sinde at nalı böbrek, 4’ünde renal agenezi vardı ve prenatal USG’lerde patoloji yoktu. Ayrıca postnatal USG’de renal agenezisi olan 3 hastanın prenatalinde de renal agenezi vardı. Prenatal dönemde tanı almamış 4 ektopik böbrek, 4 renal agenezi, 16 HN, 5 UP darlık, 1 hipoplastik böbrek, 1 çift toplayıcı sistem, 2 at nalı böbrek saptandı. 23 ektopik böbrek tanılı hastanın 22’sinde (%95,7) İYE yoktu. İYE öyküsü olan 1 hastada VUR yoktu ve antibiyotik profilaksisi almıyordu. Ektopik böbrek tanılı 3 hastada VUR vardı ancak İYE hikayesi yoktu ve antibiyotik profilaksisi almıyordu. Bu hastaların VUR derecesi sırasıyla 1, 2 ve 3 derecedendi. 38 renal agenezili hastanın 3 (%7,9)’ünde İYE hikayesi vardı, bunlardan birinde grade 2, diğerinde grade 5 VUR vardı, diğer hastanın VUR hikayesi yoktu. İYE hikayesi olmayan bir hastanın grade 1 VUR’u vardı, antibiyotik profilaksisi almaktaydı. 14 at nalı böbrek tanılı hastanın hiçbirinde İYE hikayesi yoktu. Bu hastaların 3’ünde 1, 2 ve 3.dereceden reflü vardı; sadece 3.dereceden reflüsü olan hastaya profilaksi başlanmıştı. 14 hipoplazik böbrekli hastanın 10’unda (%71,4) İYE yok, 4 (%28,6)’ünde İYE hikayesi vardı ve hepsi antibiyotik profilaksisi almakta olup hiçbirinde VUR yoktu. Hipoplazik böbrek tanılı 3 hastanın 2’sinde 1., 1’inde 3.dereceden VUR olup hiçbirisinde tekrarlayan İYE hikayesi yoktu. Çift toplayıcı sistemi olan 2 hastanın 1’inde 2.dereceden VUR ve İYE öyküsü vardı ve antibiyotik profilaksisi almaktaydı. Ekstrarenal pelvis tanılı 4 hastanın 1’inde 4.dereceden VUR

ve İYE öyküsü vardı, profilaksi almaktaydı. Ektopik üreter tanılı 1 hastanın tekrarlayan İYE hikayesi ve 1. dereceden reflüsü mevcuttu; antibiyotik profilaksisi alıyordu. Prenatal dönemde 4 renal agenezi tanılı hastanın postnatal USG'sinde 3'ünde renal agenezi, 1'inde MKDB saptanmıştı. Postnatal dönemde ektopik böbrek tanısı alan 4, at nalı böbrek tanılı 2, renal agenezi tanılı 4 hastanın prenatal tanısı yoktu (Tablo 4.11).

Tüm hastalık gruplarında İYE geçirenlerin antibiyotik profilaksi durumlarına bakıldığında 50 hastanın İYE geçirdiği, bunların 39'unun (%78) profilaksi altında İYE geçirdiği görüldü. Profilaksi almayan hastaların 11'inde (%22) İYE hikayesi mevcuttu (Tablo 4.13). İYE geçiren hastaların geçirmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla antibiyotik profilaksisi aldığı görüldü ($p<0,001$). İYE hikayesi olmayan 249 hastanın antibiyotik profilaksi durumuna baktığımızdaysa 49'unun (%19) profilaksi aldığını gördük. Bunların 12'sinde 1.dereceden 5.dereceye kadar reflü vardı, (2 hastada 1, 1 hastada 2, 3 hastada 3, 1 hastada 4, 5 hastada 5. derece). VUR'u olup profilaksi almayan 19 kişi vardı. Profilaksi alan toplamdaki 88 hastanın 32'si (% 36,3) hiç İYE geçirmemişti ve VUR da yoktu. İYE geçirmeyip profilaksi alan 12 VUR hastası vardı. Bunların 5'i 5, 3'ü 3, 2'si grade 1, 1'i 4 ve 1'i 2.dereceden VUR'du. Bunların 2'sine idrar yolu enfeksiyonu ve VUR'u olmadığı halde antibiyotik profilaksisi alan hastalara bakıldığında 57 hastanın 15'i antenatal HN, 17'si UP darlık, 8'i MKDB, 4'ü PUV, 4'ü hipoplastik böbrek, 2'si ektopik böbrek, 2'si HN, 1'i renal agenezi, 1'i çift toplayıcı sistem, 1'i UV darlık, 1'i renomegali, 1'i at nalı böbrek şeklindeydi. VUR'u olan 43 hastaya bakıldığında 7'si MKDB, 5'i antenatal HN, 3'ü HN, 3'ü at nalı böbrek, 3'ü renal agenezi, 3'ü ektopik böbrek, 3'ü hipoplazik böbrek, 1'i çift toplayıcı sistem, 1'i ektopik üreter, 1'i UV darlık, 1'i ekstrarenal pelvis, 12'si PUV idi. Beşinci dereceden VUR'u olan 8 hastanın 6'sı PUV, 1'i antenatal HN, 1'i UP darlık; 4.dereceden VUR'u olan 5 hasta antenatal hidronefroz, HN, renal agenezi, PUV, ekstrarenal pelvis şeklindeydi. Üçüncü dereceden VUR; 4 MKDB, 1 ektopik böbrek, 1 PUV, 1 at nalı böbrek ve 1 hipoplazik böbrekli hastada olup toplamda 8 hastada saptandı. İkinci dereceden VUR 9 hastada vardı; 1 MKDB, 1 çift toplayıcı sistem, 2 antenatal HN, 1 ektopik böbrek, 1 renal agenezi, 1 at nalı böbrek, 2 PUV. Birinci dereceden VUR olan 13 hasta vardı: 2 MKDB, 1 antenatal HN, 2 HN, 1 ektopik böbrek, 1 renal agenezi, 1 at nalı böbrek,

2 PUV, 2 hipoplazik, 1 ektopik böbrek. Antibiyotik profilaksisi VUR'u olan hastalarda olmayanlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda fazlaydı ($p=0,001$). İYE geçiren hastaların 12'sinde (%24) VUR vardı, 31'inde yoktu. 1 hastada grade 1, 5 hastada grade 2, 1 hastada grade 3, 4 hastada grade 4, 2 hastada grade 5 VUR vardı. Ciddi VUR'u (grade 4 ve 5) olan 13 hastanın 2'si antibiyotik profilaksisi almamış ve hiç İYE geçirmemişti. Profilaksi alıp İYE geçiren 5 hasta, profilaksi alıp geçirmeyen 6 hasta vardı. Antibiyotik profilaksisinin İYE geçirmeyi engelleme açısından etkisinin olmadığı saptandı.

İYE geçirmiş olan hastaların 7'sinde grade 3 ve 3'ün altı; 5'inde grade 3 üzeri reflü vardı. Genel olarak baktığımızda 43 hastanın VUR'u vardı. Bunların içinde en çok %30,2 yüzdeyle ($n=13$) grade 1 VUR, sonra sırasıyla grade 2 ($n=9$), grade 3 ($n=8$), grade 5 ($n=8$), grade 4 ($n=5$) VUR görülmekteydi (Tablo 4.14). Grade 3 ve altıyla grade 3'ün üzeri hastalarda antibiyotik supresyonu alma açısından anlamlı fark görülmedi. Düşük dereceli VUR (1, 2, 3) hastaların %69,7'sinde ($n=30$) vardı.

Tablo 4.13. Antibiyotik profilaksisi alan ve almayan hastaların İYE durumu

Antibiyotik Profilaksisi					Toplam
			Hayır	Evet	
İYE	Yok	n	200	49	249
		%	80,4	19,6	100
	Var	n	11	39	50
		%	22	78	100
Toplam		n	211	88	299
		%	70,6	29,4	100

Tablo 4.14. VUR'u olan hastaların profilaksi durumu

Antibiyotik Profilaksisi				Toplam	
		Hayır	Evet		
VUR	Yok	n	146	57	203
		%	72	28	100
	Var	n	19	24	43
		%	44,1	55,9	100
Toplam		n	165	81	246
		%	100	100	100

Toplamda 241 (%84,3) hastada İYE hikayesi yoktu (Tablo 4.15). Tanı grupları ve İYE hikayesi arasındaki ilişkiye bakıldığında İYE geçirmeyen hasta sayısının, İYE geçiren hasta sayısından istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla olduğu bulundu (p=0,004).

Tablo 4.15. Son tanı gruplarının İYE açısından karşılaştırma

Tanı		İYE		Toplam
		Yok	Var	
MKDB	n	51	4	55
	%	92,7	7,3	100
Antenatal HN	n	51	14	65
	%	75,8	21,5	100
HN	n	16	6	22
	%	72,7	27,3	100
Ektopik bb	n	22	1	23
	%	95,7	4,3	100
Renal agenezi	n	35	3	38
	%	92,1	7,9	100
At nalı bb	n	14	0	14
	%	100	0	100
PUV	n	13	7	20
	%	65	35,0	100
UP darlık	n	29	6	35
	%	82,9	17,1	100
Hipoplazik bb	n	10	4	14
	%	71,4	28,6	100
Toplam	n	241	45	286
	%	84,3	15,7	100

Prenatal tanıları ve İYE sıklığı karşılaştırıldığında 83 antenatal HN'li hastanın 71'inde (%85,5), 36 MKDB tanılı hastanın 33'ünde (%92,3), 4 PUV hastasının 2'sinde (%50), UP darlık ve renal agenezisi olan toplam 8 hastanın hiçbirisinde İYE hikayesi yoktu (Tablo 4.16). Gruplar arasında İYE açısından anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 4.16. Prenatal tanı ve İYE açısından karşılaştırma

Prenatal Tanı		İYE		Toplam
		Yok	Var	
Antenatal		71	12	83
	Hidronefroz	%	85,5	14,5
Multikistik Böbrek	n	36	3	39
	%	92,3	7,7	100
PUV	n	2	2	4
	%	50	50	100
UP Darlık	n	4	0	4
	%	100	0,0	100
Renal Anegezi	n	4	0	4
	%	100	0	100
Toplam	n	117	17	134
	%	87,3	12,7	100

Hastaların postnatal tanıları ile İYE ilişkilerine bakıldığında, 90 antenatal HN tanılı hastanın 69'unda (%76,7), MKDB tanılı 37 hastanın 35'inde (%94,6), PUV tanılı 3 hastanın 1'inde (%33,3), 14 UP darlık tanılı hastanın 13'ünde (%92,9), renal agenezi tanılı 5 hastanın hiçbirisinde İYE hikayesi yoktu (Tablo 4.17). Antenatal HN, MKDB ve UP darlık karşılaştırıldığında, antenatal HN'si olan hastalarda MKDB ve UP darlığı olanlara göre daha çok İYE geçirdikleri saptandı (p= 0,03).

Tablo 4.17. Postnatal tanı gruplarında İYE karşılaştırılması

		İYE		Toplam
		Yok	Var	
Antenatal Hidronefroz	n	69	21	90
	%	76,7	23,3	100
Multikistik Böbrek	n	35	2	37
	%	94,6	5,4	100
PUV	n	1	2	3
	%	33,3	66,7	100
UP Darlık	n	13	1	14
	%	92,9	7,1	100
Renal Anegezi	n	5	0	5
	%	100	0	100
Toplam	n	123	26	149
	%	82,6	17,4	100

Prenatal ve postnatal USG'deki patolojilerin hangi böbrekte olduğuna bakacak olursak; prenatalde sağ tarafta patolojisi olan 37 hastanın postnatal USG'de böbrek patolojisi 25'inde yine sağ tarafta; sol taraflı patolojisi olan 62 hastadan 47'sinde sol tarafta; prenatalde her iki taraflı tespit edilen 35 hastanın 27'sinde her iki taraflı olarak saptandı (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Prenatal ve postnatal USG'lerde böbrek patolojisinin yeri

		Postnatalde patoloji taraf				Toplam hasta sayısı (n=135)
		Normal	Sağ	Sol	Her iki taraflı	
Prenatal patoloji taraf	Normal	0	0	0	1	1
	Sağ	2	25	3	7	37
	Sol	2	4	47	9	62
	Her iki taraflı	2	2	4	27	35
Toplam hasta sayısı (n=135)		6	31	54	44	135

Postnatal USG'lere göre üç geniş tanı grubunda (MKDB, antenatal HN, UP darlık) patolojinin olduğu taraf açısından kız ve erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Ancak tüm tanılar erkek hastalarda kızlarla karşılaştırıldığında daha fazla görülmekteydi ($p=0,038$). Toplamdaki 55 MKDB tanılı hastanın 21'i kız, 34'ü erkek; 65 antenatal HN'lu hastanın 20'si kız, 45'i erkek; 22 HN tanılı hastanın 9'u kız, 13'ü erkek; 24 ektopik böbrek tanılı hastanın 8'i kız, 16'sı erkek; 38 renal agenezili hastanın 16'sı kız, 22'si erkek; 14 at nalı böbrekli hastanın 7'si kız, 7'si erkek; 20 PUV hastasının tamamı erkek; 35 UP tanılı hastanın 9'u kız, 26'sı erkek; 14 hipoplazik böbrek tanılı hastanın 3'ü kız, 11'i erkekti (Tablo 4.19, Tablo 4.20).

Tablo 4.19. Postnatal dönemde antenatal HN, MKDB, UP darlık tanısı alan hastalarda böbrek patolojisinin olduğu taraf

			Sağ	Sol	Her iki taraflı	Toplam
Antenatal Hidronefroz	Kız	n	6	8	11	25
		%	24	32,0	44	100
	Erkek	n	7	28	30	65
		%	10,8	43,1	46,2	100
	Toplam	n	13	36	41	90
		%	14,4	40	45,6	100
Multikistik Böbrek	Kız	n	7	7	1	15
		%	46,7	46,7	6,7	100
	Erkek	n	9	11	2	22
		%	40,9	50	9,1	100
	Toplam	n	16	18	3	37
		%	43,2	48,6	8,1	100
UP Darlık	Kız	n	3	1	2	6
		%	50	16,7	33,3	100
	Erkek	n	1	5	2	8
		%	12,5	62,5	25,0	100
	Toplam	n	4	6	4	14
		%	28,6	42,9	28,6	100
Toplam	Kız	n	16	16	14	46
		%	34,8	34,8	30,4	100
	Erkek	n	17	44	34	95
		%	17,9	46,3	35,8	100
Toplam		n	33	60	48	141
		%	23,4	42,6	34	100

Tablo 4.20. Son tanı grupları (9 temel tanı grubu) ve cinsiyet arası ilişki

		MKDB	Antenatal HN	HN	Ektopik böbrek	Renal agenezi	At nalı böbrek	PUV	UP darlık	Hipoplazik böbrek	Toplam
Kız	n	21	20	9	8	16	7	0	9	3	93
	%	22,6	21,5	9,7	8,6	17,2	7,5	0	9,7	3,2	100
Erkek	n	34	45	13	16	22	7	20	26	11	194
	%	17,5	23,2	6,7	8,2	11,3	3,6	10,3	13,4	5,7	100
Total	n	55	65	22	24	38	14	20	35	14	287
	%	19,2	22,6	7,7	8,4	13,2	4,9	7	12,2	4,9	100

4.3. Hastaların Başvuru ve Son Kontrollerindeki Proteinüri ile Hematüri Durumları

Hastaların başvuru anında proteinüri derecelerine bakıldığında 23 hastada eser ve 3+ arasında proteinüri saptandı. Bu hastalardan 11'inde eser, 10'unda 1+ proteinüri vardı. Hastaların 1'inde 2+, 1'inde 3+ proteinüri vardı. Hiçbir hastada 4+ proteinüri yoktu (Tablo 4.21). Proteinüri saptanan hastaların (n=23) 4'ünde antenatal HN, 7'sinde PUV, 4'ünde renal agenezi, 5'inde UP darlık, 1'inde çift toplayıcı sistem, 1'inde MKDB ve 1'inde de HN vardı.

Tablo 4.21. Tanılar ve proteinüri

BAŞVURUDA PROTEİNÜRİ					
TANI	Eser	1+	2+	3+	Toplam
Antenatal HN	3	1	0	0	4
PUV	3	3	1	0	7
UP darlık	2	2	1	0	5
Renal agenezi	2	2	0	0	4
MKDB	1	0	0	0	1
HN	0	1	0	0	1
Çift toplayıcı sistem	0	0	0	1	1
Toplam	11	5	1	1	23

Son kontrollerinde hastaların 22'sinde proteinüri saptandı. Bunların 16'sında eser, 4'ünde 1+, 1'er hastada da 2+ ve 3+ proteinüri vardı. Bu hastaların 6'sında MKDB, 5'inde PUV, 5'inde renal agenezi, 3'ünde HN, 2'sinde at nalı böbrek, 1'inde de antenatal HN vardı (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Son tanılar ve son kontroldeki proteinüri durumları

TANI	SON KONTROLDE PROTEİNÜRİ					Toplam
	Eser	1+	2+	3+	4+	
Renal agenezi	1	4				5
PUV	4		1			5
HN	2			1		3
MKDB	6					6
antenatal HN	1					1
at nalı böbrek	2					2
Toplam	16	4	1	1		22

Hastaların başvuru ve son idrarlarındaki proteinüri düzeylerindeki değişimlerine bakacak olursak başlangıçta idrarında proteinürisi olmayan 15 hastanın son idrarlarında eser ile 3+ arasında proteinürisi vardı. Başlangıçta proteinürisi olan 23 hastanın 16'sının son idrarlarında proteinürisi yoktu (Tablo 4.23). Başlangıç ve son kontrollerdeki proteinüri karşılaştırması yaptığımızda iki grup arasında anlamlı bir farka rastlanmadı ($p=1,00$).

Tablo 4.23. Hastaların başlangıç ve tedavi sonu proteinürilerinin karşılaştırılması

Başlangıç Proteinürisi		Tedavi Sonu Proteinürisi		
		Yok	Var	Toplam
Yok	n	255	15	270
	%	94,4	5,6	100
Var	n	16	7	23
	%	69,6	30,4	100
Toplam	n	271	22	293
	%	92,5	7,5	100

Son kontrolde KBY sürecinde olan hastalarda başvuru anında proteinürisinin anlamlı oranda fazla olduğu bulundu ($p<0,001$).

Başvuruda hematürisi olan 4 hasta, son kontrolde hematüri olan 3 hasta vardı. Başvuruda hematürisi olan 4 hastanın 3'ünün son kontrolde hematürisi yoktu (Tablo 4.24). Bu hastaların 2'si at nalı böbrek, 1'i UP darlık, 1'i antenatal HN'du. Son kontrolde hematürisi olan 3 hastanın tanıları at nalı böbrek, renal agenezi, çift toplayıcı sistem şeklindeydi.

Tablo 4.24. Hastaların başvurudaki ve son kontroldeki idrarlarında hematüri varlığı ve ilişkisi

Başlangıç Hematüri		Tedavi Sonu Hematüri		
		Yok	Var	Toplam
Yok	n	286	2	288
	%	99,3	0,7	100
Var	n	3	1	4
	%	75	25	100
Toplam	n	289	3	292
	%	99	1	100

4.4. Eşlik Eden Diğer Hastalıklar ve Ameliyat Durumları

Hastaların bazılarının birden fazla tanısı vardı. Bir hastada üreterosele ve MKDB birlikteydi, 3 hastadaysa tek böbrek vardı ve ektopik (pelvik yerleşimli) yerleşimliydi. Hastaların eşlik eden hastalıkları olup olmadığına bakıldığında 54 (%18) hastanın başka hastalıkları da bulunmaktaydı. En sık kromozomal anomaliler (%3), sonrasında da konjenital kalp hastalığı (%2,3) eşlik etmekteydi. Nörojen mesane açısından bakıldığında 3 hastada nörojen mesanenin eşlik ettiği görüldü; bunlardan 2'sinde PUV, 1'inde ektopik böbrek vardı. Bir hastamızda Ochoe sendromu vardı; bu hastada iki taraflı 4. derece HN vardı. Kromozomal anomalisi olan 9 hasta vardı. Hastaların 3'ünün böbreği tek olup aynı zamanda pelvik yerleşimliydi.

Hastaların 64'ü (%21,3) en az 1 kez ürolojik ameliyat geçirmişti. Ameliyat olan hastaların 41'i 1 kez, 11'i 2 kez, 3'ü 3 kez, 6'sı 4 kez, 3'ü 5 kez ameliyat geçirmişti. Ameliyat olan hastaların cinsiyete göre dağılımına bakıldığında 15'i (%23,4) kız, 49'u (%76,6) erkekti. Erkek ve kızlar arasında ürolojik nedenli ameliyat geçirme açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,098$). Hastaların ameliyat geçirdikleri yaşlara bakıldığında ortalama $2,6\pm 3,91$ yıl (en küçük 0,1 en büyük 16 yıl) olarak saptandı. Ameliyat olan hastaların tanılarına bakıldığında 20 hasta (%31,2) PUV, 15'i (%23,4) UP darlık, 8'i (%12,5) MKDB, 7'si (%10,9) antenatal HN, 3'ü (%4,7) at nalı böbrek, 2'si (%3,1) ektopik böbrek, 2'si (%3,1) hipoplazik böbrek, 4'ü HN, 1'i (%1,6) megasistis, 1'i (%1,6) ekstrarenal pelvis, 1'i (%1,6) ektopik ureterdi ($n=64$) (Tablo 4.25). PUV, antenatal HN, UP darlık tanılı hastalar diğer hastalara göre daha fazla ameliyat olmuşlardı (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,017$ ve $p=0,002$).

Tablo 4.25. Tanılar ve ameliyatlar

TANI	AMELİYAT GEÇİRMİŞ Mİ?	Hayır	Evet	Toplam
MKDB	n	47	8	55
	%	85,5	14,5	100
UP darlık	n	20	15	35
	%	57,1	42,9	100
Antenatal HN	n	58	7	65
	%	89,2	10,8	100
HN	n	18	4	22
	%	81,8	18,2	100
Ektopik bb	n	22	2	24
	%	91,7	8,3	100
Renal agenezi	n	38	0	38
	%	100	0	100
At nalı bb	n	11	3	14
	%	78,6	21,4	100
PUV	n	0	20	20
	%	0	100	100
Megasistis	n	0	1	1
	%	0	100	100
Ektopik üreter	n	0	1	1
	%	0	100	100
Ekstrarenal pelvis	n	3	1	4
	%	75	25	100
Pelvik yerleşimli soliter böbrek	n	3	0	3
	%	100	0	100
Renomegali	n	1	0	1
	%	100	0	100
UV darlık	n	1	0	1
	%	100	0	100
Çift toplayıcı sistem	n	2	0	2
	%	100	0	100
Hipoplazik bb	n	12	2	14
	%	85,7	14,3	100
Toplam	n	236	64	287
	%	78,6	21,3	100

Ameliyat olan hasta sayısı toplamda 64 kişiydi. Hastaların ameliyat yaşlarına bakıldığında 39 (%60,9) hasta ilk bir yaşta ameliyat olmuştu ve diğer yaş grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda fazlaydı ($p<0,001$). Bunların tanıları MKDB

(n=3), antenatal HN (n=6), at nalı böbrek (n=2), PUV (n=17), UP darlık (n=10), megasistis (n=1) şeklindeydi. Bu tanılar arasında UP darlık ve PUV tanısıyla izlenen hastalar belirgin şekilde ilk 1 yaşta opere olmuşlardı ($p<0,05$). Bu hastaların KBY'ye daha fazla girdiğini saptadık ($p<0,001$). Genel olarak ürolojik nedenle opere olan hastaların KBY'ye gidiş durumuna bakıldığında 18 hastanın (%28,1) KBY sürecinde izlenmekte olduğu görüldü (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. KBY ve operasyon geçirme arasındaki ilişki

KBY Var mı?		Üriner Sistem Nedenli Operasyon Hikayesi		
		Yok	Var	Toplam
Hayır	n	232	46	278
	%	83,5	16,5	100
Evet	n	4	18	22
	%	18,2	81,8	100
Toplam	n	236	64	300
	%	78,7	21,3	100

Ameliyat olan hastaların yapılan ameliyatlara göre dağılımı; PUV ablasyonu (n=20), nefrektomi (n=17), piyeloplasti (n=17), nefrostomi (n=7), böbrek nakli (n=3), mesane augmentasyonu (n=3), sting (n=3), üreterosel ekzisyonu (n=1) şeklindeydi. Bu hastaların 1'inde hem PUV rezeksiyonu, hem mesane augmentasyonu hem de böbrek nakli, 1 hastaya nefrektomi ve böbrek nakli, 2 hastaya nefrektomi ve PUV ablasyonu, 1 hastaya nefrostomi ve piyeloplasti yapılmıştı. Ameliyat olan hastalarda oligohidramniyoz varlığına bakıldığında oligohidramniyoz hikayesi olan toplamdaki 14 hastanın 9'u (% 64,30) ameliyat olmuştu (Tablo 4.27). Oligohidramniyozu olan hastaların anlamlı derecede daha fazla opere olduğu görüldü ($p<0,001$).

Tablo 4.27. Üriner sistem ameliyatı ve oligohidramniyoz arasındaki ilişki

Oligohidramniyoz		Üriner Sistem Nedenli Operasyon Hikayesi		
		Yok	Var	Toplam
Yok	n	231	53	284
	%	81,3	18,7	100
Var	n	5	9	14
	%	35,7	64,3	100
Toplam	n	236	62	298
	%	79,2	20,8	100

Ameliyat olan hastaların anlamlı şekilde İYE hikayesinin ameliyat olmayan hastalara göre daha fazla olduğu saptandı ($p=0,006$) (Tablo 4.28, Tablo 4,29).

Tablo 4.28. İYE geçiren ve ameliyat olan hastaların dağılımı

İYE		Üriner Sistem Nedenli Operasyon Hikayesi		
		Yok	Var	Toplam
Yok	n	203	46	249
	%	81,5	18,5	100
Var	n	32	18	50
	%	64	36	100
Toplam	n	235	64	299
	%	78,6	21,4	100

Tablo 4.29. Ameliyat olan hastalarda İYE'nin dağılımı

AMELİYAT OLANLAR	n	İYE geçirenler (n)	%
PUV	20	7	35
Antenatal HN	7	4	57,1
HN	4	2	50
UP darlık	15	2	13,3
MKDB	8	1	12,5
Ekstrarenal pelvis	1	1	100
Ektopik üreter	1	1	100
Hipoplastik böbrek	2	0	0
ektopik böbrek	2	0	0
At nalı böbrek	3	0	0
Megasistis	1	0	0
Toplam	64	18	

Yine ameliyat olan hastalar anlamlı şekilde antibiyotik supresyonu almaktaydılar ($p<0,001$) (Tablo 4.30).

Tablo 4.30. Ameliyat olan hastaların antibiyotik profilaksisi alma dağılımı

AMELİYAT OLANLAR	n	Proflaksi alanlar (n)	%
PUV	20	12	60
Antenatal HN	7	6	87,5
HN	4	1	25
UP darlık	15	11	73,3
MKDB	8	3	37,5
Ekstrarenal pelvis	1	1	100
Ektopik üreter	1	0	0
Hipoplastik böbrek	2	1	50
Ektopik böbrek	2	0	0
At nalı böbrek	3	2	66,6
Megasistis	1	0	0
Toplam	64	37	

KBY’de olup ameliyat edilen hasta sayısı 18’di. Bunların 12’si PUV hastasıydı. Geri kalanlar; 1 antenatal HN, 1 HN, 1 megasistis, 1 UP darlık, 1 ektopik böbrek, 1 MKDB’ti. Bu hastaların 6’sı ilk 1 ayda ameliyat edilmişti. 5’i PUV, 1’i MKDB hastasıydı.

İlk 1 ayda opere olan KBY hastalarının KBY’ye giriş yaşı ortanca 0,65 (IQR 0,1-5,5 yaş)’ti. 1 aydan sonra opere olan KBY hastalarının KBY’ye giriş yaşı 7,5 (IQR 0,1-16 yaş)’tu. Erken ameliyat edilen hastalar daha erken KBY’ye girmişlerdi (Tablo 4.31, Tablo 4.32). Ameliyat edilip KBY’de olan PUV hastalarına baktığımızda ilk 1 ayda opere edilen PUV hastalarının KBY’ye giriş yaş ortancası 1,2 (IQR 0,1-5) yaştı. 1 aydan sonra opere edilen PUV hastalarının KBY’ye giriş yaş ortancası 0,5 (IQR 0,1-12,5) yaştı.

Tablo 4.31. PUV ve ameliyat edilen UP darlıklı hastaların ameliyat zamanlarının karşılaştırılması

TANI				KBY		Toplam
				Hayır	Evet	
PUV	Ameliyat zamanı	<1 ay	n	2	5	7
			%	28,6	71,4	100
		>1 ay	n	6	7	13
			%	46,2	53,8	100
	Toplam		n	8	12	20
			%	40	60,0	100
UP darlık	Ameliyat zamanı	<1 ay	n	1	0	1
			%	100	0	100
		>1 ay	n	13	1	14
			%	92,9	7,1	100
	Toplam		n	14	1	15
			%	93,3	6,6	100
Toplam	Ameliyat zamanı	<1 ay	n	7	6	13
			%	53,8	46,1	100
		>1 ay	n	39	12	51
			%	76,5	23,5	100
	Toplam		n	46	18	64
			%	71,8	28,2	100

Tablo 4.32. Erken ve geç ameliyat edilen KBY hastalarının KBY'ye giriş yaşları

Ameliyat olan KBY hastaları (n=18)		n	Ortalama yaş±SS	En küçük yaş	En büyük yaş
Ameliyat yaşı	<1 ay	6	2,08±2,68	0,1	5,5
	>1 ay	12	6,24±5,71	0,1	16

4.5. USKA Alt Gruplarının KBY ile Olan İlişkisi

Hastaların 22'si KBY sürecindeydi. Hastaların 1'i evre 1, 3'ü evre 2, 3'ü evre 3, 6'sı evre 4, 9'u evre 5 KBY olarak izlenmekteydi. KBY sürecindeki hastaların 2'si tek taraflı MKDB, 1'i antenatal HN, 1'i megasistis, 12'si PUV, 1'i UP darlık, 1'i pelvik yerleşimli tek böbrek, 1'i ektopik böbrek, 3'ü HN tanılarıyla izlenmekteydi (Tablo 4.33).

Tablo 4.33. Son tanılar ve KBY ile ilişkileri

TANI		Kronik Böbrek Yetmezliği		
		Yok	Var	Toplam
MKDB	n	53	2	55
	%	96,4	3,6	100
Antenatal HN	n	64	1	65
	%	98,5	1,5	100
HN	n	19	3	22
	%	86,4	13,6	100
Ektopik bb	n	23	1	24
	%	95,8	4,2	100
Renal agenezi	n	38	0	38
	%	100	0	100
At nalı bb	n	14	0	14
	%	100	0	100
PUV	n	8	12	20
	%	40	60	100
UP darlık	n	34	1	35
	%	97,1	2,9	100
Hipoplazik bb	n	14	0	14
	%	100	0,0	100
Toplam	n	267	20	287
	%	93	7,0	100

KBY evrelerine göre dağılımları değerlendirildiğinde PUV hastalarının 1'i evre 1, 2'si evre 2, 3'ü evre 3, 6'sı evre 5 olarak takip ediliyordu. PUV tanılı evre 5 KBY'si olan 3 hasta mevcuttu. Diğer hastaların KBY'ye giriş yaşına baktığımızda PUV hastalarının ortalama 1,5 yaş daha erken KBY'ye girdiği görüldü (Tablo 4.34). Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,919$).

Tablo 4.34. PUV ve diğerlerinin KBY'ye giriş süreleri

TANI	n	Ortalama±SS	En küçük yaş	En büyük yaş
PUV	12	3,64±4,41	0,10	12,50
Diğer	10	5,35±5,96	0,10	16,00

MKDB tanılı hastaların 1'i evre 4, diğeri evre 5; HN tanılı hastaların 3'ü evre 4, megasistis tanılı hasta evre 4, UP darlık tanılı hasta evre 4, antenatal HN'si olan hasta evre 2, ektopik böbrek tanılı hasta evre 5, pelvik yerleşimli ve tek böbreği olan hasta evre 5 KBY tanısıyla izlenmekteydi. Hem pelvik yerleşimli hem de tek böbreği olan evre 5 KBY ile izlenen bir hasta, evre 5 KBY olan MKDB tanılı 1 hasta diyalize girmektedir.

KBY süreciyle tanı grupları, cinsiyet, oligohidramniyoz öyküsü, ameliyat olma durumları, prenatal tanı, postnatal tanı, tekrarlayan İYE hikayesi varlığı, antibiyotik profilaksisi alıp almadıkları, VUR varlığı, prenatal tanı varlığı, başvuru GFH'leri, son GFH'leri karşılaştırıldı.

KBY tanısı olan hastaların cinsiyete göre dağılımlarına bakıldığında; 97 kız hastanın 2'si (% 2,1), 203 erkek hastanın 20'si (%9,9) KBY sürecinde takip edilmekteydi ($p=0.015$) (Tablo 4.35). PUV hastalarında KBY anlamlı şekilde fazla görülmekteydi ($p<0,001$). Diğer tanı gruplarındaysa anlamlı bir farklılık yoktu. Hastaların kliniğe başvurdukları yaş ortancası kızlarda 0,8 IQR 4,9 yaş, erkeklerde 0,6 IQR 3,59 yaştı. Hastaların başvuru yaşlarına bakıldığında 170 hastanın (%56,7) 1 yaş ve altında olduğu görüldü. Süt çocuğu döneminde tanı alan hastaların daha ileriki dönemde tanı alanlarla karşılaştırıldığında KBY'ye ilerleme açısından farklı olmadığı bulundu ($p=0,513$). KBY hastalarının 9'unda (%40,9) VUR vardı.

Tablo 4.35. Cinsiyete göre KBY hastalarının dağılımı

Cinsiyet		KBY yok	KBY var	Toplam
Kız	n	95	2	97
	%	97,9	2,1	100
Erkek	n	183	20	203
	%	90,1	9,9	100
Toplam	n	278	22	300
	%	92,7	7,3	100

Hastaların 14'ünde (%4,7) oligohidramniyoz öyküsü vardı, bunların 10'u kız, 4'ü erkek hastaydı. Bu hastaların 5'inde antenatal hidronefroz, 4'ünde multikistik displastik böbrek, 2'sinde PUV, 1'inde de çift toplayıcı sistem vardı. Geriye kalan 2 hastanın birine postnatal tetkiklerinde PUV, diğerine sol hipoplastik böbrek tanısı konulmuştu. KBY hastalarında oligohidramniyozu olan 7 (%31,8) kişi vardı. 15 (%68,18) kişinin prenatal hikayesinde oligohidramniyoz yoktu. Oligohidramniyozu olan hastaların KBY'ye giriş yaş ortalaması oligohidramniyozu olmayanlara göre istatistiksel anlamlı şekilde küçüktü ($p<0,001$) (Tablo 4.36). Yani bu hastalar çok daha küçük yaşta KBY'ye girmişlerdi (Tablo 4.37). Oligohidramniyozu olan KBY hastalarının 2'si tek taraflı MKDB, biri tek ve pelvik yerleşimli böbrek, biri antenatal HN, 3'ü PUV tanılı hastalardı.

Ürolojik ameliyat geçiren grupta KBY anlamlı oranda yüksek tespit edildi ($p<0,001$). İYE geçiren grupta ($p=0,001$) ve VUR olan grupta ($p=0,002$) KBY anlamlı oranda fazla görülürken, antibiyotik profilaksisi alan ve almayan grupta önemli bir fark saptanmadı ($p=0,093$).

Tablo 4.36. Oligohidramniyoz ve KBY ilişkisi

		Oligohidramniyoz Yok	Oligohidramniyoz Var	Toplam
KBY Değil	n	271	7	278
	%	97,5	2,5	100
KBY	n	13	7	20
	%	65	35	100
Toplam	n	284	14	298
	%	95,3	4,7	100

Tablo 4.37. KBY’de olan hastalarda oligohidramniyoz

Oligohidramniyoz	N	Ortalama yaş (yıl) ± SS	En az	En çok
Yok	15	5,2±4,52	0,1	16
Var	7	0,1571±0,1511	0,1	0,5

KBY sürecinde takip edilen hastaların prenatal tanıları var mı diye bakıldığında prenatal dönemde tanısı olan 134 kişinin 9’unun (% 6,7) KBY sürecinde olduğu ve prenatal dönemde tanısı olmayan grupla karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı ($p=0,825$) (Tablo 4.38). Prenatal dönemde tanı alan hastaların tanı haftaları ve KBY ile ilişkisi incelendiğinde 24 haftanın altında tanı alan 54 hastanın 6’sının (% 11,1) KBY geliştirdiği bulundu ve >24 haftada tanı alan 55 hastalık grupla karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık olmadığı gösterildi ($p=0,326$). PUV hastalarından prenatal dönemde 24 hafta altında tanı alanlara bakıldığında 5 PUV hastasının prenatal tanısı vardı, bunların 3’ünün tanısı 24 hafta ve altında konulmuştu ve bunların ikisinde KBY vardı. Diğer 2 hastanın prenatal tanısı 25 haftadan sonra konulmuş olup birisinde KBY gelişmişti. Prenatal dönemde tanısı olan hastaların ileride KBY gelişim durumuna baktığımızda prenatal dönemde tanı alan ve almayan hastalarda ileride KBY gelişimi açısından istatistikse olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,713$).

Tablo 4.38. KBY’de olan hastaların prenatal tanıları

	Prenatal tanı		Yok	Var	Toplam
Kronik Böbrek Yetmezliği	Hayır	n	153	125	278
		%	55	45,0	100
	Evet	n	13	9	22
		%	59,1	40,9	100
	Toplam	n	166	134	300
		%	55,3	44,7	100

Hastaların prenatal tanıları ve KBY ilişkisine bakıldı. Prenatal tanılı 7 hasta KBY sürecine girmişti. Bunların 2’si antenatal HN, 2’si MKDB, 3’ü PUV tanılarıyla

izleniyordu (Tablo 4.39). Postnatal tanılar ve KBY ilişkisine baktığımızda ise 11 KBY hastasının postnatal dönemde tanısı vardı ve bunların 7'si antenatal HN, 2'si PUV, 2'si MKDB idi (Tablo 4.40). Prenatal ve postnatal tanı gruplarından antenatal HN ve MKDB tanılarını KBY açısından karşılaştırdığımızda aralarında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 4.39. KBY'nin prenatal tanıları arasındaki dağılımı

Prenatal Tanı		Kronik böbrek Yetmezliği		Toplam
		Yok	Var	
Antenatal Hidronefroz	n	81	2	83
	%	97,6	2,4	100
Multikistik Böbrek	n	37	2	39
	%	94,9	5,1	100
PUV	n	1	3	4
	%	25	75	100
UP Darlık	n	4	0	4
	%	100	0	100
Renal Anegezi	n	4	0	4
	%	100	0	100
Toplam	n	127	7	134
	%	94,8	5,2	100

Tablo 4.40. KBY'nin postnatal tanılar arasındaki dağılımı

Postnatal Tanı		Kronik böbrek Yetmezliği		Toplam
		Yok	Var	
Antenatal Hidronefroz	n	83	7	90
	%	92,2	7,8	100
Multikistik Böbrek	n	35	2	37
	%	94,6	5,4	100
PUV	n	1	2	3
	%	33,3	66,7	100
UP Darlık	n	14	0	14
	%	100	0	100
Renal Anegezi	n	5	0	5
	%	100	0	100
Toplam	n	138	11	149
	%	92,6	7,4	100

Postnatalde antenatal HN ve MKDB tanılarıyla takip edilen hastalar KBY ve ameliyat olma açısından karşılaştırıldı. HN tanılı 90 hastanın 7'sinde KBY vardı ve bunların 6'sı ameliyat olmuştu. Bu hastaların 5'i PUV tanılıydı ve PUV ablasyonu yapılmıştı. Diğer hastaysa MKDB tanısı almıştı ve nefrektomi yapılmıştı (Tablo 4.41). Postnatalde MKDB tanısıyla izlenen 37 hastanın 2'sinde KBY vardı ve hiçbirisi ameliyat geçirmemişti. KBY'deki antenatal HN tanılı hastalar, KBY'deki MKDB tanılı hastalara göre anlamlı olarak sayıca daha fazla olduğu gibi KBY'de olan antenatal HN tanılı hastalar KBY'ye giren MKDB'li hastalara göre anlamlı olarak daha fazla ameliyat olmuşlardı ($p<0,05$).

Tablo 4.41. KBY'de olan antenatal HN ve MKDB tanılı hastaların ameliyat durumları

				KBY		Toplam
				yok	var	
Antenatal HN	Ameliyat	Hayır	n	65	1	66
			%	98,5	1,5	100
		Evet	n	18	6	24
			%	75	25	100
		Toplam	n	83	7	90
			%	92,2	7,8	100
MKDB	Ameliyat	Hayır	n	31	2	33
			%	93,9	6,1	100
		Evet	n	4	0	4
			%	100	0	100
		Toplam	n	35	2	37
			%	94,6	5,4	100

KBY'ye giriş yaşlarına baktığımızda; en geniş KBY grubu olan PUV hastalarının ($n=12$) yaş ortancası 0,85 IQR 3,64 yaştı. Diğer hastalarinsa yaşları; HN grubunda ($n=3$) $9\pm 1,8$ yaş, MKDB grubunda (bir hastanın her iki böbreği multikistik displastik ve bir böbrekte VUR vardı; 2. hastanın soliter böbreği multikistik

displastikti) (n=2) 0,1 yaş, pelvik tek MKDB böbrekte (n=1) 0,1 yaş, UP darlıklı hastanın (n=1) yaşı 16 yaş, ektopik böbrek (n=1) (hastanın diğer böbreğinde ileri derecede HN'a bağlı atrofi mevcuttu) 0,1 yaş, megasistis hastası (n=1) 0,1 yaştı. KBY'de olan PUV hastalarının yaş ortancası 0,85 IQR 3,64 ve diğer tanı grubunda olan KBY hastalarının yaş ortancası 3,65 IQR 5,35 yaştı; KBY'deki PUV hastaları ve KBY'deki diğer tanı grupları yaş açısından karşılaştırıldığında PUV hastaları anlamlı olacak şekilde küçük tespit edildi ($p<0,05$).

Hastaların başvurudaki GFH değerlerine bakıldığında 96 kız hastanın ortalaması 121,19 ml/dk/1.73 m² ($\pm 44,11$) (en az 5 ml/dk/1.73 m², en çok 280 ml/dk/1.73 m²); 203 erkek hastanın ortalama GFH'si 112.62 ml/dk/1.73 m² ($\pm 47,63$) (en az 11 ml/dk/1.73 m², en çok 279 ml/dk/1.73 m²) olarak tespit edildi. Kız hastaların son kontroldeki GFH'si 164,28 ml/dk/1.73 m² ($\pm 52,69$) (en az 9 ml/dk/1.73 m², en çok 345 ml/dk/1.73 m²); erkek hastaların GFH'si 158,19 ml/dk/1.73 m² ($\pm 62,15$) (en az 9 ml/dk/1.73 m², en çok 450 ml/dk/1.73 m²) olarak saptandı (Tablo 4.42). Hastaların ilk ve son GFH değerlerine göre cinsiyetler açısından anlamlı fark bulunamadı ($p=0,053$). Ancak her iki cinsiyette de son GFH değerleri ilk değerlere göre anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,001$).

Tablo 4.42. Başvuru ve son kontroldeki GFH'lerin karşılaştırılması

		n	Ortalama GFH \pm SS ml/dk/1.73 m ²	En az GFH	En çok GFH
GFH ilk	Kız	96	121,1 \pm 44,1	5	280
	Erkek	203	112,6 \pm 47,6	11	279
GFH son	Kız	96	164,2 \pm 52,6	9	345
	Erkek	203	158,1 \pm 62,1	9	450

Başvurudaki ve son kontroldeki GFH değişimlerinin yüzdelere cinsiyetler açısından bakıldığında kızların GFH değerlerinin ortalama %57,13; erkeklerin GFH değerlerinin ortalama % 59,41'lük bir artış gösterdiği görüldü ($p=0,415$). İlk ve son GFH değerlerindeki fark her iki cinsiyette de anlamlı olacak bir değişim göstermemiştir.

KBY sürecinde izlenen 22 hasta ve KBY’de olmayan hastaların GFH’leri karşılaştırıldığında KBY’de olmayan 277 hastanın GFH’leri başvuruda ortalama 121,09 ml/dk/1.73 m² (\pm 43,27) (en az 65 ml/dk/1.73 m²; en çok 280 ml/dk/1.73 m²), son kontrolde 169,54 ml/dk/1.73 m² (\pm 50,30) (en az 95 ml/dk/1.73 m², en çok 450 ml/dk/1.73 m²) olarak saptanırken, KBY olan 22 hastanın başvuruda GFH’leri ortalama 43,27 ml/dk/1.73 m² (\pm 19,36) (en az 5 ml/dk/1.73 m², en çok 79 ml/dk/1.73 m²), son kontroldeki GFH’leri ortalama 41,84 ml/dk/1.73 m² (\pm 27,24), (en az 9 ml/dk/1.73 m², en çok 80 ml/dk/1.73 m²) olarak saptandı (Tablo 4.43). KBY olanların ilk ve son GFH’si KBY olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p < 0,001$). KBY olmayanlarda tedavi sonrası GFH değerleri ilk değerlerinden anlamlı oranda yüksekken ($p < 0,001$), KBY olanlarda ilk değer ve son değer arasında anlamlı fark bulunamadı ($p = 0,820$).

Tablo 4.43. KBY’de olan ve olmayan hastaların başvuru ve son kontroldeki GFH’lerin karşılaştırılması

		n	Ortalama GFH \pm SS ml/dk/1.73 m ²	En az GFH	En çok GFH
GFH ilk	KBY Yok	277	121,09 \pm 43,277	65	280
	KBY Var	22	43,27 \pm 19,366	5	79
GFH son	KBY Yok	277	169,54 \pm 50,309	95	450
	KBY Var	22	41,84 \pm 27,241	9	80

Prenatal dönemde ve postnatal dönemde hidronefroz tespit edilen hastaların renal AP çap ölçümlerine baktığımızda ölçümler arasında fark olmadığını gördük (Tablo 4.44). Ancak her hastanın prenatal ve postnatal değerlerine ulaşamadı.

Tablo 4.44. Antenatal HN tanılı hastaların prenatal ve postnatal ölçümlerinin karşılaştırılması

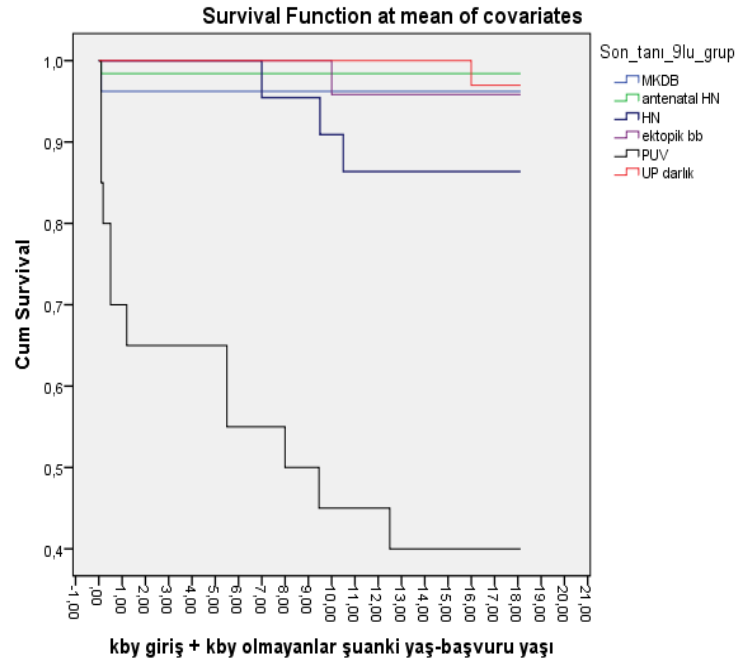
Antenatal HN	n	Ortalama boyut±SS (cm)	En az boyut	En çok boyut
Prenatal Tanı	48	1,45±0,89	0,35	4
Postnatal tanı	51	1,44±0,93	0,35	4

Prenatal ve postnatal dönemde MKDB tanısı alan hastaların kist boyutlarındaki değişime baktığımızda anlamlı bir değişim olmadığını gördük (Tablo 4.45). Ancak tüm hastaların prenatal ve postnatal ölçüm değerlerine ulaşamadı.

Tablo 4.45. Prenatal ve postnatal dönemde MKDB tanılı hastaların kist boyutlarının karşılaştırılması

MKDB	n	Ortalama boyut±SS (cm)	En az boyut	En çok boyut
Prenatal tanı	22	2,29±1,1	1	4,5
Postnatal tanı	22	2,25±1,06	1	4,5

KBY'ye giren ve girmeyen hastaları kıyasladığımızda en çok PUV hastalarının KBY'ye girdiği görülmekte (Tablo 4.46, Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Hastaların KBY'ye göre sağ kalım analizi

Tablo 4.46. Tanılara göre hastaların ortalama KBY'ye giriş zamanı (yaş)

Ortalama sağ kalım zamanı	
TANI	Ortalama zaman (yaş)
MKDB	15,2
antenatal HN	12
HN	14
ektopik bb	16,7
renal agenezi	19,9
at nalı bb	18
PUV	0,85
UP darlık	16,6

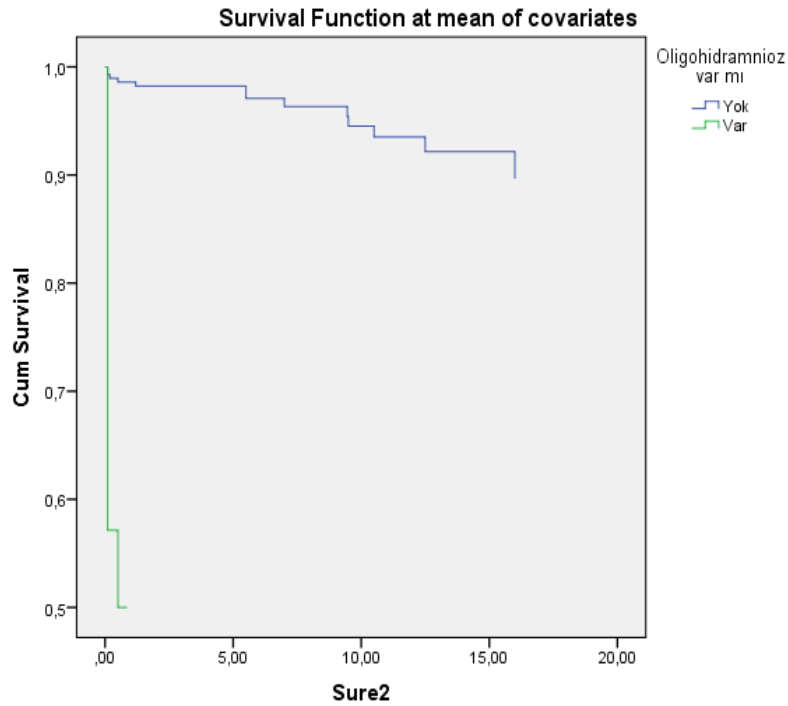
4.6. Sağ Kalım Analizi

Hastaların oligohidramniyoz, VUR, İYE hikayesi, ameliyat geçirip geçirmediikleri, başvurudaki tetkikinde proteinüri olup olmadığı, ailede USKA hikayesi varlığı ve bunların KBY'ye giriş üzerine olan etkileri araştırıldı.

KBY'deki hastaların (n=22) %31,8'inin oligohidramniyozu olduğu ve prenatal dönemde oligohidramniyozu tespit edilen hastaların (n=14) %50'sinin KBY'ye girdiği (Tablo 4.47); prenatal dönemde oligohidramniyoz varlığının sağ kalım üzerine olumsuz etkisi olduğu saptandı (Şekil. 4.2).

Tablo 4.47. Oligohidramniyoz ve KBY ilişkisi

Oligohidramniyoz	KBY var (n)	KBY yok (n)	%
YOK	13	271	95,4
VAR	7	7	50,0
Toplam	20	278	93,3

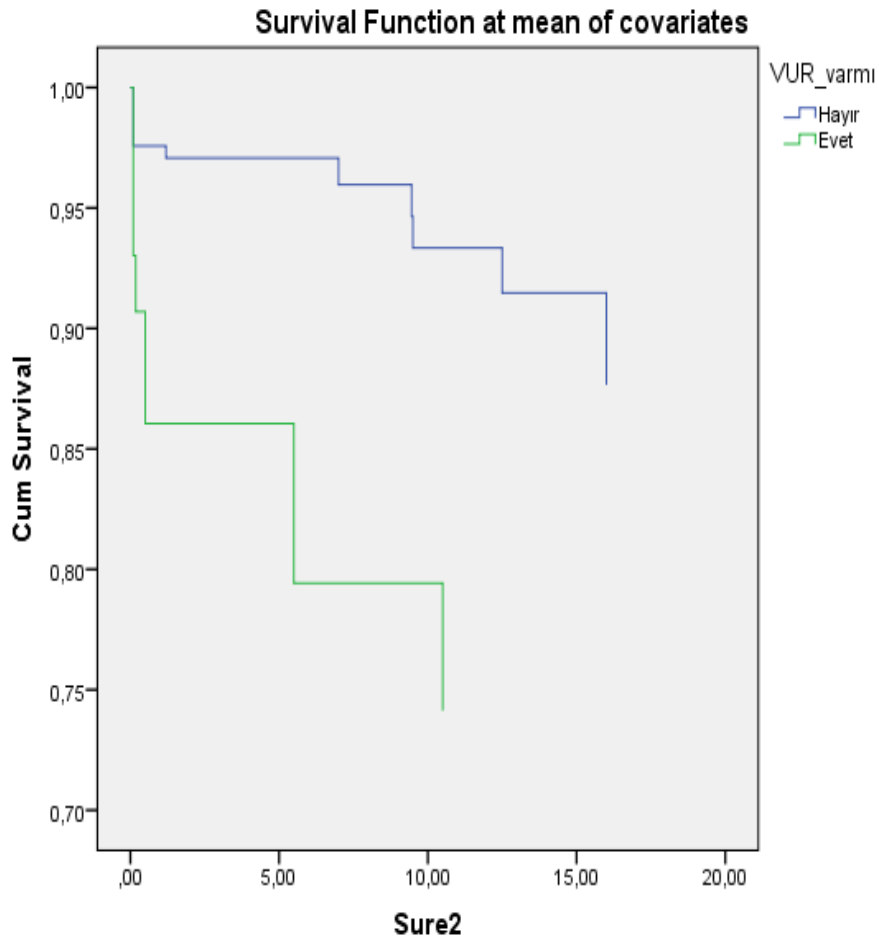


Şekil 4.2. Oligohidramniyozun sağ kalım üzerine etkisi

Hastalardan VUR'u olanlara baktığımızda KBY'deki hastaların 9'unun (%40,9) beraberinde VUR'u vardı, 2 hastanın VCU'su yoktu, 11 hastada VUR saptanmadı (Tablo 4.48). Çalışmada, eşlik eden VUR'un KBY'ye gidişte olumsuz etkisi olduğu tespit edildi (Şekil 4.3).

Tablo 4.48. VUR ve KBY arasındaki ilişki

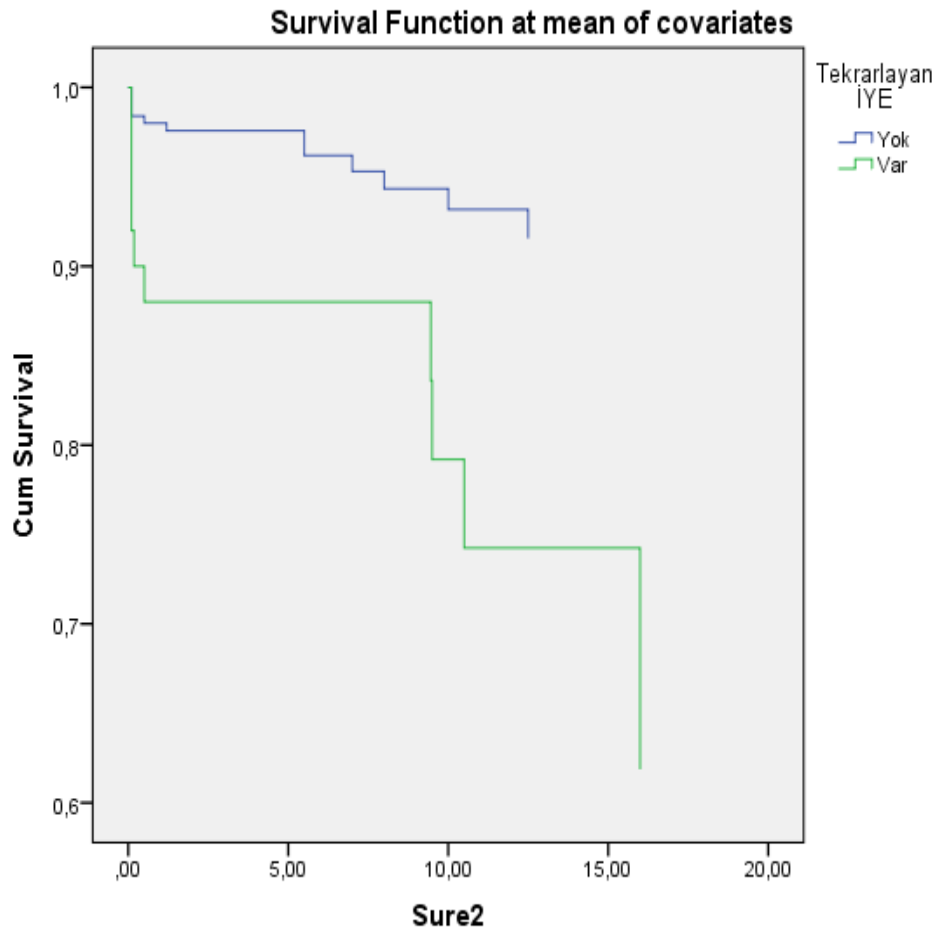
VUR	KBY var	KBY yok	%
YOK	11	195	95
VAR	9	34	79
Toplam	20	229	92

**Şekil 4.3.** Eşlik eden VUR'un sağ kalım üzerine etkisi

İYE geçirmiş olmanın sağ kalım üzerine etkisi incelendiğinde; KBY'deki hastaların %45,4'ünün (n=10) İYE geçirdiği, İYE geçirmiş olanların (n=50) geçirmeyenlere göre (n=249) daha kısa sürede KBY'ye girdiği saptandı (Tablo 4.49, Şekil 4.4).

Tablo 4.49. İYE'nin KBY ile olan ilişkisi

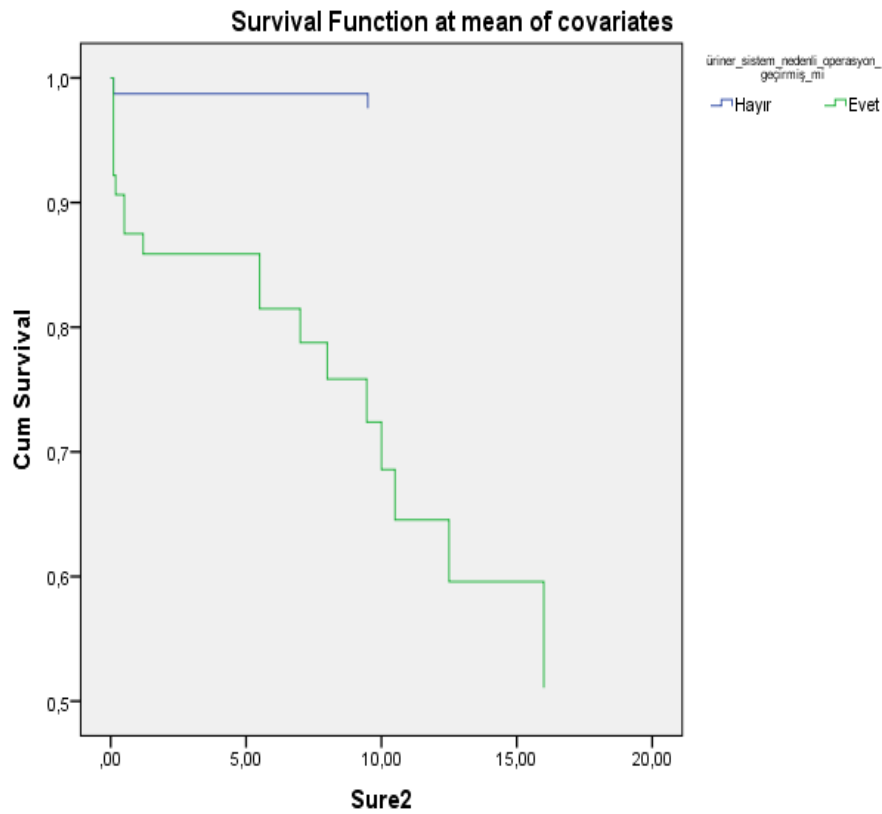
İYE	KBY var	KBY yok	%
YOK	12	237	95,2
VAR	10	40	80
Toplam	22	277	92,6

**Şekil 4.4.** İYE'nin sağ kalım üzerine etkisi

Ameliyat olan hastaların %28,1'i KBY'deydi. KBY'deki hastaların ise %81,81'i opere edilmişti; ameliyat ihtiyacı duyan hastaların muhtemelen daha ağır ürolojik anormallikleri olduğu için daha fazla KBY'ye gitmekte olduğu bulundu. (Tablo 4.50, Şekil 4.5).

Tablo 4.50. Ameliyat olma duDTYrumu ve KBY arasındaki ilişki

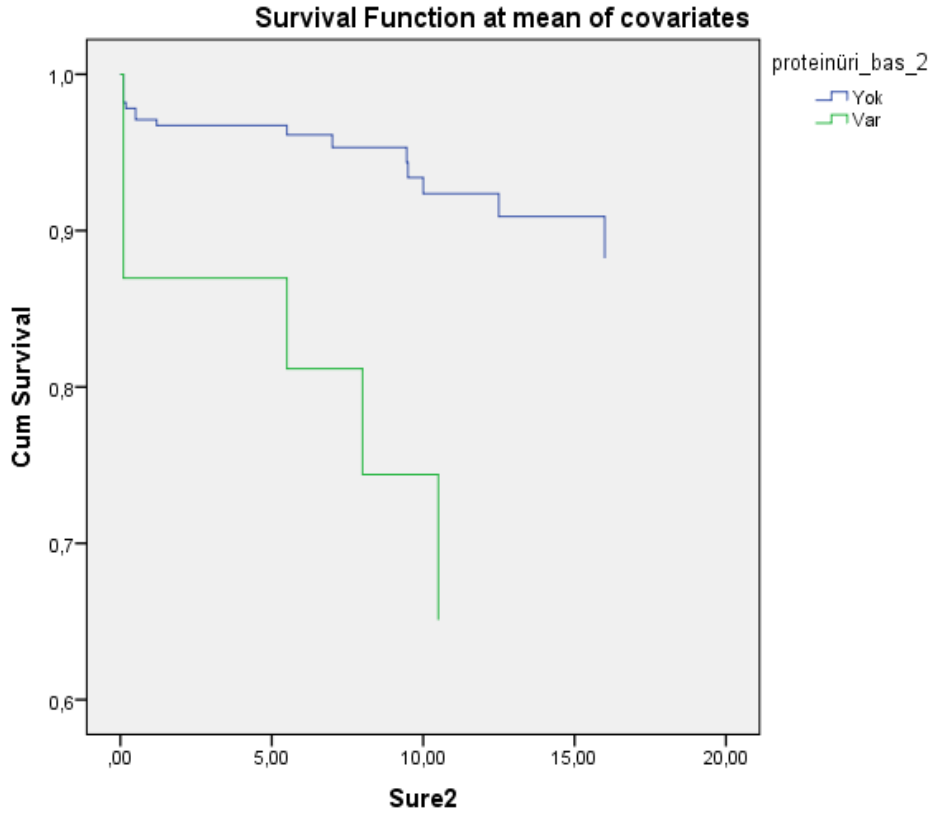
Ameliyat geçirmiş mi?	KBY var	KBY yok	%
YOK	4	232	98,3
VAR	18	46	71,9
Toplam	22	278	92,7

**Şekil 4.5.** Ameliyat olan ve olmayan hastalarda sağ kalım

Başvurudaki idrar tetkikinde proteinüri saptanan hastaların %26'sında KBY; KBY'de olan hastaların ise %27,2'sinin başvuru idrar tetkikinde proteinüri vardı. Çalışma sonucunda başvurdaki idrar tetkikinde proteinüri varlığının renal -sağ kalım- olumsuz etkisi olduğu belirlendi (Tablo 4.51, Şekil 4.6).

Tablo 4.51. Başvurudaki proteinüri ve KBY arasındaki ilişki

Başvuruda protienüri	KBY var	KBY yok	%
YOK	16	260	94,2
VAR	6	17	73,9
Toplam	22	277	92,6

**Şekil 4.6.** Başvuru idrarında proteinüri varlığının sağ kalım üzerine etkisi

Ailede USKA hikayesi varlığının sağ kalım üzerine etkisine baktığımızda 21 KBY hastasının ailesinde bilinen USKA hikayesi yoktu. KBY'deki 1 hastaninsa aile bilgisine ulaşamadı (Tablo 4.52). Ailede USKA hikayesi varlığının sağ kalım üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı görüldü.

Tablo 4.52. Ailede USKA hikayesi varlığının sağ kalım üzerine etkisi

Ailede USKA hikayesi	KBY var	KBY yok	%
YOK	21	256	92,4
VAR	-	20	-
Toplam	22	276	92,6

5. TARTIŞMA

USKA çocukluk çağı son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en önemli nedenlerinin başında gelmektedir. USKA tanılı hastalar genellikle diğer KBY nedenlerine kıyasla daha yavaş bir seyirle SDBY'ye ilerlese de bu her alt grup için geçerli olmamaktadır. USKA başlığı altında yer alan grupların KBY sürecine girip girmedikleri, KBY'ye ve SDBY'ye ilerleyiş hızları farklılık göstermektedir. Bu hastaların önemli bir kısmı erişkin dönemde SDBY'ye girmekte olup çocukluk çağındaki takipleri de önem taşımaktadır (220).

Son dönemde USKA ile ilgili olarak gerek klinik gerekse genetik birçok çalışma yapılmıştır. Türkiye'de USKA alt gruplarıyla ilgili yapılmış çalışmalar olmakla birlikte birçok alt grubu içeren, bunların klinik gidişlerini ve birbirleriyle olan klinik farklılıklarını inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Ancak USKA'yla ilgili literatürde dünyanın birçok yerinde yapılmış çalışmaya rastlanmaktadır. Quirino ve arkadaşlarının (221) 2012 yılında yaptıkları çalışmada prenatal dönemde böbrek patolojisi saptanan 882 çocuk retrospektif olarak incelenmiş, KBY'ye gidişleri, hipertansiyon gelişip gelişmediği, ölüm, tekrarlayan İYE ve ameliyat olup olmadıklarına bakılmıştır. Hastaların çoğu erkek (E/K=2/1) olup sıklıkla tek taraflı patoloji bildirilmiştir. Hastaların %28'i opere edilmiş olup bunlar en çok UP darlıklı hastalardır ve toplamda hasta sayısı 105'tir. PUV tanılı hastalarinsa %82'si opere edilmiştir. Tekrarlayan İYE geçiren hastalar; antenatal HN, PUV, prune belly, megaüreter ve primer VUR tanılı hastalardır. KBY'ye giren hastalarda cinsiyet açısından farklılık saptanmamıştır. Çin'de 320 USKA tanılı hastayla yapılan çalışmada hastaların çoğu erkek olup patoloji çoğu hastada tek taraflı ve soldadır. Vaka serisinde en sık HN, UV darlık, soliter böbrek, renal displazi bulunmaktadır. Hastaların %38,6'sı opere edilmiştir (222).

Bizim serimizde toplamda 300 hastanın 97'si (%32,3) kız, 203'ü (%67,7) erkek hastaydı (E/K:2,09), tek taraflı patoloji sık olup %44,3 oranında sol taraflıydı. Hastaların 64'ü (%21,3) üriner sistem nedeni en az bir operasyon geçirmişti ve oranlar literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermekteydi. Hastalardan en sık ameliyat olanlar PUV ve UP darlıklı gruptandı (sırasıyla %31,3 ve % 23,4) ve literatür verileriyle uyuşmaktaydı. Hastaların 50'si (% 16,7) idrar yolu enfeksiyonu geçirmişti. İYE geçirenler sırasıyla en sık antenatal HN, PUV ve UP darlık

şeklindeydi. Literatürden farklı olarak bizim çalışmamızda erkek cinsiyette anlamlı şekilde KBY daha sık görülmekteydi. Bunun nedeni sadece erkeklerde görülen ve KBY açısından önemli bir risk oluşturan PUV olabilir.

Sarhan ve arkadaşlarının (223) 2011’de yaptığı çalışmada ortalama 2 yaşında olan 120 PUV hastasında prognostik faktörler araştırılmıştır. Çalışmada KBY’ye gidişin en önemli göstergelerinin başlangıç kreatinin ve GFH değerleri, renal USG bulguları (ekojenitede artış), işlem sonrası kreatinin değerleri, bulguların ortaya çıkış yaşı, mesane disfonksiyonu olduğu tespit edilmiştir. Primer valf ablasyon işleminden sonra bakılan serum kreatinin değerinin tek başına KBY için prognostik bir gösterge olduğu saptanmıştır. Hindistan’da Uthup ve arkadaşlarının (224) 2011’de yaptıkları bir çalışmaya PUV tanılı 30 hasta dahil edilmiştir. Hastaların tanı yaşları 0-6 yaş arası değişmekte olup %33’üne ilk 1 ayda ameliyat yapılmıştır. PUV tanılı hastaların 28’ine antenatal USG yapılmış ve bunların 20’sinin USG’si normalken 8’inde HN saptanmıştır. Bu 8 hastanın 5’inde oligohidramniyoz saptanmış ve oligohidramniyozu olan tüm hastalar KBY’de olup PUV tanılı hastaların %33’ünün evre 3 KBY’de olduğu belirtilmiştir. Tunus’ta Gargah ve arkadaşlarının (225) 44 PUV tanılı hastayla yaptıkları çalışmada hastaların ortalama yaşının 2 olduğu, bu hastaların 36’sının (%81,8) KBY’de olduğu belirtilmiştir. Hastaların 3’ü kaybedilmiş, 8 hastaninsa (% 18,18) tanısı prenatal dönemde konulmuştur. Shittu ve arkadaşlarının (226) çalışmasında 26 PUV hastası ablasyon sonrasında takip edilmiş ve %15’i KBY’ye grimiştir.

Bizim serimizde 20 PUV tanılı hastanın hepsi opere olmuştu ve hastaların % 60’ı KBY’ye girmişti. Hastalarımızın KBY’de olma oranı literatürle paralellik göstermekteydi. Hastalarımız en erken ilk 1 ay, en geç 12,5 yaş, ortalama 1,49 yaşta opere olmuşlardı. Bir aylıkken PUV hastalarının %35’i (n=7) opere edilmişti ve literatür verileriyle uyumluydu. Bu hastaların %71,4’ü (n=5) KBY’ye girmişti. 1 aylıktan sonra ameliyat olan hasta sayısı 13’tü ve hastaların %53,8’i (n=7) KBY’ye girmişti. Türkiye’den Kibar ve arkadaşlarının (227) yaptıkları çalışmada erken tanı alıp opere olanlarla geç tanı alıp opere edilen PUV hastalarının KBY’ye giriş oranı sırasıyla %48 ve %25 olarak verilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ilk 1 ayda opere olanlar, 1 aydan daha sonra opere olanlara göre daha yüksek oranda KBY’ye girmişlerdi. İlk 1 ayda opere olanların KBY’ye giriş yaşı ortanca 1,2 IQR

4,6 iken; 1 aylıktan sonra opere olan PUV hastalarının KBY'ye giriş yaşı ortanca 0,5 IQR 3,5 yaştı. Çalışma doğrultusunda erken opere edilen hastalar daha ağır vakalar olduğundan daha çok KBY'ye girmekte olduğu ancak ameliyatın bu süreci yavaşlattığı sonucu çıkabilir. Yine çalışmamızda geç opere edilip KBY'ye girmeyen veya geç giren vakalar da bulunmaktadır. Bu valfin neden olduğu obstrüksiyonun derecesiyle ilgili olabilir. Çalışmadaki 20 PUV tanılı hastanın %30'unda (n=6) prenatal patoloji saptanmıştı. Bunların 4'ünde PUV, 2'sinde antenatal HN vardı. PUV hastalarının %20'sinde (n=4) prenatalde oligohidramniyoz mevcuttu. Oligohidramniyozu olan 4 hastanın 3'ü KBY'ye girmişti. Prenatalde PUV saptanan hasta oranı % 20'ydı. Çalışmamızdaki veriler literatürdeki verilerle benzerlik göstermekteydi. Oligohidramniyozu olan PUV vakası 4 olup bunların 3'ü KBY'ye girmişti. 2'si ilk 1 aylıkken, birisi 6 aylıkken KBY'ye girmişti. Oligohidramniyozu olan PUV hastalarının KBY'ye girdiği yaş ortancası (0,1 IQR 0,2) oligohidramniyozu olmayıp KBY'ye giren PUV hastalarının yaş ortancaından (1,2 IQR 4,6) belirgin düşüktü. Oligohidramniyoz ağır bir USKA tablosu olan PUV hastalarında KBY'ye gidiş açısından kötü bir prognostik olarak saptandı.

Hutton ve arkadaşları (228) prenatal 24. haftadan önce tanı alan PUV vakalarının prognozlarının çok daha kötü seyrettiğini göstermişlerdir. Literatürde PUV için kötü prognostik faktörler; antenatal 24 haftadan önce tanı almak, ameliyattan sonra serum kreatinin değerinin yüksek devam etmesi, renal USG'de kortikomedüller ayrımın kaybolması, beraberinde VUR olması şeklindedir (223, 224). Çalışmamızda prenatal tanı haftalarına baktığımızda 14, 16, 20, 28, 32 haftalar şeklindeydi. 14, 20,28 haftada olanlar KBY'ye girmişti. Ancak hasta sayısının azlığı nedeniyle prenatal tanı haftası ve KBY ilişkisi açısından yeterli bilgi elde edemedik. 12 PUV hastası KBY'ye girmişti ve bunların da %58,3'ünde (n=7) VUR vardı. Değişik çalışmalarda PUV tanılı hastaların yaklaşık %70'inin KBY sürecine ve SDBY'ye girdiği gösterilmiştir (217, 229, 230). Literatürde PUV nedeniyle ablasyon yapılan hastaların %22 oranında KBY, %11 oranında SDBY'ye gittiği görülmüştür (231). Bu araştırmalardaki hastaların ameliyat yaşları 0-6 ay arasında değişmektedir. Literatürde PUV hastaları ve KBY'ye gidişleri hakkında farklı rakamlar verilse de bilinen şu ki PUV hastalarında genel olarak KBY'ye gidiş diğer USKA tiplerinden daha fazla ve daha erken yaştaadır. Yine literatürde (232) 58 PUV hastasıyla yapılan

çalışmada vakaların %66,8'inin KBY'de olduğu ve ablasyon işlemi sonrasında yarısının böbrek fonksiyon testlerinin düzeldiği gösterilmiştir. Çalışmamızdaki PUV hastalarının 2'sine böbrek nakli yapılmıştı. PUV ablasyonu sonrasında bir hastanın böbrek fonksiyon testleri tamamen normale dönmüştü. Geriye kalan 11 hasta KBY'de izlenmeye devam etmektedir. Çalışmamızda PUV hastalarında KBY giriş yaşının ortalama 2,97 (0,1-12,5 yaş) olduğunu, yaklaşık %60'ının KBY, %41,6'sının SDBY'ye gittiğini, hepsine ablasyon yapıldığını, ilk bir ayda opere olanlarda KBY'ye giriş yaşının daha sonra opere olanlara göre daha geç olduğunu, beraberinde VUR eşlik edenlerde KBY birlikteliğinin daha fazla olduğunu gösterdik. Çalışma doğrultusunda PUV hastalarında prenatalde oligohidramniyoz olması, 1 aylıktan sonra opere olmak, beraberinde VUR eşlik ediyor olması KBY'ye gidiş açısından kötü prognostik faktörler olduğu söylenebilir. Ayrıca KBY, PUV hastalarında diğer USKA alt türlerine göre anlamlı olarak fazla görülmektedir. USKA alt tiplerinden olan PUV'un kendisi başlı başına KBY açısından büyük risk taşımaktadır.

Amerika'da Sanna-Cherchi ve arkadaşlarının (230) yaptığı bir araştırmada 312 USKA tanılı (tek böbrek, MKDB, at nalı böbrek, renal hipo/displazi, PUV) hastanın KBY'ye gidiş süresi, hangi alt grubun daha fazla risk altında olduğu araştırılmıştır. Bununla ilgili olarak hastaların proteinürileri, serum kreatinin değerleri, eşlik eden VUR varlığına bakılmıştır. Sonuç olarak SDBY tek böbrek olan ve renal hipodisplazi olup beraberinde PUV olan hastalarda diğer prognostik parametrelerden bağımsız şekilde fazla bulunmuştur. Ebel'in 1998'de yaptığı araştırmada (233) prenatal dönemde HN'si olan hastaların %20'sinde postnatal dönemde HN saptanmadığı; postnatal dönemde HN tespit edilen hastalarinsa prenatal dönemde %10-20'sinde HN olmadığı gösterilmiştir. Yine literatürde (234) % 4-15.5'inde ameliyat gerektirecek bir patoloji bulunduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da prenatal dönemde HN'si olan hastaların % 18,1'inin postnatal dönemde HN'si yoktu, bu anlamlı şekilde fazlaydı. Yine postnatal dönemde HN saptanan hastaların % 10,1'inde prenatal dönemde HN yoktu. Bu rakamlar literatürdekine benzer düzeydeydi. Postnatal dönemde HN'nin saptanamaması ölçüm hatası olabileceği gibi, olayın düzelmesiyle ilgili de olabilir. Ayrıca ölçümler doğumdan hemen sonraki ilk 3 günde yapılırsa fizyolojik oligüri ve rölatif dehidratasyondan dolayı yanlış negatif çıkabilir. Literatürde prenatal dönemde HN'si

saptanan hastaların opere olma yüzdesi % 4-15.5 olarak verilmiştir ancak bizim çalışmamızda bu oran % 24'tü ve literatürdeki rakamların üzerindeydi. Inchingolo ve arkadaşlarının (235) yaptığı çalışmada antenatal HN erkek hastalarda kızlardan iki kat daha fazla görülmektedir. Yine aynı çalışmada postnatalde yapılan renal USG görüntülemesinde renal pelvis anteriyor posteriyor (AP) çap 7 mm altında olan vakaların kendiliğinden düzeldiği gösterilmiştir. Richard ve arkadaşlarının (236) yaptığı çalışmada antenatal HN'si olan hastaların derecesi ve postnataldeki tanılarıyla olan ilişkisi incelenmiştir. PUV ve UP darlığı olan hastaların antenatalde ciddi HN'sinin olduğu tespit edilmiştir. Karakurt ve arkadaşlarının (237) çalışmasında antenatal HN tanısı almış olan 25'i kız, 51'i erkek 76 hasta incelenmiştir. Hastaların yaş ortalaması 2,5 (0-19 ay) aydır. Tüm hastalara prenatal USG yapılmış olup sadece 36'sının renal AP çap bilgilerine ulaşılabilmektedir. Bunların %55,6'sı hafif HN, %25,9'u orta, %19,4'ü ağır HN şeklindedir. Lee ve arkadaşlarının (236) çalışmasının aksine prenatal HN ölçüm derecesiyle VUR ve obstrüktif üropati arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Hastalara ilk 1 haftanın sonunda ve 4. haftada renal USG yapılmış, HN'si artan, bilateral HN'si olan, İYE geçiren hastalaraysa 1 aylık olduklarında MAG3 yapılmıştır. Postnatal USG'de hastaların önemli bir kısmı hafif HN olarak saptanmış olup çok az bir kısmında ağır HN tespit edilmiştir. İlk renal USG'si normal olan 35 hastanın 4'üne sonradan cerrahi işlem gerekmiştir. Takipte VCU 55 hastaya uygulanmış, bunların 13'ünde VUR saptanmıştır. Postnatal ilk USG'ye göre belirlenen HN'nin ve VUR'un dereceleri arasında bir ilişki saptanmamış olup HN'nin derecesi ile obstrüktif üropati ve renal anomaliler arasında doğru orantılı bir ilişki belirlenmiştir. Çalışmamızda böyle bir tespit yapamadık, bunun için yeterli prenatal ölçüm verilerine sahip değildik. Ancak toplamda prenatal ölçümü yapılan 16 vakanın (%19,2) 6'sının (%37,5) hafif dercede (5-8 mm), 3'ünün (% 18,7) orta dercede (9-12 mm), 7'sinin (%43,75) ağır dercede (>12) HN'si vardı. Ayrıca antenatal HN tanılı 83 hastanın %66,3'ünde HN, %19,3'ünde UP darlık, %2,4'ünde PUV, %4,8'inde MKDB vardı. Alconlar ve arkadaşlarının (172) yaptıkları çalışmada HN hikayesi olan tüm çocuklarda artmış İYE riski saptanmıştır. Bu risk, koruyucu antibiyotik alan hastalarda %1.5-7 arasındayken; antibiyotik almayanlarda % 4-10 arasında olarak tespit edilmiştir ve HN'nin tek ya da iki taraflı olmasına göre değişmemektedir.

Ancak HN'nin derecesine göre artmaktadır. Karakurt ve arkadaşlarının (237) çalışmasında orta ve ağır derecede HN'si olan hastalara antibiyotik proflaksisi önerilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatürdeki verilere benzer şekilde antenatal HN'si olan hastaların (n=83) %21,5'inde (n=14) İYE hikayesi vardı ve anlamlı olarak diğer tanı gruplarına göre fazlaydı. Antenatal HN'nin derecesiyle İYE'nin ilişkisi bulunamadı. Ancak bunun nedeni hastalarımızın prenatal ölçüm bilgilerine tam ulaşamamış olması olabilir. İYE geçiren hastalar genel olarak geçirmeyen hastalara göre anlamlı olarak daha fazla antibiyotik proflaksisi almıştı. Bunun muhtemel nedeni hastalara proflaksinin sıklıkla tanı konulduktan sonra değil, geçirilen ilk İYE'den sonra başlanıyor olması olabilir.

Antibiyotik proflaksisi verilen ve verilmeyen hastaların KBY'ye gidiş durumlarına baktığımızdaysa proflaksi alan 88 hastanın 10'unun (%11,3) KBY'de olduğu, KBY'deki hastaların % 45,5'ininse antibiyotik proflaksi aldığı belirlendi. Antibiyotik proflaksisi almanın KBY'ye gidiş açısından hastaları korumadığı saptandı.

Broadley ve arkadaşlarının (238) yaptığı bir çalışmada bilateral piyelektazisi olan bebekler postnatalde de 3 yıl boyunca takip edilmiş; bu bebeklerin 5'i intrauterin ölmüş, geri kalan 70 bebeğin %27'sinde renal anomali saptanmış; bebeklerin çoğunda ağır ve orta dereceli HN olup önemli bir kısmı opere edilmiştir. Geri kalan bebekler konservatif olarak takip edilmiştir. Bizim serimizde de antenatal HN'si olan hastaların %23,9'u opere edilmişti ve bunların %62,5'i prenatalde HN, %12,5'i PUV, %6,25'i UP darlık tanıları almışlardı. PUV tanısı alan hastaların tamamı opere edilmişti. Yine literatürde son trimesterde AP çap arttıkça altından ürogenital anomali çıkma ihtimali de doğru orantılı olarak arttığı belirtilmiştir (236) AP çap ile UP darlık olma ihtimalinin de benzer şekilde arttığı gösterilmiş ancak VUR ile böyle bir ilişki saptanmamıştır (236).

Literatürde antenatalde AP çap ölçümü ≥ 5 mm olan hastalara profilaktik antibiyotik tedavisi verildiğinden bahsedilmekte ve ağır darlığı olan hastalara profilaktik antibiyotik önerilmektedir (239, 240). Braga ve arkadaşlarının (241) antenatal HN'si olan vakalarla yaptığı araştırmada antibiyotik proflaksisi verilmesinin sadece ileri düzeydeki HN hastalarında gerekli olduğu gösterilmiştir.

Alconcher hafif ve orta dereceli antenatal HN'si olanlarda antibiyotik verilmesinin gerekli olmadığını vurgulamıştır (172).

Banerji ve arkadaşlarının (242) VUR'u olan 100 çocuk hastayla yaptığı çalışmada hastaların bir kısmı antibiyotik profilaksisi almıştır. Antibiyotik kullananların %36'sı, almayanlarınsa %30'u ilk yıl İYE geçirmiştir. İkinci yıl hastaların profilaksisi kesilmiş ve eskiden profilaksi alan grupta 1, almayan gruptaysa sadece 2 hasta İYE geçirmiştir. Hudson'ın teorisine göre renal skar steril idrarla da oluşabilmektedir (243) Garin ve arkadaşlarının (244) VUR'u olan 218 hastayla yaptığı çalışmada hastalar rastgele iki gruba ayrılmış, bir gruba antibiyotik verilir diğer grup sadece takip edilmiştir. Birinci yılın sonunda her iki grupta geçirilen İYE sıklığı, üreyen mikroorganizmanın tipi ve oluşan renal skar açısından iki grup açısından fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda VUR'u olan hastaların %55,8'ine (n=24) antibiyotik profilaksisi verilmişti ve bunların 12'si hiç İYE geçirmemişti. Profilaksi alan ve almayan VUR hastalarında İYE geçirme yönünden anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Ciddi VUR'u olan 13 hastanın 2'si antibiyotik profilaksisi almamış ve hiç İYE geçirmemişti. Profilaksi alıp İYE geçiren 5 hasta, profilaksi alıp geçirmeyen 6 hasta vardı. Ciddi VUR'da da antibiyotik profilaksisinin İYE üzerinde etkisinin olmadığını saptadık. Literatürdeki bilgiler ve çalışmamızın verileri doğrultusunda HN'si veya VUR'u olan hastalara antibiyotik profilaksisi verilmesinin hastaların kliniği, KBY'ye gidiş açısından herhangi bir olumlu etkisi bulunmamaktadır.

Çalışmamızda prenatal dönemde antenatal HN'si olan 83 hastanın 12'si (%14,5) İYE geçirmiş olup antenatal HN tanılı hastaların %42,2'si antibiyotik profilaksisi almışlardı ve bu anlamlı oranda fazlaydı. Antenatal HN tanısı alan hastaların önemli bir kısmına profilaktik antibiyotik tedavisi verilmiştir. Antibiyotik profilaksisi verilmeyen antenatal HN'li hastalarda İYE riski artmamıştır. Çalışmamızda antenatal HN'si olan 83 hastanın 27'sinde (%32,5) tamamen düzelme olduğu bulunmuştur. Tamamen düzelme olanların 6'sı (%22,2) antibiyotik profilaksisi almıştı. Lidfelt ve arkadaşlarının (245) yaptıkları bir çalışmada prenatal dönemde HN saptanan 103 bebeğin 53'ünün postnatal USG'si tamamen normal olarak gelmiştir. Bizim serimizdeyse 83 bebeğin 7'sinin (%8,4) postnatal USG'si normaldi. Ancak takiplerde 20 bebeğin daha USG'si tamamen düzelme göstermişti.

Serimizde antenatal HN'nin literatüre göre daha az oranda düzeldiğini gösterdik. Çalışmamızda prenatalde HN tanısı alan hastalardan 12'si İYE geçirmişti. Bunlardan 10'u profilaksi alıyordu. Antibiyotik profilaksisi alan 35 hastanın 10'u İYE geçirmişti (%28,5). Profilaksi almayan 50 hastanın sadece 2'si (% 4) İYE geçirmişti. Bu sonuçlarla antenatal HN'de rutin antibiyotik profilaksisinin gereksiz olduğu sonucuna ulaşıldı. Ancak HN'nin dercesi de burada önem taşımaktadır. Ouzounian ve arkadaşlarının (246) 1996'da 84 fetüsle yaptıkları çalışmada patolojinin çoğunun sol taraflı ve erkek hastalarda görüldüğü tespit edilmiştir. Hastaların %52,8'inin postnatal USG'si normal olarak gelmiştir. Bu hastaların %15,4'ü opere edilmiş ve en sık neden UP darlığına yönelik operasyon olmuştur. Çalışmamızda postnatal USG'si yapılan antenatal HN tanılı hastaların böbrek patolojileri %40 oranında sağ taraflı, %45,6 her iki taraflı tespit edildi ve literatüre benzer şekilde %72,2'si erkek hastaydı. Antenatal USG'si olan 83 hastanın %8,4'ünün postnatal USG'si, % 32,5'inin takip USG'si tamamen normal olarak geldi. Serimizde düzelme oranlarının biraz daha düşük olmasının nedeni daha ağır renal patolojileri olanların çoğunlukta olması olabilir. Hastaların %23,9'u (n=8) en çok UP darlığına yönelik olarak piyeloplasti ameliyatı geçirmişlerdi ve oran literatüre benzer şekildeydi. Diğer hastalara ise PUV ablasyonu ve nefrektomi yapılmıştı. Deborah ve arkadaşlarının (247) retrospektif çalışmasında antenatal HN'si olan 393 fetüsün klinik seyrine bakılmıştır. Bunların 40'ında orta derecede, 6'sında da ileri derecede HN tespit edilmiştir. 6 hastada UP darlık, 2'sinde megüreter, 2'sinde üreteral duplikasyon mevcut olup UP darlığı olan hastaların 5'i opere edilmiştir. Hastaların %51'i kendiliğinden düzelme göstermiştir. Livera ve arkadaşlarının (248) yaptıkları çalışmada serilerindeki hastaların %17'si opere edilmiştir. Literatürdeki diğer serilerde de (187, 249) bizim serimize benzer şekilde antenatal HN'si olan hastaların %25'i ameliyat edilmiştir. Çalışmamızda 16'sı UP darlık (%19,2), 2'si (%2,4) PUV, 4'ü (%4,8) MKDB, 1'i renal agenezi, 1'i at nalı böbrek, 1'i renomegali olmak üzere postnatalde tanısı değişen 25 hasta vardı. UP darlıklı hastaların 8'i (%50'si), PUV tanılı hastaların tamamı (%100) ve toplamda hastaların %23,9'u opere edildi. Sairam ve arkadaşlarının (234) çalışmasında 268 vakanın 193'ü kendiliğinden (%72) düzelme göstermiştir. Geri kalan hastaların 10'una (%13,3) profilaktik antibiyotik verilmiş, %30,5'i opere olup bunların tamamı antenatal dönemde ciddi HN'si olan vakalar olarak bildirilmiştir.

Opere olanların çoğu bizim çalışmamızda da olduğu gibi UP darlık nedeniyle piyeloplasti, fonksiyon göstermeyen böbrek nedeniyle nefrektomi yapılan hastalardır.

Prospektif bir çalışmada (250) 116 antenatal HN vakasının doğumdan sonra takipleri yapılmış ve hastaların 45'inde (%38,8) UP darlık olduğunu saptanmıştır. Bunların %73'ünü erkek, %27'si kız hastalar oluşturmaktadır. Hastaların %73,3'ünde patoloji tek taraflı olarak saptanmış; %51,1'inde oligohidramniyoz not edilmiştir. Hastaların %22'sine piyeloplasti yapıp diğerleri konservatif olarak takip edilmiştir. Geri kalan 71 hastada antenatal HN nedenleri VUR, MKDB, üreterosele, PUV şeklindedir (250). Tabel ve arkadaşlarının (251) Türkiye'den yaptıkları çalışmada 76 USKA hastasının 32'sinde renal patoloji antenatal, 44'ünde postnatal tespit edilmiş olup en sık neden HN olarak rapor edilmiş ve bunların %35,8'i düzelmiştir. Geri kalan hastalar arasında en sık olarak UP darlıklı hastalar bulunmaktadır. Çalışmamızdaki veriler literatürdeki verilerle benzerlik göstermektedir. Serimizdeki 83 antenatal HN vakasının 16'sı (%19,2) UP darlık tanısı almıştı. Bunların %56,2'sine piyeloplasti uygulanmıştı ve bunların 10'u (%62,5) erkek, %43,75'i her iki taraflı, %43,75'i sol taraflıydı. Oligohidramniyozu olan sadece 1 (%6,25) hasta vardı. Antenatal HN vakalarının önemli bir kısmını UP darlıklı hastalar oluşturmaktadır. Bizim de çalışmamızda 35 UP darlık tanısıyla izlenen hasta vardı. Bunların %73,4'ü (n=26) erkek, geri kalan 9'u (%25,7) kız olup olguların %57,1'inde (n=20) patoloji sol taraflıydı. Hastaların 1'i KBY' sürecindeydi (evre 4), 15 hasta opere edilmişti. Bunlardan 2'sine nefrektomi, 1'ine nefrostomi ve piyeloplasti, 12'sine piyeloplasti yapılmıştı. Operasyon, hastalara en erken 2 aylıkken, en geç 3 yaşında yapılmıştı. UP darlığı olan hastaların renal fonksiyonları 1 hastada (%1,5) bozulmuştu, bu hasta opere olmasına rağmen renal fonksiyonları düzelmemişti. Hastanın patolojisi sol taraflıydı. Hasta 1,5 yaşında opere edilmişti. Ancak izlemde GFH'si düzelmeyen hasta halen evre 4 KBY sürecinde takip edilmektedir. Geri kalan hastaların 15'i (%42,9) opere olmuştu. Hastaların %97,1'inin renal fonksiyonları iyiydi.

Literatürde UP darlıklı hastaların ameliyat zamanı için kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır. Operasyon zamanı genel olarak hastaların böbrek fonksiyon testlerinin durumu, darlık derecesi, tek veya iki taraflı olmasıyla ilişkili görünmektedir. Tapia ve Gonzalez (252) 3. veya 4.derece HN'si olan 1 yaş altı UP

darlık hastaların erken opere edilmesinin renal fonksiyonun iyileştirilmesi üzerine katkısı olduğunu göstermişlerdir. Ransley ve arkadaşlarıysa (253) renografi ile renal fonksiyonlarının iyi olduğu postnatal olarak gösterilen UP darlık hastalarının konservatif olarak bir süre izlenebileceğini, bunların sadece %23'ünün renal fonksiyonunun kötüleştiğini belirtmişlerdir. Benzer bir görüşü Cartwright ve arkadaşları (254) da belirtmiştir. Eğer UP darlıklı bir çocuğun renal fonksiyonları yapılan renografilerde iyi olarak görülüyorsa hastanın konservatif olarak izlenebileceğini ve piyeloplastinin geciktirilebileceğini belirtilmiştir. Aynı şekilde Chertin ve arkadaşlarının (255) 2006'da yaptıkları çalışmada UP darlığı olan hastaların konservatif olarak izlenebileceği, böbrek fonksiyon testlerinde bozulma veya hastanın yakınması ya da bir muayene bulgusu varlığı durumunda opere edilmesi gerekliliği vurgulanmıştır. Zaten tek taraflı UP darlıklı hastaların %50'sinin erişkin dönemde semptomatik hale geldiği veya böbrek testlerinin bozulduğu görülüp ameliyat olması gerektiği görülmüştür. Hastaların klinik takibinde ilerleyen dönemde artmış hipertansiyon riski olduğundan bazı otörler konservatif izlem yönteminin tekrar gözden geçirilmesi gerekliliğini vurgulamaktadır (256). Bizim çalışmamızda çift taraflı UP darlığı olanlar en geç 2 yaşında opere edilmiştir. Hastalar taraf farkı gözetilmeksizin genel olarak erken yaşlarda opere edilmişlerdir. Ameliyat zamanı için iki taraflı olmasından ziyade böbreğin fonksiyonu daha büyük önem taşıyor gibi durmaktadır. Hastanın böbrek fonksiyonu iyiye operasyon için beklenebileceği snucuna ulaşılmıştır. Chertin ve arkadaşlarının (255) İsrail'den yayınladıkları çalışmalarında UP darlıklı hastaların piyeloplasti öncesi ve sonrası GFH'lerini karşılaştırılmıştır. Hastaların işlem sonrasında GFH'lerinin işlem öncesine göre belirgin arttığı ve GFH'lerin puberte boyunca stabil kaldığı gösterilmiştir. Çalışmamızda opere olan ve olmayan UP darlıklı hastaların GFH'leri birbiriyle kıyaslandığında (opere olan grupta ortalama GFH=168,9ml/dk, opere olmayan grupta ortalama GFH=165,2ml/dk) anlamlı olarak fark tespit edilmedi. Ancak opere olan ve olmayan hastaların GFH'lerindeki farklılık için daha uzun süre takip gerekmektedir. Hastalarımızın 20'si (% 57,14) opere edilmemişti ve hepsinin böbrek fonksiyonları iyiydi. Opere edilen 15 (% 43) UP darlık vakasının 1'i KBY'ye ilerlemişti. Hastaların erken opere edilmesi (ilk 1 ay) veya geç opere edilmesi arasında KBY'ye gidiş açısından bir fark bulunmadı. UP darlıklı hastaların erken

yaşta ameliyat edilmesinin KBY'ye gidiş açısından öneminin olmayabileceği düşünüldü. Literatürde KBY nedenlerine baktığımızda, Bassam ve arkadaşlarının (257) 55 KBY tanılı hastada yaptığı prospektif çalışmada UP darlığın Chertin ve arkadaşlarının (255) çalışmasındaki gibi KBY'nin %3,6'sının nedenini oluşturduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda KBY'ye giren USKA hastalarının %2,9'unun nedeninin UP darlık olduğu saptanmıştır. Neild ve arkadaşlarının (258) 2007'de yaptığı çalışmada reflü nefropatisi, obstrüktif üropati ve renal displaziye ikincil KBY gelişen ve en az 5 yıl izlenmiş 176 çocuk retrospektif olarak incelenmiş ve hastalar KBY sürecine gidişte 3 gruba ayrılmıştır. Birinci grupta hastaların %82'sinin ilk yıl ortalama 6ml/dk/1.73 m² olacak şekilde böbrek fonksiyonları düzelmiş ve bu durum ortalama 3,2 yaşa kadar devam etmiştir. İkinci grupta hastaların 11,4 yıla kadar böbrek fonksiyonları stabil seyretmiş, ancak bunun da %48 kadarında hızla kötüleşmeye başlamıştır. Üçüncü gruptaysa puberte döneminde hastaların %43'ünün böbrek fonksiyonlarının bozulmaya başladığı ve bunların da %57'sinin puberte sonrasında stabilleştiği gözlemlenmiştir. Bu hastaların yetişkin dönemde %10-20 kadarı böbrek yetmezliğine girmiştir. Bunların önemli bir kısmının böbrek fonksiyonlarının çocukluk çağında bozulmaya başladığı tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada KBY'ye gidiş proteinüriyle güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Proteinürisi olan hastaların çok daha hızlı bir şekilde böbrek fonksiyonlarının bozulduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ateşli İYE geçiren hastaların da daha hızlı KBY'ye gittikleri belirtilmiştir.

Wasiu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (259) 154 pediatrik KBY hastanın 11'inin USKA tanısıyla izlendiği, bunların 4'ünün PUV, 1'inin PUV+tek taraflı MKDB, 1'inin tek böbrek+MKDB, 1'inin at nalı+ektopik böbrek olduğu bildirilmiştir. Hastalar 5-9 yaş arasında KBY'ye girmişlerdir. Çalışmamızda KBY'de olan 22 hasta vardı. Bunların 12'si (%54,5) PUV tanılı hastalar, diğerleri hidronefroz, antenatal HN, MKDB, ektopik böbrek ve UP darlık tanılı hastalardı. KBY'de olan hastaların KBY'de olmayanlara göre istatistiksel olarak farklı olacak şekilde proteinürileri vardı. Hiçbir hastanın nefrotik düzeyde proteinürisi yoktu. Her iki grupta da (KBY olan ve olmayan 2 grup arasında) kendi içlerinde başlangıç ve takip proteinürilerinde fark saptamadık. Proteinüri KBY sürecini hızlandıran ve KBY'ye erken gidiş hakkında fikir veren önemli bir prognostik belirteç olabilir.

Ayrıca yine genel olarak KBY nedeni olan USKA alt tiplerine baktığımızda en sık nedenin PUV olduğunu gördük. PUV tanılı hastaların önemli bir kısmı KBY'ye girmişti. KBY'ye gidişte hastanın hangi USKA alt tipinde olduğu da önem taşımaktadır. Çalışmamıza göre bunların içerisinde kötü prognoza sahip gruplardan birisi de hem tek böbrek olup hem de hipodisplastik böbreği olan hastalardı. Bizim tek böbreği olan 2 hastamızın beraberinde displastik böbreği vardı ve her ikisi de KBY sürecindeydi. Megasistis olan tek hastamız vardı, erkek hastaydı, prenatal 17. haftada tanı almıştı ve bu hasta doğduğunda KBY sürecindeydi. Pulmoner hipoplazisi de olan hasta doğumdan kısa bir süre sonra kaybedilmişti. Hastamızın eşlik eden başka kromozomal veya sistem anomalileri ve oligohidramniyozu yoktu. Newton ve arkadaşları (260) retrospektif olarak fetal dönemde megasistis tanısı alan 20 hastayı incelemişlerdir. Hastaların %50'sinin bizim vakamızda olduğu gibi eşlik eden ek bulgusu ve konjenital anomalisi bulunmamakta olup %85'i bizim hastamız gibi erkek hastadır. Hastaların hepsinin pulmoner hipoplazisi saptanmıştır. Hastaların 10'u intrauterin ölmüş, 5 gebelik abortusla sonuçlanmış, 5 hasta doğmuş ancak kısa sürede ölmüştür. Mevcut veriler ışığında USKA alt tipleri açısından baktığımızda en kötü prognozlu grubun bilateral fonksiyon göstermeyen böbreğe yol açan patolojiler, megasistis ve PUV olduğu söylenebilir.

USKA'nın önemli bir alt grubu da MKDB'dir. Serimizde 55 hasta MKDB tanısıyla izlenmekteydi. MKDB tanılı hastaların %63,6'sı (n=35) prenatalde MKDB tanısı almıştı ve %3,6'sı KBY sürecinde izlenmekteydi. İki hastada MKDB ve soliter böbrek birlikteliği vardı ve KBY sürecindeydiler. Damen-Elias ve arkadaşları (261) 2005 yılında tek taraflı MKDB olan 100 çocuğu takip ettikleri bir çalışma yayınlamışlar ve bu çocuklarda eşlik eden renal ve diğer sistem anomalilerini ortaya koymuşlardır. Bu hastaların tümüne prenatalde MKDB tanısı konulmuştur. Tanı aldıkları gebelik haftaları 15-42 hafta arasında olup erkek üstünlüğü tespit edilmiştir. Hastaların 13'ü intrauterin olarak veya doğumdan hemen sonra kaybedilmiştir. Hastaların 9'unda tek böbrek ve MKDB, 5'inde kistik olmayan displazi, 9'unda VUR, 7'sinde HN birlikteliği saptanmıştır. Aynı çalışmada tek taraflı böbrek patolojisi olanların karşı taraf böbreğinde de anomali riskinin arttığı bildirilmiştir. Çalışmamızdaki 55 MKDB tanılı hastanın %54,5'i sol taraflı, %61,8'i erkek hastalardı. Yedi hastanın (%14,6) karşı taraftaki böbreğinde VUR, 4 hastada eşlik

eden diğer anomaliler (1'inde hepatik fibrozis, 2'sinde konjenital kap hastalığı, 1'inde böbrek dışı malignite) vardı. MKDB'si olan hastaların 1'inde üreterosele, 1'inde karşı böbrekte UP darlık da vardı ve üreterosele ve UP darlığa yönelik işlem yapılmıştı. Bir hastada (%1,8) hipertansiyon tespit edildi. Beş hastaya nefrektomi, toplamda hastaların %12,7'sine MKDB'e yönelik ameliyat yapılmıştı. MKDB ve hipertansiyon konusunda değişik görüşler bulunmaktadır. Bir kısım araştırmacı MKDB'de artmış hipertansiyon riskinin olmadığını ileri sürerken diğer bir kısım artmış bir risk olduğunu söylemektedir. Aslam ve arkadaşlarının (262) 43 tek taraflı MKDB hastasıyla yaptığı bir çalışmada, hiçbir hastanın hipertansiyon, malignite, ciddi proteinüri geliştirmedeği, %33'ünde takiplerde multikistik böbreğin involüsyona uğradığı, %19'unda karşı tarafta VUR eşlik ettiği, hastaların 10 yıllık izlemlerinde en son ortalama GFH'lerinin 86 ml/dk/1.73 m² olduğu gösterilmiştir. Hastalar uzun takip döneminde KBY sürecine girmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların %3,6'sı KBY sürecine girmişti, 7'sinde (%31,8) nefrotik olmayan düzeyde proteinüri vardı. Ayrıca KBY'deki hastalarının %86,3'ü erkekti. Literatür ışığında özellikle proteinürüsü olan hastaların KBY'ye ilerleme potansiyeli açısından uzun süre takibinin gerekli olduğu sonucuna ulaşılabilir. Diğer bir çalışma da Rabelo ve arkadaşları (263) tarafından yapılmıştır. Prenatal dönemde tanı almış 53 tek taraflı MKDB tanısı olan hastada hipertansiyon, malignite gelişim riski ve seyirlerine bakılmıştır. İki (%3,7) hastada hipertansiyon gelişmiş hiçbir hastada malignite gelişmemiştir ve %90'nının multikistik olan böbreği involüsyona uğramıştır. Bunların %17'si tam involüsyon şeklindedir. Argueso ve Mei-Zahav ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada çocukluktan beri tek böbreği olan erişkin hastalarda artmış hipertansiyon riski olduğunu gösterilmiştir (264, 265). Baudoin ve arkadaşları (266) 24 saat kan basıncı monitorizasyonu yapılan soliter böbrekli hastalarda artmış kan basıncı değerleri olduğunu göstermişlerdir. 1983-1998 yılları arasında Amerika'da yapılan MKDB tanılı 8 vakada Wilms' tümörü bildirilmiş ve bundan dolayı MKDB hastalarında malignite riskinin %0,3 ve %1 arasında değişen oranlarda olduğu belirtilmiştir (267, 268). Başka bir çalışmada (269) MKDB tanılı 1041 hasta yeniden gözden geçirilmiştir. Hiçbir hastada malignite gelişmemiş, 178 hastaya da nefrektomi yapılmış ancak hiçbirinin patolojisinde maligniteye rastlanmamıştır. Yani MKDB zemininde malignite geliştiğine dair kesin bir delil söz

konusu değildir. Yine bu araştırmada 6 MKDB'li çocuğun takipte hipertansiyon geliştirdiği gözlemlenmiştir. Çalışmaya göre MKDB tanılı hastalarda hipertansiyon gelişim riski %0,54 olarak verilmiştir. Çalışmamızda MKDB'si olan toplamda 55 hastanın 1'inde (%1,8) hipertansiyon vardı. Çalışmamızın verileri doğrultusunda MKDB olan çocuk hastalarda belirgin olmasa da normal popülasyonda %1 olan hipertansiyon riski göz önüne alındığında artmış hipertansiyon riski olduğu ve bu hastaların erişkin dönemde hipertansiyon açısından takibinin gerektiği söylenebilir. Vaka serimizde MKDB'si olan hastaların %15'inin kistik displastik olan böbreği involüsyona uğramıştı ve birinde tam involüsyon mevcuttu. Nefrektomi yapılanların 2'sinin işlem öncesi kist boyutları öğrenilebildi ve 2,1 ile 2,9 cm'yd. Hastaların kist boyutlarına baktığımızda involüsyona uğrayan hastaların ortalama kist boyutu 2,5cm (0,50-4,5 cm)'di. İnvölüsyona uğramayan hastaların ortalama kist boyutu da 2 cm (0,6-4,5) idi. Çalışmamızda kist boyutu ve involüsyon arasında bir ilişki bulamadık. Yine çalışmamızda MKDB hastalarında artmış malignite riskine rastlanmadı. Bulgularımız literatürdeki profilaktik nefektomi yapılmasının endikasyonu olmadığı çıkarımını desteklemektedir. Bazı araştırmacılar MKDB involüsyonunun çoğu vakada görülmesi gerektiğini, aynı boyutta kalabileceğini hatta büyüyebileceğini ve bunun da az sayılmayacak vakada görülebileceğini vurgulamıştır (270). Rabelo ve arkadaşlarının (263) yaptıkları çalışmada prenatal dönemde MKDB saptanan 53 hastada involüsyon oranları ve involüsyonu etkileyen parametrelere bakılmıştır. Bu hastalarda 62 mm altındaki kistlerin tam involüsyona uğradığı gözlemlenmiştir. Hastalarımızın hiçbirinde boyut 6 cm'nin üzerinde değildi. İnvölüsyon gözlenen ve gözlenmeyen hastalarda kist boyutları ve involüsyon açısından da ilişki bulamadık. Serimizdeki hastaların involüsyon açısından daha uzun takibi gerekmektedir. Takipler sırasında vakaların bir kısmında involüsyon gelişebilir. Prenatal tanısı MKDB olan 1 hasta postnatal dönemde renal agenezi olarak takip edilmişti. Bu hastanın kist boyutlarına ulaşılamadı. Bu hastanın prenatal ve postnatal USG'leri farklı merkezlerde farklı radyologlar tarafından yapıldığından prenatal tanısı yanlış konulmuş veya bu böbrek involüsyona uğramış olabilir.

Renal agenezi USKA hastalarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Serimizde 38 renal agenezisi olan hasta vardı ve bunların hiçbirisinde KBY gelişmemişti. Hastaların 3'ünde (%7,8) proteinüri vardı, 1 hastada (%2,6)

hipertansiyon gelişmişti. Dursun ve arkadaşlarının (271) yaptıkları çalışmada 23 renal agenezisi olan hastanın 5'inde (%23) hipertansiyon mevcut olduğu ve kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde proteinürilerinin olmadığı bildirilmiştir. Mei-Zahav ve arkadaşlarının (264) yaptıkları çalışmada renal agenezisi olan hastalarda artmış kan basıncı değerleri olduğu bulunmuştur (264). Çalışmamızda renal agenezisi olan hastalarda artmış proteinüri ve KBY riski saptamadık. Tek fonksiyone böbrek çocukluk çağında KBY açısından risk oluşturmamakla beraber hipertansiyon için az da olsa artmış risk taşımaktadır. Fakat bizim saptadığımız hipertansiyon riski literatürdekiler kadar yüksek değildi (%2,6). Bu hastaların ilerleyen dönemlerde hipertansiyon, proteinüri ve KBY açısından takibi önemlidir. Wang ve arkadaşlarının (272) 2010'da yaptıkları çalışmada 65 fonksiyone tek böbreği olan (bir kısmı renal agenezili diğerleri tek taraflı displastik böbreği olan hastalar) erişkin hastada hipertansiyon, proteinüri ve KBY'ye gidiş gözlemlenmiştir. Bu hastaların %36,9 oranında hipertansiyon, %35,4 oranında proteinüri ve %38,5 oranında da KBY geliştirdikleri görülmüştür. Ayrıca proteinüri ve KBY arasında güçlü bir ilişki olduğunu saptanmıştır. Böbrek boyutunun 120 mm'den daha az olması veya proteinürinin olması erişkin vakalarda KBY ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda çocukluk çağında renal agenezisi olan hastalarda proteinüri ve KBY'nin anlamlı olarak artmadığını gösterdik. Hipertansiyon ise belirgin olmasa da normal popülasyona göre artmış olarak tespit edildi ve bu hastaların ileriki yaşlarda hipertansiyon ve KBY geliştirme riski literatürdeki veriler doğrultusunda oldukça yüksek görünmektedir. Bu nedenle soliter böbrekli hastalarda hipertansiyon ve proteinüri açısından takip önem taşımaktadır. Çalışmamızda KBY'de olan hastalarda anlamlı şekilde artmış proteinüri varlığı gösterildi. Bu da literatürdeki verileri desteklemektedir. Proteinürisi olan hastalar KBY açısından risk altında olup bu hastaların çok daha yakından takip edilmeleri gerekmektedir. Tek fonksiyone böbreği olan vakalarda zaman içerisinde kompensatuvar mekanizmalar nedeniyle hiperfiltrasyon oluşmakta bu da aşırı glomerül içi basınca, glomerüler endotel, mezenkimal hücre hasarı oluşturmakta; sonuçta proteinüri ve hipertansiyon ortaya çıkmaktadır. Yani renal agenezisi olan hastalarda çocukluk çağında hipertansiyon ve proteinüri görülmeyebilir. Ancak zaman içerisinde gelişen patofizyolojik olaylar

sonucunda geç adolesan veya erişkin dönemde proteinüri ve hipertansiyon görülebilir.

Serimizde ektopik böbrek hastaları USKA'nın %8'ini oluşturmaktaydı. Bunların %66,7'si erkek, %33,3'ü kızdı (E/K=2:1) ve %66,7'si sol, %33,3'ü sağ taraflıydı. Bir hasta (%4,2) KBY sürecindeydi (diğer böbrekte ileri dereceli HN nedeniyle atrofi mevcuttu). Üç hastada (%12,5) beraberinde VUR mevcuttu. Hiçbir hastada hipertansiyon, hematüri, proteinüri yoktu. Sadece 1 hastada nefrolitiazis ve bir hastada da İYE vardı. Ubetagoyena ve arkadaşlarının (273) 84 renal ektopi ve at nalı böbreği olan hastada yaptıkları çalışmada hastalardaki en sık eşlik eden hastalığın hem at nalı böbrek, hem de ektopik böbrekte VUR olduğu tespit edilmiştir. İlerleyen dönemdeki en sık komplikasyon İYE'dir (%11,9). Literatürde ektopik böbrekle beraber VUR, nefrolitiazis ve tekrarlayan İYE sıklığının arttığından bahsedilmektedir (274, 275). Çalışmamızda 24 ektopik böbrek tanılı hastanın %4,1'inde nefrolitiazis, %12,5'inde VUR, % 4,1'inde de İYE vardı. Normal popülasyonda VUR için %1, İYE için kızlarda %3-5, erkek hastalarda %1, nefrolitiazis için %0,1'lik bir risk olduğunu düşünürsek ektopik böbreği olan hastalarda artmış VUR riski varken, ektopik böbreğin İYE ve nefrolitiazis açısından anlamlı bir risk oluşturmadığını tespit ettik.

Cascio ve arkadaşlarının (276) 52 at nalı böbrek tanılı hastada yaptıkları çalışmada hastaların %52'sinde eşlik eden anomali saptanmıştır. Hastaların 13'ünde primer VUR, 12'sinde UP darlık, 1'inde ektopik üreter olup hastaların 15'i opere edilmiştir. Literatürde füzyon anomalilerinde böbrek taşı oranı %20 olarak bildirilmiştir (277). Bizim vaka serimizdeyse 14 at nalı böbrek hastamızın 4'ü (%28,5) opere edilmiş, bir hasta non fonksiyone böbrek nedeniyle KBY'ye girmiş ve renal transplantasyon uygulanmıştı. Hastaların hiçbirisinde tekrarlayan İYE veya nefrolitiazis yoktu, 3 hastada (%27,2) VUR vardı. 2 hastada kromozomal anomali, bir hastada anal atrezi vardı. Böbrek nakli yapılan hasta dışında KBY'de olan hasta yoktu. Çalışmamıza göre at nalı böbrek anomalisi renal taş ve tekrarlayan İYE için risk oluşturmazken; VUR açısından artmış risk taşımaktadır.

Çalışmamıza göre renal hipoplazinin USKA vakalarının % 4,6'sını oluşturduğunu tespit ettik. Bu hastaların %21,4'ünde beraberinde VUR, %28,6'sında İYE hikayesi, %7,1'inde oligohydramniyoz vardı. Hiçbir hastada hematüri,

proteinüri, KBY, hipertansiyon gelişmemiştir. Hastaların % 78,6'sı erkekti ve hastaların %14,2'si üriner sistem nedeni operasyon geçirmiştir. Verebelyi ve arkadaşlarının (278) 160 erişkin hipoplastik böbrek vakasında yaptıkları çalışmada 116 hastaya hipertansiyon nedeniyle nefrektomi yapıldığı bildirilmiştir. Hastaların %72'sinde yüksek kan basıncı kontrol altına alınırken; %12'sinde hiçbir değişiklik olmamıştır. Bu oranlara baktığımızda hipoplastik böbreğin hipertansiyon açısından ciddi risk yarattığı ve büyük çoğunluğunun nefrektomiye yanıt verdiğini görüyoruz. Suzuki ve arkadaşlarının (279) 2005 yılında fare modelleriyle yaptığı deneyde hipoplastik böbreği olan farelerde GFH'nin daha düşük olduğu, bu farelerde hiperfiltrasyonun olduğu, hiperfiltrasyonun glomerül hipertrofisi ve glomerüloskleroza yol açtığı, yaklaşık 70 gün içinde de proteinüri geliştiği gösterilmiştir. Hipoplazik böbreği olan hastaların çocukluk çağında olmasa da geç adölesan veya erişkin dönemde hipertansiyon ve proteinürileri ortaya çıkabilir. İlginç olarak literatürde hipoplastik böbrek ve VUR birlikteliğinin normal popülasyonda görülen VUR oranından fazla olduğundan bahsedilmekte ve tamamı erkek çocuklarında görülmektedir (280). Henüz bilinmeyen bir genetik mutasyonun sadece erkek hastalarda hipoplastik böbrek ve reflüye yol açtığı hipotezi ileri sürülmektedir. Bizim serimizde de literatürle benzer şekilde hipoplazik böbrekte görülen VUR vakalarının (n=3) hepsi erkekti. Yine deneysel modellerde COX2 geni olmayan farelerde hipoplastik böbrek oluşmakta ve bu fareler E. Coli ile olan idrar yolu enfeksiyonlarına daha yatkın olmaktadır (281). Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde hipoplastik böbreği olan hastaların normal popülasyona göre İYE'ye daha yatkın olduğu gösterildi (%28,6).

Oligohidramniyoz intrauterin renal patolojinin ciddiyetini gösteren önemli bir parametredir. Oligohidramniyoz ciddi derecedeyse pulmoner hipoplaziye yol açarak mortaliteyi artırmaktadır. Mayo Clinic'te yapılan bir araştırmada 52 USKA tanı fetüsün %32'sinde oligohidramniyoz saptanmış ve hepsi intrauterin dönemde veya doğumdan hemen sonra ölmüştür (282, 283). Klaassen ve arkadaşlarının (284) yaptıkları araştırmada 23 oligohidramniyozu olan hastanın retrospektif olarak klinik seyirlerine bakılmıştır. Hastaların çoğu erkek olup oligohidramniyoz antenatal 14-37 haftalar arasında tespit edilmiştir. Hastaların 1'i hemen doğumhanede, 4'ü ilk bir ay içinde, 3'ü ilerleyen dönemde ölmüştür. Hastaların sadece 2'sinde renal problem

bulunmamakta olup diğer hastaların hepsinde renal patoloji saptanmıştır. Hastaların 8'inde PUV, 5 hastada renal displazi, 2 hastada Prune Belly sendromu, 1 hastada bilateral MKDB tespit edilmiştir. Oligohidramniyozun 30. haftadan önce ortaya çıkmasının kötü prognostik gösterge olduğu saptanmıştır. Hastaların 20'sinde yenidoğan döneminde renal disfonksiyon görülmüştür, 0-5 ve 14,5 yaş aralığında olan hastaların hepsi KBY sürecine girmiştir. İlerleyen süreçte 6 hastaya böbrek nakli yapılmıştır. Yine Zaccara ve arkadaşlarının (285) yaptıkları çalışmada 18 mesane çıkış obstrüksiyonu olan hastanın 12'sinde oligohidramniyoz saptanmış ve bu hastaların 3'ü postnatal dönemde pulmoner hipoplazi nedeniyle ölmüştür. Araştırmamızda 14 hastada oligohidramniyoz vardı ve 1'i doğumdan sonra kaybedilmişti. Literatürdeki oranlara benzer olarak hem oligohidramniyozu olan hem de ağır renal patolojisi olan hastaların hepsi KBY'ye girdi (n=7). Oligohidramniyozu olup KBY'ye giren hastalar ortalama 0,15 yaşında KBY'ye girmişti. Hastaların tanıları oldukça heterojen olup 4 PUV, 4 MKDB (1'i hem soliter hem MKDB), 1 ektopik pelvik yerleşimli soliter böbrek ve MKDB, 3 antenatal HN, 1 hipoplazik böbrek, 1 UP darlık şeklindeydi. PUV hastalarının 3'ü KBY'deydi. Ayrıca oligohidramniyozu olan hastaların belirgin olarak daha fazla şekilde ameliyat oldukları tespit edildi. Çalışmamızda oligohidramniyozu olan KBY hastalarının ortalama KBY'ye giriş yaşının diğer KBY'ye giren hastalara göre anlamlı şekilde küçük olduğu saptandı. Literatürde oligohidramniyozu olan hastaların ortalama 0,3 yaşta KBY'ye girdiğinden bahsedilmektedir (284). Bizim çalışmamızda bu yaş çok daha küçüktü (0,15 yaş). Literatürde oligohidramniyozu olan ve ağır renal patolojisi olan hastaların mortalitelerinin yüksek olduğundan bahsedilmiştir (284, 285). Çalışmamızda oligohidramniyozu olup doğumdan sonra ölen sadece 1 hasta (% 7,1) vardı ve oligohidramniyozu ve beraberinde ağır renal patolojili hastalarda (n=7) mortalite oranı %14 civarındaydı. Literatürde mortaliteyle ilgili farklı rakamlar verilmektedir. Geniş bir çalışma grubu olan Mayo Clinic'te yapılan çalışmada mortalite %32, Klaassen ve arkadaşlarının Almanya'da yaptıkları çalışmada yenidoğan döneminde mortalite % 25, genel olarak % 43 olarak verilmektedir (284). Bizim çalışmamızda bu oranlar çok daha düşük bulunmuştur. Oligohidramniyozu olan hastaların çok daha fazla ve daha erken yaşta KBY'ye girdiklerini gördük. Oligohidramniyoz renal patolojinin ciddiyetinin indirekt bir göstergesi olduğundan

çalışmamız ışığında oligohidramniyozun renal gelişim anomalisi olan hastalarda KBY açısından kötü prognostik bir faktör olduğunu söyleyebiliriz. Ağır renal gelişim anomalisi ve oligohidramniyozu olan hastalarda mortalite de belirgin artmıştı.

Franke ve arkadaşları (286) ilk 3 ayda KBY'ye giren 435 hastanın etiyojisini araştırmış ve %60'ında nedeni konjenital olarak tespit etmiştir. Konjenital renal patoloji nedeniyle KBY'ye giren çocuklarda prematürite oranının (%39,3) normal popülasyona göre (%8) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada USKA hastalarının 1/3'ünün prematüre doğduğu belirtilmiştir. Bu çalışmaya göre prematüritenin KBY için risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Bizim serimizde genel olarak prematürite oranı %7,3 saptandı. Hastaların %81,81'i erkek olup KBY hastalarında prematürite oranı %18,18'di ve literatürdeki oranların altında ancak normal popülasyondaki prematüre doğum oranlarının (%8) üzerindedi. Mandy ve arkadaşlarının (287) prematür doğup adölesan çağa erişmiş 422 hastada yaptıkları retrospektif çalışmada, hastanın doğum kilosunun küçüldükçe serum kreatinin oranının ters orantılı olarak arttığı ve GFH'nin de doğru orantılı olarak azaldığı, bu durumun ilerleyen dönemde böbrek fonksiyon testlerini etkilediği ve adölesan dönemde hastaların idrarlarında doğum kilosuyla ters orantılı olacak şekilde proteinüri olduğu gösterilmiştir. Benzer sonuçlar hayvan modellerinde de elde edilmiştir (288). Prematüre hastalarda böbrek fonksiyonlarının kötü yönde etkilenmesinin nedeni hipoksi, hipovolemi, sistemik hipotansiyon, COX inhibitörlerine maruziyet, nefrotoksik antibiyotikler kullanılması olarak belirtilmiştir (289). Çalışmamızda prematür doğan USKA hastalarında artmış KBY riski saptamadık. Ancak prematüre hastaların adölesan veya erişkin dönemde GFH'lerinin normal popülasyona göre daha düşük olduğu literatürde belirtilmiştir. Bu nedenle prematüre olan USKA hastalarının ileri yaşlarda KBY açısından daha yakın takip edilmesi gerekmektedir.

Türkiye'de yapılan bir çalışmada ateşli İYE'nin ve ciddi VUR'un renal skar ve dolayısıyla KBY'ye gidişi hızlandırdığı gösterilmiştir (290). Yine Salo ve arkadaşlarının (291) yaptığı retrospektif çalışmada üriner sistem anomalisi olan hastalarda geçirilen İYE'nin KBY açısından risk oluşturduğu gösterilmiştir. Ancak bu risk üriner sistem anomalisi olmayan hastalarda bulunmamaktadır. Mattoo ve arkadaşlarının (292) çalışmasındaysa primer VUR'u olan çocuklarda artmış İYE

riskinden ve VUR'un derecesiyle doğru orantılı olan reflü nefropatisinden bahsedilmektedir. Sung ve arkadaşlarının (293) serisinde VUR'u olan hastalarda ameliyat endikasyonları; tekrarlayan ateşli İYE atakları, renal skar gelişimi, dirençli düzelmeyen reflü olarak belirtilmiştir. Ameliyatta başarı oranları açık cerrahide %98, endoskopik tedavide %83 olarak verilmiştir. Ayrıca bu hastalarda konservatif izlem ve antibiyotik profilaksisiyle hastaların takip edilebileceği de vurgulanmıştır. Jang ve arkadaşlarının (294) çalışmasında primer VUR'u olan hastalarda patolojinin erkeklerde daha sık, %59,9 oranında tek taraflı olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızda 43 hastanın (%14,3) VUR'u vardı. Bunların %30,2'sinin 1. dereceden VUR'u olup ciddi VUR'u (4 ve 5.derece) olan hastalar VUR'u olan hastaların %14,3'ünü (n=13) oluşturmaktaydı. KBY hastalarının %40,9'unda (n=9) VUR vardı. Bu anlamlı dercede fazlaydı. Yine VUR'u olan hastaların %20,9'unda KBY vardı. En çok 5.derece VUR'u olan hastalar KBY'deydi (n=4). VUR'u olan hastaların %27,9'unda (n=12) İYE hikayesi vardı. Bu normal popülasyona göre oldukça fazlaydı. Bu veriler VUR'un İYE için artmış bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir. Beraberinde İYE olan 12 hastanın 5'inde ciddi HN varken, 7'sinde hafif dereceli VUR vardı. Hafif dereceli VUR'u olan hastaların %56,6'sı, ağır VUR'u olanlarınsa %84,6'sı erkekti. İleri dereceli VUR'u olan hastalar anlamlı farklı olacak şekilde erkek hastalardı ve bu literatürdeki verilerle uyuşmaktaydı. İleri dereceli VUR'u olan hastaların (n=13) %53,8'i PUV tanılıydı. Gotoh ve arkadaşlarının (295) çalışmasında olduğu gibi ileri dereceli VUR'u olan hastalarımızın çoğu alt üriner sistem darlıklı hastalar olup ameliyattan sonra hastaların VUR'ları düzelmişti. Bu literatürdeki vakalarla benzerlik göstermekteydi. Serimizde literatürdeki verilerle paralel şekilde VUR'u olan hastalarda İYE görülme sıklığı artmış olup VUR'un eşlik ettiği vakalar daha fazla KBY'ye girmişti. Bu nedenle konjenital üriner sistem anomalileriyle beraber olan VUR KBY açısından kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır.

Ancak Gotoh ve arkadaşlarının (295) sonuçlarından farklı olarak vakalarımızın %57,1'i PUV ablasyonundan sonra izlemde KBY'ye girmişti. Verilerimize göre PUV ablasyonundan sonra hastalarda VUR düzelmiş olsa bile bu durum KBY'ye gidişi olumlu yönde etkilememektedir. Bu intrauterin dönemde USKA'nın oluşumu sırasında oluşan patolojik olaylar ve hatta bu sürecin postnatal dönemde de devam etmesinden dolayı olabilir. Bu durum tüm USKA alt tipleri için

geçerli olup renal patolojinin ağırlığına göre KBY'ye giriş yaşı değişmektedir. Bazı alt tiplerinde bu süreç erişkin dönemi bulmakta ancak bazılarında hayatın ilk aylarında KBY hatta ölümler görülmektedir. USKA genetik zeminde gelişmekte olup, birçok büyüme faktörü, sitokinler de ürolojik patolojilerin oluşumunda rol almakta, süreç sadece embriyogenez dönemiyle sınırlı kalmayıp hayat boyu devam etmektedir (296, 297, 298, 299). USKA'nın PUV gibi bazı ağır alt gruplarında hasar intrauterin dönemde oldukça ileri düzeyde olduğundan hastaların opere edilmesi KBY'ye giriş sürecini engellemeyip sadece yavaşlatıyor olabilir. Özellikle obstrüktif üropatilerde patogeneze inflamatuvar sitokinlerin rolü hayvan modellerinde gösterilmiştir. Mısır'da Taha ve arkadaşlarının (300) çalışmasında UP darlıklı 35 hastanın idrarında yüksek düzeyde TGF- β tespit edilmiştir. Bu hastalar opere edildikten 1 ay sonra idrarlarındaki TGF- β düşmeye başlamış, 1 yıl sonraysa anlamlı dercede düşüş göstermiştir. Kanada'dan Almoden ve arkadaşları (301) prenatal dönemde HN olan hastaların idrarlarında yüksek düzeyde TGF- β saptamıştır. UP darlıklı hastalara piyeloplasti uygulanmış ve idrarlarında 7 ay sonra TGF- β düzeyi düşmeye başlamıştır. Yine yapılan bir çalışmada USKA hastalarının idrarında IL-8 miktarı normal popülasyona göre yüksek bulunmuş ve çok yüksek olan hastaların KBY'ye girdiği gözlemlenmiştir (302). Çalışmalarda VUR'u olan hastaların idrarlarında da artmış TGF- β , IL-6 ve 8 düzeyi belirlenmiştir (303, 304, 305). USKA hastalarından VUR birlikteliği olanlarda KBY'nin daha fazla olmasının nedeni İYE'ye olan yatkınlığı artırıp renal skar oluşturmasının yanında artan inflamatuvar yük olabilir. Bütün bunlar USKA patogenezinde genetik faktörler yanında inflamasyonun da önemli olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalar, obstrüktif üropatisi olan hastalarda ameliyat edilse bile inflamatuvar sürecin devam ettiği, USKA'nın patogenezinde sadece genetik değil aynı zamanda inflamatuvar olayların da rol aldığını göstermiştir. Bunun da klinik olarak göstergesi opere edilen hastalarda çocuklukta olmasa bile erişkin dönemde böbrek fonksiyonlarının giderek kötüleştiğinin, opere olmayan erişkin USKA vakalarında da benzer şekilde GFH'lerin giderek düştüğünün ve idrarda proteinürilerinin ortaya çıktığının gösterilmesidir. Belki USKA'nın tedavisinde ileride konservatif izlem ya da ameliyat seçeneklerinin yanında artmış inflamatuvar olayları baskılayacak biyolojik ajanların da yeri olabilir.

Sanna Cherchi ve arkadaşları (230) 312 USKA tanılı vakayı 30 yaşına kadar takip etmişler ve hastalar; soliter böbrek, PUV, tek taraflı ve çift taraflı hipodisplazik böbrek, MKDB, at nalı böbrek olarak 6 alt gruba ayrılmışlardır. Erkek hastalar kızların yaklaşık 3 katı olarak saptanmıştır. PUV hastalarının tamamı en az bir kez üriner nedeni operedilmiş olup MKDB tanılı hastaların (n=50) 3'üne nefrektomi yapılmış olup bizim verilerimizle benzerlik göstermektedir. Çalışmada 30 yaşına geldiklerinde hastaların 58'sine diyaliz uygulanmaya başlamıştır. PUV ve çift taraflı hipodisplazisi olan hastalar dışında diğer tanı gruplarının böbrek fonksiyonları geç adölesan döneme kadar bozulmamıştır. Bilateral hipodisplazisi olanların soliter böbreği olanlardan daha hızlı KBY'ye girmediği, soliter böbreğin progresif bir hastalık olduğunun düşünülmesi gerektiği, bu hastaların özellikle hipertansiyon ve proteinüri açısından yakın takip edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Erkek hastaların böbrek fonksiyonlarının kızlara göre daha hızlı bozulduğu gösterilmiştir (230). Çalışmada genel olarak USKA'da prognozun kötü olduğu vurgulanmıştır. Yüksek serum kreatinin değerleri, proteinüri varlığı ve VUR'un eşlik ediyor olması tüm USKA alt grupları için kötü prognostik gösterge olarak saptanmıştır. Yine çalışmada cerrahi nedeni tek böbrek olan vakaların USKA'daki soliter böbreğe göre daha iyi prognozlu seyrettiği belirtilmiştir (230).

USKA genel olarak çocukluk çağındaki KBY vakalarının %45-60'ını oluşturmakta olup sendromik, ailevi veya sporadik olarak görülebilir. En sık sporadik şekilde ve erkeklerde görülmektedir (1, 306). Araştırmamızda erkek hastalar kızların 2,09 katıydı. Ailede USKA hikayesi olanların sayısı 20'ydi (%6,7), aile hikayesi olan hastaların hiçbirisi KBY'de olmayıp aile hikayesi olan en çok MKDB (% 9,1) ve antenatal HN (%9,1) olan vakalardı. Literatürde ilk bir yaşta KBY geliştiren hastalarda en sık nedenin USKA olduğu gösterilmiştir (307). Hastalarımızın % 6,7'sinin (n=20) ailesinde bilinen USKA hikayesi, %21,7'sinde (n=65) akrabalık vardı. USKA'nın oluşum mekanizmasında genetik faktörlerin çok önemli rol aldığı bilinmektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada (308) böbrek ve toplayıcı sistem anomalisi olan 180 vakanın 1. dereceden akrabaları USG ile üriner sistem anomalisi açısından taranmış, 116 asemptomatik birinci dereceden akrabada (%23) ve toplamda hastaların %51,1'inin ailesinde USKA saptanmıştır. Aynı şekilde literatürde ikiz ve

kardeş olan PUV vakaları da tanımlanmıştır. Bütün bunlar USKA'nın oluşumunda genetik faktörleri destekler niteliktedir (309, 310).

Sonuç olarak yaptığımız araştırmada üriner sistemin gelişim anomalisi olanlarda en fazla KBY nedenini %54,5 oranında PUV hastalarının oluşturduğunu belirledik. Bunu %13,6'lık oranla HN takip etmekteydi. KBY'deki erkek hastalar (n=20) kızların (n=2) 10 katıydı. Genel olarak ise ektopik üreter (tek hasta vardı o da kızdı), çift toplayıcı sistem ve ekstrarenal pelvis hariç tüm tanı alt gruplarında erkek hasta sayısı kızlardan fazlaydı. USKA alt gruplarından en sık % 21,7 oranında antenatal HN görülmekte olup bunu %18,3'lük oranla MKDB takip etmekteydi. KBY'deki hastaların %90,9'u erkekti ve %54,5'ini PUV hastaları oluşturmaktaydı. Ameliyat oranı en fazla olan %100'lük oranla PUV grubuydu. Prematürite %81,81'lik oranla erkek hastalarda görülmekteydi, ancak prematür olan hastalarda KBY'de artış olmadığını gösterdik. Proteinüri KBY hastalarında anlamlı olarak fazlaydı. Oligohidramniyozu olan hastalar daha fazla ameliyat olmuşlardı; oligohidramniyozu olan ve opere edilmiş olan hastalar daha fazla KBY'ye girmişlerdi. İlk 1 aylıkken opere edilen PUV hastalarının daha sonra opere edilen PUV hastalarına göre daha geç KBY'ye girdiklerini tespit ettik. Yaptığımız çalışmanın sağ kalım analiz sonuçlarına göre PUV tanılı hastaların en çok ve erken dönemde KBY'ye giren ve en kötü prognoza sahip alt grup olduğunu olduğunu gösterdik. USKA için oligohidramniyozun olması, İYE geçirmek, VUR birlikteliği, PUV alt grubundan olmak, proteinüri varlığı KBY açısından prognostik gösterge olarak tespit edildi. PUV hastalarının ilk 1 ay içinde ameliyat edilmesinin KBY'ye giriş sürecini uzattığı, UP darlığı olan hastalarda erken dönemde ameliyat edilmenin gerekmediği belirlendi. Ailede USKA hikayesinin varlığı KBY açısından önem taşımamaktadır. Çalışmada üriner sistem anomalisi olan hastalara antibiyotik profilaksisi verilmesinin KBY'ye gidişi yavaşlatmadığı da saptandı. Fonksiyone tek böbreği olan hastalarda normal popülasyona göre artmış hipertansiyon, at nalı böbrek ve ektopik böbrek hastalarında artmış VUR, hipoplastik böbreği olanlardaysa artmış İYE riski olduğu tespit edildi.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. USKA hastalarında K/E oranı 1/2 idi. USKA hastalarının yaş ortalaması $8,67 \pm 6,1$ 'di, kız ve erkek hastaların yaş dağılımında anlamlı fark yoktu. Kız ve erkek hastaların kliniğimize başvurdukları yaşlar arasında fark saptanmadı. Hastaların %56,6'sı ilk 1 yaş civarında hastaneye başvurmuştu. USKA hastalarının yaş ortalaması $8,67 \pm 6,1$ 'di, kız ve erkek hastaların yaş dağılımında anlamlı fark yoktu
2. Hastalık alt grupları akrabalık yönünden karşılaştırıldığında akraba olan ve olmayan hasta sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hastaların %6,7'sinin ailesinde USKA hikayesi vardı. USKA'da herediter faktörlerin rolü çok önemli gözükmemekle birlikte ailevi vakalarda altta yatan genetik anormalliklerin araştırılması üriner sistemin embriyogenezini daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir.
3. Hastaların %46'sında prenatal dönemde tanı almıştı, bunu da en çok %61 oranında antenatal HN oluşturmaktaydı. Prenatal dönemde hastaların böbrek patolojisi %46,7'sinde sol taraflıydı. Hastaların %4,2'sinde oligohidramniyoz vardı.
4. Prematüre doğan hasta sayısı 22 idi. Bunlar %81,81'lik oranla en çok erkek hastalardı ve en fazla antenatal HN tanılı hastalardı. Prematüre doğan hastaların %22,7'sinde oligohidramniyoz vardı. Bulgularımız prenatal takibin önemini ortaya koymaktadır. Özellikle oligohidramniyoz saptanan hastalar USKA açısından titizlikle izlenmelidir.
5. Prenatal dönemde tanı alan antenatal HN, MKDB ve UP darlıklı hastaların postnatal dönemdeki tanıları karşılaştırıldığında 3 grubun da prenatal ve postnatal dönemdeki tanılarında anlamlı farklılık tespit edildi. Direkt olarak prognozu etkilediğinden prenatal takipler konuda deneyimli kadın doğum uzmanları ve radyologlar tarafından titizlikle yapılmalıdır.
6. Hastaların %16,6'sında İYE hikayesi vardı. İYE geçirmiş olan hastaların %78'i antibiyotik profilaksisi almışlardı. İYE geçiren hastaların %24'ünde VUR ve en çok 2. dereceden VUR (%55,6) vardı. VUR'u olup antibiyotik profilaksisi alan 24 hasta (%55,9) vardı. Hastalarda genel olarak en çok 1. dereceden VUR görülmekteydi. Düşük dereceli VUR (1, 2, 3.derece) hastaların %69,7'sinde

görülmekteydi. Bu hastalarda antibiyotik profilaksisi İYE gelişimini önlemede yetersiz kaldığından rutin olarak verilmemeli ancak enfeksiyon geliştiğinde başlanmalıdır. Bununla ilgili ilave çalışmalara gerek vardır.

7. USKA'yı en çok antenatal HN grubunun oluşturduğunu saptadık (n=65, %21,6), ikinci sırada MKDB yer almaktaydı (n=55, %18,3).
8. Hastaların 22'si (%7,3) KBY'ye girmişti. Kız hastaların %2,1'i, erkek hastaların %9,9'u KBY'deydi. En çok KBY'de olan grup PUV hastalarıydı (n=12, %54,5). PUV hastalarının %60'ı KBY'deydi. PUV, KBY için en önemli risk faktörüdür. Bu hastaların prenatal dönemde takip edilip mümkün olan en kısa zamanda doğurtulup PUV ablasyonu yapılmasının prognoz üzerine olumlu etkileri olacaktır.
9. KBY'de olan hastalarda proteinüri, KBY'de olmayan hastalara göre belirgin oranda fazlaydı. KBY'de olan hastaların hikayesinde olmayanlara göre oligohidramniyoz varlığı yüksek oranda mevcuttu. KBY için idrarda protein atılımının, oligohidramniyoz varlığının ve hastanın tanısının PUV olmasının kötü prognostik faktörler olduğu bulundu. Bu faktörler prognostik faktörler olarak kullanılabilir.
10. Bbrek nakli yapılan 3 hasta vardı. Bunlar; PUV, tek ve pelvik yerleşimli, MKDB, non fonksiyone at nalı böbrek tanılı hastalardı.
11. Kromozomal anomali hastaların %3'ünde vardı; Bunu konjenital kalp hastalıkları izlemekteydi (%2,3). USKA tanılı hastalar, dismorfik bulgular ve konjenital kalp hastalıkları açısından da değerlendirilmelidir.
12. Hastaların %21,3'ü (n=64) en az bir kez ürolojik nedenli operasyon geçirmişti. Bunların %76,6'sı erkek hastalardı. Ortalama 2,6 yaşında ameliyat olmuşlardı. PUV hastalarının tamamı opere edilmişti. Bunu UP darlık 2.sırada operasyon nedeni olarak bulundu. Genel olarak PUV, antenatal HN ve UP darlıklı hastalar diğer hastalara göre daha fazla oranda opere edilmişti. Hastaların %60,9'u (n=39) ilk 1 yaşta opere edilmişti. Bunların da çoğunluğunu PUV ve UP darlıklı hastalar oluşturmaktaydı.
13. KBY'de olan 22 hastanın 18'inin ameliyat edildiği tespit edildi. Ameliyat edilen hastaların altta yatan üriner patolojisi daha ciddi olduğundan daha fazla oranda KBY'ye girmektedirler. Hastalara en fazla PUV ablasyonu (n=20), sonra

nefrektomi (n=17) ve piyeloplasti (n=17) işlemleri yapılmıştı. Ameliyat olan hastalarda oligohidramniyozun belirgin fazla olduğu saptandı. Oligohidramniyozu olan 14 hastanın 9'u opere edilmişti. Bu durum oligohidramniyozu olan hastaların üriner patolojilerinin olmayan hastalara göre daha ağır olmasından kaynaklanıyor olabilir.

- 14.** KBY'de olan hastaların ilk ve son GFH'leri KBY'de olmayan hastalara göre anlamlı oranda düşüktü. İlk başta saptanan düşük GFH kötü bir prognostik faktör olarak düşünülebilir.
- 15.** Prenatal dönemde ve postnatal dönemde hidronefroz tespit edilen hastaların renal AP çap ölçümlerine baktığımızda ölçümler arasında fark olmadığını gördük. Prenatal ve postnatal dönemde MKDB tanısı alan hastaların kist boyutlarındaki değişime baktığımızda anlamlı bir değişim olmadığını gördük.

KAYNAKLAR

1. Scott JE, Renwick M. Antenatal diagnosis of congenital abnormalities in the urinary tract. Results from the Northern Region Fetal Abnormality Survey. *Br J Urol.* 1988; 62: 295–300
2. Schedl A. Renal abnormalities and their developmental origin. *Nature Review Genetics* 2007; 8: 791–802
3. A. M. R. Agur, Arthur F. Dalley. *Grants Atlas of Anatomy* 1995; 12: 320
4. Vishram Singh. *General anatomy* 2008; 15: 221-231
5. Frank H. Netter. *Regional anatomy of urinary system* 5; 4: 118-19
6. Dawn M. Hudson. *The Urinary System, Human anatomy and physiology* 2012; 4: 106-108
7. Robert M. Kleigman, Karen J. Marcdanto, Hal B. Jenson, Richard E. Berman. *Nelson Textbook of Pediatrics* 18th edition 2011; 508: 2164-2165
8. Clinton L Benjamin, Gregory R Garman, James H Funston. *Human biology* 2010; 9: 1118
9. David H Cormack. *Essential Histology* 2001; 13: 355-356-357
10. Ronald W. Dudek. *High-Yield Systems, Kidney* 2007; 845: 4
11. Uday Patel. *Imaging and urodynamics of lower urinary tract system* second edition 2010; 9: 81
12. A. Daneman and D. J. Alton. Radiographic manifestations of renal anomalies, *Radiologic Clinics of North America* 1991; 29: 351–363
13. K. Nakanishi and N. Yoshikawa. Genetic disorders of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT), *Pediatrics International* 2003; 5: 610–616
14. Chen F. Genetic and developmental basis for urinary tract obstruction. *Pediatr Nephrol* 2005; 24: 1621-1632
15. Miyazaki Y, Oshima K, Fogo A, Hogan BL, Ichikawa I. Bone morphogenetic protein 4 regulates the budding site and elongation of the mouse ureter. *J Clin Invest* 2001; 105: 863–873
16. Grieshammer U, Ma L, Plump AS, Wang F, Tessier-Lavigne M, Martin GR. SLIT2-mediated ROBO2 signaling restricts kidney induction to a single site. *Dev Cell* 2004; 6: 709–717

17. Lindahl P, Hellström M, Kalén M, Karlsson L, Pekny M, Pekna M, Soriano P, Betsholtz C. Paracrine PDGF-B/PDGF-Rbeta signaling controls mesangial cell development in kidney glomeruli. *Development* 1998; 125: 3313–3322
18. Lauralee Sherwood. *Human Physiology from cells to system* 2001; 5: 14-20
19. Bouchard M. Transcriptional control of kidney development *Differentiation* 2004; 72: 295-306
20. Ribes D, Fischer E, Calmont A, Rossert J. Transcriptional control of epithelial differentiation during kidney development. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 9-15
21. Mackie GG & Stephens FD. Duplex kidneys: A correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice. *J Urol* 1975; 114: 274–280
22. Rosenblum ND. Developmental biology of the human kidney, *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13:125–132
23. Costantini, F. Renal branching morphogenesis; concepts, questions and recent advances 2006; 74: 402-421
24. Alcaraz A, Vinaixa F, Tejedo-Mateu A, Fores MM, Gotzens V, Mestres CA, et al. Obstruction and recanalization of the ureter during embryonic development. *J Urol* 1991; 145: 410-6
25. Winyard P, Chitty LS. Dysplastic kidneys, *Semin Fetal Neonatal Med*. 2008; 13: 142–151
26. Shakya R, Watanabe T, Costantini F. The role of GDNF/Ret signaling in ureteric bud cell fate and branching morphogenesis. *Dev Cell*. 2005; 8: 65–74
27. Wang Q, Lan Y, Cho ES, Maltby KM, Jiang R. Odd-skipped related 1 (Odd 1) is an essential regulator of heart and urogenital development. *Dev Biol* 2005; 288: 582-94
28. Takeichi, M. Morphogenetic roles of classical cadherins. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 1994; 7: 619-627.
29. Eun Ah Cho, Larry T. Patterson, William T. Brookhiser, Steven Mah, Chris Kintner, Gregory R. Dressler. Differential expression and function of cadherin-6 during renal epithelium development *Development* 1998: 125; 803-812
30. Stark K, Vainio S, Vassileva G, McMahon AP. Epithelial transformation of metanephric mesenchyme in the developing kidney regulated by Wnt-4. *Nature*. 1994; 15: 372(6507): 679-83

31. David B. Mount, Martin R. Pollak. Molecular and genetic basis of renal disease 2008; 1: 1-85
32. Chai OH, Song CH, Park SK, Kim W, Cho ES. Anatomy Cell Biology, molecular regulation of kidney development 2013; 46(1):19-31
33. Carroll T. J. Park J. S. Hayashi S. Majumdar A. McMahon A. P. Wnt9b plays a central role in the regulation of mesenchymal to epithelial transitions underlying organogenesis of the mammalian urogenital system. *Dev. Cell* 2005; 9: 283-292
34. D.M. Kingsley. The TGF-beta superfamily: new members, new receptors, and new genetic tests of function in different organisms. *Genes Dev* 8 1994; 8: 133-146
35. Peter S. Klein, Douglas A. Melton. *Developmental Biology* 1996; 93: 8455-8459
36. Berridge, M. J. Downes, C. P. & Hanley, M. R. *Cell* 1998; 59: 411-419.
37. Bruening, W. & Pelletier, J. *Semin. Dev. Bio.* 1994; 5: 333-343
38. Kreidberg, J. A. Sariola, H. Loring, J. M., Maeda, M., Pelletier, J., Housman, D. & Jaenisch, R. *Cell* 1994; 74: 679-691
39. Patterson LT, Pembaur M, Potter SS Hoxa11 and Hoxd11 regulate branching morphogenesis of the ureteric bud in the developing kidney *Development* 2001; 128: 2153-2161
40. Weber S, Taylor JC, Winyard P, Baker KF, Sullivan-Brown J, Schild R, Knüppel T, Zurowska AM, Caldas-Alfonso A, Litwin M, Emre S, Ghiggeri GM, Bakkaloglu A, Mehls O, Antignac C, Network E, Schaefer F, Burdine RD SIX2 and BMP4 mutations associate with anomalous kidney development. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 891-903
41. Tabatabaeifar M, Schlingmann KP, Litwin M, Emre S, Bakkaloglu A, Mehls O, Antignac C, Schaefer F, Weber S Functional analysis of BMP4 mutations identified in pediatric CAKUT patients. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2361-2368
42. Batourina E, Gim S, Bello N, Shy M, Clagett-Dame M, et al. Vitamin A controls epithelial/mesenchymal interactions through Ret expression. *Nat Genet.* 2001; 27: 74-78

43. Sainio K, Suvanto P, Saarme M, Arumae U, Lindahl M, Davies JA, et al, Glial cell derived neurotrophic factor is a morphogen for the ureteric bud epithelium. *Development* 1997; 20: 4077-87
44. Yu T, Scully S, Yu Y, Fox GM, Jing S, Zhou R, expression of GDNF family receptor components during development: implication in the mechanism of interection. *J Neurosci* 1998; 18: 4684-96
45. Enomoto H, Hughes I, Golden J, Baloh RH, Yonemura S, Heuckeroth RO, et al. GFR alpha 1 expression in cells lacking RET is dispensable for organogenesis and nevre regeneration. *Neuron* 200; 44: 62-36
46. Schuchardt A, D'Agati V, Pachnis V, Costantini F. Renal agenesis and hypodysplasia in ret-k-mutant mice result from defects ureteric bud development. *Development* 1996; 122: 1919–1929
47. Chen A, Francis M, Ni L, et al: Phenotypic manifestations of branchiootorenal syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 58: 365–370
48. Abdelhak S, Kalatzis V, Heilig R, et al: A human homologue of the Drosophila eyes absent gene underlies branchio-oto-renal this mutation alone does not result in the disease. In (BOR) syndrome and identifies a novel gene family. *Nat Genet* 1997; 15: 157–164
49. Peters CA, Carr MC, Lais A, *et al*: The response of the fetal kidney to obstruction. *J Urol* 1992; 148:503–509
50. Matsell D, Benett T, Goodyer P, Goodyer C, Han WKM: The pathogenesis of multicystic dysplastic kidney disease: insights from the study of fetal kidneys *Lab invest* 1996; 74: 883-893
51. Barasch J, Yang J, Ware CB, et al: Mesenchymal to epithelial conversion in rat metanephros is induced by LIF. *Cell* 1999; 99: 377–386
52. Hiraoka M, Taniguchi T, Nakai H, et al: No evidence for AT2 gene derangement in human urinary tract anomalies. *Kidney Int* 2001; 21: 1244–1249
53. Oshima K, Miyazaki Y, Brock JW III, et al: Angiotensin type-2 receptor (AT2) expression and ureteral budding. *J Urol* 2001; 166: 1848–1852

54. Miyazaki Y, Oshima K, Fogo A, et al: Bonemorphogenetic protein 4 regulates the budding site and elongation of the mouse ureter. *J Clin Invest* 2000; 105: 863–873
55. Nishimura H, Yerkes E, Hohenfellner K, et al: Role of the Angiotensin type 2 receptor gene in congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT, of mice and men. *Mol Cell* 1999; 3: 1–10
56. Hein L, Barsh GS & Pratt RE et al. Behavioural and cardiovascular effects of disrupting the angiotensin II type-2 receptor gene in mice. *Nature* 1995; 377: 744–747
57. Johnston JH, Evans JP, Glassberg KI & Shapiro SR. Pelvic hydronephrosis in children: A review of 219 personal cases. *J Urol* 1977; 117: 97–101
58. Winnier G, Blessing M, Labosky PA, Hogan BLM: Bone morphogenetic protein-4 is required for mesodermal formation and patterning in the mouse. *Genes Dev* 1995; 9: 2105–2116
59. Stephens FD, Smith ED, Hutson JM: *Congenital Anomalies of Urinary and Genital Tracts*. Oxford, ISIS Medical Media, 1996
60. Cullen-McEwen LA, Caruana G, Bertram JF The where, what and why of the developing renal stroma. *Nephron Exp Nephrol* 2005; 99: 1–8
61. Schuchardt, A, D’Agati, V, Larsson-Blomberg, L, Costantini, F, and Pachnis, V. Defects in the kidney and enteric nervous system of mice lacking the tyrosine kinase receptor Ret. *Nature* 1994; 367: 380-383
62. Pichel, J.G., Shen, L., Sheng, H.Z., Granholm, A.-C., Drago, J., Grinberg, A., Lee, E.J., Huang, S. P., Saarma, M., Hoffer, B.J., Sariola, H. And Westphal, H. Defects in enteric innervation and kidney development in mice lacking GDNF. *Nature* 1996; 382: 73-76
63. Prato AP, Musso M, Ceccherini I, Mattioli G, Giunta C, Ghiggeri GM, Hirschprung disease and CAKUT, a novel syndromic association, *Medicine* 2009
64. Baloh RH, Enomoto H, Johnson EM, Milbrant J; The GDNF ligands and receptors-implications for neuronal development. *Curr Opin NEurobiol* 2000; 10: 103-10

65. Batourina E, Choi C, Paragas N, Bello N, Hensle T, Constantini FD, distal ureter morphogenesis depends on epithelial cell remodelling, mediated by vitamin A and Ret, *Nat. Genet.* 2002
66. I.V.Yosypiv, Renin angiotensin system in ureteric bud branching morphogenesis:insights into the mechanisms; *pediatric nephrology* 2011; 26: 1499-1512
67. Dressler GR. The cellular basis of kidney development. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2006; 22: 509–529
68. Kume T, Deng K, Hogan BLM: Murine forkhead/winged helix genes *Foxc1 Mfl* and *Foxc2 Mfh1* are required for the early organogenesis of the kidney and urinary tract. *Development* 2000; 127: 1387-1395
69. J. Quinlan, M. Lemire, T. Hudson et al, a common variant of the Pax2 gene is associated with reduced newborn kidney size; *Journal of American society of nephrology* 2007; 18: 1915-1921
70. S. Weber, V.Marchiere, T. Kippel et al: prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia, results of ESCAPE study; *Jour of the Am Soc of Nephrol* 2006; 17: 2864-2870
71. Kume T, Deng KY, Winfrey V, et al: The forkhead / winged helix *Nat Genet* 1999; 23: 113–117
72. S.Rosetti, P.C.Harris. Genotype phenotype correlations in autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2007; 18: 1374-1380
73. M. Chaki, J.Hoefele, S.J.Allen et al. Genotype phenotype correlation in 440 patients with NPHP-related ciliopathies. *Kidney International* 2011; 180: 1239-1245
74. H.S.Lo, Z.Wang, Y.Hu et al. Allelic variation in gene expression is common in the human genome. *Genome Research* 2003; 13: 1855-1862
75. J. R. Sampon, M. M. Maheswar, R. Aspinwall et al. Renal Cystic Disease in Tuberous Sclerosis: role of the polycystic kidney disease 1 gene. *The American Journal of Human Disease* 1997; 61: 843-851
76. C. L. Smith, A shifting paradigm histone deacetylases and transcriptional activation. *Bioassays* 2008; 13: 15-24

77. Reggiani L, Raciti D, Airik R, Kispert A, Brändli AW The prepattern transcription factor *Irx3* directs nephron segment identity. *Genes Dev* 2007; 21: 2358–2370
78. Woolf AS, Price KL, Scambler PJ, Winyard PJ. Evolving concepts in human renal dysplasia. *J. Am Soc Nephrol* 2004; 15: 998-1007
79. Ruano-Gil D, Coca Payenas A, Tejado Matell. A Obstruction and normal recanalisation of of the ureter in the human embyology. Its relation to congenital ureteric obstruction. *Eur urol* 1975; 1: 287-93
80. Poucell-Hatton S, Haung N, Bannykln S, Benirschke K, Masliah E. Fetal obstructive uropathy; patterns of renal pathology. *PediatrDev Pathol* 2000; 3: 223-31
81. Quinlan J, Lemire M, Hudson T, Qu H, Benjamin A, Roy A, Pascuet E, Goodyer M, Raju C, Zhang Z, Houghton F, Goodyer P. A common variant of the *PAX2* gene is associated with reduced newborn kidney size. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1915–1921
82. Zhang Z, Quinlan J, Grote D, Lemire M, Hudson T, Benjamin A, Roy A, Pascuet E, Goodyer M, Raju C, Houghton F, Bouchard M, Goodyer P. Common variants of the glial cell-derived neurotrophic factor gene do not influence kidney size of the healthy newborn. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1151–1157
83. Wu XR, Kong XP, Pellicer A, Kreibich G, Sun TT Uroplakins in urothelial biology, function, and disease. *Kidney Int* 2009; 75: 1153–1165
84. Weber S, Moriniere V, Knüppel T, Charbit M, Dusek J, Ghiggeri GM, Jankauskiené A, Mir S, Montini G, Peco-Antic A, Wühl E, Zurowska AM, Mehls O, Antignac C, Schaefer F, Salomon R. Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2864–2870
85. Tsang TE, Shawlot W, Kinder SJ, Kobayashi A, Kwan KM, Schughart K, Kania A, Jessell TM, Behringer RR, Tam PP. *Lim1* activity is required for intermediate mesoderm differentiation in the mouse embryo. *Dev Biol* 2000; 223: 77-90

86. Gong KQ, Yallowitz AR, Sun H, Dressler GR, Wellik DM. A Hox-Eya-Pax complex regulates early kidney developmental gene expression. *Mol Cell Biol* 2007; 27: 7661-8
87. Brodbeck S, Englert C. Genetic determination of nephrogenesis: the Pax/Eya/Six gene network. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 249-55
88. Davies JA, Fisher CE. Genes and proteins in renal development. *Exp Nephrol* 2002; 10: 102-13
89. Chai L. The role of HSAL (SALL) genes in proliferation and differentiation in normal hematopoiesis and leukemogenesis. *Transfusion* 2011; 51: 87-93
90. Benz K, Campean V, Cordasic N, Karpe B, Neuhuber W, Mall G, Hartner A, Hilgers KF, Amann K. Early glomerular alterations in genetically determined low nephron number. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300: 521-30
91. Shah MM, Sakurai H, Sweeney DE, Gallegos TF, Bush KT, Esko JD, Nigam SK. Hs2st mediated kidney mesenchyme induction regulates early ureteric bud branching. *Dev Biol* 2010; 339: 354-65
92. Yu J, Carroll TJ, McMahon AP. Sonic hedgehog regulates proliferation and differentiation of mesenchymal cells in the mouse metanephric kidney. *Development* 2002; 129: 5301-12
93. Michos O, Panman L, Vintersten K, Beier K, Zeller R, Zuniga A. Gremlin-mediated BMP antagonism induces the epithelial-mesenchymal feedback signaling controlling metanephric kidney and limb organogenesis. *Development* 2004; 131: 3401-10
94. Hartwig S, Hu MC, Cella C, Piscione T, Filmus J, Rosenblum ND. Glypican-3 modulates inhibitory Bmp2-Smad signaling to control renal development in vivo. *Mech Dev* 2005; 122: 928-38
95. Poladia DP, Kish K, Kutay B, Hains D, Kegg H, Zhao H, Bates CM. Role of fibroblast growth factor receptors 1 and 2 in the metanephric mesenchyme. *Dev Biol* 2006; 291: 325-39
96. Zhao H, Kegg H, Grady S, Truong HT, Robinson ML, Baum M, Bates CM. Role of fibroblast growth factor receptors 1 and 2 in the ureteric bud. *Dev Biol* 2004; 276: 403-15

97. Saifudeen Z, Dipp S, Stefkova J, Yao X, Lookabaugh S, El-Dahr SS. p53 regulates metanephric development. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2328-37
98. Self M, Lagutin OV, Bowling B, Hendrix J, Cai Y, Dressler GR, Oliver G. Six2 is required for suppression of nephrogenesis and progenitor renewal in the developing kidney. *EMBO J* 2006; 25: 5214-28
99. Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, Maeda M, Pelletier J, Housman D, Jaenisch R. WT-1 is required for early kidney development. *Cell* 1993; 74: 679-91
100. Fanni D, Fanos V, Monga G, Gerosa C, Locci A, Nemolato S, Van Eyken P, Faa G. Expression of WT1 during normal human kidney development. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 44-7
101. Dudley AT, Lyons KM, Robertson EJ. A requirement for bone morphogenetic protein-7 during development of the mammalian kidney and eye. *Genes Dev* 1995; 9: 2795-807
102. Perantoni AO, Timofeeva O, Naillat F, Richman C, Pajni- Underwood S, Wilson C, Vainio S, Dove LF, Lewandoski M. Inactivation of FGF8 in early mesoderm reveals an essential role in kidney development. *Development* 2005; 132: 3859-71
103. Kispert A, Vainio S, McMahon AP. Wnt-4 is a mesenchymal signal for epithelial transformation of metanephric mesenchyme in the developing kidney. *Development* 1998; 125: 4225-34
104. Park JS, Valerius MT, McMahon AP. Wnt/beta-catenin signaling regulates nephron induction during mouse kidney development. *Development* 2007; 134: 2533-9
105. McCright B, Gao X, Shen L, Lozier J, Lan Y, Maguire M, Her zlinger D, Weinmaster G, Jiang R, Gridley T. Defects in development of the kidney, heart and eye vasculature in mice homozygous for a hypomorphic *Notch2* mutation. *Development* 2001; 128: 491-502
106. McCright B, Lozier J, Gridley T. A mouse model of Alagille syndrome: *Notch2* as a genetic modifier of *Jag1* haploinsufficiency. *Development* 2002; 129: 1075-82

107. Bachmann S, Schlichting U, Geist B, Mutig K, Petsch T, Bacic D, Wagner CA, Kaissling B, Biber J, Murer H, Willnow TE. Kidneyspecific inactivation of the megalin gene impairs trafficking of renal inorganic sodium phosphate cotransporter (NaPi-IIa). *JAm Soc Nephrol* 2004; 15: 892-900
108. Ge Y, Ahn D, Stricklett PK, Hughes AK, Yanagisawa M, Verbalis JG, Kohan DE. Collecting duct-specific knockout of endothelin- 1 alters vasopressin regulation of urine osmolality. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: 912-20
109. Rojek A, Fuchtbauer EM, Kwon TH, Frokiaer J, Nielsen S. Severe urinary concentrating defect in renal collecting duct-selective AQP2 conditional-knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 6037-42
110. Guan Y, Hao C, Cha DR, Rao R, Lu W, Kohan DE, Magnuson MA, Redha R, Zhang Y, Breyer MD. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPARgamma stimulation of ENaCmediated renal salt absorption. *Nat Med* 2005; 11: 861-6
111. Pavenstadt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 2003; 83: 253-307
112. Tufro A. VEGF spatially directs angiogenesis during metanephric development in vitro. *Dev Biol* 2000; 227: 558-66
113. Lindahl P, Hellstrom M, Kalen M, Karlsson L, Pekny M, Pekna M, Soriano P, Betsholtz C. Paracrine PDGF-B/PDGFRbeta signaling controls mesangial cell development in kidney glomeruli. *Development* 1998; 125: 3313-22.
114. Ueda H, Miyazaki Y, Matsusaka T, Utsunomiya Y, Kawamura T, Hosoya T, Ichikawa I. Bmp in podocytes is essential for normal glomerular capillary formation. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 685-94
115. Koziell A, Grech V, Hussain S, Lee G, Lenkkeri U, Tryggvason K, Scambler P. Genotype/phenotype correlations of *NPHS1* and *NPHS2* mutations in nephrotic syndrome advocate a functional inter-relationship in glomerular filtration. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 379-88.
116. Kim JM, Wu H, Green G, Winkler CA, Kopp JB, Miner JH, Unanue ER, Shaw AS. CD2-associated protein haploinsufficiency is linked to glomerular disease susceptibility. *Science* 2003; 300: 1298-300

117. Stefanie Weber, Novel genetic aspects of congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Current opinion pediatrics*, 2012; 24: 212-218
118. Hyewon Hahn, MD. Genetics of kidney development: pathogenesis of renal anomalies. *Korean J Pediatr* 2010; 53: 729-734
119. O.Grbouval, M.Gonzales, T. Neuhaus et al., Mutation in genes in the renin-angiotensin system are associated with autosomal recessive renal tubular dysgenesis, *Nature Genetics* 2005; 37: 964-968
120. M. Lacoste, Y. Cai, L. Guicharnaud et al., Renal tubular dysgenesis a not uncommon autosomal recessive disorder leading to oligohydramnios: a role of the renin-angiotensin system, *Journal of the American Society of Nephrology* 2006; 9: 2253-263
121. Schedl A. Renal abnormalities and their developmental origin. *Nat Rev Genet* 2007; 8: 791-802
122. Ruf RG, Xu PX, Silvius D, Otto EA, Beekmann F, Muerb UT, et al. SIX1 mutations cause branchio-oto-renal syndrome by disruption of EYA1-SIX1-DNA complexes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 8090-5
123. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 101-8
124. Brenner BM, Mackenzie HS. Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease. *Kidney Int Suppl* 1997; 63: 124-7
125. Majumdar A, Vainio S, Kispert A, McMahon J, McMahon AP. Wnt11 and Ret/Gdnf pathways cooperate in regulating ureteric branching during metanephric kidney development. *Development* 2003; 130: 3175-85
126. Sanyanusin P, Schimmenti LA, McNoe LA, Ward TA, Pierpont ME, Sullivan MJ, et al. Mutation of the PAX2 gene in a family with optic nerve colobomas, renal anomalies and vesicoureteral reflux. *Nat Genet* 1995; 9: 358-64
127. Yang SP, Woolf AS, Quin F, Winyard PJ. Deregulation of renal transforming growth factor β 1 after experimental short term ureteric obstruction in fetal sheep. *Am J Pathol.* 2001; 159: 109-17
128. Robert M. Kleigman, Karen J. Marcanto, Hal B. Jenson, Richard E. Berman. *Nelson Textbook of Pediatrics* 18th edition 2011; 538: 2222

129. Belk RA, Thomas DF, Mueller RF, Godbole P, Markham AF, Weston MJ. A family study and the natural history of prenatally detected unilateral multicystic dysplastic kidney. *J Urol* 2002; 167: 666-9
130. Kolatsi-Joannou M, Bingham C, Ellard S, Bulman MP, Allen LI, Hattersley AT et al, Hepatocyte nuclear factor-1 β ; a new kindred with renal cysts and diabetes and gene expression in normal human development. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2175-80
131. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN, et al. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1 β associated with MODY. *Nat Genet* 1997; 17: 384-5
132. Nakanishi K, Yoshikawa N. Genetic disorders of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Pediatr Int* 2003; 45: 610–616
133. Lu W, Van Eerde AM, Fan X et al. Distruption of ROBO2 is associated with urianary tract anomalies and cinfers risk of vesicourethral reflux. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 616-632
134. Gimelli S, Caridi G, Beri S et al. Mutations in SOX17 are associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Hum Mutat* 2010; 31: 1352-1359
135. Farrugia MK, Woolf AS. Congenital urinary bladder outlet obstruction. *Fetal Matern Med Rev* 2010; 21: 55-73
136. Daly SB, Urquhart JE, Hilton E, McKenzie EA, Kammerer RA, Lewis M, Kerr B, Stuart H, Donnai D, Long DA, Burgu B, Aydogdu O, Derbent M, Garcia-Minaur S, Reardon W, Gener B, Shalev S, Smith R, Woolf AS, Black GC, Newman WG. Mutations in HPSE2 cause urofacial syndrome. *Am J Hum Genet.* 2010; 12: 210-12
137. Weber S, Thiele H, Mir S, et al. Muscarinic acetylcholine receptor M3 mutation causes urinary bladder disaese and a Prune Belly like syndrome. *Am J Hum Genet* 2011; 89: 668-674
138. Matsui M, Motomura D, Karasawa H, et al. Multiple functional defects in perippheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 9579-9584

139. Rajesh Yalvarthy, Chirag R Parikh. Congenital renal agenesis Suudi Journal of Kidney Disease and transplantation 2003; 14: 336-341
140. David G, Botswick Liang Cheng. Urologic surgical pathology 2008; 323: 1970-1975
141. Akalin Z, Aydoğanlı L, Yıldız M, Aten A, Afşar H. A nine years old patient with hypertension and enuresis nocturna who had an asymptomatic hypoplastic kidney and dynamic disorder of the lower urinary tract 2010
142. Jason E Cain, Valeria Di Giovanni, Joanna Smeeton and Norman D Rosenblum. Genetics of renal hypoplasia: insights into the mechanisms controlling nephron endowment. *Pediatr Research* 2010; 68(2): 91-98
143. Hiroaka M, Tsukahana H, Ohshima Y, Kasuga K, Ishihana Y, Mayvimi M. Renal aplasia is the predominant cause of congenital solitary kidneys. *Kidney Int* 2002; 61: 1840-1844
144. Robert O Peterson, Isabell a, Sesterhenn, Charles J Dawis. *Urologic Pathology* 2008; 13: 134-176-286
145. Chan-Yao WU, Chiou YH, Sung PK. Left Multicystic dysplastic kidney with contralateral ectopic kidney and ureterovesicle junction obstruction. *Chinese Med J (Taipei)* 2001; 64: 129-32
146. Bernstein J, Risdon RA, Gilbert-Barnes E. Renal system: kidney and urinary tract. In: Gilbert-Barnes E, (ed) *Potter's Pathology of the Fetus and Infant*. St. Louis: Mosby, 1997;2
147. LANGINO, L.H. and MARTIN; L:W: Abdominal masses in newborn infants. *Urology* 1952; 68: 60-62
148. Numanoğlu Yurdakan G, Kertiş G, Bahadır B, Numanoğlu K.V., Özdamar O.Ş., Renal hypoplastic dysplasia. *OMÜ Tıp dergisi*; 2008; 25(1); 25-29
149. Wiener JS, Brelman AB, King LR, Kramer SA, Multicystic dysplastic kidney; *Clinical Pediatr Urol* 2004; 4: 653-645
150. Hains DS, Bates CM, IngrahamS, Schwaderer AL. Management and etiology of the unilateral multicystic dysplastic kidney. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24: 233-241
151. Elder JS, Behrman RE, Kleigman, Jenson HB. Congenital anomalies and dysgenesis of the kidneys. *Nelson textbook*; 2007;18: 2221-2223

152. Bael SB, Wein A. Anomalies of upper urinary tract; *Campell-Walsh Urology* 2007; 17: 3269-3304
153. Nordmark B, Double formation of the kidneys and ureters, embryology, occurrence and clinical significance. *Acta Radiol.* 1948; 30: 276-278
154. Mandell J, Bauer SB, Colodny AH, et al. Urethral ectopia in infants and children. *J. Urol.* 1981; 126: 219-222
155. Schulman, CC: The ureter; in O'Dannell B. Koff SA. *J. Endourol* 2003; 155-60
156. Moore KL, Persaud TVN. *The Developing Human. Clinically Oriented Embryology Philadelphia: WB Saunders* 1998; 6: 158-160
157. Perlmutter AD, Retik AB and Bauer SB. Anomalies of upper urinary tract. *Campell's Urology*, 5th edition, 38: 1965-1986
158. Champell M. Ureterocele: a study of 94 instances in 80 infants and children; *Surgical Obst.* 1993:705-1951
159. Ucon AC, Lattimer, J.K. and Melicow. Ureteroceles in infants and children. *Pediatrics*, 27: 971-1961
160. Malek, R.S. Kelalis; P.P. Buerline, E.C. et al. Simple and ectopic ureterocele in infancy and childhood. *Surg Gynec Obst* 134: 611-1972
161. Brock, W.A. and Kaplan, W.G. Ectopic ureterocele in children. *J. Urol.* 119; 800-1987
162. Williams, D.I. and Woodard, J.R. problems in the management of ectopic ureteroceles; *J. Urol.* 1964; 92: 635
163. Royle, M.G. and Goodwin, W.E. The management of ureteroceles *J.Urol.* 1971; 106: 42
164. Ronald W Dudek. *Embryology, Urinary system* 2011; 5: 13
165. Tan B.J.; Smith A.D.: Ureteropelvic Junction Obstruction Repair: When, how, what? In: *Current Opin Urol.* 2004; 14: 55-59
166. Geringer, AM, Berdan, W.G. D.W. et al. The diagnostic approach to ectopic ureterocele and the renal duplication complex; *J. Urol.* 1983; 129: 539
167. Klauber, G.T. and Crawford, D.B. Prolapse of the ectopic ureterocele and bladder trigone, *Urol* 1980; 15: 164
168. Gonzales, R. Ludwikowski, M.B. *Handbook of urological disease in children*, 2011; 1: 7-32

169. Robert O, Peterson, Isabell A, Sesterhenn, Charles J. Dawis, urologic Pathology, 2008; 3: 134, 176, 286
170. Munver, R, Sosa, R.E. Pizzo, J J. del: Laparoscopic pyeloplasty: history, evolution and future 2004, 55: 748
171. Becker, W. meller, J, Zapper, H, Leenen, A. Seselbe, F. İmaging in peditric Urology 2003; 1: 20-22
172. Alconher LF, Tombesi MM. Natural History of Bilateral Mild isolated antenatal hydronephrosis conservatively managed. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27: 1119-1123
173. Dominic C, Frimberger MD, Bradley, P. Kropp, MD. Bladder anomalies in children. *Pediatr. Urol.* 17th edition, chapter 1; 3381-3384
174. Erkan U, Tansuğ Z, Gülşen M, Bayazıt Y, Türkyılmaz RK. Repair of extrophia vesicalis and epispadias by ‘‘W’’ flap incision. *Turk Urol.* 1992; 422-425
175. Martin I, Resnick, Robert A. Older. *Diagnosis of genitourinary disease; second edition*, 1997; 573-577
176. Grigoris C, Kousidis. Posterior Urethral Valve; *Essential in Pediatric Urology;* 2012; 115-124
177. MacLorie G, Farhat W, Khoury A, Geary D, Ryan G, outcome analysis of vesicoamniotic shunting in a comprehensive population. *J. Urol.* 2001; 166: 1036-1040
178. Holmes N, Harrison MR, Baskin LS, *Fetal Surgery for PUV; Longterm postnatal outcomes.* *Pediatrics* 2001; 108
179. Rhawat J, Khan TR, Singh S, Maletha M, Kureel S. Congenital anterior urethral valves and diverticules; diagnosis and movement in six causes. *Afr. J. Pediatr. Surg.* 2009; 102-5
180. Amsalem H, Fitzgerald B, Keating S, Ryan G, Keunen J, Pippi Salle JL, Berger H, Aiello H, Otaño L, Bernier F, Chitayat D. Congenital megalourethra: prenatal diagnosis and postnatal/autopsy finding in 10 cases *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Jun; 37(6): 678-83
181. Haeri S, Ruano SH, Farah LM, Joffe R, Ruano R. Congenit Anom (Kyoto). Prenatal cytogenetic diagnosis from fetal urine in lower urinary tract obstruction. 2013 Jun; 53(2): 89-91

182. Gunn TR, Mora JD, Pease P, Antenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasonography after 28 weeks gestation: incidence and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 479-486
183. Livera LN, Brookfield DS, Egginton JA et al. Antenatal USG to detect fetal renal abnormalities: a prospective screening programme. *BMJ* 1989; 298: 1421-1423
184. Liang CC, Cheng PJ, Lin CJ, Chen HW, Chao AS, Chang SD. Outcome of prenatally diagnosed fetal hydronephrosis. *J. Reprod. Med.* 2002; 47: 27-32
185. Woodwar M, Frank D, postnatal management of antenatal hydronephrosis. *BJU Int.* 2002; 89: 149-156
186. Di Sandro MJ, Kagen BA. Neonatal management. Role for early intervention. *Urol Clin North Am* 1998; 25: 187-197
187. Corteville JE, Gray DL, Crane JP. Congenital HN: Correlation of fetal ultrasonographic findings with infant outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 384-388
188. Aksu N, Yavaşcan O, Kangin M, Kana OD, Aydın Y, Erdoğan H, et al. Postnatal management of infants with antenatally detected hydronephrosis. *Pediatr neprol* 2005; 20: 1253-1259
189. Revised Guidelines on Management of Antenatal Hydronephrosis Aditi sinha, Arvind bagga, Anurag Krishina, Minu Bajpai, M Srinivas, Rajesh Uppal and Indira Agarwal, For the Indian Society of Pediatric Nephrology 2010
190. Odibo AO, Raab E, Elowitz M, Merrill JD, Macones GA. Prenatal mild pyelectasis: evaluating the thresholds of renal pelvic diameter associated with normal postnatal renal function. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 513-7
191. Woodwar M, Frank D, postnatal management of antenatal hydronephrosis. *BJU Int.* 2002; 89: 149-156
192. Zerlin JM, Ritchey ML, Chang AC. Incidental vesicourethral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. *Radiol.* 1993; 187: 157-60
193. Belarmino JM, Kogan BA. Management of neonatal hydronephrosis. *Early Hum Dev.* 2006; 82: 9-14

194. Riccabona M. Assesment and management of newborn hydronephrosis. *World J Urol* 2004; 22: 73-78
195. Abitbol CL, Zilleruelo G, Montane B, Strauss J. Growth of uremic infants on forced feeding regimens. *Pediatr Nephrol.* 1993; 7: 173–177
196. Boineau FG, Lewy JF, Roy S, Baluarte G, Pomrantz A, Waldo B. Prevalance of anemia and correlations with mild and chronic renal insufficiency. *J Pediatr.* 1990; 116: 60–62
197. Flynn JT. Causes, management approaches, and outcome of acute renal failure in children. *Curr Opin Pediatr.* 1998; 10: 184–189
198. Warady BA, Hebert D, Sullivan EK, Alexander SR, Tejani A. Renal transplantation, chronic dialysis, and chronic renal insufficiency in children and adolescents. The 1995 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol.* 1997; 11: 49–64
199. James C. M. Chan, MD, Debra M. Williams, MD, Karl S. Roth, MD. Kidney failure in infants and children. *Pediatrics.*2002; 23
200. Coresh J, Astor BC, Greene T, noyan G, Levey AS Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1–12
201. Kerecuk L, Schreuder MF, Woolf AS. Renal tract malformations: perspectives for nephrologists. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 312–325
202. National Kidney Foundation Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification.K/DOQI clinical practice guidelines. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1–266
203. Way AF, Bolonger AM, Gambertogli JG. Pharmacokinetics and drug dosing in children with decreased renal function. In: Holliday MA, Barratt TM, Avner ED, eds. *Pediatric Nephrology.* 3rd ed. Baltimore, Md: Williams & Williams 1994:1306
204. Group BRS, Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe VUR in children: 5 years' observation. *Br. Med J* 1983; 295: 237-241

205. Hjalwaj K, Lohr G, Tammiren Mobius T, Sepparen H, Olbing H, Wikstrom S. Surgical results in the international reflux study in children(Europe). *J Urol* 1992; 148: 1657-1661
206. Neild GH, Thomson G, Nitsch D *et al.* Renal outcome in adults with renal insufficiency and irregular asymmetric kidneys. *BMC Nephro.* 2004; 5: 12
207. Zurowska A, Zagozdzon I, Balasz I *et al.* Congenital and genetic related causes of end-stage renal disease--data from Polish Registry of Renal Replacement Therapy in Children 2000-2004. *Przegl Lek* 2006; 63: 57-9
208. Esbjorner E, Berg U, Hansson S. Epidemiology of chronic renal failure in children: a report from Sweden 1986-1994. Swedish Pediatric Nephrology Association. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 438-442
209. Robyr R, Benachi A, Daikha-Dahmane F, Martinovich J, Dumez Y, Ville Y. Correlation between ultrasound and anatomical findings in fetuses with lower urinary tract obstruction in the first half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 478-482
210. Ali Ahmadzade, Morteza, Tahmasebi, Mohammad Momen, Gharibvand. Causes and outcome of prenatally diagnosed hydronephrosis; *Saudi Journal of kidney Disease and Transplantation* 2009; 20(2): 246-250
211. Kari JA, Gonzalez C, Ledermann SE, Shaw V, Rees L. Outcome and growth of infants with severe chronic renal failure. *Kidney Int* 2000; 57: 1681-1687
212. Chevalier R. Obstructive uropathy. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP. *Clinical Pediatric Nephrology* 2nd ed. 2006: 507-16
213. Shroff R, Rees L, Trompeter R, Hutchinson C, Ledermann S. Long-term outcome of chronic dialysis in children. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 257-264
214. Nguyen HT, Herndon CD, Cooper C, Gatti J, Kirsch A, Kokorowski P, Lee R, Perez-Brayfield M, Metcalfe P, Yerkes E, Cendron M, Campbell JB. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 6: 212-231, 2010
215. Gomes RS, Quirino IG, Pereira RM, Vitor BM, Leite AF, Oliveira EA, Simões e Silva AC.: Primary versus secondary hypertension in children followed up at an outpatient tertiary unit. *Pediatr Nephrol* 26: 441-447, 2011

216. Farnham SB, Adams MC, Brock JW, 3rd, Pope JC. Pediatric urological causes of hypertension. *J Urol* 2005; 173: 697–704
217. Parkhouse HF, Barratt TM, Dillon MJ, Duffy PG, Fay J, Ransley PG, Woodhouse CR, Williams DI. Long-term outcome of boys with posterior urethral valves. *Br J Urol* 1988; 62: 59–62,
218. Soares CM, Oliveira EA, Diniz JS, Lima EM, Vasconcelos MM, Oliveira GR.: Predictive factors of progression of chronic renal insufficiency: A multivariate analysis. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 371–377
219. Schwartz GJ, Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1839–1848
220. Wühl E, van Stralen KJ, Verrina E, Bjerre A, Wanner C, Heaf JG, Zurriaga O, Hoitsma A, Niaudet P, Palsson R, Jager KJ, Schaefer F. Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 Jan; 8(1): 67-74
221. Quirino IG, Diniz JS, Bouzada MC, Pereira AK, Lopes TJ, Paixão GM, Barros NN, Figueiredo LC, Cabral AC, Simões e Silva AC, Oliveira EA. Clinical course of 822 children with prenatally detected nephrouropathies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Mar; 7(3): 444-51
222. Zhang B, Wang H, Sun N, Jia LQ, Shen Y Incidence, diagnosis and treatment of children's congenital abnormalities of the kidney and urinary tract detected in ultrasound screening Chinese J. Of *Pediatr* 2011 Jul; 49(7): 534-8
223. Sarhan OM, El-Ghoneimi AA, Helmy TE, Dawaba MS, Ghali AM, Ibrahiem el-HI. Posterior Urethral Valves: a multivariient analysis of factors affecting the final renal outcome. *J Urol*. 2011 Jun; 185(6 Suppl): 2491-5
224. Uthup S, Binitha R, Geetha S, Hema R, Kailas L. A follow-up study of children with posterior urethral valve. *Indian J Nephrol*. 2010 Apr; 20(2): 72-5
225. Gargah T, Gharbi Y, Ben Moussa M, Kaarba N, Lakhoua MR Posterior urethral valves: About a series of 44 cases *Tunis Med* 2010; 88(8): 557-562
226. Shittu OB, Asinobi AO Long-term outcome of posterior urethral valves ablation using the Mohan's urethral valvotome. *West Afr J Med*. 2004; 23(1): 35-37

227. Kibar Y, Ashley RA, Roth CC, Frimberger D, Kropp BP Timing of posterior urethral valve diagnosis and its impact on clinical outcome. *J Pediatr Urol* 2011; 7(5): 538-542
228. Hutton, K. A. Thomas, D. F. Arthur, R. J. Irving, H. C. & Smith, S. E. (1994). Prenatally detected posterior urethral valves: is gestational age at detection a predictor of outcome? *J Urol*, 1994; 152: 698-701
229. Reinberg, Y. de Castano, I. & Gonzalez, R. Prognosis for patients with prenatally diagnosed posterior urethral valves. *J Urol*, 1992; 148(1): 125-126
230. Sanna-Cherchi, S., Ravani, P., Corbani, V., Parodi, S., Haupt, R., Piaggio, G., Innocenti, M. L., Somenzi, D., Trivelli, A., Caridi, G., Izzi, C., Scolari, F., Mattioli, G., Allegri, L., & Ghiggeri, G. M. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int.* 2009; 76(5): 528-533
231. Smith GH, Canning DA, Schulman SL, Snyder HM 3rd, Duckett JW (1996) The long-term outcome of posterior urethral valves treated with primary valve ablation and observation. *J Urol.* **1996**; 155: 1730–1734
232. Bajpai M, Davi S, Gupta DK Factors affecting outcome in the management of posterior urethral valves *Pediatr Surg Int* 2001; 17(1): 11-5
233. Ebel KD. Uroradiology in the fetus and newborn: diagnosis and follow-up of congenital obstruction of the urinary tract. *Pediatr Radiol.* 1998; 28: 630–35
234. Sairam S, Al-Habib A, Sasson S, Thilaganathan B. Natural history of fetal hydronephrosis diagnosed on mid-trimester ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 17: 191-6
235. R. Inchingolo, G. Maresca, S. Cacaci, E. Ausili, V. Paolucci, L. Bonomo, C. Romagnoli, C. Rendeli Post-natal ultrasound morpho-dynamic evaluation of mild fetal hydronephrosis: a new management *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2013; 17: 2232-2239
236. Richard S. Lee, Marc Cendron, Daniel D. Kinnamon and Hiep T. Nguyen Antenatal Hydronephrosis as a Predictor of Postnatal Outcome: A Meta-analysis *Pediatrics* 2006; 118: 586-593
237. N. Karakurt, N. Beşbaş, Y. Bilginer, A. M. Hasçıçek, S. Tekgül The importance of postnatal ultrasonography in the management of antenatal

hydronephrosis Hacettepe University Medical School Pediatric Nephrology Department and Urology Department

238. Broadley P, Mc Hugo J, Morgan I, Whittle MJ, Kilby MD The 4 year outcome following the demonstration of bilateral renal pelvic dilatation on the prenatal renal ultrasound. *Br J Radiol* 1999; 72(855): 265-270
239. Jaswon MS, Dibble L, Puri S, et al. Prospective study of outcome in antenatally diagnosed renal pelvis dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: 135–138
240. Ismaili K, Hall M, Piepsz A, et al. Primary vesicoureteral reflux detected in neonates with a history of fetal renal pelvis dilatation: a prospective clinical and imaging study. *J Pediatr* 2006; 148: 222–227
241. Braga L.H., Mijovic H, Farrokhyar F, Pemberton J, DeMaria J, Lorenzo AJ Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in antenatal hydronephrosis *Pediatrics* 2013; 131(1): 251-261
242. J. S. Banerji, J. C. Singh Antibiotic prophylaxis in vesicourethral reflux: A paradigm shift *Indian Jour Of Urol* 2009; 25(1): 150-151
243. Hodson CJ, Maling TM, McManamon PJ & Lewis MG. The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radiol* 1975; 13: 1–26
244. Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics*. 2006 Mar; 117(3): 626-32
245. Lidfelt KJ, Herthelius M. Antenatal hydronephrosis: infants with minor postnatal dilatation do not need prophylaxis. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2021–2024.
246. J.G.Ouzounaian, M. A. Castro, M.Fresquez, O.M.Al-Sulyman, B.W.Kovacs Prognostic significans of antenatally detected fetal pyelectasis *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 424-428
247. Deborah M. Feldman, MD, Marvalyn DeCambre, MD, Erin Kong, Adam Borgida, MD, Mujgan Jamil, MBBS, Patrick McKenna, MD, James F. X.

- Egan, MD Evaluation and Follow-up of Fetal Hydronephrosis *J. Ultrasound Med* 2001; 20: 1065–1069
248. Livera LN, Brookfield DSK, Egginton JA, Hawnaur JM. Antenatal ultrasonography to detect fetal abnormalities: a prospective screening programme. *BMJ* 1989; 298: 1421–3
 249. Mandell J, Blyth BR, Peters CA, Retik AB, Estroff JA, Benacerraf BR. Structural genitourinary defects detected in utero. *Radiology* 1991; 178: 193–6
 250. Carlos Augusto Fernandes Molina; Inalda Facincani; Valdair Francisco Muglia; Whemberton Martins de Araujo; Marcelo Ferreira Cassini; Silvio Tucci Jr Postnatal evaluation of intrauterine hydronephrosis due to ureteropelvic junction obstruction *Acta Cir. Bras.* 2013
 251. Tabel Y, Haskoloğlu ZS, Karakaş HM, Yakinci C Ultrasonographic screening of newborns for congenital anomalies of the kidney and the urinary tracts *Urol J* 2010; 7(3): 161-7
 252. Tapia J, Gonzalez R. Pyeloplasty improves renal function and somatic growth in children with ureteropelvic junction obstruction. *J Urol.* 1995; 154: 218–222
 253. Ransley PG, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG, Dillon MJ, Barratt TM *J Urol.* 1990 Aug; 144(2 Pt 2): 584-593
 254. Cartwright PC, Duckett JW, Keating MA, Snyder HM 3rd, Escala J, Blyth B, Heyman S *J Urol.* 1992 Oct; 148(4): 1224-8
 255. Chertin, B., Pollack, A., Koulikov, D. Rabinowitz, R. Hain, D. Hadas-Halpren, I. & Farkas, A. 2006
 256. Carlstrom, M. Causal link between neonatal hydronephrosis and later development of hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010; 37(2): 14-23
 257. Mohammed Bassam A Saeed. The Major Causes of Chronic Renal Insufficiency in Syrian Children: A One-Year, Single-Center Experience *Soudi. Jour of Kidney Diseases and Transplantation* 2005; 16(1): 84-88
 258. Guy H Neild Long-Term Outcome of Children with Congenital Abnormalities of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT): an Adult Perspective *BANTAO Journal* 2007; 5 (2) : 28–31
 259. Wasiu Adekunle Olowu, Olufemi Adefehinti, Theophilus Adesola Aladekomo Epidemiology and Clinicopathologic Outcome of Pediatric Chronic Kidney

- Disease in Nigeria, a Single Cenetr Study Arab Journal of Nephrology and Transplantation. 2013 May; 6(2): 105-13
260. Newton G Osborne, fernando Bonilla-Musoles, Luiz Eduardo Machado, Francisco Raga, Francisco Bonilla Jr, Fernando Ruiz, Carla M Perez Guardia, Bawlant Ahluwalia Fetal megacystis; Differantial diagnosis J of Ultrasound in Medicine 2011; 6: 833-841
 261. Damen-Elias HA, Stoutenbeek PH, Visser GH, Nikkels PG, de Jong TP. Concomitant anomalies of 100 children with unilateral multicystic dysplastic kidney Ultrasound Obstet Gynecol. 2005 Apr; 25(4): 384-8
 262. Aslam M, Watson AR; Trend and Anglia MCDK study group Unilateral Multicystic dysplastic kidney; long term outcomes. Arch Dis Child 2006; 91(10): 820-3
 263. Rabelo EA, Oliveira EA, Siva GS, Pezzuti IL, Tatsuo ES, Predictive factors of ultrasonographic involution of prenatally detected multicystic dysplastic kidney. BJU Int 2005; 95(6): 868-871
 264. Mei-Zahav M, Korzets Z, Cohen I. *et al* Ambulatory blood pressure monitoring in children with a solitary kidney comparison between unilateral renal agenesis and uninephrectomy. Blood Presssure Monitoring 2001; 6:263–267
 265. Argueso L R, Ritchey M L, Boyle E T. *et al* Prognosis of patients with unilateral renal agenesis. Pediatr Nephrol 1992; 6:412–416
 266. Baudoin P, Provoost A P, Molenaar J C. Renal function up to 50 years after unilateral nephrectomy in childhood. Am J Kidney Dis 1993; 21:606–611
 267. Homsy YL, Anderson JH, Oudjhane K, et al. Wilms tumor and multicystic dysplastic kidney disease. J Urol 1997; 158: 2256-9
 268. Perez LM, Naidu SI, Joseph DB. Outcome and cost analysis of operative versus nonoperative management of neonatal multicystic dysplastic kidneys. J Urol 1998; 160: 1207-11
 269. Narchi H Review Risk of Wilms' tumour with multicystic kidney disease: a systematic review Arch Dis Child. 2005 Feb; 90(2): 147-9
 270. Wacksman J, Phipps L. Report of the multicystic kidney registry: preliminary findings. J Urol 1993; 150: 1870-2

271. H. Dursun, A. K. Bayazit, N.Cengiz, G. Seydaoğlu, M. Buyukçelik, M. Soran, A Noyan, A. Anarat Ambulatory blood pressure monitoring and renal functions in children with a solitary kidney *Nephrol* 2007; 22(4): 559-564
272. Wang Y, Wang Z, Wang W, ren H, Zhang W, Chen N Analysis of factors associated with renal function in Chinese adults with congenital solitary kidney 2010; 49(20): 2203-9
273. Ubetagoyena Arrieta M, Arese Trapote R, Arruebarrena Lizarrage D Renal position and fusion anomalies *An Pediatr (Barc)* 2011; 75(5): 329-33
274. Cinman NM, Okeke Z, Smith AD. Pelvic kidney associated diseases and treatment. *J Endourol* 2007; 21: 836-42
275. Coplen DE. Developmental and positional anomalies of the kidney. In: *Pediatric Surgery*, Ashcraft KW, Murphy JP, Sharp RJ, Sigalet DL, Snyder CL, Eds. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 2000; 681-9
276. Cascio S, Sweeney B, Granata C, Piaccio G, Jasonni V, Puri P Vesicoureteral reflux and ureteropelvic junction obstruction in children with horseshoe kidney: treatment and outcome *J Urol* 2002; 167(6): 2566-8
277. Raj GV, Auge BK, Weizer AZ, et al. Percutaneous management of calculi within horseshoe kidneys. *J Urol*. 2003; 170: 48-51
278. Verebely A, Szabo V, Frang D Hypoplastic kidney and high blood pressure 1997; 118(48): 2895-2898
279. Suzuki H, Tokuruki T, Saito K, Hishida A, Suzuki K Glomerular hyperfiltration and hypertrophy in the rat hypoplastic kidney as a model of oligomeganephronic disease. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(7): 1362-9
280. Masahiro Hiraoka, Chikahide Hori, Hirokazu Tsukahara, Kenkou Kasuga, Yashinori Ishihara and Masakatsu Sudo Congenitally small kidneys with reflux as a common cause of nephropathy in boys. *Kidney International*, 1997; 57: 811-816
281. Dou W, Thompson-Jaeger S, Laulederkind SJ, Becker JW, Montgomery J, Ruiz Bustos E, Hasty DL, Ballou LR, Eastman PS, Srichai B, Breyer MD, Raghov R Defective expression of Tamm-Horsfall protein/uromodulin in COX-2-deficient mice increases their susceptibility to urinary tract infections *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289(1): 49-60

282. Gloor JM, Ogburn PLJr., Breckle RJ, Morgenstern BZ, Milliner DS, Urinary tract anomalies detected by prenatal ultrasound examination at Mayo Clinic Rochester. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 526-531
283. Robyr R, Benachi A, Daikha-Dahmane F, Martinovich J, Dumez J, Ville Y Correlation between ultrasound and anatomical findings in fetuses with lower urinary tract obstruction in the first half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 478-482
284. İlka Klaassen, Thomas J Neuhaus, Dirk E Mueller-Wiefel, Markus J Kemper. Antenatal oligohydramnios of renal origin: long-term outcome. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006; 22(2): 432-439
285. Zaccara A, Giorlandino C, Mobili L et al. Amniotic fluid index and fetal bladder outlet obstruction: Do we really need more? *J Urol* 2005; 174: 1657-1660
286. Doris Franke, Sina Völker, Sanny Haase, leo Pavicic, Uwe Querfeld, Jochen H. Ehrich, Miroscav Zivicnjak Prematurity, small for gestational age and perinatal parameters in children with congenital, hereditary and acquired chronic kidney disease *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010; 25(12): 3918-3924
287. Mandy G. Keijzer-Veen, Marlies Schrevel, Martijin J.J.Finken, Friedo W Dekker, Jeroen Nauta, Elysee T.M.Hille, Marijke Frölich, Bert J.van der Heijden, Microalbuminuria and Lower Glomerular Filtration Rate at Young Adult Age in Subjects Born Very Premature and after Intrauterine Growth Retardation *JASN* 2005; 16(9): 2762-68
288. Merlet-Benichou C, Gilbert T, Muffat-Joly M, Lelievre-Pegorier M, Leroy B: Intrauterine growth retardation leads to a permanent nephron deficit in the rat. *Pediatr Nephrol* 1994; 8 : 175 –180
289. Guignard JP. The adverse renal effects of prostaglandin-synthesis inhibitors in the newborn rabbit. *Semin Perinatol.* 2002; 26(6): 398–405
290. Mir S, Ertan P, Özkayın N, Risk factors for the renal scarring in children with primary vesicoureteral reflux diseases *Saudi J Kidney Dis Transpln* 2013; 24(1): 54-9

291. Salo J, Ikaheimo R, Tapiainen T, Uhari M Childhood urinary tract infections as a cause of chronic kidney disease 2011; 128(5): 840-7
292. Mattoo TK Vesivoureteral reflux and reflux nephropathy Adv Chronic. Kidney Dis 2011; 18(5): 348-54
293. Sung J, Skoog S Surgical management of vesicoureteral reflux in children Pediatr Nephrol 2012; 27(4): 551-561
294. Jang HC, Lee KH, Park JS Primary vesicoureteral reflux: Comparison of the factors between infants and children Korean J Urol 2011; 52(3): 206-9
295. Gotoh T, Asano Y, Seki T, Nonomura K, Koyanagi T Unilateral massive vesicoureteral reflux associated with congenital mechanical obstruction of lower urinary tract. Japan J of Urol 1991; 82(2): 225-31
296. J. G. Wen, J. Frøkiær, T. M. Jørgensen, and J. C. Djurhuus, Obstructive nephropathy: an update of the experimental research, Urological Research 1999; 27: 29–39
297. S. Klahr and J. Morrissey. Obstructive nephropathy and renal fibrosis. The American Journal of Physiology—Renal Physiology 2002; 283: 861–875
298. R. L. Chevalier, B. A. Thornhill, M. S. Forbes, and S. C. Kiley, “Mechanisms of renal injury and progression of renal disease in congenital obstructive nephropathy. Pediatric Nephrology 2010; 25: 687–697
299. D. G. Matsell and A. F. Tarantal. Experimental models of fetal obstructive nephropathy. Pediatric Nephrology 2002; 17: 470–476
300. M. A. Taha, A. A. Shokeir, H. G. Osman, A. E. F. Abd El-Aziz, and S. E. Farahat. Pelvi-ureteric junction obstruction in children: the role of urinary transforming growth factor- β 1 and epidermal growth factor. BJU International, 2007; 99: 899–903
301. F. Almodhen, O. Loutochin, J. P. Capolicchio, R. Jednak, and M. El-Sherbiny. The role of bladder urine transforming growth factor- β 1 concentrations in diagnosis and management of unilateral prenatal hydronephrosis. Journal of Urology 2009; 182: 292–298
302. H. R. Vianna, C. M. Soares, K. D. Silveira et al. Cytokines in chronic kidney disease: potential link of MCP-1 and dyslipidemia in glomerular diseases. Pediatric Nephrology 2013; 28: 463–469

303. J. G. Wen, J. Frøkiær, T. M. Jørgensen, and J. C. Djurhuus. Obstructive nephropathy: an update of the experimental research. *Urological Research* 1999; 27: 29–39
304. J. Wang, R. Konda, H. Sato, K. Sakai, S. Ito, and S. Orikasa. Clinical significance of urinary interleukin-6 in children with reflux nephropathy. *Journal of Urology* 2001; 165 210–214
305. E. Galanakis, M. Bitsori, H. Dimitriou, C. Giannakopoulou, N. S. Karkavitsas, and M. Kalmanti. Urine interleukin-8 as a marker of vesicoureteral reflux in infants. *Pediatrics* 2006; 117: 863–867
306. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Review Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012 Mar; 27(3): 363-73
307. Van der Heijden B, Dijk P, Verrier-Jones K, Jager K, Briggs D. Renal replacement therapy in children: data from 12 registries in Europe. *Pediatr Nephrol* 19:213–221 van Stralen K, Tizard E, Verrina E, Schaefer F, Jager K (2010) Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: 2007 annual report of the ESPN/ERA-EDTA registry European Society for Paediatric Nephrology/ European Renal Association- European Dialysis and Transplant Association (ESPN/ERAEDTA) registry study group. *Pediatr Nephrol* 2004; 25: 1379–1382
308. Bulum B, Özçakar ZB, Üstüner E, Düşünceli E, Kavaz A, Duman D, Walz K, Fitoz S, Tekin M, Yalçinkaya F. High frequency of kidney and urinary tract anomalies in asymptomatic first-degree relatives of patients with CAKUT. *Pediatr Nephrol* 2013 2013 Nov; 28(11): 2143-2147
309. Doraiswamy NV, Al Badr MS, Freeman NV. Posterourethral valves in siblings. *Br J Urol.* 1983 Aug; 55(4): 448-9
310. Schreuder MF, van der Horst HJ, Bökenkamp A, Beckers GM, van Wijk JA. Review Posterior urethral valves in three siblings: a case report and review of the literature. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2008 Apr; 82(4): 232-5