

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

**ÇOCUKLARDA KİSTİK BÖBREK HASTALIKLARININ DEMOGRAFİK,
KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN TANIMLANMASI VE
HASTALIĞIN PROGRESYONUNA NEDEN OLAN FAKTÖRLERİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr.Abdurrahman KARAHAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr.Elif BAHAT ÖZDOĞAN

TRABZON-2020

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan danışman hocam Prof. Dr. Elif BAHAT ÖZDOĞAN'a ,

Uzmanlık eğitimim boyunca yardım, bilgi ve tecrübeleri ile bana sürekli destek olan başta Prof.Dr.Fazıl ORHAN olmak üzere Pediatri bölümündeki tüm hocalarıma,

Çalışmalarım boyunca maddi manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme;

Asistanlık eğitimim boyunca dua ve yardımlarıyla bana destek olan saygıdeğer kayınpederim Mehmet TAVLI'ya,

Tez çalışmam boyunca sonuna kadar yanımda olan, manevi desteğin en büyüğü olan muhabbetini hiç eksik etmeyen, dualarıyla uzak mesafeleri yakın eden sevgili eşim Sümeyya TAVLI KARAHAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr.Abdurrahman KARAHAN

ÖZET

Çocuklarda Kistik Böbrek Hastalıklarının Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Tanımlanması ve Hastalığın Progresyonuna Neden Olan Faktörlerin Araştırılması

AMAÇ: Kistik böbrek hastalığı olan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri ile komplikasyonları araştırılarak, basit böbrek kisti (BBK) ve multikistik displastik böbrek (MKDB) tanılı hastalarda, renal hasarın erken belirteçleri ile progresyona yol açabilecek faktörler değerlendirilerek genel kabul gören bir izlem kılavuzu bulunmayan BBK ve MKDB hastaları için uzun dönem takip ve izlem planı önerilmesi hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ultrasonografi kayıtları taranarak hastanemizin Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalında Haziran 2008- Haziran 2018 tarihleri arasında böbreğinde kist saptanan çocukların dosyaları incelendi. Hastalardan BBK ve MKDB tanısı olanlar davet edilerek kabul edenlerden kan ve idrar örnekleri alındı, yaşam içi kan basıncı izlemi (YİKBİ) yapıldı. Benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

BULGULAR: Böbreğinde kist saptanan 397 hastanın 171'inde (%43,1) BBK, 102'sinde (%25,7) MKDB, 45'inde (%11,3) otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH), 38'inde (%9,6) otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ORPBH), 19'unda (%4,8) ise sendromik kistik böbrek hastalığı mevcuttu. Diğer kistik hastalıklar grubunda ise 22 (%5,5) hasta vardı.

BBK hastalarının yaşları $10,8 \pm 3,6$ yıl iken, serum kreatinini $0,48 \pm 0,27$ mg/dl olup, %5,2'sinde komplike böbrek kisti vardı. Prospektif çalışmaya 14 BBK hastası katıldı. Üriner mikroalbümin atılımı, BBK'lı hastalarda $13,4 \pm 3,4$ mg/gün iken kontrol grubunda $5,06 \pm 3,1$ mg/gün idi ($p=0,014$). Kist boyutları 4.5cm'den büyük iki hasta hipertansifti.

MKDB'li hastaların yaşları $8,27 \pm 4,5$ yıl iken, serum kreatinin değerleri $0,48 \pm 0,3$ mg/dl idi. Displastik böbrek 57 hastada (%55) sol taraf yerleşimli idi. 10 hastaya (%9,8) nefrektomi yapılmıştı. Hiçbir olguda böbrek tümörü saptanmadı. Hastaların 34'ünde (%33) en sık vezikoüreteral reflü olmak üzere ek üriner sistem anomalileri var iken ultrasonografide karşı böbreği küçük veya hidronefrotik olan 4 hastada evre-3 veya ileri kronik böbrek hastalığı (KBH) mevcuttu. İnvolyon sıklığı 10 yılda %31,9 idi. Karşı

böbrekte kompensatris hipertrofi 85 hastanın 75'inde (%88), ortalama $6,1\pm2,3$ yılda ve $\%21,8\pm7,2$ oranında gelişmişti. Prospektif çalışmaya 17 MKDB hastası katıldı. YİKBİ'de 3'ü nefrektomili 9 hastada (%52) hipertansiyon (HT) tespit edildi. Bunlardan 3'ünde maskeli HT, 4'ünde şiddetli ambulator HT mevcuttu. Kan basıncı (KB) yükü $31,6\pm30,8$, sistolik KB yükü $19,2\pm18,5$, diyastolik KB yükü $12,5\pm14,1$, sistolik KB ortalaması $115,0\pm14,9$ mmHg olup kontrol grubuna göre yüksekti (**p=0,006, p=0,007, p=0,010, p=0,024**).

YİKBİ yapılan tüm kistik böbrek hastaları birlikte değerlendirildiğinde; 31 hastanın 11'inde (%35) HT saptanmış olup 6'sında şiddetli düzeydeydi ve KB yükü kontrol grubundan yüksekti (**p=0,029**). Maskeli HT olgularının tamamı MDBK'lı idi. Hipertansif hastaların 5'inde (%45) plazma renin aktivitesi artmıştı

ODPBH grubunda yaş $11,1\pm4,3$ yıl iken, serum kreatinin değerleri $0,73\pm1,60$ mg/dl idi. Olguların 41'inde (%91) aile öyküsü pozitif. Genetik analiz yapılan 18 hastanın 10'unda PKD1, 1 hastada ise PKD2 geni mutasyonu saptandı. İki olguda KBH var idi. Diğer olguların ortalama GFR değerleri $159,5\pm47,6$ ml/dk/1.73m² olup, 23'ünde (%53) hiperfiltrasyon, 8'inde (%17) mikroalbuminüri, 6'sında (%13) proteinüri, 3'ünde (%6) HT saptandı.

ORPBH grubunda yaş $65,9\pm68,2$ ay iken, serum kreatinin değerleri $1,03$ ($0,13-3,26$) mg/dl idi. Klinik karaciğer hastalığı 19 hastada (%50) tespit edildi. Genetik analiz yapılan 12 hastanın 9'unda PKHD1 mutasyonu vardı. Olguların 15'inde (%39) başta Potter sendromu olmak üzere ek major konjenital anomaliler mevcut olup tamamı yenidoğan döneminde ve büyük çoğunluğu solunum yetmezliği nedeniyle eksitus olmuştu. Kalan tüm hastalar halen hayattaydı ve ikisi son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) idi.

Sendromik kistik böbrek hastalığı olan çocukların yaş ortalaması $9,6\pm5,2$ yıl iken, serum kreatinin değerleri $1,12\pm0,76$ mg/dl idi. Olguların 10'u (%53) tüberosklerozdu ve tümünün serum kreatinin ölçümleri normaldi. Joubert sendromlu 5 hastanın 3'ünde polikistik böbrek hastalığı mevcutken diğer 2'sinde nefronofitizi vardı. Bunlardan 2'si böbrek dışı nedenlerle kaybedilmiş olup yaşayanların tümünde KBH vardı. Bardet Biedl sendromlu 4 hastanın tümünde obezite ve mental retardasyon, ikisinde pigmenter retinopati mevcut olup 3'ü KBH idi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çocuklarda kistik böbrek hastalıkları komplike olmayan tek kist varlığından, SDBY'ye kadar uzanan geniş bir klinik spektruma sahiptir. En sık görülen ve selim bir seyre sahip olduğu düşünülen BBK ve MKDB hastalarında da çocuklukta renal hasarın erken göstergeleri mevcut olabilir.

Çalışmamızda BBK hastalarında, kreatinin seviyeleri kontrol grubundan farklı değil iken, mikroalbuminürinin anlamlı olarak daha fazla olduğunu ve bazı hastalarda hipertansiyon varlığını saptadık. Bu nedenle BBK hastaları da, diğer iyi bilinen kistik hastalıklar gibi, mikroalbuminüri ve HT gibi belirteçler yönünden yakından izlenmelidir. Öte yandan çalışmamızda MKDB'li hastalarda, KBY sadece karşı böbrekte ultrasonografik anormallik saptanan hastalarda görüldüğünden, MKDB hastalarında ayrıntılı ultrasonografik izlemde fonksiyonel böbreği normal saptanan olgularda ileri radyolojik incelemeler yapılmayabilir. Ayrıca displastik böbrekte malignite riskinin artmadığı ve nefrektominin HT'yi tedavi etmediği veya önlemediği göz önüne alındığında konservatif izlem uygun bir yaklaşım olarak görünmektedir. Çalışmamızda MKDB grubunda önemli derecede ambulatuvar ve maskeli HT saptadık. HT'nin, hem fonksiyonel tek böbrek hem de kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle YİKBİ rutin izlem protokollerinde bulunmalıdır. YİKBİ yaptığımız tüm hasta gruplarında HT görülme riskinin arttığını ve HT'un önemli bir nedeninin renin salınımı olabileceğini gördük. ODPBH, çocukluk yaş grubunda genellikle böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açmaz ancak erken dönemde hiperfiltrasyon başta olmak üzere mikroalbuminüri ve proteinüri uyarıcı olmalıdır. ORPBH'nin pulmoner hipoplazili yenidoğanlarda mortalitesi çok yüksek olmakla beraber hayatın geri kalanında prognozu değişkendir.

Çalışmamızda, tüm kistik böbrek hastalıklarında literatürle uyumlu veriler elde ettik. Ayrıca BBK ve MKDB hasta gruplarından elde edilen verilerimiz, hastaların izlem protokollerinde ilgili değişikliklere yol açabilecek bazı veriler sunmuştur. Ancak bu prospektif kesitsel çalışmamızda nispeten az sayıda hasta yer aldığından elde ettiğimiz veriler, daha geniş hasta gruplarını içeren çalışmalarla desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Çocuklarda Kistik Böbrek Hastalığı, Renal Kist, Basit Böbrek Kisti, Multikistik Displastik Böbrek, Mikroalbuminüri, Yaşam İçi Kan Basıncı İzlemi, Hipertansiyon

SUMMARY

Defining Demographic, Clinical and Laboratory Characteristics of Cystic Kidney Diseases in Children and Investigation of Factors Causing Progression

AIM: The aim of this study was to investigate the demographic, clinical, laboratory data and complications of patients diagnosed cystic kidney disease and evaluate early markers of renal injury and factors affecting the progression in patients diagnosed with simple renal cyst (SRC) and multicystic dysplastic kidney (MCDK). We aimed to suggest a long term follow-up plan for the SRC and MCDK patients who do not currently have a generally accepted follow-up guideline.

MATERIAL AND METHOD: The medical files of children diagnosed with cystic kidney between June 2008 and June 2018 were retrospectively reviewed in the Department of Pediatric Nephrology of our hospital. The patients with SRC and MCDK were invited to participate into the study prospectively. Blood and urine samples were analyzed and ambulatory blood pressure was monitored cross-sectionally. Patients were compared with a healthy control group of similar age and gender.

RESULTS: There were 397 patients diagnosed with kidney cyst. The diagnosis were SRC in 171 (43%), MCDK in 102 (25%), autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in 45 (11%), autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) in 38 (9%), syndromic cystic kidney disease in 19 (4%) patients and the other group of cystic diseases in 22 (5.5%).

The mean age of the patients with SRC were 10.8 ± 3.6 years, serum creatinine values were 0.48 ± 0.27 mg/dl. Ten patients (5.2%) had complex kidney cyst. 14 SRC patients accepted to participate in the prospective study. 24h microalbuminuria levels were 13.4 ± 3.4 mg/day in the SRC group and 5.06 ± 3.1 mg/day in the control group (**p=0.014**). Two patients with cyst sizes larger than 4.5 cm were hypertensive.

The mean age of the patients with MCDK were 8.27 ± 4.5 years, serum creatinine values were 0.48 ± 0.3 mg/dl. MCDK were located on the left side in 57 (55%) patients. Ten (%9.8) children had undergone nephrectomy. No kidney tumor was detected. Additional urinary system anomalies were present in 34 (33%) patients, most frequent anomaly was

vesicoureteral reflux. Stage-3 or more advanced chronic kidney disease (CKD) was present in four patients. In all of them, there was small or hydronephrotic contralateral kidney on the ultrasonographic evaluation. The rate of involution was 31.9% in 10 years. Compensatory hypertrophy in the contralateral kidney was present in 75 (88%) patients during 6.1 ± 2.3 years. 17 patients with MCDK patients accepted to participate in the prospective study. Using ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), hypertension (HT) was detected in 9 (52%) patients of whom three had undergone nephrectomy. Three patients had masked HT and 4 had severe ambulatory HT. Blood pressure (BP) load was 31.6 ± 30.8 , systolic BP load was 19.2 ± 18.5 , diastolic BP load was 12.5 ± 14.1 , mean systolic blood pressure was 115 ± 14.9 mmHg in patients with MCDK which was higher than the control group ($p=0.006$, $p=0.007$, $p=0.010$, $p=0.024$).

When all cystic kidney patients undergoing ABPM were evaluated, among 31 patients, 11 (35%) patients had ambulatory HT and 6 had severe ambulatory HT. Blood pressure load was higher than the control group. All patients with masked hypertension had MCDK. Five (45%) hypertensive patients had elevated plasma renin activity.

The mean age of the patients with ADPKD were 11.06 ± 4.3 years, serum creatinine values were 0.73 ± 1.6 mg/dl. Family history was present in 41 (91%) patients. Among 18 patient that underwent genetic evaluation, PKD1 gene and PKD2 gene mutations were present in 10 and in one patient, respectively. CKD was present in two cases. The mean GFR values of the remaining cases were 159.5 ± 47.6 ml/min/1.73m². In these patients, hyperfiltration was present in 23 (53%) patients, microalbuminuria in 8 (17%) patients, proteinuria in 6 (13%) patients, and HT in 3 (6%) patients.

The mean age of the patients with ARPKD were 65.9 ± 68.2 months, serum creatinine values were 1.03 (0.13-3.26) mg/dl. Nineteen (50%) patients had ARPKD-related liver disease. Major congenital anomalies were present in 15 (39%) cases, great majority having the Potter's syndrome. All of them had died in the neonatal period with respiratory failure except one patient who had died due to hypoplastic left ventricle syndrome. PKHD1 mutation was present in 9 patients. All the remaining patients that survived the neonatal period were still alive and two had CKD.

The mean age of the syndromic cystic kidney group was 9.6 ± 5.2 years, serum creatinine values were 1.12 ± 0.76 mg/dl. Ten (53%) cases had Tuberous sclerosis and their

serum creatinine measurements were normal. Five patients had Joubert syndrome, three having polycystic kidneys and the other 2 having nephronophthisis. Two of them died due to non-renal reasons and all survivors had CKD. All 4 patients with Bardet Biedl syndrome had obesity and mental retardation, two had retinitis pigmentosa, and 3 had CKD.

DISCUSSION: Cystic kidney diseases in children have a wide clinical spectrum ranging from an uncomplicated cyst to end stage renal disease. SRC and MCDK have been thought to have a benign course. However, early signs of renal damage may also be present in patients with SRC and MCDK in the childhood.

We found that while the creatinine levels were not different from the control group in patients with SRC, urinary albumin excretion was significantly higher, and HT was present in some patients. Therefore, we suggest that patients with SRC shall be closely monitored for renal damage markers such as microalbuminuria and HT like the other well-known cystic diseases.

In MCDK patients, CKD was present only in the patients that had ultrasonographic abnormalities in the contralateral kidney. Therefore, we suggest that, in the detailed ultrasonographic evaluation, if patients have normal contralateral kidneys, further imaging studies may not be needed. In addition, we suggest that conservative management is appropriate as the risk of malignancy in the dysplastic kidney does not increase and nephrectomy, itself, does not treat or prevent HT. In our study, we found a high rate of ambulatory and masked HT in the MCDK group. We suggest that ABPM should be included in routine MCDK follow-up protocol considering the adverse effects of HT on both the single functional kidney and cardiovascular system.

We observed that the risk of HT increased in both groups and a significant cause of HT was renin release.

ADPKD does not usually cause kidney dysfunction in childhood, but early renal damage markers e.g. hyperfiltration, microalbuminuria and proteinuria could be present and should be followed-up accordingly.

ARPKD, if it is associated with pulmonary hypoplasia, has a high mortality in the neonatal period. The other ARPKD patients have a more favorable prognosis.

CONCLUSION: Our data was compatible with the literature regarding the well-known demographic and clinical characteristics in all cystic kidney diseases. Our identification of the presence of markers of early renal damage, i.e. increased urinary albumin excretion and HT, in SRC and MCDK patients could lead to relevant changes in the follow-up protocol of these patients. However, since there were limited number of patients, further studies that involve larger cohorts are needed.

Keywords: Cystic Kidney Disease in Children, Renal Cyst, Simple Renal Cyst, Multicystic Dysplastic Kidney, Microalbuminuria, Ambulatory Blood Pressure Monitoring, Hypertension



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
ÖZET	III
SUMMARY	VI
İÇİNDEKİLER.....	IX
KISALTMALAR DİZİNİ	XIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	XV
TABLolar DİZİNİ.....	XVI
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Kistik Böbrek Hastalıkları	5
2.1.1. Kistik Böbrek Hastalıklarının Sınıflandırılması	5
2.1.2. Kistik Böbrek Hastalıklarında Görüntüleme.....	7
2.2. Basit Böbrek Kistleri	10
2.2.1. Epidemiyolojisi ve İnsidans	10
2.2.2. Patogenezi	10
2.2.3. Klinik Bulgular	11
2.2.4. Takip ve Tedavi	13
2.3. Multikistik Displastik Böbrek.....	14
2.3.1. Epidemiyoloji ve İnsidans.....	14
2.3.2. Patogenezi ve Histopatoloji.....	15
2.3.3. Klinik Bulgular	16
2.3.4. Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri	17
2.3.5. Tedavi ve İzlem.....	19
2.4. Medüller Sünger Böbrek.....	21
2.5. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı	22

2.5.1. Epidemiyoloji ve insidansı.....	22
2.5.2. Klinik bulgular	23
2.5.3. Genetik.....	23
2.5.4. Tanı	24
2.5.5. Tedavi ve İzlem.....	26
2.6. Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı (ORPBH)	26
2.6.1. Epidemiyoloji ve Genetik	27
2.6.2. Klinik Bulgular	27
2.6.3. Tanı	28
2.6.4. Tedavi.....	28
2.7. Glomerülokitik Hastalık.....	29
2.8. Otozomal Dominant Tübülointerstisyel Böbrek Hastalığı	30
2.9. Nefronofitizis.....	33
2.10. Bardet Biedl Sendromu.....	35
2.11. Tuberoz Skleroz Kompleksi	35
2.12. Joubert Sendromu	36
2.13. Hipertansiyon.....	37
2.13.1. Hipertansiyon tanımı.....	37
2.13.2. Klinik KB Ölçümü	38
2.13.3. Yaşam İçi Kan Basıncı İzlemi	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
3.1. Kistik Böbrek Hastalarının Retrospektif İncelenmesi	42
3.2. Prospektif İncelenecek Hastaların ve Sağlam Kontrol Grupların Seçimi.....	42
3.3. Kan ve İdrar Örneklerinin Alınması ve Çalışılma Yöntemleri.....	43
3.5. Diğer Tanımlamalar ve Taramalar.....	44
3.6. YIKBİ ve Değerlendirilmesi.....	45

3.7. İstatiksel Analiz	47
4. BULGULAR	48
4.1. Retrospektif Değerlendirilen Kistik Böbrek Hastalarının Sıklığının Değerlendirilmesi ve Sınıflandırılması	48
4.2. Basit Böbrek Kisti Hastalarının Retrospektif ve Prospektif Değerlendirilmesi, Biyokimyasal Verileri ve YİKBİ Analizi.....	49
4.2.1. Basit Böbrek Kisti Hastalarının Retrospektif Değerlendirilmesi.....	49
4.2.2. Prospektif Çalışma Yapılan Basit Böbrek Kisti Grubunun Verileri, Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması.....	51
4.2.3. Prospektif Basit Böbrek Kisti Hastalığı Grubunun Biyokimyasal Verileri, Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması	53
4.2.4. Basit Böbrek Kisti Hastalık Grubunun YİKBİ Sonuçlarının Değerlendirilmesi, Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması	54
4.3. MKDB Hastalık Grubunun Retrospektif ve Prospektif Değerlendirilmesi, Biyokimyasal Verileri ve YİKBİ Analizi.....	55
4.3.1. MKDB Hastalık Grubunun Retrospektif Değerlendirilmesi	55
4.3.2. Prospektif İncelenen MKDB Hastalık Grubunun Verileri ve Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması.....	58
4.3.3. MKDB Hastalık Grubunun Prospektif Biyokimyasal Verileri, Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması.....	60
4.3.4. MKDB Hastalık Grubunun YİKBİ Sonuçlarının Değerlendirilmesi, Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması.....	61
4.4. Prospektif incelenen MKDB ve BBK gruplarının YİKBİ açısından karşılaştırılması	62
4.5. Prospektif Grupta Yer Alan Tüm Hastaların (MKDB ve BBK), Kontrol Grubu ile Mikroalbuminüri ve YİKBİ Açısından Karşılaştırılması	63
4.6. Hipertansif Hasta grubunun Değerlendirilmesi	64

4.6.1. Hipertansif Hasta Grubunun Biyokimyasal Verilerinin Değerlendirilmesi, Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması.....	65
4.7. ODPBH Grubunun Değerlendirilmesi.....	71
4.8. ORPBH Grubunun Değerlendirilmesi.....	74
4.9. Sendromik Kistik Böbrek Hastalığı Grubunun Değerlendirilmesi.....	76
5. TARTIŞMA.....	77
5.1. Basit Böbrek Kisti Hastalık Grubunun Değerlendirilmesi.....	78
5.2. Multikistik Displastik Böbrek Hastalık Grubunun Değerlendirilmesi.....	84
5.3. Yaşam İçi Kan Basıncı Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	95
5.4. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalık Grubunun Değerlendirilmesi.....	97
5.5. Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalık Grubunun Değerlendirilmesi.....	101
5.6. Sendromik Kistik Böbrek Hastalığı Grubunun Değerlendirilmesi.....	104
SONUÇ ve ÖNERİLER.....	108
KAYNAKLAR.....	117

KISALTMALAR DİZİNİ

BBK :	Basit böbrek kisti
MKDB:	Multikistik Displastik Böbrek
ORPBH:	Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı
ODPBH :	Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı
SDBY :	Son dönem böbrek yetmezliği
GKD:	Glomerülokistik hastalık
MCKD :	Medüller kistik böbrek hastalığı
ADTKD :	Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease
NPHP :	Nefronofitizis
BBS :	Bardet-Biedl sendromu
YİKBİ :	Yaşam içi kan basıncı izlemi
USG :	Ultrason
BT :	Bilgisayarlı tomografi
KBH:	Kronik Böbrek Hastalığı
TSK :	Tuberoz Skleroz Kompleksi
MRG :	Magnetik Rezonans Görüntüleme
VCUG :	Voiding sistoüretrogram
VUR :	Vezikoüretal reflü
UPJ :	Üreteropelvik junction
UVJ :	Üreterovezikal junction
HT:	Hipertansiyon
HTRP:	Hipertansif retinopati
VKİ:	Vücut kitle indeksi
SKB :	Sistolik kan basıncı
DKB:	Diastolik kan basıncı

ACEI:	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibisyonu
ARB:	Anjiyotensin reseptör bloker
VATER:	Vertebral defektler, imperfore anüs, trakeoözofageal fistül, renal displazi
MRU:	Manyetik rezonans ürografisi
HTRP:	Hipertansif Retinopati
DMSA :	Tc-99m dimercaptosuccinic acid
İYE :	İdrar Yolu Enfeksiyonu
eGFR:	Estimated glomerular filtration rate
GFR:	Glomerular filtration rate
CAKUT:	Congenital Anomalies of the Kidney and the Urinary Tract
KBY:	Kronik Böbrek Yetmezliği
RAS:	Renin-anjiyotensin sistemi
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
VLDL:	Çok düşük dansiteli lipoprotein
AHA:	Amerikan Kalp Derneği
VSD:	Ventriküler septal defekt
AVSD:	Atrioventriküler septal defekt

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil-1:** Multikistik displastik böbreğin koronal kesiti, glomerüler kistleri ok ile gösteren bir histoloji görüntüsü ve yıldızla gösterilen kartilaj dokusu 16
- Şekil-2:** Kistik böbrek hastalıklarının tanılarına göre dağılımı. 48



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1:	Çocukluk çağı kistik böbrek hastalıklarının sınıflandırılması	6
Tablo 2:	Hepatorenal fibrokistik hastalıklar ve ilişkili genler.....	7
Tablo 3:	Kistik böbrek hastalıklarının patolojik değişiklikleri	9
Tablo:4	Çocuklarda böbrek kistlerini tanı ve izlemi için uyarlanmış Bosniak Sınıflaması	12
Tablo 5:	ODPBH Tanısında kullanılan Ravine kriterleri	25
Tablo 6:	Glomerülokistik hastalığın sınıflandırması.....	30
Tablo 7:	Otozomal dominant tübülointerstisyel böbrek hastalığı sınıflandırması	32
Tablo 8:	NPHP ilişkili genler ve ekstrarenal bulguları	34
Tablo 9:	Çocuklarda Hipertansiyon Sınıflaması	46
Tablo 10:	YİKBİ değerlerilmesi için kullanılan hipertansiyon sınıflaması	47
Tablo 11:	Kistik böbrek hastalıklarının tanılarına göre dağılımı	49
Tablo 12:	Basit böbrek kisti grubunun retrospektif analiz verileri	51
Tablo 13:	Prospektif çalışma yapılan BBK grubundaki hastaların ultrasonografi verileri	52
Tablo 14:	Basit böbrek kisti ve kontrol gruplarının karşılaştırılması.....	52
Tablo 15:	Basit böbrek kisti hastalık grubu ve kontrol gruplarının biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması	53
Tablo 16:	BBK ve Kontrol Grubunun Kan Basıncı değerlerinin karşılaştırılması	54
Tablo 17:	MKDB hastalık grubunun verileri	57
Tablo 18:	Prospektif çalışma yapılan MKDB grubundaki hastaların verileri.....	58
Tablo 19:	Prospektif MKDB grubunda hastaların involusyon ve karşı böbrekte kompansatuvar hipertrofi verileri	59
Tablo 20:	Prospektif çalışma yapılan MKDB ve kontrol gruplarının demografik verilerinin karşılaştırılması	60
Tablo 21:	MKDB ve kontrol grubunun biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması	61

Tablo 22:	MKDB ve kontrol grubunun biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması	62
Tablo 23:	MDKB ve Basit Kist Gruplarının YİKBİ karşılaştırılması.....	63
Tablo 24:	MDKB ve Basit Kist Gruplarının Kontrol grubu ile kan basıncı değerleri ve mikroalbuminüri açısından karşılaştırılması.....	64
Tablo 25:	YİKBİ sınıflandırmasına göre hasta grupları.....	65
Tablo 26:	Hipertansif saptanan hasta grubunun patolojik laboratuvar değerleri	66
Tablo 27:	Hipertansif hasta grubu ve kontrol grubunun laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	67
Tablo 28:	BBK grubunun demografik ve laboratuvar değerleri	68
Tablo 29:	MKDB grubunun demografik ve laboratuvar değerleri.....	69
Tablo 30:	Hipertansif hasta grubunun demografik ve laboratuvar değerleri	70
Tablo 31:	Kontrol grubunun demografik ve laboratuvar değerleri	71
Tablo 32:	ODPBH grubunun verileri	73
Tablo 33:	ORPBH grubunun verileri	75
Tablo 34:	MKDB Hastaları izlem kılavuzu	115
Tablo 35:	Basit Böbrek Kisti Hastaları izlem kılavuzu.....	116

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kistik böbrek hastalıkları, böbreklerle ilgili en sık rastlanan anomaliler olarak kabul görmektedir ve geniş bir hastalık grubudur. Böbrek kistlerinin çoğu hayatı tehdit etmeyen komplikasyonsuz kistlerdir. Ancak farklı özelliklere ve değişken prognozlara sahip kistik hastalıklar da vardır.Enfeksiyon veya kanama gibi akut komplikasyonlara yol açabileceği gibi hipertansiyon ve son dönem böbrek yetmezliği gibi kronik komplikasyonlara da yol açabilirler (1).

Basit böbrek kistleri (BBK), genellikle kortikal yerleşimli anekoik homojen lezyonlardır. Çoğunlukla asemptomatik olmasına rağmen, bazen boyut artışının yanı sıra hipertansiyon ve ilişkili komplikasyonlara neden olabileceğinden önem arz etmektedir (2).

Multikistik Displastik Böbrek (MKDB); en sık antenatal tanı alan kistik hastalıktır ve bebeklikte en sık görülen kistik malformasyondur. MKDB’de böbrek fonksiyon görmez ve genellikle asemptomatiktir. Ancak renal agenezi gibi diğer tek fonksiyonel böbreği olan hastalardan farklı klinik seyir gösterdiği düşünülmektedir. Olguların az bir kısmında kistik olmayan böbrekte ek konjenital anomali de eşlik eder ve bu kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişimi açısından ciddi risk oluşturabilir. Yakın çalışmalar MKDB’li çocukların önemli bir kısmında, kronik böbrek hasarı belirteçlerinin çocukluk döneminde ortaya çıkmaya başladığını öne sürmektedir. Bu nedenle, kronik böbrek hastalığını erken evrelerde belirlemek için mikroadbüminüri, kan basıncı ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) gibi parametrelerin yakından izlenmesi düşünülmelidir (3).

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı (ODPBH); kalıtsal ilerleyici bir böbrek hastalığı olup, prognozunu etkileyen faktörler hakkında kesin kanıtlar olmamakla birlikte kistlerin ve böbreğin büyüklüğü ile genetik faktörler sayılabilir. Her iki böbrek normalden büyüktür ve değişik büyüklükte çok sayıda kistler taşır. Son dönem böbrek yetmezliği olgularının % 8-10'undan sorumludur (1).

Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı (ORPBH) ; bilateral olarak korteks ve medulla boyunca yerleşmiş çok sayıda kist içeren, buna bağlı belirgin olarak büyümüş

ve displastik değişiklik içermeyen böbrek dokusu ile karakterizedir. Hastaların %50'sinden fazlası yaşamın ilk on yılında son dönem böbrek yetmezliğine ilerler (1).

Daha nadir görülen diğer kistik hastalıklar nefronofitizis, medüller kistik hastalık, glomerülokistik hastalık ve sendromlarla beraber görülen kistik hastalıklar olup genetik özellikleri ön plandadır.

Kistik böbrek hastalıkları konusunda her bir hastalık grubu için çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, bu hastalık gruplarını bir bütün olarak ele alan ve ortak noktalarını ve farklılıklarını irdeleyen az sayıda çalışma vardır. Çocukluk çağında en sık görülen kistik böbrek hastalığı olan ve genelde renal hasara neden olmadığı düşünölen BBK'de de renal hasar belirteçlerinin olabileceğini öne süren kısıtlı çalışmalar vardır. MKDB bir diğer sık görülen kistik böbrek hastalığıdır. Geçmişte renal agenezi gibi diğer tek fonksiyonel böbrek hastalarına benzer prognoza sahip olduğu düşünölürken son zamanlarda çocukluk çağında mikroalbuminüri ve hipertansiyon gibi renal hasarın erken belirteçlerinin bu hastalarda da saptanabileceğine dair raporlar mevcuttur.

Çalışmamızda kistik böbrek hastalıklarını bir bütün olarak ele alıp ortak noktalarını ve farklılıklarını derlemeyi amaçladık. Ayrıca en sık görülen kistik böbrek hastalıkları olduğu düşünölen MKDB ve BBK hastalıklarının çocukluk döneminde renal hasara ait erken göstergelerinin varolup olmadığının araştırılması ve bu çerçevede bir izlem kılavuzu önerilmesi hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kistik Böbrek Hastalıkları

Böbrek kistleri nefron boyunca herhangi bir yerde bulunabilen, küresel, ince duvarlı, epitel astarlı sıvı dolu yapılardır. Kistik böbrek hastalığı ise genellikle bilateral ve diffüz olarak böbrekleri tutan, herediter ve gelişimsel nedenlere bağlı kistik değişiklikler olarak tanımlanır (1).

Kistik böbrek hastalıkları, kalıtsal böbrek hastalıklarının önemli bir kısmını oluşturur ve renal tübüler epitel hücreesindeki primer silya yapısı ve işlevindeki bozukluk sonucu ortaya çıkar. Asemptomatik basit kistten son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) kadar ilerleyebilen geniş bir hastalık yelpazesini içermektedir. Tek bulgu kistler olabileceği gibi ekstrarenal bir hastalığa eşlik edebilir veya bir sendromun parçası olabilir. Klinik açıdan, bu hastalıkları değişken prognozları ve komplikasyonları nedeniyle ayırt etmek önemlidir. Bununla birlikte hem klinik hem de radyolojik benzerlikler nedeniyle prenatal ve postnatal dönemde bu hastalıkların ayırıcı tanısını yapmak zor olabilir. Radyolojik bulguların kistik böbrek hastalığının tanısının konulmasında ve ayrımının yapılmasındaki önemi yadsınamazsa da son yıllarda genetik gelişmeler, patogenezin daha iyi anlaşılabilmesini sağlamış ve hastalığa yaklaşıma yeni boyutlar kazandırmıştır.

Çocukluk çağı kistik böbrek hastalıkları ile ilgili literatür tarandığında SDBY'ye ilerleyen hastalık gruplarıyla ilgili çok çalışma bulunmasına rağmen, klinikte sık görülen ve genellikle prognozlarının daha iyi olması nedeniyle ihmal edilen hastalık gruplarıyla ilgili az çalışma bulunmaktadır.

2.1.1. Kistik Böbrek Hastalıklarının Sınıflandırılması

Kistik böbrek hastalıkları, genetik, kalıtsal olmayan veya edinilmiş nedenlerden kaynaklanan geniş bir yelpazeye sahiptir. Renal kistler, kalıtsal olmayan fetal malformasyonlardan, genetik bozukluklardan kaynaklanabilir veya edinsel olabilir. Bu hastalıkların ayırt edilmesinde çeşitli sınıflandırmalar önerilmiştir ancak yeni sınıflandırma hastalıkların kalıtsal temeline dayanmaktadır (4) (Tablo-1).

Tablo 1: Çocukluk çağı kistik böbrek hastalıklarının sınıflandırılması

ÇOCUKLUK ÇAĞI KİSTİK BÖBREK HASTALIKLARI		
GENETİK OLMAYAN		Basit Böbrek Kisti Multikistik Displastik Böbrek Obstrüktif Kistik Displazi Medüller sünger Böbrek Kistik Renal Tümör Edinilmiş Kist
GENETİK KÖKENLİ	POLİKİSTİK BÖBREK	ODPKB ORPKB Glomerülökistik Hastalık Medüller kistik displaziler Nefronofitizis
	SENDROMLARLA İLİŞKİLİ KİSTİK HASTALIK	Bardet-Biedl sendromu Tuberoz skleroz kompleksi Joubert Sendromu Beckwith-Wiedemann sendromu Beemer sendromu Ivenmark II sendromu Jarcho Levin sendromu Jeune sendromu Meckel Gruber sendromu Orofaciodigital sendrom, type I Trizomi 9 ve 13 Von Hippel Lindau sendromu Zellweger sendromu

Nongenetik kistik hastalıklar arasında Obstrüktif displazi, MKDB, BBK, ve medüller sünger böbrek vardır. Genetik kistik hastalıklar ise Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ORPKB) ve Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPKB) gibi klasik hastalıklar ile Glomerülökistik hastalık, Medüller kistik displaziler ve Nefronofitizis-Medüller kistik displazi kompleksi gibi hastalıkları içermektedir. Bu hastalıklar silyopatilerle ilişkilendirilen hepatorenal fibrokistik hastalık grubunda kabul

edilmektedir. Hepatorenal fibrokistik hastalıklar, böbrek fibrokistik dejenerasyonu ile birlikte portosilier hepatik sistemin gelişimsel anormallikleri ile karakterize edilir. Bu hastalıkların çoğu bir veya birkaç genetik kusur ile ilişkilendirilmiştir. Bazı genetik lokus mutasyonları birbirine yakın olabileceğinden benzer sonografik görünümlere sahip olabilirler. Hepatorenal fibrokistik hastalıklar ve ilişkili genler Tablo 2’de verilmiştir.

Bu tanımlamaların dışında kistik böbrek hastalığı, Tuberoz skleroz kompleksi, Von Hippel Lindau sendromu, Bardet-Biedl sendromu gibi hastalıkların bir parçası olarak da ortaya çıkabilir. Bu hastalık grubu sendromik kistik böbrek hastalığı olarak tanımlanmaktadır (5).

Tablo 2: Hepatorenal fibrokistik hastalıklar ve ilişkili genler

HEPATORENAL FİBKOKİSTİK HASTALIKLAR	
HASTALIK	İLİŞKİLİ GEN
Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı	PKD1, PKD2
Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı	PKHD1
Bardet-Biedl Sendromu	BBS10, MSK1
Ellis-van Creveld Sendromu	EVC1, EVC2
Glomerülokistik Hastalık	HNF1 β
Jeune kondroplazisi	IFT80
Joubert Sendromu	NHPH1
Meckel-Gruber Sendromu	MSK1, MSK3
Nefronofitizis	NPH1, NPH3, NPH4, NPH8
Orofacyodigital Sendrom	OFD1

2.1.2. Kistik Böbrek Hastalıklarında Görüntüleme

Fetal böbrekte sonografik olarak kistlerin saptanması veya ekojenite artışı renal kistik hastalık şüphesi uyandıran iki ana özelliktir. İki bulgu birbiriyle ilişkilendirilebilir. Mikroskopik kistler veya dilate tübüllerin yansıması ile böbrek ekojenitesi artar. Prenatal USG’de tek veya çok sayıda, tek taraflı veya bilateral kist ile ya da makroskobik kist

olmadan renal korteksin ekojenitesinde artış ve aşırı büyümüş böbrek olarak kendini gösterebilir. Oligohidramnios ve pulmoner hipoplazi eşlik edebilecek diğer bulgulardır. Hiperekojenite böbreğin tamamında, sadece kortekste veya medullada görüntülenebilmektedir. Hiperekojenite için antenatal 32 haftaya kadar objektif ultrason kriterleri yoktur. Gebeliğin ilerleyen aylarında, renal korteks karaciğer veya dalaktan daha ekoik görüldüğünde hiperekojenite doğrulanmış olur. Klinik ve radyolojik olarak benzerlikler arzemesi nedeniyle kistik böbrek hastalıklarını doğum öncesi ve doğum sonrası dönemde birbirinden ayırt etmek zor olabilir (4).

Görüntüleme renal kistik hastalığın varlığı, ayırıcı tanısı ve hastalık takibinde önemli bir rol oynar. Bu nedenle iyi sonografik görüntüler elde etmek, görüntü analizini ayrıntılandırmak ve standartlaştırmak önemlidir. Tanıda önemli yeri olan ultrasonografi (USG) ile böbreklerin tek veya iki taraflı etkilenimi, boyutları, ekojenitesi, korteks-medulla ayrımı, toplayıcı sistemlerin genişliği net biçimde ortaya konulabilir. Hastalıklara eşlik edebilecek diğer organ tutulumları ve vezikoüreteral reflü gibi anormalliklerin gösterilmesinde bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), voiding sistoüretrografi (VCUG) diğer yardımcı radyolojik yöntemlerdir. Kistik hastalıklarda ortaya çıkan histolojik değişiklikler sonografik görünümü anlamada ve ayırt etmede yardımcı olur. Kistik böbrek hastalıklarının histopatolojik değişiklikleri Tablo-3’de verilmiştir.

Tablo 3:Kistik böbrek hastalıklarının histopatolojik değişiklikleri

HASTALIK	HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİK
Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı	Renal tübüllerin veya toplayıcı tübüllerin herhangi bir yerinde, medulla ve kortekste birkaç milimetreden birkaç santimetreye (genellikle >2cm) kadar ulaşan kistler
Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı	Esas olarak medulla içerisinde kortekse uzanan, toplayıcı kanalların füziform dilatasyonu (1-2 mm çapında)
Bardet-Biedl Sendromu	Yüzeysel korteksin korunması ile birlikte medüller kistik displazi; ilerleyici tübulointerstisyel nefropati
Glomerülökistik Hastalık	Renal korteksin herhangi bir yerinde, subkapsüler alanlarda en çok görülen tübüler dilatasyonun eşlik etmediği glomerüler kistler
Nefronofitizis	Tübüler genişleme ve spesifik olmayan tübulointerstisyel nefrit ve değişen derecelerde glomerüloskleroz ile kortikomedüller bileşkede milimetrik kistler
Medüller Kistik Displazi	Sıkışmış ve incelmış kortekse doğru uzanan medüller tübüllerin dilatasyonu
Obstruktif Displazi	Primitif kanalların kistik dilatasyonu, Metaplastik kıkırdak ve renal displazi bulguları
Multikistik Displastik Böbrek	Metaplastik kıkırdak,kemik vb yapılar içerebilen diffüz renal displazi, duktal dilatasyonlar
Basit Böbrek Kisti	Bitişik renal parankimle keskin ve ince bir arayüz ile ayrılan homojen lezyon

2.2. Basit Böbrek Kistleri

Basit böbrek kisti, berrak sıvı içeren, bitişik renal parankimden keskin epitelyal bir arayüz ile ayrılan ultrasonografide genellikle duvar kalınlaşması, kalsifikasyon veya septa içermeyen anekoik homojen lezyon olarak tanımlanır. Çoğunlukla kortikal yerleşimli, pelvis ve üreterle ilişkisiz, parankimin dışına taşabilen lezyonlardır (5).

2.2.1. Epidemiyolojisi ve İnsidans

Radyolojik incelemelerin artan kullanımı, daha fazla sayıda hastanın teşhis edilmesine yardımcı olmuştur. Yetişkinlerde BBK prevalansı %5-%41 arasında bildirilirken, çocuklarda % 0.22-%0.55 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Doğum ile 20 yaş arasında, yeni kistlerin ortaya çıkması çok nadirdir ancak daha sonra sıklığı artmaya başlar. Sıklığının dördüncü dekatta % 5'e, sekizinci dekatta % 36'ya kadar çıkabildiği bildirilmiştir. Kistlerin erkeklerde daha sık görüldüğü ve daha çok üst polde yerleşim gösterdiği saptanmıştır (6).

2.2.2. Patogenez

Basit böbrek kisti patogenezi hakkında farklı görüşler vardır. Çocuklarda böbrek kisti oluşumu ile ilgili renal tübüllerin tıkanması veya toplayıcı sistem içinde akımı engelleyebilecek nedenler gibi çeşitli teoriler üzerinde durulmaktadır. Prenatal kistlerin fokal iskemi gibi geri dönüşümlü bir süreçten kaynaklandığı, postnatal kistlerin ise yine benzer mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülmüştür (6). Nefron kaybının, mevcut tübüllerin iş yükünü arttırdığı ve bunun hipertrofiyi tetikleyebilecek bir tepkiye neden olarak basit kist oluşumu mekanizmasında etkili olduğu veya muhtemel hormonal etkenler nedeniyle uyarılan büyüme faktörlerinin kistik yapıların oluşmasına neden olabileceği öne sürülmektedir (2).

Kistlerin çapı zaman içinde büyüyebilir veya küçülerek kaybolabilir. Ülkemizde 41 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların 20'sinde (% 49) kist çapının arttığı, 13 (%31)'ünde değişmediği, 4'ünde (% 10) azaldığı tespit edilmiş ve takip sırasında 4 hastada (% 10) kistlerin kaybolduğu gözlenmiştir (2).

2.2.3. Klinik Bulgular

Basit böbrek kistleri genellikle tek taraflı soliter lezyonlardır. Çoğu kez asemptomatiktir ve başka bir inceleme sırasında tesadüfen saptanırlar. Karın ağrısı, yan ağrısı, aşikar kitle veya hematüri ile de ortaya çıkabilir. Bu klinik semptomlar genellikle kanama, enfeksiyon veya rüptür gibi komplikasyonların veya genişleyen kistin oluşturduğu bası etkisinin sonucudur (6). Bazen ODPBH'nin ilk bulgusu olabileceğinden detaylı aile hikayesi de alınmalıdır.

Kan basıncının basit böbrek kistleri olan kişilerde anlamlı olarak daha yüksek olduğu da bildirmiştir (7). Kist genişlemesinin neden olduğu renal iskemi nedeniyle artan renin salınımının hipertansiyona neden olabileceği düşünülmüştür (8). BBK hematüri ve böbrek taşları ile de ilişkilendirilmiştir. Caglioti ve arkadaşları, parankimal düzensizliğine bağlı gelişen tübüler tıkanmanın hematüri, böbrek taşı ve yan ağrısına neden olduğunu göstermiştir (9).

Çoğunlukla, böbrek fonksiyonlarını etkilemesi beklenmez. Bazı çalışmalarda basit böbrek kistlerinin proteinüri ve bozulmuş böbrek fonksiyonları ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür ve böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın anormal tübüler gelişim nedeniyle olabileceği düşünülmüştür (10). Bir çalışmada BBK'lı çocukların % 22'sinde kreatinin klirensinde azalma saptanmıştır (11).

Çocuklarda kompleks kistlere nadiren rastlanır ve hem tanı anında hem de zamanla malign dejenerasyon potansiyeli mevcuttur. Erişkinlerde kompleks kistlerin tanımlanması için kullanılan Bosniak sınıflandırma sistemi, pediatrik popülasyona uygulanmış ve modifiye edilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4: Çocuklarda böbrek kistlerini tanı ve izlemi için uyarlanmış Bosniak Sınıflaması (12)

SINIF	ŞEKİL	KİST DUVARI			SEPTASYON VARLIĞI				KALSİFİKASYON	İÇERİK
		Kalınlık	Nodül	Doppler akışı	Sayı	Kalınlık	Nodül	Doppler akışı		
I	Yuvarlak	≤1 mm	Hayır	Hayır	0	-	Hayır	Hayır	Hayır	Anekoik
II	Lobüle	≤1 mm	Hayır	Hayır	Az	≤1 mm	Hayır	Hayır	Hayır	Debris
III	-	≥1 mm	Hayır	Evet	Çok	≥1 mm	Hayır	Evet	Evet	-
IV	-	-	Evet	-	-	-	Evet	-	-	Yumuşak doku

Bosniak sınıflandırma sistemi kistleri dört şekilde sınıflandırır. Evre I böbrek kistleri, duvarı 1 mm veya daha küçük olan, debris veya septa olmayan yuvarlak veya oval şekilli kistler olarak tanımlanır. Evre II kistleri ise genellikle lobule şekilli ve az sayıda kalınlığı 1 mm veya daha ince olan septa içerirler. Evre II kistleri, kalsifikasyon ve nodül içermezler. Evre I ve II kistleri BBK olarak tanımlanır ve böbrek tümörü riski son derece düşüktür. Evre III ve daha yüksek evre kistleri kompleks kist olarak ifade edilir. Evre III kistler duvar kalınlığı en az 1 mm olan, doppler bakıda kan akımı görülebilen, en az 1 mm kalınlığında septa içeren kistlerdir. Evre III kistleri Evre II kistlerden ayıran en önemli özellik kalsifikasyon içermesidir. Kist içinde yumuşak doku görünümü olması, kist duvarında veya septada nodül olması durumunda şekil veya kalınlıktan bağımsız olarak Evre IV kabul edilir. Çocuklarda Evre III-IV kistler nadiren görünür. Yetişkinlerde, evre I kistleri için malignite riski % 1'in altındadır, ancak kistler komplike hale geldiğinde risk artar ve Evre IV kistler için % 100'e kadar çıkar. Yetişkinlerde en sık görülen malignite kistik renal hücreli karsinomudur ve çocuklarda çok nadir görülür (12).

2.2.4. Takip ve Tedavi

Bir çok çalışma yapılmış olmasına rağmen, çocuklarda basit kist izlemi için net bir kılavuz yoktur. Konservatif yaklaşım ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Yakın zamanda çok merkezli bir çalışma, cerrahi ve konservatif tedaviyi karşılaştırılmış ve uzun dönem sonuçlarının benzer olduğu sonucuna varmıştır (6). Hastaların yaşı, kist boyutu, kistin lokalizasyonu, hastaların semptomları preoperatif olarak değerlendirilmiş ve sadece kist büyüklüğünün cerrahi girişim gerekliliği açısından risk faktörü olduğu bulunmuştur. Şaşırtıcı olarak hastalık semptomları önemli bir cerrahi endikasyon olarak ön plana çıkmamıştır.

Günümüzde çocuklarda cerrahi tedavi için net bir endikasyon yoktur. Yetişkinlerde, semptomatik kist, ameliyat için bir endikasyondur ancak söz konusu semptomu kiste bağlamak zor olduğunda perkütan ponksiyon ile terapötik test yapılabilmektedir. Yetişkinlerde asemptomatik BBK, büyümesine rağmen herhangi bir takip gerektirmez. Çocuklarda ise kistteki büyüme daha hızlı olduğundan ve ayırıcı tanı yönünden yakın takip gereklidir. Yapılan çalışmalarda 10 yıllık takip süresinde çocuklarda kist genişlemesinin yetişkinlerde olduğundan daha hızlı gerçekleştiği görülmüştür. Kist çapında yıllık ortalama %1-3.9 oranında büyüme saptanmıştır (2).

Cerrahi teknik, basit aspirasyon, sklerozan madde enjeksiyonu ile perkütan ponksiyon, marsupializasyon ve total kist rezeksiyonundan nefrektomiye kadar geniş bir yelpazeyi içerir. birçok cerrahi uygulama mevcuttur. Böbrek parankiminin korunması yönünden uygulanacak cerrahi uygulamalar ekstrarenal uzantılı kistlerde daha kolaydır. Yetişkinlerde bazı çalışmalar eğer kist ağrı, hematüri gibi semptomlarla gelmişse ilk tedavi olarak skleroterapi ile ponksiyon önermektedir. Son zamanlarda, erişkinlerde perkütan ponksiyon kullanımı artmıştır ancak bu teknik sıvı birikimini engellemez ve nüks sık görülür. USG kılavuzluğunda aspirasyon ve sklerozan ajan enjeksiyonu yapılması nüks oranını azaltabilir. Birkaç çalışma yetişkinlerde ve çocuklarda skleroterapinin güvenilirliğini ve etkinliğini göstermiştir ancak %5 oranında rekürrens oranı bildirilmiştir. Başarısızlık veya nüks halinde ise ikinci basamak olarak laparoskopik kist eksizyonu seçilir (6).

Çocuklarda kompleks böbrek kistlerinin tedavisi için net bir kılavuz yoktur. Malignite riskini ve Bosniak sınıflamasının potansiyel yararlılığını değerlendiren bir

çalışmada yumuşak doku yoğunluğu yüksek kistleri olan iki çocukta cerrahi uygulanmış ve bu hastalara renal hücreli karsinom tanısı konulmuştur (12).

Özetle, periyodik klinik ve sonografik takiplerle konservatif izlem basit böbrek kistleri için ilk seçenek olarak gözükmektedir. Takip sırasında malignite şüphesi varlığında veya semptomatik büyük bası yapan kistlerin olması durumunda cerrahi açıdan değerlendirilmelidir. Çocuklarda da semptomların tek başına ameliyat kararı alınmasında önemli olmadığı düşünülmektedir (6). Ultrason rehberliğinde skleroterapi ile yapılan perkütan kist aspirasyonunun çocuklarda uygulanabilirliği ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.3. Multikistik Displastik Böbrek

Multikistik displastik böbrek(MKDB), kortekste birbiri ile ilişkisi olmayan küçükten büyüğe değişen boyutlardaki kistlerin varlığı ve bunların displastik doku ile çevrenmesi ile karakterizedir (13). MKDB’de, böbreğin periferine dizilmiş, bağlantısız çok sayıda ve değişik büyüklüklerde hipoekoik ince duvarlı kistler vardır ve işlevsel böbrek parankimi yoktur.

İlk kez Hurley tarafından 1864 yılında tanımlanmıştır fakat 1936’da Schwartz kesin tanımı yapmıştır. Schwartz, üzüm salkımı şeklinde farklı boyutlarda çok sayıda kistin böbrek sınırlarında düzensizliğe yol açtığını tespit etmiştir (14).

2.3.1. Epidemiyoloji ve İnsidans

Multikistik displastik böbrek, üriner sistemin sık saptanan konjenital anomalilerinden biridir. Yenidoğan döneminde karında kitlenin en sık görülen ikinci nedenidir. Çocukluk döneminde böbreğin en sık görülen kistik malformasyonudur. Fetal üropatilerin % 10’undan fazlasını oluşturur (15). İnsidansı 1/1000-1/4300 canlı doğum arasında değişmektedir. Her ne kadar antenatal ve postnatal ultrasonografinin yaygın kullanımı nedeniyle MKDB tanısı son 20 yılda katlanarak artmış olsa da genellikle asemptomatiktir ve erişkin çağa kadar tespit edilemeyebilir (16). Antenatal ultrasonografiyle genellikle 21-35. gestasyonel haftalar arasında ortalama 28. haftada saptanmaktadır.

Multikistik displastik böbrek olgularının büyük kısmı tek taraflıdır ve sıklıkla sol böbrek etkilenir. Erkeklerde daha sık görülür. Olguların % 60-80’i antenatal olarak tanı alır

Nadiren bilateral olur ve bu durum yaşamla bağdaşmaz. Bilateral MKDB kızlarda iki kat daha fazla görülmektedir (13).

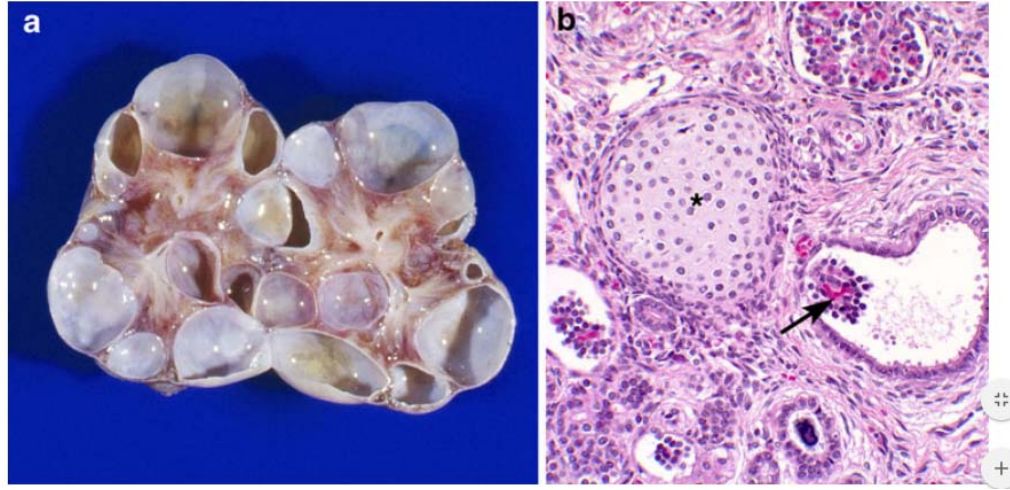
2.3.2. Patogenezi ve Histopatoloji

Renal displazi, bağ dokusunun ağırlıklı olarak arttığı, immatür ve düzensiz nefronlarla karakterize konjenital gelişim bozukluğudur. Eğer displastik böbrekte kistik yapılar da varsa bu durum “kistik displazi” olarak isimlendirilir. Kistlerin baskın olduğu ve normal böbrek dokusunun olmadığı veya nadir bulunduğu displastik böbrek için multikistik displastik böbrek tanımı kullanılır.

Multikistik displastik böbreğin etiyolojisi hala tartışma konusudur. Bununla birlikte, iki baskın teori vardır. İlk teori pelvik üreteral atrezinin ciddi obstrüktif hidronefroz sonucunda MKDB’ye yol açtığını iddia etmektedir. Diğer teori, üreter tomurcuğu ve metanefrik blastem arasındaki anormal etkileşimin normal farklılaşmayı engellemesidir(13). Üreter tomurcuk gelişiminde önemli rolleri olduğu bilinen EYA1, SIX1 ve PAX2 gibi genlerdeki mutasyonlar, MKDB dahil olmak üzere renal displazi içeren sendromlarda tanımlanmıştır (15).

Multikistik displastik böbrek, çoğu zaman sporadik olsa da VATER sendromu (vertebral defektler, imperfore anüs, trakeoözofageal fistül, renal displazi) ve Zellweger sendromu gibi sendromlarla da birlikte olabilmektedir (17). Daha az yaygın olarak kabul edilen diğer nedenler arasında viral enfeksiyonlar veya ilaçlar gibi teratojenler bulunur. Bir çalışmada, konjenital böbrek malformasyonları olan çocukların % 1-3’ünde Enterovirüs, Sitomegalovirüs veya Adenovirüs pozitif olan amniyotik sıvı kültürleri gösterilmiştir. Hamilelik sırasında antiepileptik ilaç kullanan annelerin çocuklarında MKDB ihtimalinin arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte diğer çalışmaların çoğu MKDB’li hastalarda teratojenlere maruziyetin sık görülmediğini ifade etmektedir (15).

Multikistik displastik böbrekte böbrek boyutu kistlerin boyutuna göre değişkenlik gösterir. Mikroskobik yapı benzerdir. Kistlerin etrafı küboidal ve skuamöz epiteli ile çevrilidir. Kistlerin aralarında ise displastik renal doku, metaplastik kartilaj ve primitif tübül bulunur. Makroskobik görünümü ve mikroskobik kistlerin arasında metaplastik kıkırdak dokusu Şekil-1’de gösterilmiştir.



Glomerüler kistler → ile; kırıldak dokusu ★ ile gösterilmiştir.

Şekil-1: Multikistik displastik böbreğin koronal kesiti.

2.3.3. Klinik Bulgular

Geçtiğimiz yıllarda MKDB hastaları genellikle yaşamlarının ilk yılında tanı alıyordu. Hastaların büyük kısmı batında ele gelen kitle, bası etkisine bağlı bulgular ve idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle tanı almaktaydı. Ancak rutin prenatal USG kullanımı ile günümüzde MKDB %80 oranında antenatal tanı almaktadır (13).

Diğer üriner sistem anomalileri MKDB'ye sıklıkla eşlik etmektedir. İlişkili anomalilerin görülme sıklığı % 5-48 arasında bildirilmektedir. En sık saptanan anomaliler, karşı böbrekte VUR ve karşı böbrekte üreteropelvik bileşke (UPJ) darlığıdır (13). Son zamanlarda yapılan bir çalışma MKDB ve inmemiş testis birlikteliğinin de fazla olduğunu ortaya koymuştur. Bu mevcut birliktelik üreter tomurcuğunun metanefrik mezenkim ile anormal etkileşimine ve gelişim sırasında böbreğin testis/gubernaculum yakınlığına bağlı olabilir (18). Hastalar ürogenital sistem anomalileri açısından da taranmalıdır. Bir çalışmada MKDB'li 93 hastanın 14'ünde (% 15) iç genital organ anomalileri saptanmış ve ergenliğin sonuna kadar ilişkili genitoüriner malformasyonlar için klinik ve ultrason takibi tavsiye edilmiştir (15).

Bilateral MKDB, fetal böbrekte idrar üretimi olmayacağı için meydana gelen oligohidroamniosa bağlı pulmoner hipoplazi ile sonuçlanır ve yaşamla bağdaşmaz. Tek taraflı MKDB'de ise başka ciddi anomali yok ise prognoz genellikle iyidir (19). Tek taraflı displastik böbrek genellikle asemptomatiktir. Fonksiyonel böbrek ise sıklıkla kompensatris

hipertrofiye uğrar. Mandell ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, doğum öncesi ultrason ölçümlerinde tek fonksiyonel böbreğin normal kontrollerden anlamlı derecede daha büyük olduğunu ve kompensatris hipertrofinin intrauterin dönemde başlayabileceğini göstermiştir (20). Literatürde MKDB hastalarında izlemde saptanmış kompensatuar hipertrofi oranı %43.9-%89.8 arasında değişmektedir (16).

Birçok çalışma MKDB'nin zaman içinde küçülme eğiliminde olduğunu göstermiştir ancak mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Böbreğin küçülerek kaybolması anlamına gelen involüsyon, antenatal veya postnatal dönemde görülebilir. Çalışmalar involüsyonun hayatın ilk yılında daha hızlı olduğunu göstermiştir. Olguların %5'inde doğumdan hemen sonra da görülebilmekle beraber uzun süreli takipte involüsyon oranı % 35-%62 arasında değişmektedir. Çoğu olguda böbrek 10-21 ay içinde %25'e kadar küçülebilmekte ve tam involüsyon %7-22 oranında bildirilmektedir (13).

Multikistik displastik böbrekle ilişkili hipertansiyon literatürde farklı oranlarda bildirilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bildirilen oranlar %1.5-%6 arasında değişen ve nispeten düşük bir hipertansiyon oranına işaret etmektedir (13). Bir derlemede Narchi ve arkadaşları MKDB'li çocuklarda hipertansiyon oranını 1000'de 5.4 olarak bildirmiştir (21). MKDB'li 300 hastadan oluşan bir çalışmada ise hipertansiyon insidansı %3 olarak bildirmiştir (18). Jukstaglomerüler apparatus hücrelerine giden sempatik sinirlerin uyarılması, renal kan akımının artmasına neden olarak renin salınımını artırmaktadır. Hipertansiyonun bu mekanizmayla salgılanan hiperreninemiden kaynaklandığı düşünülmektedir (21). Bazı olgularda bu nedenle cerrahim çıkarım yapılsa da, hipertansiyon için yapılan nefrektominin her zaman küratif olmadığı sonucuna varılmıştır. Çalışmalar, MKDB'nin çıkarılmasından sonra bile %25-%50 hastada hipertansiyonun devam ettiğini göstermiştir (13).

2.3.4. Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri

MKDB olgularının üçte ikisinde prenatal dönemde şüphelenilip postnatal USG ile tanı konmaktadır. Klasik ultrason bulgusu renal parankimi çok az olan veya hiç olmayan ve aralarında bağlantı içermeyen değişken boyutta çoklu kistlerin görülmesi şeklindedir (4). Böbrek sintigrafisi ile etkilenen böbreğin fonksiyon görmediği gösterilebilir (13).

Eşlik edebilecek diğer üriner anomaliler %5-48 arasında değişen sıklıkta bildirildiğinden VCUG ve sintigrafik incelemelerle böbreğin rutin görüntülenmesinin gerekip gerekmediği tartışma konusudur (13).

MKDB'li hastalarda görülen en yaygın ve potansiyel tehlikeli ürolojik anomali karşı böbreğe VUR olup, sıklığı %5-%43 arasında bildirilmiştir (15)(22)(23)(24). Karşı böbrek, MKDB'li hastadaki tek fonksiyonel böbrek olduğundan, VUR ile enfeksiyon sıklığının artması ilerleyen renal parankim hasarına neden olarak proteinüri, hipertansiyon ve KBY'ye kadar çeşitli komplikasyonlara yol açabilir. Ancak, MKDB'li tüm çocuklar için VCUG'un gerekip gerekmediği konusu tartışmalıdır. Öncelikle hastalar radyasyona maruz kalırlar ve çocuklar için acı verici bir uygulamadır. Ek olarak izlem planı VCUG'nin sonuçlarından her zaman etkilenmez. Bir metanalizde hastaların ortalama % 19.7'sinde VUR saptanmakla birlikte, çoğunun düşük dereceli VUR olduğu görülmüştür (19). Düşük dereceli VUR (Evre-I-II) olan hastaların çoğu konservatif olarak takip edilir ve genellikle cerrahi girişim gerektirmez. Üreterosel, posterior üretral valv ve üretral darlık gibi VCUG ile tespit edilen diğer anomaliler hakkında ultrasonografi de bazen fikir verebilir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada MKDB'li 75 çocuğun üriner sistem anomaliler ile ilişkili risk faktörleri incelenmiş ve 2 olguda yüksek dereceli VUR saptanmıştır. Olguların 7'sinde genital organ anomalilerinin de eşlik ettiği görülmüştür. Çalışmanın sonuçlarına göre sadece dört çocukta (%5.3) abdominal ultrasonografi ile tespit edilemeyen ürogenital anomali mevcut olup abdominal ultrasonografi ile tespit edilemeyen anormal bulguları olan dört çocukta VCUG bulguları tedavi stratejisini etkilememiştir. Bu çalışma, ehil ellerde ultrasonografi kullanıldığında VCUG uygulanacak hastalarının seçilebileceğini ve VCUG'nin aslında her hasta için gerekli olmadığını göstermiştir(25). Kanada Üroloji Derneği kılavuzunda MKDB'ler ek anomali eşlik eden ve etmeyenler olarak iki ayrı grupta incelenmiştir. Eşlik eden anomali bulunan kompleks olgularda VUR oranı daha yüksek tespit edilmiş ve bu grupta VCUG çekilmesi önerilmiştir (26).

Klasik USG görünümü ve karşı böbreğin normal olması durumunda nükleer taramanın gerekli olmayacağı da savunulmuştur (27). Çocukları ek radyasyona maruz bırakmamak için, multikistik böbreğin fonksiyonel olup olmadığını doğrulamak ve UP darlığı ekarte etmek için nükleer taramanın gerekliliğini sorgulayan çalışmalar artmaktadır. Whittam ve arkadaşları 84 hastayı içeren çalışmada MKDB tanısında , USG'nin prediktif

değerinin yüksek olduğunu göstermiştir. Araştırma sonucunda hastaların % 100'ünde USG ile de MKDB tanısı doğrulandığı için nükleer taramanın ek fayda sağlamadığı sonucuna varılmıştır (28).

Kalisvaart ve arkadaşları manyetik rezonans ürografisini (MRU), DMSA taramasına alternatif olarak değerlendirmiş ve kontralateral böbreğin anatomisini ve fonksiyonunu belirlemek için diğer bir test olarak önermişlerdir. Bununla birlikte, sonuçlar USG'nin de çoğu karşı böbrek anomalisini tespit ettiğini göstermiş ve MRU'nun fazla ek fayda sağlayamayacağı görüşü savunulmuştur (29). Bir başka çalışma ise sedasyon gereksinimi ve yüksek maliyet nedeniyle MRU yönteminin yararını sorgulamıştır (30).

2.3.5. Tedavi ve İzlem

MKDB'nin izlem ve tedavi protokolü zamanla değişmiştir. Rutin prenatal USG taramalarından önce, MKDB'nin tanısı sıklıkla yenidoğan döneminde abdominal kitle saptanarak konuyordu. 1970'lerde tanıyı doğrulamak, hipertansiyon ve malign transformasyon riskini ortadan kaldırmak için standart uygulama nefrektomiydi. Günümüzde ise bu patolojilerin doğal seyri daha iyi anlaşılmış olup etkilenen böbreğin kendiliğinden tam veya parsiyel küçülmesi, neoplastik değişikliklerin ve hipertansiyonun sık görülmemesi tedavi seçeneğini cerrahiden, periyodik ve klinik takibe doğru kaydırmıştır.

MKDB'li hastaların bir çoğunda medikal izlem tercih edilmektedir ve güvenilirliği kanıtlanmıştır. MKDB'li çocukların ancak küçük bir bölümünde komplikasyon gözlenmiştir ve bu komplikasyonlar genellikle hayati tehlike arz etmemektedir. Ayrıca nefrektomi cerrahi ve anestezi komplikasyonlarını da beraberinde getirmektedir (31).

MKDB'de böbrek malignitesinden şüphelenilmiş ancak net bir birliktelik ortaya konamamıştır. Çocukluk çağında böbrek malignitelerinin sık görülmediği de düşünüldüğünde, MDKB hastalarında böbrek malignitesinin gerçek oranını belirlemek için çok sayıda MKDB vakası üzerinde çalışılması gerekecektir. Chiappinelli çalışmasında bildirilen 26 yıl boyunca toplanan 7.500 Wilms tümör vakasının kapsamlı bir çalışmasında, sadece 1 MDKB vakası saptanmıştır (31).

Hipertansiyon riskinin genel popülasyondan daha fazla olmadığını öne süren ve nefrektominin genellikle terapötik olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (32). Ancak bu verinin aksine bazı çalışmalarda MKDB hastalarındaki hipertansiyon, tahmin edilenden daha yüksek oranda saptanmıştır (33)(34). Bir başka çalışmada MKDB'li bir hastanın başka nedenle açıklanamayan hipertansiyonu varsa nefrektominin düşünülebileceği, ancak nefrektomi sonrası hipertansiyonun düzelme olasılığının % 50'den fazla olmadığı görüşü savunulmuştur (15).

Geçtiğimiz on yılda, MKDB'nin izlenmesi için algoritmalar sık ultrason değerlendirmesi, doğrulayıcı nükleer tarama ve rutin VCUG'dan daha az agresif test ve takibe geçmiştir. Daha önce yayınlanmış algoritmalar farklı izlem protokolleri içermektedir. Rabeola çalışmasında (35) yaşamın ilk 2 yılı boyunca 6 aylık aralıklarla ve sonrasında yıllık olarak yapılan takip USG incelemeleri önerilmiştir. Aslam ve Watson çalışmasında ise doğumda, doğumdan 4 hafta sonra ve 2, 5 ve 10 yaşlarında renal USG çekilmesi şeklindeki izlem stratejisinin, başlangıçta VUR ve kontralateral böbrek anormallikleri ve daha sonra MKDB'nin maligniteye dönüşümünü göstermek ve kontralateral böbreğin büyümesini değerlendirmek amacıyla yeterli olduğu ifade edilmektedir (22). Bazı çalışmalarda ise ilk teşhisten sonra, ardışık USG takibinin klinik olarak çok az bilgi sağladığı ve takibin, hipertansiyon, karın kitlesi veya İYE gelişimini izlemek için birinci basamakta devam etmesinin yeterli olduğu iddia edilmektedir (13). Onal ve Kogan çalışması, MKDB'li hastalarda ultrason ile takibin gerekli olmadığını ve yenidoğan döneminde başka ürolojik problem tanısı yoksa, hipertansiyon, abdominal kitle veya idrar yolu enfeksiyonları için rutin kontrollerin birinci basamakta yapılmasının yeterli olacağını savunmaktadır (24). Günümüz pratiğinde bu konudaki birçok çalışma esas alınarak USG ve klinik değerlendirme ile konservatif yaklaşım tercih edilmektedir. Fakat net bir yaklaşım algoritması yoktur. Bu hastalığın nasıl tedavi edileceği, klinik ve radyolojik takibin hangi sıklıkta ve sürede yapılacağı hâlen tartışılmaktadır ve klinikler arası yaklaşımlarda tutarsızlıklar devam etmektedir.

MKDB'li hastalarda serum kreatinin ilk muayenede ölçülmelidir. Kompansatuar hipertrofi umut verici olsa da görünüşte normal karşı böbreği olan hastalarda 10 yaş civarında evre 2 veya daha ileri KBH görülme insidansının %12-50 oranında olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (36). Bir klinik çalışma çocukluktan itibaren tek fonksiyonel böbreği olan yetişkinlerin % 20-50'sinin 30 yaşına kadar son dönem böbrek hastalığı

gelişimi açısından risk altında olduğunu göstermiştir (37). Bu böbrek hasarının altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Çalışmalardan elde edilen sonuçlar, diğer böbrek içindeki glomerüler hiperfiltrasyonun erken aşamada hipertansiyon ve mikroalbuminüriye, uzun vadede ise glomerüler filtrasyon hızının (GFR) bozulmasına neden olduğunu düşündürmektedir. Brenner ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (38), böbreğin kitlesel azalmasını takiben gelişen glomerüler hiperfiltrasyonun olumsuz prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Böbrek yetmezliği genellikle semptomatik olmadığı için, 2 yıllık ve 5 yıllık takip muayenelerinde rutin serum kreatinin ölçümü önerilmektedir. Böbrek yetmezliğine katkıda bulunabilecek klinik müdahaleye uygun risk faktörlerinin erken tanımlanması önemlidir. Bu açıdan, tek fonksiyonel böbreği olan hastaların izlemesinin klinik protokollerine düzenli olarak mikroalbuminüri değerlendirmesinin dahil edilmesi de önerilmektedir (39).

Tek fonksiyonel böbreği olan çocuklarda KBH gelişimi için hipertansiyon önemli bir prognostik belirteçtir. Westland ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tek fonksiyonel böbrekle ilgili yayınlanmış 43 çalışma ve 2684 hastadan oluşan veri analizinde hastaların % 16'sında hipertansiyon olduğu gösterilmiştir (36). Tek fonksiyonel böbreğe sahip 407 çocuğun retrospektif bir çalışmasında ise hipertansiyon ortaya çıktıktan sonra mikroalbuminüri veya kreatinin klirensinde azalmanın başladığı gösterilmiştir (39). Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve KBH arasındaki bağlantı göz önüne alındığında, tek fonksiyonel böbreğe sahip çocuklar risk altındadır (36). Bu nedenle, erken aşamalarda kronik böbrek hastalığını tanımlamak için kan basıncının yakın takibi gerekmektedir.

Sonuç olarak MKDB hasta grubunda yeni izlem protokollerine ihtiyaç olduğu açıktır. Yeni bilgiler ışığında görüntülemenin ve KBH öngörücü faktörlerin izlem protokollerinde nasıl yer alması gerektiği ile ilgili yeni kılavuz oluşturulması yararlı olacaktır.

2.4. Medüller Sünger Böbrek

Medüller sünger böbrek, ilk kez 1939'da tanımlanan iyi huylu konjenital bir anomalidir. Anatomik olarak, renal medüller toplayıcı kanalların kistik dilatasyonu ile karakterizedir. Kist çapları 1-8 milimetre arasında değişmektedir ve böbreğe kesildiğinde süngerimsi görüntüsünü vermektedir (40).

Medüller sünger böbrek olgularının %70'i bilateraldir ve prevalansı yaklaşık 1/5.000'dir. Genellikle asemptomatiktir ancak hematüri, idrar yolu enfeksiyonu veya böbrek taşı ile komplike olabilir. Genellikle 20-30 yaş arasında tanı almaktadırlar.

Medüller sünger böbrek, medüller nefrokalsinozun yaygın nedenlerinden biridir ve nefrokalsinozisin diğer nedenlerinden ayırt etmek önemlidir. Radyolojik bulgular tanıda yol göstericidir. Renal papillaların hiperekojen görülmesi ve toplayıcı tübüllerin dilatasyonu önemli belirteçlerdir. En yararlı tanı yöntemi eskiden intravenöz piyelografi iken günümüzde üriner taşları saptayabilmesi ve dilate tübülleri daha iyi göstermesiyle bilgisayarlı tomografi tercih edilmektedir. Tedavi konservatif olup çoğunlukla böbrek taşlarını önlemeye yöneliktir (40).

2.5. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı

Hereditör böbrek hastalıklarının en sık görülen grubudur. Büyük böbreklerde progresif kistik dilatasyon ve ilerleyen yaşlarda son dönem böbrek hastalığına ilerlemesi ile karakterizedir. Adından da anlaşılacağı gibi, otozomal dominant olarak kalıtılır. Bununla birlikte, aynı aile içinde bile önemli fenotipik değişkenlik gösterebilir (41). Daha önce yetişkin çağı hastalığı olarak bilinmesine rağmen, son yıllarda çocuklarda ve genç yetişkinlerde de çeşitli semptomlara ve komplikasyonlara yol açtığı gösterilmiştir. Kist oluşumu çocukluk çağına hatta intrauterin dönemde başladığından, yetişkin çağ hastalığı olduğu görüşü artık kabul görmemektedir. Özellikle 18 aydan önce çeşitli nedenlerle teşhis edilen olgular erken başlangıçlı ODPBH olarak değerlendirilir ve daha kötü prognoza sahiptir (42).

2.5.1. Epidemiyoloji ve insidansı

Çeşitli çalışmalarda 400 ila 1000 canlı doğumun birinde rastlanır (43). Türkiyede, kronik hemodiyaliz hastaları ve renal transplantasyon hastalarında diabetes mellitus, hipertansiyon, glomerülonefritlerden sonra dördüncü sıradaki böbrek yetmezliği nedenidir (44). Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da yapılan çalışmalarda, son dönem böbrek yetmezlikli olguların %5'ini ODPBH'nin oluşturduğu gösterilmiştir (1).

2.5.2. Klinik bulgular

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, antenatal başlayan ve çocukluk yaş grubunda progresyon gösteren bir hastalık olmakla birlikte klinik belirtiler genellikle 30'lu yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Klinik belirti ve bulgular arasında karın ağrısı, hipertansiyon, makroskopik hematüri, poliüri, nefrolitiazis, idrar yolu enfeksiyonu sayılabilir (43). Pediatrik hastalarda ilk semptom genellikle hipertansiyondur ve ODPBH tanısı alan çocukların yaklaşık %10-15'inde erken ortaya çıkma eğilimindedir (1). Etkilenen çocuklarda GFR genellikle korunsa da böbrek yetmezliğine ilerleyişin habercisi olduğu düşünülen glomerüler hiperfiltrasyon olguların yaklaşık %20'sinde bildirilmektedir (42). Çocuklukta son dönem böbrek yetmezliği nadir görülmekle birlikte, proteinüri ve mikroalbüminüri yetişkinlerden daha sıktır. Farklı çalışma gruplarında, mikroalbüminüri %30-48 arasında görülürken, proteinüri % 10-23 oranında raporlanmıştır (42)(45)(46). Hematüri, ODPBH'nin sık görülen bir komplikasyonudur ve hastaların % 40'ını etkileyebilir.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı sistemik bir hastalıktır. En sık karaciğer, kalp ve santral sinir sistemi etkilenir. Hastalığın önemli ekstrarenal belirtilerinden biri polikistik karaciğer hastalığı olsa da çocuklarda nadiren görülür. Karaciğer kisti, genellikle karaciğer fonksiyonlarını etkilemez ve yetişkin çağda kist büyümesi başlayana kadar asemptomatiktir (42). Karaciğer kistleri dışında pankreas, over gibi diğer organlarda da kistler görülebilir (47). İntrakraniyal anevrizmalar ODPBH'li çocuklarda nadir görüldüğünden rutin tarama önerilmez (48). Kardiyovasküler hastalık ODPBH'nin önemli bir özelliğidir. Hipertansiyona ek olarak, kalp kapak anomalisi sıklığı artmıştır. Diğer önemli ekstrarenal bulgular ise kolon divertiküler hastalığı, abdominal hernidir. Ekstrarenal hastalıklar genellikle asemptomatik olsalar da, mortalite ve morbidite artışına neden olabilirler (49).

2.5.3. Genetik

Hastalıktan sorumlu tanımlanmış genler PKD1 ve PKD2 genleridir. Bu genlerin ürünleri sırasıyla polisistin-1 ve polisistin-2'dir. PKD1 geni 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) lokalizedir ve hastaların %78'inden sorumludur. PKD2 geni ise, 4. kromozomun uzun kolunda (4q21) lokalize olup hastaların %15'inden sorumludur (47). Bu genlerin ürünleri olan polisistin-1 ve polisistin-2 plazma membran proteinleridir. Bu proteinlerin

işlev görmemesi böbrek toplama kanallarının kistik genişlemesine ve biliyer disgenezi ile periportal fibrozis gibi karaciğer anormalliklerine neden olur. PKD1 gen mutasyonu olanlarda, PKD2 gen mutasyonu olanlara göre hastalık daha agresif seyretmektedir (50). Ayrıca GANAB olarak bilinen ve polikistik karaciğer hastalığı ile de ilişkili bulunan PKD-3 geni de (11q12.3) hastalık nedeni kabul edilmektedir. Etkilenen bireylerde böbrek yetmezliği genellikle ortaya çıkmaz ancak ciddi karaciğer tutulumu olabilmektedir (51).

2.5.4. Tanı

Hastalığın tanısının koyulmasında aile hikayesi, görüntüleme yöntemleri ve genetik analizden yararlanılır. Tanıda aile hikayesi oldukça önemlidir. Şüpheli olgularda ebeveyn taraması tanının aydınlatılmasına yardımcı olabilir. Hastaların %10 kadarında aile hikayesi bulunmamakla birlikte yeni mutasyonla ortaya çıkma oranı yaklaşık %5'tir (52). Riskli bireyleri genetik olarak analiz etmek, ultrasonografik bulgulara göre daha kesin sonuç vermekle birlikte, renal ultrasonografi ucuz ve güvenilir olması nedeni ile sıklıkla kullanılmaktadır. Doğum öncesi tanı giderek artmaktadır.

Sonografik bulgular değişkendir ve doğum öncesi dönemde diğer kistik hastalıklardan ayırt edilmesi zor olabilir. Hastalığın fetal dönemdeki sonografik bulguları hiperekojenik korteks, hipoekojenik medulla ve orta derecede büyümüş böbreklerdir. Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığının aksine kortikomedüller farklılaşma artmıştır. Yine ORPBH'den farklı olarak kistler nefron boyunca herhangi bir yerde ortaya çıkabilir. Bilateral multikistik displastik böbrek hastalığı ve otozomal resesif polikistik böbrek hastalığında daha sık görülen oligohidramnios ve fetal böbrek disfonksiyonu ODPBH'de nadirdir (41).

Ultrason tabanlı tanıda Ravine kriterleri kullanılmaktadır (53)(52). Bu kriterler ailede ODPBH öyküsü olmayan hastalarda da geçerlidir. PKD-1 mutasyonu olan hastalarda duyarlılığının %100'e kadar ulaşabildiği bildirilmekteyken, PKD2 mutasyonu olan hastalarda bu oran yaklaşık % 67'dir. Kırk yaş üstü hastalarda tanıyı dışlayıcı özelliği %100'e ulaşırken, 30 yaş altı hastalarda dışlayıcı ve tanı koydurucu hassasiyeti düşüktür (54). Ravine kriterleri Tablo-5'de gösterilmiştir.

Çocuklarda risk grubundaki hastalar için uyarlanmış ultrason kriterleri mevcut değildir. Basit kistler pediatrik yaş grubunda sık görülmediğinden, tek böbrek kisti olup

ailede ODPBH hikayesi bulunan hastaların büyük olasılıkla ODPBH olduğu görüşü de savunulmaktadır (55). Bilinen ODPBH hikayesi olmayıp çoklu kistleri olan çocuklarda tanı daha da zorlaşmaktadır. Bu durumda USG ile ebeveyn taraması yapılmalıdır. Ebeveynler asemptomatik olabilir veya hipertansiyon saptanabilir. Ayrıca 40 yaş altı ebeveynlerin USG taramalarının normal olması ODPBH'yi ekarte ettirmeyecektir ve daha ileri yaştaki büyükbaba veya büyükanne taraması yapılması gerekecektir (48).

Tablo 5: ODPBH Tanısında kullanılan Ravine kriterleri

	Aile Hikayesi	
Yaş	Pozitif	Negatif
<30	Her iki böbrekte en az bir kist veya tek böbrekte en az 2 kist olması	En az 5 böbrek kisti olması
3-59	Her iki böbrekte en az 2'şer kist olması	En az 5 böbrek kisti olması
>60	Her iki böbrekte en az 3'er kist olması	En az 8 böbrek kisti olması

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntölme (MRG) ultrasonografiye göre daha sensitiftir ve 2-3 mm boyutlarındaki kistleri dahi tespit edebilir. Bu tekniklerle şüpheli ultrasonografik bulguları olan hastalarda, küçük boyutlardaki kistlerin gösterilmesi ile genetik testlere olan ihtiyaç azalabilir. Tanı konusunda ciddi şüpheler olduğunda genetik analiz düşünülmelidir. Bununla birlikte yüksek maliyet ve moleküler analizlerin zorluğu nedeniyle klinik uygulamada henüz rutin olarak kullanılmamaktadır. Bununla birlikte fenotip-genotip korelasyonu nedeniyle özellikle aile hikayesi olup erken başlangıçlı hastalığı olan veya aile hikayesi olmayıp böbrek fonksiyonlarında hızlı kötüleşme görülen hastalarda genetik analiz yapılmalıdır (55). Ayrıca ailelere genetik danışma verilmesi amacıyla da kullanılabilir.

2.5.5. Tedavi ve İzlem

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı için mevcut izlem stratejisi bu hastalıkla ilişkili komplikasyonların tanınması ve yönetimini içermektedir.

Hipertansiyon, çocukluk çağında ODPBH'nin en sık görülen komplikasyonlarından biridir. Tüm hastalara yıllık kan basıncı izlemi yapılması önerilmekle beraber maskeli hipertansiyon sık görüldüğünden 5 yaşından sonra yılda en bir kez YİKBİ yapılmasını öneren çalışmalar da bulunmaktadır. Hipertansiyon son dönem böbrek hastalığının gelişmesini önlemek için erken aşamada tedavi edilmelidir. Yapılan bir araştırmada hipertansiyon için uygulanan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibisyonu tedavisinin, çocuklarda böbrek fonksiyon kaybını önemli ölçüde yavaşlattığı bulunmuştur. Terapötik ve prognostik önemi nedeniyle, mikroalbüminüri ve proteinürinin izlenmesi de önemlidir. Proteinüri sadece KBH'nin habercisi olmayıp aynı zamanda tubulointerstisyel hasar ve glomerüler hipertrofinin de bir nedenidir. Proteinürik olan ODPBH'li çocuklarda da, diğer kronik böbrek hastalıklarında olduğu gibi birincil tedavi olarak ACE inhibitörleri kullanılmaktadır (55).

Literatürde diyetle tuz ve protein kısıtlaması, bol sıvı alımı, kafeinden kaçınılması gibi önlemlerin hastalık progresyonunu yavaşlattığına dair veriler de bulunmaktadır. Yetişkinlerde seçilmiş hasta gruplarında uygulanan tolaptan tedavisinin çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (55).

2.6. Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı (ORPBH)

Progresif kronik böbrek hastalığı ve kronik karaciğer hastalığı ile karakterize kalıtsal hepatorenal fibrokistik bir hastalıktır. Hastalık eskiden “infantil” polikistik böbrek hastalığı olarak bilinmekteydi. Ancak bu isimlendirme, hastalığın genetik temelini ve infantil dönemden sonra da ortaya çıkabileceği gerçeğini yansıtmadığından artık kullanılmamaktadır (41). Hastaların yarısına yakınında perinatal dönemde, büyük hiperektojen böbrekler ile oligohidramnios görülür ve sıklıkla pulmoner hipoplaziye sekonder ölüme yol açar. Kalan hastaların çoğunda çocukluk çağında böbrek veya karaciğer ile ilgili semptomlar başlar (48).

2.6.1. Epidemiyoloji ve Genetik

Otozomal dominant polistik böbrek hastalığı ile karşılaştırıldığında, ORPBH nispeten nadirdir ve 1/10.000-40.000 canlı doğumda bir görüldüğü tahmin edilmektedir. Erkek ve kızlarda benzer sıklıktadır. Ciddi şekilde etkilenen bebeklerde mortalite yüksek olduğundan, bu bebeklerin kesin tanı alacak kadar hayatta kalamadıkları düşünülmektedir (41).

Hastalık, membran bağlı protein poliduktin veya fibrokistini kodlayan PKHD1 olarak bilinen bir gen loküsündeki mutasyonların bir sonucudur. İlgili gen 6.kromozomun kısa kolu üzerinde bulunmakta olup (6p.12) çok büyüktür ve 4074 amino asitlik bir proteini kodlayan 67 ekson içerir. Kodlanan proteinin işlevi hakkında bilgi eksikliği ve PKHD1'in büyük boyutu DNA tabanlı testlerde önemli zorluklar oluşturmaktadır (56).

2.6.2. Klinik Bulgular

Klinik belirtilerin ortaya çıktığı yaş, böbrek ve karaciğer tutulumunun derecesi birbirinden farklıdır ve geniş bir spektrumu kapsamaktadır. Olguların bir kısmı yenidoğan döneminde böbrek yetmezliği ve akciğer hipoplazisi bulguları ile karşımıza çıkarken, bazı hastalar geç çocukluk döneminde karaciğer fibrozu belirtileri ile başvurabilir (57).

Geçmişte, ORPBH doğumu takiben erken dönemde kaçınılmaz ölümcül olarak değerlendirilirdi ancak günümüzde yenidoğan döneminde ölüm oranının yaklaşık %30 olduğu ve kalan olgularda 10 yıllık sağkalım oranının yaklaşık %80 olduğu tahmin edilmektedir. Yenidoğan döneminden sonra hayatta kalan çocuklar SDBY ve karaciğer fonksiyon bozukluğu ile karşı karşıya kalacaktır. Çocukların %30'undan fazlasının yaşamın ilk 10 yılında SDBY'ye ilerlediği ve %20-%30'unda ise adolesan çağda SDBY geliştiği tahmin edilmektedir (57).

Hastalığın karaciğer bulgusu, Caroli hastalığı, konjenital hepatik fibroz veya ikisinin beraber bulunduğu Caroli sendromu şeklinde kendini gösterir. Klinik karaciğer bulgusu olmasa bile hastaların %50'sinde mikroskopik düzeyde patoloji saptanmaktadır (41).

2.6.3. Tanı

Hastaların çoğu prenatal USG taraması ile tesadüfen teşhis edilir. İntrauterin USG’de oligohidramnios varlığı, büyük böbrekler veya fetal mesanede idrarın olmaması ORPBH’den şüphelendiren bulgulardır. Amniyosentez veya koryon villus örnekleme ile DNA analizi rutin değerlendirmede yer almaz. Hastalığın klasik USG bulguları böbreklerin büyümesi, tüm parankimde artmış ekojenite, kortikomedüller farklılaşmanın olmaması ve kist çapının 2 cm’nin altında olmasıdır. Bununla birlikte hiperekojenitenin daha çok medullada görüldüğü veya kistin sonografik görülmeyp orta dercede büyük böbreklerin bulunduğu USG paternleri de tanımlanmıştır. Tanıda klasik USG görünümüne ek olarak ebeveynlerde böbrek kisti olmaması, hastada hepatik fibroz varlığı, etkilenen kardeşte patoanatomik kanıt, ebeveynler arasında akraba evliliği kriterlerinden en az birisinin karşılanması gerekmektedir. Yenidoğan döneminde, renal ultrasonografide çok sayıda mikroskopik kistin varlığı ile beraber belirgin şekilde büyük hiperekojen böbrekler görülür. Zamanla, böbrekler, makroskopik kistlerin belirgin olduğu ODPBH’ye benzer bir görünüm alabilir. Yenidoğan döneminde ve küçük çocuklarda hepatik ultrason normal olabilir. Eşlik edebilecek hepatomegali, splenomegali, karaciğer ekojenitesinde artış gibi bulguların varlığı ORPBH tanısında yardımcı olur (57).

Her ne kadar ultrasonografi ORPBH tanısında altın standart olarak kabul edilse de, risk grubundaki aileler için erken ve kesin tanı aracı genetik analizdir. PKHD1’in genetik karmaşıklığı nedeniyle, gen sekanslaması yoluyla mutasyon analizi sadece % 60-75 olguda mutasyonları tespit eder. Karaciğer ve böbrek biyopsileri tanı net olmadığı zaman kullanılmalıdır. Özellikle ORPBH ve ODPBH’yi ayırt etmeye çalışırken böbrek biyopsileri yararlıdır. Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığında ODPBH’nin aksine olarak kistler sadece tübülden köken alır ve genellikle çok daha küçüktür. Ayrıca toplayıcı tübüllerinin tümü tutulur ve korteksten medullaya yayılan fusiform dilatasyon görülür (41).

2.6.4. Tedavi

Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığının spesifik tedavisi yoktur. Tedavi böbrek ve karaciğer hastalığına bağlı uzun vadeli komplikasyonları en aza indirmeye yöneliktir. Renal replasman tedavilerindeki ilerlemeler ORPBH sağkalım oranlarını iyileştirmiştir. Yenidoğan dönemindeki komplikasyonlar solunum sıkıntısı, sıvı ve elektrolit

dengesizlikleri, oliguri, eşlik eden akut böbrek hasarı ve hipertansiyondur. Büyük böbrek boyutlarına bağlı olarak ciddi beslenme intoleransı ve solunum sıkıntısı oluşması nedeniyle nefrektomi gerekebilir (41).

Uzun dönem komplikasyonları arasında hipertansiyon, özefagus varisleri, kolanjit, portal hipertansiyon ve karaciğer yetmezliği bulunur. Hipertansiyon şiddetli olabilir ve genellikle erken ortaya çıkar. Tedavide ACE inhibitörleri tercih edilir. Hayvan modellerindeki bazı çalışmalar ORPBH'de RAS aktivasyonunun arttığını göstermektedir. Kronik böbrek hastalığının izlemi, metabolik düzensizliklerin (hiperkalemi, metabolik asidoz, anemi, metabolik kemik hastalığı) tedavisi ile beslenme ve büyümenin takibini içerir(1).

Renal replasman tedavisindeki ilerlemeler ve hasta sağkalımının artışı ile, konjenital hepatik fibrozun komplikasyonları ergenlerde ve yetişkinlerde klinik tabloya hakim olabilir. Yenidoğan döneminden sonra hayatta kalan hastaların nerdeyse yarısında portal hipertansiyon gelişmektedir. Karaciğer fonksiyon testleri normal olsa bile hastalar izlenmeli ve klinik karaciğer bulgusu olan hastalar bir hepatolog tarafından değerlendirilmelidir. Kolanjit gelişme riski yüksek olduğundan ateş karın ağrısı gibi semptomlar görüldüğünde antimikrobiyal tedavi açısından geç kalınmamalı ve karaciğer fonksiyonları gözden geçirilmelidir. Özofagus varislerinin şiddetini tanımlamak ve izlemek için periyodik endoskopi önerilir. Kronik böbrek hastalığı ve önemli karaciğer tutulumu olanlar için kombine karaciğer-böbrek nakli düşünülebilir (1)(58).

2.7. Glomerülokistik Hastalık

Glomerülokistik böbrek hastalığı (GKD), bowman boşluğunun ve komşu tübüllerin dilatasyonunu tanımlamak için kullanılan terimdir. Kistler 1 cm'den küçüktür ve genellikle tübüllerin içinde bulunur(1). Glomerülokistik değişiklikler, böbrek displazisinin bir bileşeni olarak veya fenasetin gibi ilaçların maternal alımına bağlı doğumsal ya da hemolitik üremik sendrom sonrasında oluşan renal hasarda olduğu gibi önemli böbrek hasarını takiben kazanılmış olarak görülebilir. Bazı glomerülokistik böbrek hastalığı formlarının gelişiminde ise tübüler obstrüksiyonun rol oynadığı düşünülmektedir (59).

Glomerülokistik böbrek hastalığının otozomal dominant kalıtımı literatürde iyi tanımlanmış ve ODPBH genleriyle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca hastalık Tuberöz skleroz

kompleksi, Jeune sendromu, Nefronofitizis, Meckel-Gruber sendromu, Orofasiyodigital sendrom, Trisomi 9, 13 ve 18, Kısa kaburga polidaktili sendromu ve Zellweger sendromu gibi diğer sendromlarla da ilişkili bulunmuştur (60).

Bu bilgiler ışığında Glomerülokistik böbrek hastalığı şu şekilde sınıflandırılabilir. (Tablo 6)

Tablo 6: Glomerülokistik hastalığın sınıflandırması(60)

GLOMERÜLOKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI SINIFLANDIRMASI	
SINIFLANDIRMA	ÖRNEK HASTALIK
Kalıtsal, Sendromik olmayan	Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı
Kalıtsal sendromik hastalıkla ilişkilendirilen	Tuberoz skleroz kompleksi Juvenil nefronofitizis
Kalıtsal olmayan, sendromik hastalıkla ilişkilendirilen	Trizomi 9 ve 13
Sporadik, doğumsal	Yeni mutasyonlar
Kazanılmış	Hemolitik Üremik Sendrom veya Obstruktif üropati ile ilişkili hastalık

2.8. Otozomal Dominant Tübülointerstisyel Böbrek Hastalığı

Progresif böbrek yetmezliği, tubulointerstisyel fibrozis ve normalden küçük böbreklerin görülmesi ile karakterize nadir görülen heterojen bir hastalık grubudur. Geçtiğimiz yıllarda medüller kistik böbrek hastalığı olarak bilinmekteydi ancak bu adlandırmanın, hastalığın geniş spektrumu nedeniyle yeterli olmadığı düşünülmüştür. Prevelansı hakkında kısıtlı bilgi vardır. 2019'da ABD'de 3,315 KBH olgusu üzerinde yapılan bir çalışmada, olguların % 0,3'ünü bu hastalık grubu oluşturmuştur (61). 2000'li yıllardan önce az sayıda olgu bildirilmiştir.

Hastalık, başta UMOD, MUC1, REN, HNF1B ve SEC61A1 olmak çeşitli genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır ve monogenik böbrek hastalıklarının sık nedenlerinden biridir.

Sınıflandırma patojen genlere göre yapılmakla beraber tanımlanmamış başka genlerin de olduğu öne sürülmektedir. Hastalığın sınıflandırması Tablo-7’de verilmiştir.

UMOD, MUC1 ve REN'deki mutasyonların neden olduğu hastalıkların klinik belirtileri böbrek ilişkilidir. Ancak çeşitli dokularda bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapan HNF1 β mutasyonu sonucu oluşan klinik tabloda böbrek dışı bulgular da eşlik edebilir ve hafif düzeyde tübülointersisyal fibrozisle beraber genellikle yavaş seyirli böbrek yetmezliği vardır. SEC61A1'deki mutasyonlar ise basit kistler, konjenital anemi, intrauterin veya postnatal büyüme geriliği ve tekrarlayan kutanöz apselere neden olan nötropeni ile seyreden sendromik progresif kronik böbrek hasarına neden olur (61).

Klinik ve histopatolojik bulguları itibarıyla nonspesifiktir. Normal glomerüller ile birlikte interstisyel fibroz ve tübüler atrofi hastalığın histopatolojik bulgularıdır. İlerleyen dönemlerde tubulointerstisyel skara sekonder glomerüloskleroz ortaya çıkabilir. Proteinüri, hipertansiyon, hiperürisemi ve küçük böbrekler görülebilmekle beraber, klinik prezentasyon genellikle etkilenen gene bağlı değişkenlik gösterir. ADTKD-UMOD, gut hastalığı benzeri klinik bulgularla kendini gösterebilir ve KBH, ADTKD-MUC1 ile benzer olarak genellikle yirmili yaşlarda başlar. ADTKD-REN anemi, hiperkalemi ile ortaya çıkabilir ve KBH bebeklik çağına bile görülebilir. ADTKD-HNF1B ise çocukluk çağına genitoüriner anomaliler ve gut benzeri bulgularla ortaya çıkabilirken, KBH genellikle 3.dekatta başlar. ADTKD-HNF1B’de antenatal USG’de hiperekojen büyük böbrekler görülür ve çocukluk döneminde bilateral kistik böbrek displazisinin önemli nedenlerinden biridir. Diğer hastalık gruplarında USG tanısal değildir.

Kan basıncı kontrolü ve yaşam tarzı değişiklikleri ile beraber hiperürisemi, anemi, metabolik kemik hastalığı tedavileri gibi KBH’ye yönelik önlemler dışında spesifik tedavisi yoktur. Ayırıcı tanıda atipik ODPBH, PAX2 ilişkili hastalıklar, nefronofitizis ve mitokondriyal hastalıklar yer alır (61).

Tablo 7: Otozomal dominant tübülointerstisyel böbrek hastalığı sınıflandırması

Hastalık	Eski adlandırma (62)	Patojen Gen	Protein	Fonksiyon
ADTKD-UMOD	Ailesel Juvenil Hiperürisemik Nefropati	UMOD	Uromodulin	-Böbrek taşlarına karşı koruma -İdrar yolu enfeksiyonlarına karşı koruma -Doğal bağışıklığın düzenlenmesi
ADTKD-MUC1	Medüller kistik hastalık-1	MUC1	Mucin 1	-Epitelyal mukus bariyerinin korunması -İmmünmodülatör özellikler -Sinyal iletimi
ADTKD-HNF1B	-MODY5 -RCAD (Böbrek Kisti ve Diyabet Sendromu)	HNF1B	Hepatocyte nuclear factor 1 β	-Nöral tüp, pankreas, bağırsak, karaciğer, akciğer, böbrek ve genital sistemin gelişiminde yer alan transkripsiyon faktörü
ADTKD- REN	Ailesel Juvenil Hiperürisemik Nefropati tip-2	REN	Preprorenin	-Proteaz, anjiyotensinojenin bölünmesi -Nefrojenez
ADTKD-SEC61A1		SEC61A1	α 1 subunit of SEC61	-Sinyal peptidi içeren öncü polipeptitlerin taşınmasına aracılık eden SEC61 kanal oluşturucu kompleksin bileşeni

2.9. Nefronofitizis

İlk olarak 1945'te Smith ve Graham ile 1951'de Fanconi tarafından tanımlanan otozomal resesif bir hastalık olan nefronofitizis (NPHP), kronik böbrek hastalığına ilerleyen bir tubulointerstisyel nefrittir. Adı, Yunanca'dan ilerleyen böbrek hastalığı ile birlikte giderek küçülen böbrek olarak tanımlanan “böbreğin kaybolması” anlamına gelir. KBH'nin erken dönemlerinden itibaren poliüri, polidipsi, sekonder enürezis, renal osteodistrofi ve anemi ile karakterizedir (63). Çocukluk çağıının en sık kalıtsal SDBY nedenidir.

Klinik olarak üç farklı NPHP formu vardır. İnfantil NPHP veya NPHP tip II, 4 yaşından önce görülür ve çok nadirdir. Juvenil NPHP veya NPHP tip I, NPHP'nin en yaygın şeklidir ve ortalama 13 yaşında son dönem böbrek hastalığına ilerler. Juvenil NPHP'deki semptomlar 6 yaşından önce görülebilir. Adolesan NPHP veya NPHP tip III'de SDBY'nin ortalama başlangıç yaşı 19'dur . Hastalığın erken dönemlerinde semptomlar sinsidir. Daha sonra ciddi anemi, büyüme geriliği ve hipertansiyon SDBY'nin bir parçası olarak görülür (63).

Histopatoloji hastalığa özgü değildir ve tübüler atrofi, tübüler membranda kalınlaşma veya incelme, fibrozis ve inflamasyon ile karakterizedir. Hastalığın erken evrelerinde, renal ultrason normaldir veya kortikomedüller kavşakta hiperekojenite ile beraber spesifik olmayan değişiklikler mevcuttur. Böbrek hastalığı ilerledikçe, kortikomedüller bölgede küçük kistlerin yer aldığı hiperekojenik böbrekler görülür ve kortikomedüller ayırım kaybolur (63).

Hastalığın tanısı renal biyopsi veya genetik testlerle konulur. NPHP genetik olarak heterojendir ve birçok klinik tablo ile ortaya çıkabilir. NPHP1 geninin 1997'de keşfedilmesinden bu yana, nefrosistinleri kodlayan 20 farklı NPHP geni tanımlanmıştır. NPHP ilişkili bazı genler, SDBY'ne ilerleme yaşı ve ekstrarenal bulgular tabloda verilmiştir.(Tablo-8)

Tablo 8: NPHP ilişkili genler ve ekstrarenal bulguları (63)

GEN(PROTEIN)	BULUNDUĞU KROMOZOM	FENOTİP (SDBY'NE İLERLEME YAŞI)	EKSTRARENAL BULGULAR	ETKİLEŞTİĞİ PROTEİNLER
NPHP1 (Nefrokistin-1)	2q13	NPHP (13 yıl)	-Retinitis Pigmentosa -Okulomotor apraksi -Joubert sendromu	İnversin, Nefrokistin -3, Nefrokistin-4, filamin Ave B, Tensin, b-Tubulin, PTK2B
NPHP2/INVS (Inversin)	9q31	İnfanıl NPHP (<4 yaş)	-Situs inversus, -Retinitis pigmentosa -Karaciğer Fibrozisi -Konjenital Kalp Hastalığı	Nefrokistin-1, Kalmodulin, Kateninler, b-Tubulin, APC2
NPHP3 (Nefrokistin-3)	3q22	İnfanıl ve adölesan NPHP	-Meckel-Gruber sendromu -Situs inversus -Retinitis Pigmentosa -Karaciğer Fibrozisi -Konjenital Kalp Hastalığı	Nefrokistin -1
NPHP4 (Nefrokistin-4)	1p36	NPHP (21 yaş)	-Retinitis Pigmentosa -Okulomotor apraksi -Karaciğer Fibrozisi	Nefrokistin-1, BCAR1, PTK2B
NPHP5/IQCB1 (Nefrokistin-5)	3q21	NPHP (13 yaş)	-Retinitis Pigmentosa	Kalmodulin, RPGR, Nefrokistin -6

2.10. Bardet Biedl Sendromu

Klinik ve genetik olarak heterojen, otozomal resesif bir siliopati olan Bardet-Biedl sendromu 1866'da Laurence ve Moon tarafından tanımlanmıştır. İlk olarak zeka geriliği, retinopati, kistik böbrek hastalığı, hipogonadizm ve spastik parapleji komponentlerini içeren bir durum olarak tanımlanmışken daha sonra 1920'de George Bardet ve Arthur Biedl, parapleji olmaksızın obezite ve postaksiyal polidaktili ek özellikleriyle bu durumu Bardet-Biedl sendromu olarak adlandırmıştır (64).

Klinik özellikleri arasında, retinal distrofi, obezite, zeka geriliği, böbrek fonksiyon bozukluğu, polidaktili veya distrofik ekstremiteler bulunur. Bu temel klinik özelliklere ek olarak nörolojik komplikasyonlar, kardiyak anomaliler, diabetes mellitus, hepatik fibrozis, gibi bazı anomaliler de birlikte görülebilmektedir. Klasik göz tutulumu retinitis pigmentosadır ve olguların büyük kısmında mevcuttur. Parmak anomalileri olguların çoğunda mevcuttur. Polidaktili genelde 5. parmağın yanında olur ve ayaklarda ellerden daha sık görülür (64).

Olguların bir kısmında böbreklerin yapısında ve/veya işlevlerinde anormallikler görülebilir. Bu durum hidronefroz veya piyelonefrite de neden olabilir. Ek olarak renal histolojide kronik interstisyel nefrit, mezengial proliferatif glomerülopati ve glomerüler bazal membranda yapısal değişiklikler görülebilir. Bunların sonucu ortaya çıkan kronik böbrek yetmezliği en sık ölüm nedenidir (65).

2.11. Tuberoz Skleroz Kompleksi

Tuberoz Skleroz Kompleksi (TSK), çoklu organları etkileyen, anormal hücresel proliferasyon ve tümöral büyüme ile tanımlanan otozomal dominant geçiş gösteren, nöro-okülokutanöz bir hastalıktır. Genellikle böbrek, beyin, göz ve kalp tutulumu vardır. İnsidansı 1:6000-1:10000 arasındadır. TSC1 veya TSC2 genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanır. TSC1, 9q34 kromozomunda bulunur ve hamartin proteinini kodlar. TSC2 ise 16p13 kromozomunda bulunur ve tuberin proteinini kodlar. Hastalık, PKD1 geninin TSC2 genine yakınlığı nedeniyle ODPKB ile beraber görülebilir (66).

Hastalık çoklu organlarda hamartom oluşumuna neden olduğundan, klinik bulgular hamartomların lokalizasyonu ile ilgilidir. Bir çok hastada nefrolojik, nörolojik, pulmoner,

kardiyak ve dermatolojik yerleşimli iyi huylu tümörler bulunur. Deri lezyonları ve epileptik nöbetler pediatrik hastalarda sık görülen bulgulardır ve hastaların %70-80'inde görülür. Böbrek bulguları tipik olarak böbrek kistleri, anjiomiyolipom ve nadiren renal hücreli karsinomdur. Olguların % 45'inde kistler bulunabilir ve böbrek yetmezliğine ve hipertansiyona neden olabilir. Anjiomiyolipomlar benign tümörlerdir ve olguların % 80'inde görülebilir. İyi huylu tümörler olmasına rağmen, kanama riski ve uzun vadede böbrek yetmezliğine yol açabilmesi nedeniyle hastalıkla ilişkili ölümün en sık nedenidir (66).

2.12. Joubert Sendromu

Joubert sendromu , otozomal resesif kalıtılan çeşitli oftalmolojik özellikleri ile birlikte serebellar vermisin hipoplazisi, hipotoni ve anormal psikomotor gelişim ile karakterize nadir görülen bir merkezi sinir sistemi malformasyonudur. Prevalansı yaklaşık 100.000 canlı doğumda 1'dir ve bu hastaların yaklaşık %20-30'unda NPHP gelişir (63).

Beyin MRG'de serebellar vermis aplazi/hipoplaziye bağlı karakteristik molar dış bulgusu görülmektedir. Joubert sendromunda , karaciğer (konjenital karaciğer fibrozu), göz (koloboma, retinal distrofi) ve kemikler (polidaktili, kısa kemikler) gibi diğer organ tutulumları da görülebilmektedir (63).

Hastalık geniş bir klinik heterojeniteye sahiptir. Klinik alt tipleri şu şekilde sıralanabilir (67).

1) Klasik tip: Sıklıkla okülomotor apraksi, solunum anormalliklerini içerir. Diğer patolojiler daha az görülür

2) Retinal hastalık eşlik eden tip :Pigmenter retinopati mevcuttur.

3) Böbrek hastalığı görülen tip: Böbrek hastalığı NPHP veya kistik böbrek hastalığı şeklinde görülebilir.

4) Ökölörenal tip: Böbrek hastalığı ve retinopati kombinasyonun aynı olguda olması olarak bilinir. Nefronofitizis ve retinopati beraberliği Senior-Løken sendromu olarak bilinir.

5) Hepatik hastalık görülen tip: Konjenital hepatik fibrozis ile karakterizedir. Kardiak anomali, duktal plak malfarmasyonu birlikteliği Meckel sendromu olarak adlandırılır.

6) Orofasiyo-digital hastalık :Yarık damak -dudak, hipertelorizm, mikrognati ve polidaktilinin eşlik ettiği alt tiptir.

7) Akrokallosal özellik gösteren hastalık: Serebellar malformasyonlara ek olarak, etkilenen bazı kişilerde iki beyin hemisferini birbirine bağlayan korpus kallozum anormallikleri vardır.

8) Torasik distrofi görülen hastalık: Dar göğüs kafesi, kısa kaburga bulunur. Polidaktili eşlik edebilir.

2.13. Hipertansiyon

2.13.1. Hipertansiyon tanımı

Çocukluk çağında normal kan basıncı (KB), ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçlarının yaş, cins ve boya göre belirlenen 90. persentil kan basıncından düşük olmasıdır. Çocukluk çağında KB değerlendirilmesinde kullanılan en güncel veriler ve tanımlamalar 2017 yılında Amerikan Pediatri Akademisi hipertansiyon kılavuzunda yer almaktadır. Bu kılavuzda 1-17 yaş arasındaki kız ve erkek çocuklarının boy ölçümlerine göre KB'ları 50, 90, 95 ve 99 persentil değerleri verilmiştir. Bu verilere göre olguların KB'ları yaş, cins ve boya göre sistolik kan basıncı (SKB) ve/veya diastolik kan basıncı (DKB) 90. persentil altı değerler normal, 90. persentil ve üzeri ancak 95. persentil altı değerler ile 13 yaş ve üzeri çocuklarda 120/80-129/80 mm Hg arası değerler yükselmiş kan basıncı olarak tanımlanmıştır. Ayrıca 95. persentil ile 95. persentil + 12 mmHg arası değerler ile 13 yaş ve üzeri hastalarda 130/80-139/89 mmHg arası değerler Evre 1 HT, >95. persentil + 12 mmHg değerler ve 13 yaş ve üzeri hastalarda $\geq 140/90$ mmHg tansiyon değerleri Evre 2 HT olarak tanımlanmıştır (68).

Küçük çocuklarda hipertansiyon genellikle sekonder iken, ergenlik döneminde primer hipertansiyon çoğunluktadır. Küçük çocuklar veya evre 2 hipertansiyonu olan çocukların sekonder hipertansiyon olması daha olasıdır. Hipertansiyon prevalansı 3-18 yaş arasında %3,6 iken, prehipertansiyon prevalansı %3,4'dür. Obez ergenlerde

prehipertansiyon ve hipertansiyonun toplam prevalansı erkeklerde %30'dan fazla iken kızlarda %23-30 arasında bulunmuştur (69).

2.13.2. Klinik KB Ölçümü

Üç yaş ve üzerindeki tüm hastaların ilk hastane ziyaretinde mutlaka KB ölçülmelidir. Sağlıklı çocukların kan basıncı ölçümlerinin yıllık olarak yapılması yeterlidir. Obezite, kronik böbrek hastalığı, diyabet hastalığı olan veya hipertansiyon riski altındaki çocukların ise KB ölçümleri her hastane başvurusunda yapılmalıdır. Prematürite, kronik böbrek hastalığı ve malignite gibi hipertansiyon riskinin arttırdığı hasta gruplarında KB tüm yaş gruplarında yıllık olarak ölçülmelidir (69).

Çocuklarda KB, sağ kola takılan uygun boyutta manşete sahip bir osilometrik cihaz kullanılarak ölçülmelidir. Bilek ve önkoldan KB ölçümü önerilmemektedir. Kan basıncı 90. persentilden büyük ölçülürse, 3 kez KB ölçülerek ortalaması alınmalıdır. Ortalama KB değeri normal veya 90. persentilden düşükse poliklinik kontrollerinde KB ölçümü bundan sonraki izlem için yeterli olacaktır. Ancak KB yüksek bulunursa 2 ek oskültasyon değeri elde edilmeli ve ortalaması alınmalıdır. Bu ölçümler 90. persentilden büyükse, yaşam tarzı önerileri uygulanarak 6 ay aralıklarla KB ölçümü planlanmalıdır. Takiplerde KB yükselirse, üst ve alt ekstremita kan basıncı ölçülmeli, yaşam tarzı değişiklikleri tekrar hatırlatılmalı ve kan basıncı 6 ay içinde tekrar kontrol edilmelidir. Bir yıl sonra KB yüksek devam ederse, yaşam içi kan basıncı izlemi (YİKBİ) yapılmalı ve tanısal değerlendirme tamamlanmalıdır. Evre 1 hipertansiyon ile uyumlu kan basıncı olan asemptomatik çocuk için yaşam tarzı değişiklikleri uygulanmalı ve KB, 1-2 hafta içinde tekrar kontrol edilmelidir. Kan basıncı ölçümlerinde Evre 2 hipertansiyon saptanması halinde bir hafta içinde ölçüm tekrarlanmalıdır. Eğer yine yüksek bulunursa, YİKBİ uygulanarak tanısal değerlendirmeler yapılmalıdır. Semptomatik Evre 2 hipertansiyonu olan veya KB 95. persentilden 30 mmHg daha yüksek olan hastalar acil serviste veya yatarak hemen tedavi edilmelidir (69).

Tanısal değerlendirmeler, 6 yaş ve üzerindeki çocuklar ve ergenler için öykü veya fizik muayenede sekonder hipertansiyon bulguları, ailede hipertansiyon öyküsü ve vücut kitle indeksi 85. persentilden daha büyük olan çocuklar için idrar tahlili, biyokimya paneli (elektrolitler, kan üre azotu ve kreatinin) ve lipit panelini içermektedir. Vücut kitle indeksi 95. persentilden daha büyük hastalarda ise ek olarak hemoglobin A1c, aspartat

aminotransaminaz, alanin aminotransaminaz alınmalıdır. Anormal idrar tahlili bulgusu veya anormal böbrek fonksiyonu olan tüm hastalarda renal ultrasonografi önerilir. Öykü, fizik muayene ve laboratuvar çalışmalarındaki anormalliklere göre ek çalışmalar planlanabilir. Yeni kılavuzlarda duyarlılığı düşük olduğundan hipertansiyonlu çocuklarda ekokardiyografinin rutin kullanımı önerilmemektedir. Bunun yerine, hipertansif çocuklarda farmakolojik tedavi düşünüldüğünde, sol ventrikül kütlesi, geometrisi veya fonksiyonundaki değişiklikleri değerlendirmek için ekokardiyografi yapılmalıdır. Sol ventrikül hipertrofisi varlığında, kalp yetmezliği ve refrakter hipertansiyonu olan hastalarda 6-12 aylık aralıklarla ekokardiyografi yapılmalıdır. Evre 2 hipertansiyonu veya sekonder hipertansiyonu olan hastalarda da sol ventrikül hipertrofisi bulguları olmasa da yıllık değerlendirme yapılmalıdır (69).

Primer veya obeziteye bağlı hipertansiyonu olan çocuklarda yaşam tarzı değişiklikleri hipertansiyon tedavisi için ilk öneridir. Haftada 3 ila 5 gün orta-kuvvetli fiziksel aktivite başlatılmalıdır. Beslenme önerisi olarak tuz kısıtlaması, taze sebze ve meyve porsiyonlarının artırılması, şekerli gıdaların azaltılması ve yağsız protein kaynaklarının yanı sıra yağsız veya az yağlı süt ürünlerinin seçilmesi uygun olacaktır. Yaşam tarzı müdahaleleri başarısız olan, semptomatik hipertansiyonu olan, evre 2 hipertansiyonu olan veya kronik böbrek hastalığı veya diyabet zemininde hipertansiyonu olan hastalar için farmakolojik tedavi düşünülmelidir. Yaşam tarzı değişiklikleri veya farmakolojik tedaviden bağımsız olarak, hedef kan basıncının sistolik ve diyastolik değerlerin 90. persentilin altına veya 13 yaş ve üzerindeki hastalarda 130/80 mmHg'nin altına düşmesi gerekmektedir. Ayrıca, kronik böbrek hastalığı olan hastalar YİKBİ'yle takip edilerek, KB 50. persentilin altında seyredecek şekilde tedavi edilmelidir. Hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, proteinüri ve diabetes mellituslu çocuklarda başka kontrendikasyon olmadıkça birinci seçenek olarak ACE inhibitörü veya anjiyotensin reseptör bloker (ARB) tedavisi önerilir. Diğer tedavi seçenekleri arasında kalsiyum kanal blokerleri ve tiazid diüretikleri bulunur. İki veya daha fazla antihipertansif dirençli hipertansiyonu olan hastalarda ise kalsiyum kanal blokerleri, alfa-blokerler, beta-blokerler, santral etkili ajanlar, vazodilatörler ve potasyum tutucu diüretikler kullanılmalıdır (69).

2.13.3. Yaşam İçi Kan Basıncı İzlemi (YİKBİ)

Uygun bir manşet ve tıbbi ortam dışında gece ve gündüz KB'yi ölçen bir kayıt cihazı ile uygulanır. YİKBİ çalışmalarının yorumlanması, ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı ile sistolik ve diastolik yükleri dahil olmak üzere çeşitli kriterlerin kombinasyonuna dayanır. Ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri 24 saatlik süre boyunca uyku ve uyanıklık sırasındaki veriler dahil edilerek hesaplanır. Daha sonra kan basıncı yükü, referans değerinin üzerindeki sonuçların oranı hesaplanarak bulunur. Gündüz ortalama tansiyon seviyesinin ortalama gece seviyesine düşme yüzdesi ise dipping olarak tanımlanır (70). Ortalama kan basıncı seviyesi, kan basıncı yükü ve dipping yüzdesi normal veya yüksek kan basıncını belirlemek için normal pediatrik değerlerle karşılaştırılır.

YİKBİ için Wühl ve arkadaşlarının yapmış olduğu German Working Group on Pediatric Hypertension (Alman Pediatrik Hipertansiyon Çalışma Grubu) tarafından kullanılan veriler kullanılmaktadır (70)(71). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda Wühl ve arkadaşlarını yapmış olduğu çalışmadaki bazı kısıtlılıklar nedeniyle bulunan referans aralıklarının sağlıklı gruplara uygulanmasının uygun olmayacağını ve pediatrik YİKBİ için genişletilmiş normatif verilere ihtiyaç olduğu görüşünü savunmaktadır. Sağlıklı çocukların 24 saatlik tansiyon takiplerinde referans aralıklarının belirlenmesi adına O'Sullivan ve arkadaşlarının 1121 sağlıklı çocuk üzerinde yaptığı çalışmada (72) okulda ve evde ölçülen tansiyon değerleri karşılaştırılmıştır. Lurbe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 241 sağlıklı çocuk üzerinde sirkadiyan ritimde tansiyon değişiklikleri üzerinde ortalama ve standart sapmalar hesaplanmıştır (73). Sonuç olarak yapılan bu çalışmaların yeterli olmadığı ve YİKBİ için referans aralıklarının yeniden belirlenmesi gerektiği ifade edilmiştir (68).

İngiltere'deki National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011 yılında YİKBİ'nin hipertansiyondan şüphelenilen tüm hastalara yapılmasını önermiştir. YİKBİ 'nin klinik uygulamadaki önemi ve hipertansiyon araştırmalarındaki öneminin bilincinde olarak, Avrupa Hipertansiyon Derneği Kan Basıncı İzleme ve Kardiyak Değişkenlik Çalışma Grubu, 2011'de Milano'da YİKBİ konulu bir fikir birliği konferansı düzenlemiştir. 2013 yılında 34 uluslararası uzmanın hipertansiyon ve tansiyon ölçümündeki görüşlerini içeren bildiri yayınlanmıştır (74). Bu bildiri, YİKBİ hakkında kapsamlı bir son gözden geçirmedir ve 2013 yılına kadar yayınlanan konuyla ilgili 600'den fazla bildiriden elde edilen kanıtları

içermektedir (75). Bildiride, YİKBİ'nin hipertansiyonun morbidite ve mortalite üzerindeki etkilerini göstermede klinik KB ölçümlerinden genel olarak daha duyarlı olduğu ifade edilmiştir.

Hem Avrupa hem de Amerikan önerileri artık YİKBİ'ni çocuklarda ve ergenlerde hipertansiyonun teşhisi ve yönetimi için, özellikle beyaz önlük ve maskeli hipertansiyonun tespiti ve sıklıkla bildirilen gece hipertansiyonunun değerlendirilmesi için önemli olduğunu kabul etmektedir. Sol ventrikül hipertrofisi gibi son organ değişiklikleri, YİKBİ tabanlı ölçümlerle yakından ilişkilidir.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma öncesinde Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı 12.11.2018 tarihli 24237859-714 sayılı Etik kurul onayı alındı.

3.1. Kistik Böbrek Hastalarının Retrospektif İncelenmesi

Çalışmanın birinci aşamasında KTÜ Çocuk Nefroloji Bilim Dalında Haziran 2008-Haziran 2018 tarihleri arasında takip edilen ve kistik böbrek hastalığı tanısı alan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Etik kurul onayı sonrasında Bilgi-İşlem Servisi ile görüşülerek belirtilen tarihler arasında çocuk yaş grubunda renal-üriner veya abdominal USG raporlarında ‘kist, renal kist, kistik böbrek’ anahtar kelimelerini içeren kayıtlar incelendi. Retrospektif olarak elde edilen veriler doğrultusunda kliniğimizde takip edilen BBK ve MKDB tanısı olan hastaların demografik ve klinik verileri kaydedildi, prospektif inceleme planlandı. Diğer kistik böbrek hastalıklarının verileri de retrospektif olarak kaydedildi. Çalışmanın bazı aşamaları, KTÜ Radyoloji ve Biyokimya Anabilim Dallarının katkısı ile yürütüldü.

3.2. Prospektif İncelenecek Hastaların ve Sağlam Kontrol Grubunun Seçimi

Çalışmanın ikinci aşamasında BBK ve MKDB tanısı olan hastalar hastaneye davet edildi. Karşı böbrekte kist olmayıp multikistik böbrekte normal böbrek yapısı saptanmayan olgular MKDB olarak kabul edilirken, aile taramasında böbrek kisti saptanmayan ve modifiye Bosniak evrelemesine⁽⁵⁴⁾ göre kompleks kisti olmayan hastalar BBK olarak değerlendirildi. Çalışma öncesinde, çalışmaya dahil edilen hastalara uluslararası ve yerel etik kurallarına uygun olarak hangi işlemler yapılacağı hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve davet edildi. Gelenlere çalışma anlatıldı ve onam alınarak ayaktan kan basıncı izlemi yapılabilecek ve katılmayı gönüllü olarak kabul eden 5-18 yaş arası hastalardan kan ve idrar örneklerinin alınması, tansiyon monitörizasyonu yapılması planlandı. Kontrol grubu olarak hasta grubu ile uyumlu yaş ve cinsiyette olan ve bilinen herhangi bir hastalığı olmayan 20 sağlam çocuk çalışmaya dahil edildi. Prospektif çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara ve kontrol gruplarına YİKBİ yapıldı. Tüm hastalardan serum kreatinin, kan üre azotu (BUN), tam idrar tetkiki, 24 saatlik idrarda albumin, protein, kreatinin tetkikleri yapıldı. Ayrıca daha sonra hipertansif saptanan hastalardan çalışılmak üzere serum lipidleri, serum glukoz,

kortizol ,TSH, Serbest T4, renin, aldosteron, metanefrin/normetanefrin için kan ayrıldı. Uygun koşullarda saklandıktan sonra hipertansif saptanan hastalardan bu tetkikler çalışıldı ve kaydedildi. Hipertansiyon saptanan hastalara hedef organ hasarına yönelik olarak göz dibi incelemesi yapıldı ve Transtorasik Ekokardiyografi (EKO) ve renal doppler USG çekildi.

3.3. Kan ve İdrar Örneklerinin Alınması ve Çalışılma Yöntemleri

Hasta ve kontrol grubundan sabah 09:00'dan önce, supin pozisyonunda 8 ml periferik venöz kan örneği alınarak pıhtı aktivatörü içeren silika bazlı separatörlü biyokimya tüpüne iki adet, EDTA'lı tüpe 2 adet olmak üzere toplam 4 adet kan tüpüne ayrıldı. Biyokimya tüplerinden birisi rutin çalışmaya alınarak KTÜ Farabi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarına; kan üre azotu (BUN), serum kreatinin çalışılmak üzere gönderilirken, diğer kan tüpleri YİKBİ sonrası hipertansif çıkabilecek hastalardan çalışılmak üzere 3000 devir/dk'da 5 dakika santrifüj edilip plazmaları ayrıştırıldı. Bir biyokimya tüpü serumu ayrıştırıldıktan sonra 2 ayrı eppendorf tüpüne, her birine 2 ml olacak şekilde tüplerden biri aldosteron seviyesi, diğeri serum lipidleri (Total kolesterol, Düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterol, Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterol, Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL)-kolesterol, Trigliserit), glukoz, kortizol, TSH, serbest T4 çalışması için saklandı. Diğer 2 EDTA'lı tüp aynı şekilde santrifüj edildi ve ayrıştırılan plazmaları 2 ayrı eppendorf tüpüne her birine 2 ml olacak şekilde tüplerden biri plazma renin aktivitesi, diğeri metanefrin/normetanefrin çalışılması için ayrıldı. Hasta ve kontrol grubunun isimleri tüplerin üzerine yazıldı ve -80°C'de derin dondurucuda saklandı. Bu konuda KTÜ Biyokimya Ana Bilim Dalı'ndan destek alındı.

Çalışma gününde derin dondurucuda saklanan tüpler çıkarıldı ve tüplerin çözünmesi için beklendikten sonra serum lipidleri, glukoz, kortizol, TSH, serbest T4 çalışılmak üzere ayrılan kan örnekleri KTÜ Farabi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalışılırken; plazma renin aktivitesi , metanefrin/normetanefrin ve aldosteron çalışılmak üzere ayrılan kan örnekleri, KTÜ Farabi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı aracılığı ile SYNLAB Laboratuvarına gönderildi. Kan biyokimyasında çalışılması planlanan BUN, serum kreatinin, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, trigliserid modüller Beckman Coulter AU5800 cihazı kullanılarak çalışıldı. HDL-kolesterol immün inhibisyon yöntemi ile, Total Kolesterol Oksidaz yöntemi ile, Trigliserit enzimatik ve

kolorimetrik yöntem ile, Kreatinin Alkalın pikrat kinetik IFCC-IDMS yöntemi ile, BUN Üreaz yöntemi ile çalışıldı. Glukoz ölçümü için Beckman Coulter AU5800 cihazı kullanılarak Heksokinaz yöntemi kullanıldı. Serbest T4, TSH ve kortizol, Beckman Coulter DXİ 800 cihazı kullanılarak kemiluminesans immunosay yöntem ile ölçüldü. Plazma renin aktivitesi (PRA) ve metanefrin/normetanefrin ölçümü PC-RIA MAS gamma counter cihazı kullanılarak, Radioimmunosay yöntemi ile ölçüldü. Metanefrin/normetanefrin Shimadzu Enduro cihazı kullanılarak, LC-MS/MS yöntemi ile ölçüldü.

Kreatinin klirensi, mikroalbuminüri, 24 saatlik idrarda protein atılımı ölçümleri için hastalardan uygun koşullarda 24 saatlik idrar toplamaları istendi. Olgulardan başvurudan bir gün önce sabah ilk idrarı dahil edilmeyerek gün içinde ve gece boyunca yapılan tüm idrarların uygun bir kapta toplamaları istendi. Toplanan idrarda protein, mikroalbumin, kreatinin bakıldı ve idrar volümleri kaydedildi. Eş zamanlı serum kreatinin de kullanılarak kreatinin klirensi (ml/dk/1,73m^2) olarak, mikroalbuminüri (mg/gün) olarak, protein atılımı $\text{mg/m}^2/\text{gün}$ olarak hesaplandı. Tam idrar tetkiki, sabah saatlerindeki ilk idrardan çalışıldı. İdrarda mikroalbumin; Beckman Coulter AU680 cihazı ve immune türbidimetrik yöntem ile; idrarda protein ve kreatinin ise modüller Beckman Coulter AU680 cihazı kullanılarak enzimatik ve kolorimetrik yöntem ile çalışıldı. Tam idrar tetkiki Beckman Coulter Iricell 2000 cihazı ile immune türbidimetrik yöntem ile çalışılarak kaydedildi.

3.5. Diğer Tanımlamalar ve Taramalar

Pediyatrik popülasyona uyarlanan Modifiye Bosniak sınıflaması (12) kullanılarak BBK hastaları sınıflandırıldı.

MKDB hastaları için involusyon süresi, doğumdan itibaren displastik böbreğin USG’de görüntülenemediği zamana kadar geçen süre olarak tanımlandı. Kompansatris hipertrofi ise fonksiyonel böbreğin boyutunun hastanın boyuna göre 50.persentildeki böbrek boyutuna oranının % artışı olarak tanımlandı.

Schwartz formülü ile glomerül filtrasyon hızı hesaplanması için şu formül kullanıldı (76): $\text{GFR (ml/dk/1.73m}^2) = (\text{K sabiti} \times \text{Boy}) / \text{Serum kreatinin (mg/dl)}$. Glomerüler hiperfiltrasyon GFR değerinin $140 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ üzerinde olması olarak tanımlandı.

Hipertansif saptanan hastalar hipertansif retinopati açısından KTÜ Farabi Hastanesi Göz Anabilim Dalına konsulte edildi. Biyomikroskop altında yapılan fundus incelemeleri kaydedildi.

Transtorask ekokardiyografi, KTÜ Farabi Hastanesi Çocuk Kardiyolojisi Bilimdalında çalışan aynı kardiyolog tarafından, renal dopler ultrasonografi işlemi ise yine KTÜ Farabi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalında çalışan aynı radyolog tarafından gerçekleştirildi.

3.6. Yaşam İçi Kan Basıncı İzlemi (YİKBİ) ve Değerlendirilmesi

YİKBİ, Çocuk Nefroloji Anabilim dalına ait osilometrik yöntemle çalışan cihaz kullanılarak gerçekleştirildi. Bu cihaz, Suntech model, her yaş grubu için uygun bir manşon, pilli kayıt ünitesi ve kayıtların değerlendirildiği bir yazılım programından (Accuwin Pro v3 Programı) oluşuyordu. Çalışmaya dahil edilen hasta grubu 5 yaş üstü ve boyu ≥ 120 cm olan hastalardı. Bunun nedeni YİKBİ için cihaz manşonlarının 5 yaş altındaki çocuklara uygun olmaması ve boyu 120 cm altındaki hastalarda YİKBİ için belirlenmiş normatif verilerin bulunmamasıydı.

Kan basıncı ölçümü başlamadan önce hastalar en az 30 dk dinlendirildi. Uygun boyutta manşon, brakial arter pulsasyonunun alındığı bölgenin 2-3cm üzerine yerleştirilerek ilk kan basıncı ölçümü gerçekleştirildi ve kaydedildi. Daha sonra YİKBİ için hastalara tansiyon monitorizasyonu cihazı takılarak KB değerleri 24 saat boyunca otomatik olarak gün içinde 15 dakikada, gece 30 dakikada bir ölçüm alacak şekilde ayarlandı.

Kan basıncı persentillerinin sınıflandırılması, her çocuğun yaş, cinsiyet ve boyunu hesaba katan Amerikan Pediatri Akademisi tarafından Eylül 2017’de yayınlanan ‘Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents’ verilerinden elde edilen normatif tablolar kullanılarak belirlendi (68). Poliklinikte ölçülen ilk KB değerleri hipertansiyon kılavuzuna göre sınıflandırıldı. Çocuklarda hipertansiyon sınıflaması Tablo- 9’da verilmiştir.

Tablo 9: Çocuklarda Hipertansiyon Sınıflaması (68)

ÇOCUKLARDA HİPERTANSİYON SINIFLAMASI		
	1-13 yaş arası	13 yaş ve üzeri
Normal kan basıncı	<90 persentil	<120/80 mm Hg
Yüksek tansiyon	≥90p-95p arası	120/80-129/80 mm Hg arası
Evre-1 hipertansiyon	≥95p-95p+12 mmHg arası	130/80-139/89 mm Hg arası
Evre-2 hipertansiyon	≥95p+12 mmHg	≥140/90 mm Hg

Amerikan Pediatri Akademisi'nin Tablo 9'daki sınıflaması , klinikte ölçülen tek KB ölçümü için geçerli olduğundan YİKBİ için Alman Pediatrik Hipertansiyon Çalışma Grubu tarafından kullanılan normatif veriler (71) kullanıldı. Tansiyon monitorizasyonu boyunca kaydedilen tüm kan basıncı değerleri incelenerek 95 persentil ve üzerinde bulunan ölçüm sayısının toplam ölçüm sayısına bölünmesi ile sistolik kan basıncı (SKB) yükü, diastolik kan basıncı (DKB) yükü ve toplam kan basıncı (KB) yükü değerleri bulundu. Hastaların ortalama kan basıncı değerleri de kaydedildi. Gündüz ile gece arası KB düşüşü de değerlendirildi. Gece ölçümleri sırasında en az %10 düşüş gösteren çocuklar dipper, diğerleri ise nondipper olarak değerlendirildi. Olguların YİKBİ ölçümlerinde bulunan KB yükü ve ortalama kan basıncı değerleri sınıflandırılırken AHA (Amerikan Kalp Derneği) tarafından önerilen sınıflandırmayı (70) kullandık. Hastalar bu sınıflamaya göre beyaz önlük hipertansiyonu, prehipertansiyon, maskeli hipertansiyon, ambulator hipertansiyon, şiddetli ambulator hipertansiyon şeklinde gruplandırıldı. Klinikte ölçülen KB değeri 95p üzerinde saptanıp ortalama kan basıncı değerleri ve KB yükü <%25 olan hastalar beyaz önlük hipertansiyonu, klinikte ölçülen KB değeri 95p altında olup ortalama kan basıncı değerleri ve KB yükü >%25 olan hastalar maskeli Hipertansiyon olarak tanımlandı. Klinikte ölçülen KB değeri 95p üzerinde olup hem ortalama kan basıncı değerleri 95p üzerinde, hem de KB yükü >%25 olan hastalar ambulator hipertansiyon olarak tanımlandı. Ambulator hipertansiyon olup KB yükü >%50 olan hastalar ise şiddetli ambulator hipertansiyonu olan hastalar olarak tanımlandı. YİKBİ için kullanılan sınıflandırma Tablo-10'da gösterilmiştir.

Tablo 10:YİKBİ değerlerilmesi için kullanılan hipertansiyon sınıflaması (70)

SINIFLANDIRMA	Rutin ölçüm	Ortalama kan basıncı	Kan basıncı yükü(%)
Normotansif	<90p	<95p	<25
Beyaz önlük hipertansiyonu	>95p	<95p	<25
Prehipertansiyon	>90p veya >120/80 mmHg	<95p	>25
Maskeli hipertansiyon	<95p	>95p	>25
Ambulatuvar hipertansiyon	>95p	>95p	25-50
Şiddetli Ambulatuvar hipertansiyon	>95p	>95p	>50

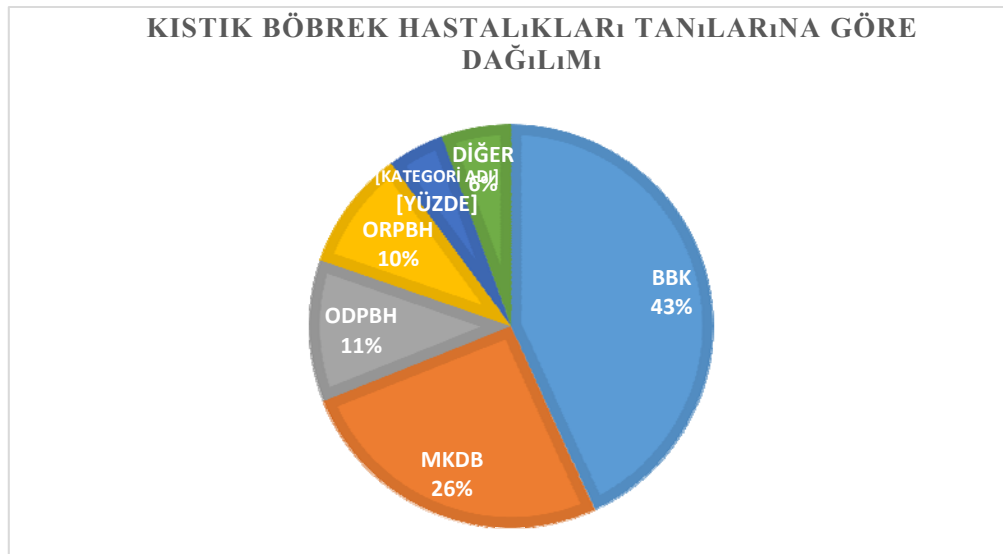
3.7. İstatiksel Analiz

Çalışmada tüm sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirlendi. Grupların normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uygun olanlar ANOVA ile, olmayanlar ise Kruskal Wallis Varyans testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılıma uymayanlarda ikili gruplar Mann-Whitney U testi ile analiz edilerek Bonferroni düzeltmesi uygulandı. P değeri 0.05'in altında olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Kistik Böbrek Hastalarının Değerlendirilmesi ve Sınıflandırılması

Çalışmanın birinci aşamasında; KTÜ Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı tarafından istenen renal, üriner veya abdomen USG’lerde anahtar kelimeler taranarak bulunan toplam 4103 hastanın dosyaları incelendi ve böbrek kisti olduğu saptanan toplam 397 hastanın verileri değerlendirilerek hastalar tanılarına göre sınıflandırıldı. Basit böbrek kisti tanısı alan 171 (%43) hasta olup, MKDB grubunda yer alan 102 hasta (%25.6) sıklık olarak bu hasta grubunu takip etmekteydi. Kalıtsal polikistik böbrek hastalıklarından ODPBH ile ORPBH hastalık gruplarında sırasıyla 45 hasta (%11.3) ve 38 hasta (%9.5) tespit edildi. Tuberoz-Skleroz kompleksi olan 10 hasta (%2.5), Joubert sendromu olan 5 hasta (%1.2) ve Bardet Biedl sendromu olan 4 hasta (%1) olmak üzere toplam 19 hasta (%4.7) sendromik kistik böbrek hastalığı grubunda yer aldı. Ayrıca obstruktif kistik renal displazi 8 hastada (%2), parapelvik kist 8 hastada (%2), medüller kistik böbrek hastalığı 1 hastada (%0.25), medüller sünger böbrek 2 hastada (%0.5) yeralırken, aile taramasında böbrek kisti saptanmayan ve USG bulguları ile diğer polikistik böbrek hastalıklarına uymayan 3 hasta (%0.75) tanımlanmamış polikistik böbrek hastalığı grubuna dahil edildi. Hasta gruplarının tanılarına göre dağılımı Şekil-2 ve Tablo-11’de verilmiştir.



Şekil-2: Kistik böbrek hastalıklarının tanılarına göre dağılımı

Tablo 11: Kistik böbrek hastalıklarının tanılarına göre dağılımı

RENAL KİSTİK HASTALIKLARIN TANILARINA GÖRE DAĞILIMI (n=397)			
TANI		SAYI	
BASİT BÖBREK KİSTİ		171 (%43)	
MULTİKİSTİK DİSPLASTİK BÖBREK		102 (%25,6)	
ODPBH		45 (%11,3)	
ORPBH		38 (% 9.5)	
SENDROMİK KİSTİK BÖBREK		19 (%4,5)	Tuberoz-Skleroz kompleksi: 10(%2.5)
			Joubert Sendromu: 5 (%1.2)
			Bardet Biedl Sendromu:4(%1)
DİĞER KİST:22 (%5.5)	OBSTRUKTİF KİSTİK RENAL DİSPLAZİ	8 (%2)	
	MEDÜLLER KİSTİK BÖBREK	1 (%0,25)	
	MEDÜLLER SÜNGER BÖBREK	2 (%0.5)	
	PARAPELVİK KİST	8 (%2)	
	POLİKİSTİK BÖBREK TANIMLANMAMIŞ	3 (%0.75)	

4.2. Basit Böbrek Kisti Hastalarının Retrospektif ve Prospektif Değerlendirilmesi, Biyokimyasal Verileri ve YİKBİ Analizi

4.2.1. Basit Böbrek Kisti Hastalarının Retrospektif Değerlendirilmesi

Retrospektif 10 yıllık incelememizdeki 4103 olgunun 171'i (%4.1) BBK idi ve tüm kistik böbrek olgularının %43'ünü oluşturuyordu. Olgular Bosniak sınıflaması kullanılarak sınıflandırıldığında septasyon, nodül, kalsifikasyon içermeyen ince duvarlı kistlerin olan

147 hasta (%86) Evre I, ince septasyonlar içeren kistleri olan 15 hasta (%8,8) Bosniak Evre-II , kistlerinde düzensiz septasyon veya kalsifikasyon bulunan 6 hasta (%3.5) Evre III ve yoğun içerikli veya nodüler görünümlü kisti olan 3 hasta (%1.7) Evre IV Bosniak Kisti olarak değerlendirildi.. Basit kist sayısı 162 (%94,7) iken, komplike böbrek kisti olan hasta sayısı 9 (%5,2) idi. Komplike kisti olan hastalar cerrahi yönden değerlendirilemek üzere yönlendirilmişti ancak hiçbirine cerrahi uygulanmamıştı ve bir hasta USG ile izlenirken diğer hastaların takip verileri yetersizdi. Sağ taraf böbrekte kisti olan hasta sayısı 88 (%51,4) iken sol taraf böbrekte kisti olan hasta sayısı 83 (%48,6) idi. Basit böbrek kisti olan kız hasta sayısı 89 (%52) iken, 82 hasta (%48) erkek cinsiyetti.

Kistler boyut olarak değerlendirildiğinde 140 hastada (%82) kist boyutu <2 cm iken, 31 hastada (%18) kist boyutu ≥ 2 cm ölçüldü. İki cm veya daha büyük kisti olan hastaların yaşları 12.5 ± 4.7 yıl iken, 2 cm'den küçük kisti olan hastaların yaşları 9.1 ± 5.6 yıldır. Kist boyutları ortalama 13.9 ± 9.09 mm idi. İki cm'den büyük kisti olup izlemde kist boyutunda büyüme olan hasta sayısı 15 iken (%48), 3 hastada (%9.6) kist boyutunda değişiklik olmamıştı ve 3 hastada (%9,6) ise kist boyutunda küçülme olmuştu. Tek USG çekilmiş olup kist boyutu takibi verileri yetersiz hasta sayısı ise 12 idi (%38).

Hastalar BBK tanısı alırken USG endikasyonları, 29'unda (%16) İYE , 21'inde (%12) karın ağrısı, 9'unda (%5.2) enüzeris, 7'sinde (%4) antenatal hidronefroz şüphesi olması, 6'sında (%3.5) yan ağrısı, 5'inde (%3) hematüri, 2'sinde başka organlarda hemanjiom olması nedeniyle hemanjiom taraması açısından, 1'sinde sindaktili olması nedeniyle üriner anomali taraması açısından , 1'sinde karın şişliği, 1'sinde batın travmasıydı.

Basit böbrek kisti grubunda yaş $10,8 \pm 3,6$ yıl iken, serum kreatinin değerleri $0,48 \pm 0,27$ mg/dl olarak saptandı. Basit böbrek kisti grubunun retrospektif analizinde yer alan veriler Tablo-12'de gösterilmiştir.

Tablo 12:Basit böbrek kisti grubunun retrospektif verileri

Basit böbrek kisti(n=171)		
Basit kist 162 (%94,7)	Bosniak Evre -I	147 (%86)
	Bosniak Evre -II	15(%8,8)
Komplike kist 9 (%5,2)	Bosniak Evre -III	6 (%3.5)
	Bosniak Evre -IV	3 (%1.7)
Kist bulunan böbrek	SAĞ	88 (% 51,4)
	SOL	83 (% 48,6)
Kist boyutu sınıflandırma	<2 cm	140 (%82)
	≥2 cm	31 (%18)
Kist boyutu ort±SS (mm)	13.9±9.09	
Cinsiyet	Kız	89 (%52)
	Erkek	82 (%48)
Yaş ort±SS (yıl)		10,8±3,6
Serum kreatinin ort±SS (mg/dl)		0,48±0,27

4.2.2. Prospektif Çalışma Yapılan Basit Böbrek Kisti Hastalarının Verileri ve Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

Prospektif çalışma yapılan 14 BBK hastasında Bosniak Evre–I olarak değerlendirilen 13 hasta (%92.4) bulunurken, 1 hastada (%7,6) kistlerde ince septasyonlar görüldüğünden Bosniak Evre–II olarak değerlendirildi. Sağ taraf böbrekte kist görülen hasta sayısı 8 iken (%57) sol taraf böbrekte kist görülen hasta sayısı 6’ydı (%43). Kistler boyut olarak değerlendirildiğinde 9 hastada (%65) kist boyutu <2 cm iken, 5 hastada (%35) kist boyutu ≥2 cm ölçüldü. Tüm hastalarda tek kist vardı. Prospektif BBK grubundaki hastaların ultrasonografik verileri Tablo-13’de gösterilmiştir.

Tablo 13: Prospektif çalışma yapılan BBK grubundaki hastaların ultrasonografi verileri

BBK (n=14)		
Basit Kist=14	Bosniak Evre -I	13 (%92.4)
	Bosniak Evre -II	1 (%7,6)
Kist görülen böbrek	SAĞ	8 (%57)
	SOL	6 (%43)
Kist boyutu	<2 cm	9 (%65)
	≥2 cm	5 (%35)

Prospektif çalışma grubunda yer alan 14 BBK hastası; yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, cinsiyet açısından benzer karakteristik özelliklere sahip 14 kontrol grubu olgusuyla karşılaştırıldı. Prospektif BBK grubunun kontrol grubuyla demografik verilerinin karşılaştırılması Tablo-14’de verilmiştir.

Tablo 14: Prospektif BBK grubunun kontrol grubuyla demografik verilerinin karşılaştırılması

		BBK grubu(n=14)	Kontrol grubu(n=14)	p
Yaş ort±SS (yıl)		13.4±3,5	12,9±3,4	0,460
Boy ort±SS (cm)		158.3±13,9	155,2±14,7	0,428
Vücut Ağırlığı ort±SS (kg)		48(27-74)	47(19–70,0)	0,645
VKİ±SS (kg/m ²)		18,9±4,1	18,2±4,7	0,697
Cinsiyet	Kız	6	6	1,000
	Erkek	8	8	

4.2.3. Prospektif Çalışma Yapılan Basit Böbrek Kisti Hastalarının Biyokimyasal Verileri ve Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

Prospektif çalışma yapılan BBK hasta grubu ve kontrol gruplarının tam idrar tetkikinde hematüri/proteinüri ,kreatinin klirensi, serum kreatinin, BUN, 24 saatlik idrarda protein atılımı, 24 saatlik idrarda mikroalbumin parametreleri karşılaştırıldı.

BBK grubu ve kontrol gruplarının kreatinin klirensi, serum kreatinin, Schwartz formülüne göre GFR, BUN, 24 saatlik idrarda protein atılımı verileri arasında farklılık saptanmadı ($p=0,564$, $p=0,273$, $p=0,334$, $p=0,871$, $p=0,407$). Her iki grupta da tam idrar tetkikinde proteinüri/hematüri saptanmadı.

Üriner mikroalbümin atılımı, BBK grubunda 1.5-50 mg/gün arasında olup ortalama 13.4 ± 13.8 mg/gün, kontrol grubunda ise 0,1-11,2 mg/gün arasında olup ortalama $5,06\pm3.1$ mg/gün bulundu ve mikroalbümin atımları arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,014$). İki BBK hastasında mikroalbümin atılımı 30mg/gün'den yüksek bulundu. Basit böbrek kisti hastalık grubu ve kontrol gruplarının biyokimyasal verileri analizi Tablo-15'de verilmiştir.

Tablo 15: Basit böbrek kisti hastalık grubu ve kontrol gruplarının biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması

	Basit böbrek kisti (n=14)	Kontrol grup (n=14)	p
Kreatinin Klirensi ort $\pm$ SS (ml/dk/1.73m ²)	146 $\pm$ 36,9	152.8 $\pm$ 30,4	0,564
Serum kreatinin ort $\pm$ SS (mg/dl)	0,6 $\pm$ 0,19	0,53 $\pm$ 0,16	0,273
GFR* ort $\pm$ SS (ml/dk/1.73m ²)	169 $\pm$ 44.7	177 $\pm$ 36,4	0,334
BUN ort $\pm$ SS (mg/dl)	10,5 $\pm$ 3.09	10,5 $\pm$ 2.3	0,871
24 saatlik idrarda Protein atılımı ort $\pm$ SS (mg/m ² /saat)	2,5 $\pm$ 1.5	3,1 $\pm$ 1,72	0,407
24 saatlik idrarda mikroalbumin atılımı ort $\pm$ SS (mg/gün)	13.4 $\pm$ 13.8	5,06 $\pm$ 3.1	0,014

* Schwartz formülüne göre hesaplanmıştır(76)

4.2.4. Basit Böbrek Kisti Hastalık Grubunun YİKBİ Sonuçlarının Değerlendirilmesi, Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

Prospektif çalışmaya yapılan 14 BBK hastanın 2'sinde (%14.2) YİKBİ'de hipertansiyon tespit edilirken, kontrol grubunda hiçbir hasta hipertansiyon tanısı almadı. Hipertansif saptanan BBK hastalarının kist boyutları 80x40 mm ve 46x42 mm olarak ölçüldü. Prospektif BBK grubunun YİKBİ'de KB yükü, SKB yükü, DKB yükü, kan basıncı ortalamaları, dipper-nondipper saptanan hasta sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. BBK ve kontrol gruplarının YİKBİ değerlendirmesi ile ilgili veriler Tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16: BBK ve Kontrol Grubunun Kan Basıncı değerlerinin karşılaştırılması

	BBK (n=14)	Kontrol grubu (n=14)	p
Hipertansif Hasta Sayısı	2	0	
Kan Basıncı Yükü ort±SS (%)	13,5±22,6	4.6±2.6	0,662
Sistolik Kan Basıncı Yükü ort±SS (%)	8.09±12.6	2.5±2.1	0,290
Diastolik Kan Basıncı Yükü ort±SS (%)	5.4±10.2	2.1±7.3	0,926
Sistolik Kan Basıncı Ortalaması ort±SS mmHg	110,5±10.3	108.9±9.06	0,649
Diastolik Kan Basıncı Ortalaması ort±SS mmHg	64.8±7.4	64.8±5.4	0,321
Sistolik Nondipper Hasta Sayısı	7	7	1,000
Diastolik Nondipper Saptanan Hasta Sayısı	6	5	0,691

4.3. MKDB Hastalık Grubunun Retrospektif ve Prospektif Değerlendirilmesi, Biyokimyasal Verileri ve YİKBİ Analizi

4.3.1. MKDB Hastalık Grubunun Retrospektif Değerlendirilmesi

Retrospektif 10 yıllık incelememizde 4103 olgunun 102'si (%2.4) MKDB hastasıydı ve tüm kistik böbrek olgularının %25.7'sini oluştuyordu. Kistik displastik böbrek 57 hastada (%55) sol tarafta görülürken, 45 hastada (%45) sağ taraf yerleşimli idi. Erkek hasta sayısı 56 (%54) iken kız hasta sayısı 46 (%46) idi. Nefrektomi uygulanan hasta sayısı 10'du (%9,8). VCUG 85 Hastaya (%83.3) çekilmişti.

Retrospektif incelenen MKDB grubunun yaşları $8,27 \pm 4,5$ iken, serum kreatinin değerleri $0,48 \pm 0,3$ olarak saptandı. KBH olan 4 hasta mevcuttu. Bu hastaların ikisinde karşı böbrekte atrofi varken, birinde karşı böbrekte Evre-5 VUR, diğerinde ise hipoplazi vardı.

Ailede kalıtsal displatik hastalık öyküsü 2 hastada mevcuttu. Bu hastalar babalarında MKDB olan iki kardeşti. Ailede nefrolitiazis öyküsü 9 hastada mevcutken, 2 hastada ailede atrofik böbrek hikayesi, 1 hastanın ailesinde ise böbrek renal hücreli karsinom hikayesi vardı.

Eşlik eden konjenital anomali 41 hastada (%40) tespit edildi ve bu hastaların 34'ünde (%33) üriner sistem anomalileri var iken 7 hastada (%6.8) üriner sistem dışı anomaliler mevcuttu. Eşlik eden üriner sistem anomalileri değerlendirildiğinde 17 hastada VUR saptanırken, UPJ darlık 5 hastada, üreterosel 3 hastada, çift toplayıcı system 2 hastada, UV darlık 1 hastada, PUV 1 hastada, vezikovaginal fistül ve anal atrezi 1 hastada, inmemiş testis 1 hastada, kloaka anomalisi 1 hastada, üreter divertikülü 1 hastada, hipospadias 1 hastada saptandı. Uterus hipoplazisi ve UPJ darlığın beraber bulunduğu bir hastada Rokitansky Hauser Mayer sendromu vardı. Hastalar VUR derecesi yönünden değerlendirildiğinde 5 hastada Evre 1, 4 hastada Evre 2, 4 hastada Evre 3, 1 hastada Evre 4, 3 hastada Evre 5 VUR mevcuttu. VUR saptanan hastaların 7'sinde (%41) VCUG öncesi çekilen USG normaldi. Bunların 2'sinde Evre 1 VUR varken, 4'ünde Evre 3 VUR, 1'inde EVRE 5 VUR vardı. Olguların 7'sine (%41) VUR'a yönelik cerrahi uygulanmıştı. VUR için cerrahi uygulanan hastaların tamamına subüreterik enjeksiyon uygulanmıştı ve bu hastaların 3'ünde Evre 5 VUR, 3'ünde Evre 3 VUR, 1 Hastada ise Evre 4 VUR vardı. UPJ darlık bulunan 1 hastaya piyeloplasti uygulanmıştı. VUR için cerrahi uygulanan hastaların

2'sinde VCUG öncesi çekilen USG normaldi. Bu olguların birinde sık İYE hikayesi, diğerinde ise yenidoğan döneminde akut böbrek yetmezliği vardı.

Üriner sistem dışı anomaliler olarak ise 2 hastada ingüinal herni, 1 hastada diyafram hernisi, 1 hastada ileal atrezi, 1 hastada inmemiş testis, 1 hastada aort darlığı, 1 hastada VSD mevcuttu. MKDB grubunun verileri Tablo 17'de özetlenmiştir.

Nefrektomi 10 hastaya uygulanmıştı ve histopatolojileri MKDB ile uyumluydu, hiçbirinde malign transformasyon yoktu. Hastaların 17'si yeterli sıklıkta ultrasonografik izlemi olmadığından involusyon ve karşı böbrekte kompensatuvar hipertrofi açısından değerlendirilemedi. Karşı böbrekte kompensatris hipertrofi 85 hastanın 75'inde (%88) mevcuttu. Bu olgularda son USG ölçümlerine göre $6,1\pm2,3$ yılda $\%21,8\pm7,2$ oranında kompensatris hipertrofi gelişmişti. Nefrektomi uygulanan 10 hastanın tamamında yine kompensatris hipertrofi mevcuttu.

Nefrektomi uygulanmayan ve yeterli sıklıkta USG çekilmiş olan 75 hastanın 25'inde (%33) displastik böbrekte involusyon meydana gelmişti. Bu hastalarda involusyon süresi $32,6\pm29,7$ ay iken, displastik böbrek 8 hastada (%10.6) ilk bir yılda, 12 hastada (%16) 1-5 yıl arasında, 4 hastada (%5.3) 5-10 yıl arasında, 1 hastada (%1.3) ise 11 yılda involusyona uğramıştı. İlk bir yılda involusyon oranı %10.6 iken, 5 yılda %26.6 ve toplam 10 yılda %31.9 bulundu.

Tablo 17: MKDB hastalık grubunun verileri

Retrospektif MKDB (n=102)		
Kistik displazi görülen böbrek	SAĞ	45 (%45)
	SOL	57 (%55)
Cinsiyet	Kız	46 (%46)
	Erkek	56 (%54)
Nefrektomi		10 (%10)
Yaş Ort±SS (yıl)		8,27±4,5
Serum kreatinin Ort±SS (mg/dl)		0,48±0,3
VCUG çekilen hasta sayısı		85 (%83)
Eşlik eden konjenital anomali 41 Hasta (%40)	Üriner sistem anomalisi 34 hasta (%33)	VUR eşlik eden hastalar: 17 Hasta (%16) Evre 1:5 hasta Evre 2:4 hasta Evre 3:4 hasta Evre 4: 1 hasta Evre 5:3 hasta
		UPJ darlık:5 Üreterosel:3 Çift toplayıcı sistem:2 UV darlık:1 PUV:1 Üreter divertikülü:1 Vezikovaginal fistül ve Anal Atrezi:1 Uterus Hipoplazisi ve UPJ darlık (Rokitansky hauser mayer sendromu):1 Kloaka anomalisi:1 Hipospadias:1
	Üriner sistem dışı anomaliler 7 hasta (%6.8)	İnguinal Herni:2 İnmemiş testis:1 İleal atrezi:1 Diyafram hernisi:1 Aort darlığı:1 VSD:1

4.3.2. Prospektif İncelenen MKDB Hastalık Grubunun Verileri ve Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

Prospektif çalışmaya alınan 17 MKDB hastasının 9'unda (% 52) kistler sol tarafta iken 8'inde (% 48) sağdaydı. MKDB görülen tarafla aynı tarafta inmemiş testis tespit edilen 1 hasta (%5.8) mevcuttu. Olguların 4'üne (%23) displastik böbrek boyutlarında artış olması nedeniyle nefrektomi uygulanmıştı. Nefrektomi uygulanan hastaların materyallerinin histopatolojik değerlendirilmesinde MKDB tanısı ile uyumlu bulgular saptanmıştı. Tüm hastalara USG çekilmişti ve ileri görüntüleme yöntemi olarak 15 hastaya (%88) VCUG, 6 hastaya (%35) DMSA, 1 hastaya ise MR ürografi yapılmıştı. Bir olguda Evre-2 VUR vardı ve izlemde düzeldi, 1 olguda ise USG'de minimal hidronefroz saptandı ancak ebeveyn reddi nedeniyle ileri görüntüleme yapılamadı. Bu hastaların her ikisi de İYE geçirmemişti. Prospektif incelenen MKDB grubundaki hastaların verileri Tablo-18'de gösterilmiştir.

Tablo 18: Prospektif çalışma yapılan MKDB grubundaki hastaların verileri

Prospektif MKDB (n=17)		
Kistik displazi görülen böbrek	SOL	9 (%52)
	SAĞ	8 (%48)
Eşlik eden konjenital anomali	1 (%5.8): İnmemiş testis	
Nefrektomi	4 (%23)	
Görüntüleme yöntemleri	VCUG	15 (%88)
	DMSA	6 (%35)
	MR ürografi	1 (%5.8)
Hidronefroz	2 (%12)	
İYE	5 (%29)	

Nefrektomi uygulanmamış 13 hastanın 8'inde (%47) displastik böbrek $41,9 \pm 44,7$ ayda involusyona uğramıştı. Bu hastalarda displastik böbrek, 1 hastada (%5.8) ilk bir yılda, 4 hastada (%23.5) 1-5 yıl arasında, 2 hastada (%11.7) 5-10 yıl arasında, 1 hastada (%5.8) ise 11 yılda involusyona uğramıştı. İlk bir yılda involusyon oranı %5.8 iken , 5 yılda %38,4 ve 10 yılda %53,8 idi.

Karşı böbrekte kompensatris hipertrofi, 16 hastada (%94) mevcuttu. Bu hastalarda son USG ölçümlerine göre $9,2 \pm 3,3$ yılda, $\%24,3 \pm 6,8$ oranında kompensatris hipertrofi gelişmişti. Prospektif MKDB grubundaki hastaların involusyon ve karşı böbrekte kompensatris hipertrofi verileri Tablo-19'da verilmiştir.

Tablo 19: Prospektif MKDB grubunda hastaların involusyon ve karşı böbrekte kompensatuvar hipertrofi verileri

Prospektif MKDB (n=17)	
Böbrekte involusyon olan hasta sayısı	8 (%47)
İnvolusyon süresi Ort $\pm$ SS ay	$41,9 \pm 44,7$
İnvolusyon zamanı (yıl)	1 yılda:1 hasta (%5.8) 1-5 yıl:4 hasta (%23.5) 5-10 yıl:2 hasta (%11.7) >10 yıl:1 hasta (%5.8)
Karşı böbrekte kompensatris hipertrofi olan hasta sayısı	16 (%94)
Karşı böbrekte kompensatris hipertrofi oranı Ort $\pm$ SS (%)	$\%24,3 \pm 6,8$

Prospektif çalışma yapılan 17 MKDB grubu hastası yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, cinsiyet açısından benzer karakteristik özelliklere sahip 17 kontrol grubu hastasıyla karşılaştırıldı (Tablo-20).

Tablo 20: Prospektif çalışma yapılan MKDB ve kontrol gruplarının demografik verilerinin karşılaştırılması

		MKDB (n=17)	Kontrol grubu (n=17)	p
Yaş Ort±SS (yıl)		9.2±3,7	10.4±3,5	0,297
Boy Ort±SS (cm)		134.3±23	138.9±21,1	0,531
Vücut Ağırlığı Ort±SS (kg)		36 (17-75)	37 (17-65)	0,986
VKİ±SS (kg/m ²)		19,2±4,8	18,1±4,3	0,656
Cinsiyet	Kız	7	10	0,493
	Erkek	10	7	
	Yok	14	20	

4.3.3. MKDB Hastalık Grubunun Prospektif Biyokimyasal Verileri, Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

Prospektif çalışmaya alınan MKDB hasta grubu ve kontrol grubunun biyokimyasal verileri karşılaştırıldığında kreatinin klirensi, serum kreatinin, BUN, 24 saatlik idrarda protein atılımı, 24 saatlik idrarda mikroalbumin atılımı açısından farklılık saptanmadı (Tablo-21). Her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmasa da MKDB grubunda 7, 12 ve 13 mg/m²/saat olmak üzere 3 hastada 24 saatlik idrarda anlamlı proteinüri mevcuttu. Bu hastalardan birinde 95 mg/gün mikroalbuminüri vardı ve hiçbirinde karşı böbrekte eşlik eden anomali yoktu. Her iki grupta da hastaların hiçbirisinde tam idrar tetkikinde proteinüri/hematüri saptanmadı.

Tablo 21: MKDB ve kontrol grubunun biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması

	MKDB (n=17)	Kontrol grubu (n=17)	p
Kreatinin Klirensi Ort±SS(ml/dk/1.73m ²)	156±48.7	141.2±41.3	0,945
Serum kreatinin Ort±SS (mg/dl)	0,5±0,11	0.48±0.11	0,712
BUN Ort±SS (mg/dl)	12,1±4.8	10.9±3.9	0,652
24 saatlik idrarda Protein atılımı Ort±SS (mg/m ² /saat)	3,7±3,5	2.3±2.7	0,479
24 saatlik idrarda mikroalbumin Ort±SS (mg/gün)	13,7±29.4	4.2±2.3	0,593
Proteinüri Varlığı	2	0	

4.3.4. MKDB Hastalık Grubunun YİKBİ Sonuçlarının Değerlendirilmesi, Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

Prospektif çalışmaya alınan 17 MKDB hastasının YİKBİ ölçümlerinden önce bilinen hipertansiyonu olmayan 9 hastada (%52) hipertansiyon tespit edilirken kontrol grubunda hiçbir hasta hipertansiyon tanısı almadı. Hipertansif hastaların 6'sının (%35) klinik ilk kan basıncı ölçümü 95p üzerinde saptanırken, 3 olguda (%17) ise maskeli hipertansiyon vardı. MKDB hastalarının YİKBİ analizinde KB yükü değerleri % 31,6±30,8 bulunurken kontrol grubunun %4.4±2.4 olarak bulundu. MKDB ve kontrol grubu arasında KB yükü değerleri açısından anlamlı fark olduğu tespit edildi (**p=0,006**). MKDB grubunun SKB yükü değerleri %19,2±18,5 iken kontrol grubunun %2.5±2.04 idi. MKDB ve kontrol grubu arasında SKB yükü değerleri açısından anlamlı farklılık tespit edildi (**p=0,007**). MKDB grubu DKB yükü %12,5±14,1 iken kontrol grubunun %1.9±1.6 idi. MKDB ve kontrol grubu arasında DKB yükü değerleri açısından anlamlı fark olduğu tespit edildi (**p=0,010**). MKDB grubu ile kontrol grubu arasında kan basıncı ortalamaları karşılaştırıldığında sistolik kan basıncı ortalamaları arasında anlamlı fark olduğu görüldü (**p=0,024**). MKDB grubu ile kontrol grubu arasında diastolik KB ortalaması ve

dipper-nondipper saptanan hasta sayıları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 22)

Tablo 22: MKDB ve kontrol grubunun biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması

	MKDB (n=17)	Kontrol grubu (n=17)	p
Hipertansif Hasta Sayısı	9	0	
Kan Basıncı Yüğü Ort±SS(%)	31,6±30,8	4.4±2.4	0,006
Sistolik Kan Basıncı Yüğü (Ort±SS(%))	19,2±18,5	2.5±2.04	0,007
Diastolik Kan Basıncı Yüğü(Ort±SS(%))	12,5±14,1	1.9±1.6	0,010
Sistolik Kan Basıncı Ortalaması Ort±SS mmHg	115±14,9	105.4±12	0,024
Diastolik Kan Basıncı Ortalaması Ort±SS mmHg	67,8±8,9	63.2±7.06	0,062
Sistolik Nondipper Hasta Sayısı	13	8	0,279
Diastolik Nondipper Saptanan Hasta Sayısı	9	7	0,498

4.4. Prospektif incelenen MKDB ve BBK gruplarının YİKBİ açısından karşılaştırılması

Prospektif çalışmaya alınan MDKB grubunda 9 olguda hipertansiyon tespit edilirken, BBK grubunda 2 olguda hipertansiyon tespit edildi. MDKB grubunun KB yüğü değerleri %31,6±30,8 olup BBK grubunda %13,5±22,6 idi. MDKB ve BBK grupları arasında KB yüğü değerleri açısından anlamlı fark olmadığı tespit edildi (p=0,088). MDKB grubunun SKB yüğü değerleri %19,2±18,5 iken BBK grubunun %8.09±12.6 ve gruplar arasında SKB yüğü değerleri açısından anlamlı fark olmadığı tespit edildi (p=0,077). MDKB grubunun DKB yüğü değerleri %12,5±14,1 olup BBK grubunun ise %5.4±10.2 idi ve gruplar arasında DKB yüğü değerleri açısından anlamlı fark olmadığı tespit edildi

($p=0,060$). MDKB ve BBK grubu arasında sistolik/diastolik kan basıncı ortalamaları ve dipper-nondipper saptanan hasta sayıları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-23)

Tablo 23: MDKB ve Basit Kist Gruplarının YİKBİ karşılaştırılması

	MKDB(n=17)	BBK(n=14)	p
Hipertansif Hasta Sayısı	9	2	
Kan Basıncı Yüğü Ort $\pm$ SS(%)	31,6 $\pm$ 30,8	13,5 $\pm$ 22,6	0,088
Sistolik Kan Basıncı Yüğü (Ort $\pm$ SS(%))	19,2 $\pm$ 18,5	8.09 $\pm$ 12.6	0,077
Diastolik Kan Basıncı Yüğü(Ort $\pm$ SS(%))	12,5 $\pm$ 14,1	5.4 $\pm$ 10.2	0,060
Sistolik Kan Basıncı Ortalaması Ort $\pm$ SS mmHg	115 $\pm$ 14,9	110,5 $\pm$ 10.3	0,370
Diastolik Kan Basıncı Ortalaması Ort $\pm$ SS mmHg	67,8 $\pm$ 8,9	64.8 $\pm$ 7.4	0,217
Sistolik Nondipper Hasta Sayısı	13	7	0,098
Diastolik Nondipper Saptanan Hasta Sayısı	9	6	0,132

4.5. Prospektif İncelenen MKDB ve BBK Hastalarının Tümünün Kontrol Grubu ile Mikroalbuminüri ve YİKBİ Açısından Karşılaştırılması

Prospektif çalışma yapılan MKDB ve BBK hastaların tamamı yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, cinsiyet açısından benzer karakteristik özelliklere sahip 20 kontrol grubu hastasıyla YİKBİ ve mikroalbuminüri yönünden karşılaştırıldı. Yapılan değerlendirmede, hasta grubunda 11 olguda hipertansiyon tespit edilirken, kontrol grubunda hipertansiyon tanısı alan hasta bulunmadı. Hasta grubunun YİKBİ’de sistolik KB yüğü 14,2 $\pm$ 16,7 olup kontrol grubunun 2,7 $\pm$ 2,1 idi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında sistolik KB yüğü değerleri açısından anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p=0,029$). Hasta grubu ile kontrol

grubu arasında KB yükü, diastolik KB yükü, sistolik/diastolik kan basıncı ortalamaları ve mikroalbuminüri değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-24).

Tablo 24: MDKB ve Basit Kist Gruplarının Kontrol grubu ile kan basıncı değerleri ve mikroalbuminüri açısından karşılaştırılması

	MKDB+BBK (n=31)	Kontrol grubu (n=20)	p
Hipertansif Hasta Sayısı	11	0	
Kan Basıncı Yükü Ort±SS(%)	23,5±28,2	4,8±2,6	0,064
Sistolik Kan Basıncı Yükü (Ort±SS(%))	14,2 ±16,7	2,7± 2,1	0,029
Diastolik Kan Basıncı Yükü(Ort±SS(%))	9,3± 12,7	2,1 ±1,6	0,315
Sistolik Kan Basıncı Ortalaması Ort±SS mmHg	112,8±12,9	106,8±6,9	0,071
Diastolik Kan Basıncı Ortalaması Ort±SS mmHg	66,4± 8,1	63,5±3,6	0,315
24 saatlik idrarda mikroalbumin Ort±SS (mg/gün)	13,62±22,6	4,9±2,8	0,320

4.6. Hipertansif Hasta grubunun Değerlendirilmesi

Prospektif çalışma dahilinde YİKBİ yapılan tüm çocukların ilk başvuruda ölçülen kan basıncı ölçümü değerleri, sistolik ve diastolik olmak üzere KB yükleri, 24 saat boyunca ölçülen kan basıncı ortalamalarına göre sınıflandırıldığında beyaz önlük hipertansiyonu olan 11 çocuk (%21) mevcutken, bu hastaların 5'i (%45) MKDB grubunda, 5'i (%45) kontrol grubunda , 1 hasta (%10) ise BBK grubunda yer alıyordu. Maskeli Hipertansiyon grubunda yer alan 3 hastanın (%5.7) tamamı MKDB hastalarından oluşuyordu. Ambulatuvar hipertansiyon bulunan 11 hastanın (%21) 9'u MKDB, 2'si BBK grubundaydı. Bu olguların 6'sında KB yükü >%50 olduğundan şiddetli ambulatuvar

hipertansiyon kabul edildi. Şiddetli ambulatuvar hipertansiyon grubunda 4 MKDB ve 2 BBK hastası bulunuyordu (Tablo 25).

Tablo 25: Olguların YİKBİ sonuçlarına göre sınıflandırması

		MKDB(n=17)	BBK(n=14)	Kontrol grup(n=20)
Beyaz önlük hipertansiyonu	11	5	1	5
Maskeli hipertansiyon	3	3	-	-
Ambulatuvar hipertansiyon (*)	11 (6)	9 (4)	2 (2)	-

* Şiddetli Ambulatuvar hipertansiyon sayısı parantez içinde verilmiştir.

4.6.1. Hipertansif Hasta Grubunun Biyokimyasal Verilerinin Değerlendirilmesi, Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

Hipertansif hastalardan çalışılan plazma renin aktivitesi, aldosteron, serum lipid, serum glukoz, metanefrin/normetanefrin, kortizol, TFT sonuçları değerlendirildi. Birisi BBK, 4'ü MKDB olmak üzere 5 hastada (%45) renin yüksekliği saptanırken, 4 hastada ise serum trigliserit düzeyi yüksek (%36), 2 hastada HDL düzeyi düşük (%18) saptandı. Trigliserit düzeyi yüksek olan hastaların vücut kitle indeksleri sırasıyla 21.6 ± 5.8 ($16.8-28.6$) şeklindeydi ve sadece 1 hastada $VKİ > 25 \text{ kg/m}^2$ idi. Tüm hipertansif hastaların aldosteron, total kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, kortizol, TFT, serum glukoz ve metanefrin/normetanefrin değerleri normal sınırlardaydı (Tablo-26).

Tablo 26: Ambulatuvar Hipertansiyon Saptanan Hastaların Etiyolojiye Yönelik İncelemeleri

HİPERTANSİF GRUP (n=11)		
	NORMAL	PATOLOJİK
Plazma renin aktivitesi	6	5 (YÜKSEK)
Aldosteron	11	-
Trigliserit	7	4 (YÜKSEK)
Total kolesterol	11	-
HDL-kolesterol	9	2 (DÜŞÜK)
LDL-kolesterol,	11	-
VLDL-kolesterol	11	-
Kortizol	11	-
Serbest T4	11	-
TSH	11	-
Serum glukoz	11	-
Metanefrin	11	-
Normetanefrin	11	-

Hipertansiyon etiyojisi ve olası sol ventrikül hipertrofisi açısından yapılan pediatrik ekokardiyografik değerlendirmede hiçbir hastada hipertansiyon nedeni olabilecek kardiyak patoloji saptanmadı ve sol ventrikül hipertrofisi izlenmedi. Ancak 5 hastada (%45.4) daha önce saptanmayan minimal mitral yetmezlik, 1 hastada (%9) hafif mitral valv prolapsusu olduğu görüldü ve pediatrik kardiyoloji izlemi planlandı. Bir hasta ise daha önce ventriküler septal defekt operasyonu geçirmiş olduğundan ekokardiyografi bulguları, cihaz ile kapatılmış VSD, hafif mitral kapak prolapsusu, 1-2. derece mitral yetmezlik olarak raporlandı.

Renal doppler ultasonografi değerlendirmelerinde hiçbir hastada hipertansiyon nedeni olabilecek renal arteriyel soruna rastlanmadı.

Hipertansif saptanan 11 hasta, yaş, boy, vücut ağırlığı, cinsiyet açısından benzer karakteristik özelliklere sahip 11 kontrol grubu hastasıyla karşılaştırıldı. Serum kreatinin , BUN, kreatinin klirensi, 24 saatlik idrarda protein atılımı, 24 saatlik idrarda mikroalbumin yönünden karşılaştırıldığında, hiçbir parametrede anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-27).

Hipertansif hasta grubunda hedef organ hasarına yönelik yapılan değerlendirmelerde, mikroalbuminüriye ek olarak göz dibi muayeneleri yapıldı ve ekokardiyografi çekildi. İki hastada mikroalbuminüri 30 mg/gün'ün üzerinde saptandı. Bu hastalardan birisi MKDB, diğeri BBK hastasıydı. Göz dibi muayenelerinde, MKDB grubunda yer alan 1 hastada Evre 1 hipertansif retinopati (HTRP) ile uyumlu bulgu saptanırken diğer hastalarda HTRP bulgusu görülmedi. HTRP saptanan hastanın YİKBİ' de KB yükü %45 iken klinikte ölçülen ilk kan basıncı ölçümü Evre-2 HT ile uyumluydu.

Tablo 27: Hipertansif hasta grubu ve kontrol grubunun demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

		Hipertansif grup (n=11)	Kontrol grubu (n=11)	p
Yaş Ort±SS (yıl)		10,55±4,08	10,36 ±3,66	0,914
Boy Ort±SS (cm)		142±22,0	139,3 ±19,8	0,771
Vücut Ağırlığı Ort±SS (kg)		44,09 ±20,7	38,1 ±16,7	0,471
Cinsiyet	Kız	6	6	1,000
	Erkek	5	5	
Serum kreatinin Ort±SS (mg/dl)		0.52±0,1	0,47 ± 0,12	0,297
BUN Ort±SS (mg/dl)		11.3±3	10,3±2,2	0,330
Kreatinin Klirensi Ort±SS (ml/dk/1.73m ²)		166±31.4	174.8±29	0,518
24 saattlik idrarda Protein atılımı Ort±SS (mg/m2/saat)		4.03±4,25	2,3±1,3	0,532
24 saattlik idrarda mikroalbumin Ort±SS (mg/gün)		22±34,5	5±2.1	0,693

Prospektif çalışmaya dahil edilen tüm grupların demografik ve laboratuvar verileri Tablo-28, Tablo-29, Tablo-30 ve Tablo-31’de özetlenmiştir.

Tablo 28: BBK grubunun demografik ve laboratuvar verileri

BBK (n=14)	
Yaş Ort±SS (yıl)	13.4±3,5
Boy Ort±SS (cm)	158.3±13,9) (Yaş grubuna göre persentil değerleri :3-10p:2 hasta, 10-25p:3 hasta, 25-50p:1 hasta, 50-75p:3 hasta, 75-90p:5 hasta)
Vücut Ağırlığı Ort±SS (kg)	48 (27-74)(Yaş grubuna göre persentil değerleri : 10-25p:4 hasta, 25-50p:3 hasta, 50-75p:3 hasta, 75-90p:1 hasta, 90-97p:3 hasta)
VKİ±SS (kg/m ²)	18,9±4,1
Cinsiyet	Erkek: 8, Kız: 6
Bosniak Evrelemesi	Bosniak Evre I :13 (%92.4), Bosniak Evre II:1 (%7.6)
Kist görülen böbrek	SAĞ :8 (%57) SOL:6 (%43)
Kist boyutu	<2 cm:9 (%65) , ≥2 cm:5 (%35)
Kreatinin Klirensi Ort±SS(ml/dk/1.73m ²)	146±36,9
Serum kreatinin Ort±SS (mg/dl)	0,6±0,19
Schwartz GFR Ort±SS (ml/dk/1.73m ²)	169±44.7
BUN Ort±SS (mg/dl)	10,5±3.09
24 saatlik idrarda Protein atılımı Ort±SS (mg/m ² /saat)	2,5±1.5
24 saatlik idrarda mikroalbumin Ort±SS (mg/gün)	13.4±13.8
Hipertansif Hasta Sayısı	2 (%11) (2 Şiddetli Ambulatuvar hipertansiyon)
Kan basıncı yükü Ort±SS(%)	13,5±22,6

Tablo 29:MKDB grubunun demografik ve laboratuvar verileri

MKDB (n=17)	
Yaş Ort±SS (yıl)	9.2±3,7
Boy Ort±SS (cm)	139±23 (Yaş grubuna göre persentil değerleri:<3p:4 hasta, 3-10p:3 hasta, 10-25p:4 hasta, 50-75p:2 hasta, 75-90p:3 hasta, 90-97p:1 hasta)
Vücut Ağırlığı Ort±SS (kg)	37(17-86) (Yaş grubuna göre persentil değerleri:<3p:3 hasta, 3-10p:2 hasta, 10-25p:5 hasta, 25-50p:1 hasta, 75-90p:2 hasta, 90-97p:3 hasta, >97p:1 hasta)
VKİ±SS (kg/m ²)	19,2±4,8
Cinsiyet	Erkek 10, Kız: 7
Hidronefroz	2 (%12) (1 hasta Evre-2 VUR, 1 hasta Minimal hidronefroz)
Kistik displazi görülen böbrek	SOL:9 (%52), SAĞ :8 (%48)
Nefrektomi	4 (%23)
Görüntüleme yöntemleri	DMSA:6 (%35), VCUG:15 (%88), MR ürografi:1 (%5.8)
Karşı böbrekte Kompansatris Hipertrofi	16 hasta (%94), Oran Ort±SS: %24,3±6,8
Böbrekte İnvolusyon	8 hasta (%47), İnvolusyon süresi Ort±SS ay: 41,9±44,7
Kreatinin Klirensi Ort±SS (ml/dk/1.73m ²)	156±53
Serum kreatinin Ort±SS (mg/dl)	0,53±0,11
Schwartz'a göre GFR Ort±SS (ml/dk/1.73m ²)	159±35,09
BUN Ort±SS (mg/dl)	12,0±5
24 saatlik idrarda Protein atılımı Ort±SS (mg/m ² /saat)	3,7±3,5
24 saatlik idrarda mikroalbumin Ort±SS (mg/gün)	13,7±28,6
Hipertansif Hasta Sayısı	9 (%52)
Kan basıncı yükü Ort±SS (%)	31,6±30,8

Tablo 30: Hipertansif hasta grubunun demografik ve laboratuvar verileri

Hipertansif grup (n=11)	
Yaş Ort±SS (yıl)	10.5±4,1
Boy Ort±SS (cm)	142±22.1 (3-10p:1 hasta, 10-25p:3 hasta, 25-50p:2 hasta, 50-75p:1 hasta, 75-90p:2 hasta, 90-97p:1 hasta)
Vücut Ağırlığı Ort±SS (kg)	44±21.8 (3-10p:2 hasta,10-25p:4 hasta, 75-90p:3 hasta, 90-97p:2 hasta)
VKİ±SS (kg/m ²)	22,4±5,7
Cinsiyet	Kız:6 Erkek:5
Hipertansif Hasta Dağılımı	9 :MKDB 2:BBK
Kreatinin Klirensi Ort±SS(ml/dk/1.73m ²)	147.5±58.1
Serum kreatinin Ort±SS (mg/dl)	0.52±0,1
Schwartz'a göre GFR Ort±SS (ml/dk/1.73m ²)	166±31.4
BUN Ort±SS (mg/dl)	11.3±3
24 saatlik idrarda Protein atılımı Ort±SS (mg/m ² /saat)	4.03±4,25
24 saatlik idrarda mikroalbumin Ort±SS (mg/gün)	22±34,5
Plazma renin aktivitesi	Yüksek: 5 hasta
Kan basıncı yükü Ort±SS (%)	45± 22,6
Sistolik kan basıncı ortalaması Ort±SS mmHg	124± 9,8
Diastolik kan basıncı ortalaması Ort±SS mmHg	75 ±7,8
Sistolik kan basıncı yükü (Ort±SS(%))	31,9± 14,6
Diastolik kan basıncı yükü(Ort±SS(%))	24 ±13,1

Tablo 31: Kontrol grubunun demografik ve laboratuvar verileri

Kontrol grubu (n=20)	
Yaş Ort±SS (yıl)	11.1±3,9
Boy Ort±SS (cm)	143±21.5 (<3p:4 hasta, 3-10p:3 hasta, 10-25p:5 hasta, 25-50p:4 hasta, 75-90p:4 hasta)
Vücut Ağırlığı Ort±SS (kg)	39,8 (17–70,0)(<3p:3 hasta, 3-10p:4 hasta, 10-25p:3 hasta, 25-50p:3 hasta, 50-75p:5 hasta, 75-90p:2 hasta)
Cinsiyet	Kız:12 Erkek:8
Kreatinin Klirensi Ort±SS(ml/dk/1.73m ²)	147±38,8
Serum kreatinin Ort±SS (mg/dl)	0,49 ± 0,14
Schwartz'a göre GFR Ort±SS (ml/dk/1.73m ²)	173.9±34,6
BUN Ort±SS (mg/dl)	10,95±3.6
24 saatlik idrarda Protein atılımı Ort±SS (mg/m ² /saat)	2,8±2.4
24 saatlik idrarda mikroalbumin Ort±SS (mg/gün)	4.9±2,8
Kan basıncı yükü Ort±SS(%)	4.8±2,6

4.7. ODPBH Grubunun Değerlendirilmesi

ODPBH grubunda yer alan 45 hasta (%11.3) retrospektif olarak değerlendirildiğinde hastaların 41'inde (%91) pozitif aile hikayesi vardı. Babasında veya babasının akrabalarında ODPBH olan hasta sayısı 26 (%57) iken annesinde veya annesinin akrabalarında ODPKB

olan hasta sayısı 15'di (%33). Aile öyküsü net değerlendirilemeyen 4 hasta (%9) ile başlangıçta BBK olarak değerlendirilen ancak aile taraması sonrası ODBH tanısı alan 6 hasta (%13) Ravine kriterlerine (53) göre ODPBH tanısı almıştı. Kız hasta sayısı 25 (%55) iken, erkek hasta sayısı 20'ydü (%45). Genetik analiz yapılan 18 hastanın 10'unda PKD1 geninde mutasyon saptandı. Bir hastada ailede kistik böbrek hastalığı olmayıp hastalık yeni mutasyon sonucu meydana gelmişti. Mutasyonların 8'i bilinen mutasyonlardı. Bilinen mutasyon saptanmayan ve aile öyküsü pozitif olan 2 hastanın birinde klinik önemi belirsiz mutasyon mevcutken diğer hastada mevcut mutasyon çerçeve kaymasına neden olduğu ve stop kodon oluşturması nedeniyle hastalık nedeni kabul edilmişti. PKD2 gen analizi yapılan hastaların birisinde PKD2 pozitifliği mevcuttu. Genetik analiz yapıp mutasyon saptanmayan hastaların hepsinde ailede ODPBH vardı ve böbrek kistleri ODPBH ile uyumlu morfolojideydi. ODPBH grubunun yaşları $11,06 \pm 4,3$ yıl iken, tanı anındaki yaşları $6,4 \pm 4,9$ idi. Olguların 12'si aile taraması sırasında, 8'i antenatal USG'de kist görülmesi ile, 6'sı karın ağrısı olması nedeniyle çekilen USG ile, 5'i İYE olması nedeniyle çekilen USG ile, birer hasta ise hematüri ve hipertansiyon nedeniyle çekilen USG ile tanı almıştı. Olguların serum kreatinin değerleri $0,73 \pm 1,6$ mg/dl idi ve böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk olan 2 hasta mevcuttu. Bu olgular maternal genetik geçiş gösteriyordu. Bu hastalardan birinde antenatal USG'de kistler mevcuttu. Diğer hasta ise 3 yaşında ODPBH tanısı alırken 13 yaşında renal replasman tedavisine ihtiyaç duymuştu. Diğer olguların GFR değerleri 90 ml/dk/1.73m²'nin üzerindeydi ve ortalama GFR değerleri $159,5 \pm 47,6$ idi. Glomerüler hiperfiltrasyon görülen hasta sayısı 23'dü (%51). Olguların 8'inde (%17) mikroalbumüri saptanırken, 6'sında (%13) proteinüri, 3'ünde (%6) hipertansiyon vardı. Proteinüri/hipertansiyon nedeniyle 5 hasta ACE inhibitörü tedavisi alıyordu.

Olguların hepsine abdomen USG çekilmişti ve hastaların 2'sinde (%4.4) karaciğerde kist tespit edilirken, 1 hastada (%2.2) dalakta kist vardı. Olguların hiçbirinde pankreas kisti, kolon divertiküler hastalığı, abdominal herni saptanmadı. Beyin MRG 5 hastaya yapılmıştı ve olguların hiçbirinde serebral anevrizma görülmedi. Bu hastalara birisinde başağrısı olup annesinde ODPBH ile beraber serebral anevrizma hikayesi olması nedeniyle beyin MRG yapılmışken, bir hastada epilepsi olması, 1 hastada tik bozukluğu olup epilepsi şüphesi olması, bir hastada ise yenidoğan döneminde hipotonisite olması nedeniyle beyin MRG çekilmişti. Ekokardiyografi ile değerlendirilen 7 hasta mevcuttu ve bu olguların 2'sinde

(%4.4) aort yetmezliği bulunurken, bir hastada (%2.2) VSD mevcuttu. ODPBH grubunun verileri Tablo- 32’de gösterilmiştir.

Tablo 32:ODPBH grubunun verileri

ODPBH (n=45)		
Ailede ODPBH varlığı=41(%91)	Paternal geçiş	26 (%57)
	Maternal geçiş	15 (%33)
Cinsiyet	Kız	25 (%55)
	Erkek	20 (%45)
Serum kreatinin ort±SS (mg/dl)		0,73±1,6
Yaş ort±SS (yıl)		11,06±4,3
GFR* ort±SS (ml/dk/1.73m ²)		159,5±47,6
GFR<90ml/dk/1.73m ² olan hasta sayısı		2 (%4.4)
SDBY tanısı alan hasta sayısı		2 (%4.4)
GFR>140 ml/dk/1.73m ² olan hasta sayısı (Glomerüler hiperfiltrasyon)		23 (%51)
Genetik analiz (n=18)		PKD1 Pozitif: 10 PKD2 pozitif:1
Eşlik eden bulgular	Karaciğer Kisti:2	
	Dalak kisti: 1	
	Kalp patolojisi: Aort yetmezliği:2 VSD:1	

* Schwartz formülüne göre hesaplanmıştır (76)

4.8. ORPBH Grubunun Değerlendirilmesi

ORPBH grubunda yer alan 38 hasta (%9,5) retrospektif olarak değerlendirildiğinde erkek hasta sayısı 19 (%50) iken, 19 hasta (%50) kız cinsiyetti. ORPBH grubunun yaşları $65,9 \pm 68,2$ ay iken, serum kreatinin değerleri ortanca $1,03(0,13-3,26)$ mg/dl olarak saptandı. Olguların 22'si antenatal USG ile tanı alırken, diğer olgular karın ağrısı, böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk gibi nedenlerle çekilen USG'lerle tanı almıştı. Postnatal dönemde tanı alan olguların tanı anındaki yaşları 6.5 ± 4.5 yıldır. Klinik karaciğer hastalığı 19 hastada (%50) tespit edildi. Bu hastaların 7'sinde (%18.4) Caroli hastalığı varken, 11'inde (%28) hepatik fibroz, 1'sinde (%2.5) ise Caroli sendromu mevcuttu.

Genetik analiz yapılan 12 hasta (%31.5) mevcuttu ve bunları 9'unda PKHD1 geni pozitifliği saptandı. Genetik analiz yapıp PKHD1 geni negatif saptanan olguların aile hikayesi de negatif olup hepatik fibroz veya Caroli hastalığı eşlik ediyordu ve USG'de böbrek kisti morfolojisi ORPBH ile uyumluydu.

Oligohidroamniosa sekonder pulmoner hipoplazi gelişen 14 hasta (%36) mevcuttu. Diğer konjenital anomaliler ise 7 olguda (%18.4) bulunuyordu. Bir hastada Trizomi 13 şüphesi vardı ve bu hastada hipoplastik sol kalp sendromu ile polidaktili eşlik ediyordu. Bir hastada ise Trizomi 18 şüphesi vardı ve AVSD eşlik ediyordu. Bu hastalara karyotip analizi yapılmamıştı. Birer hastada Denys Drash sendromu, korpus kallosum agenezisi, müküler VSD, pes ekinovarus ve anal atrezi ile ventriküler septal defekt (VSD) birlikteliği (VACTERL?) eşlik ediyordu. Exitus olan 15 olgunun 14'ünde ölüm nedeni pulmoner hipoplaziye sekonder solunum yetmezliği iken, bir olgu ise böbrek yetmezliği ve pulmoner hipoplazi olmadan hipoplastik sol kalp sendromu nedeniyle kaybedilmişti.

Yenidoğan döneminde exitus olan 15 hastanın 8'i kız (%53) iken 7'si (%47) erkekti. Bu olguların yaşam süreleri $21,8 \pm 15,9$ gün, serum kreatinin değerleri $1,8 \pm 0,5$ mg/dl ve GFR değerleri $19,6 \pm 20,3$ ml/dk/1.73m² idi. Olguların 3'ünde (%20) Caroli Hastalığı mevcutken, gen analizi yapılan 2 hasta (%13) mevcuttu. PKHD1 gen pozitifliği olan hastaların birisinin annesinde abortus hikayesi olduğundan hastanın ebeveynlerine gen analizi yapılmış ve PKHD1 geninde aynı mutasyon saptanmıştı. Abortus olan fetüsün de fetal ultrasonografisinde polikistik böbrek hastalığı saptanmıştı.

Yenidoğan döneminde exitus olmayan 23 hastanın tamamı hayattaydı. Olguların 12'si erkek (%52) cinsiyet iken 11'i kız (%48) cinsiyetti. Bu gruptaki hastaların yaş ortalaması 102,6±55,3 ay iken, serum kreatinin değerleri 0,8±0,7 idi. Olguların 11'inde hepatik fibroz (%47), 4'ünde (%17.3) Caroli hastalığı, 1'sinde ise Caroli sendromu vardı. Olguların 2'sinde GFR 25,7 ve 21,2 ml/dk/1.73m² olup her iki hasta da Evre 4 KBY idi. KBY hastalarının tanı yaşları 6 ay ve 16 yıl iken her iki hastada Caroli hastalığı da mevcuttu. Genetik analiz yapılan 10 hastanın 7'sinde PKHD1 pozitifliği vardı. ORPBH grubunun retrospektif analizinde yer alan veriler Tablo 33'de gösterilmiştir.

Tablo 33: ORPBH grubunun verileri

ORPBH (n=38)			Yenidoğan döneminde exitus olmayan (n=23)	Yenidoğan döneminde exitus olan (n=15)
Cinsiyet	Kız	19 (%50)	12 (%52)	8 (%53)
	Erkek	19 (%50)	11 (%48)	7 (%47)
Yaş Ort±SS		65,9±68,2 ay	102,6±55,3 ay	21,8±15,9 gün
Serum kreatinin Ort±SS (mg/dl)		1,03 (0,13-3,26)	0,8±0,7	1,8±0,5
Klinik karaciğer hastalığı bulgusu (n=19) (%50)	Caroli Hastalığı:7		Caroli Hastalığı:4	Caroli Hastalığı:3
	Hepatik fibroz:11		Hepatik fibroz:11	-
	Caroli sendromu:1		Caroli sendromu:1	-
Ek anormali varlığı	Pulmoner hipoplazi/oligohidroamnios: 14 (%36)		-	Pulmoner hipoplazi/oligohidroamnios: 14 (%93)
	Diğer:7 (%18.4) Trizomi 13, Hipoplastik sol kalp sendromu, Polidaktili:1 Trizomi 18, AVSD:1 Denys drash sendromu:1 Korpus Kallosum Agenezisi, Anal atrezi, VSD:1 Müsküler VSD:1 PES ekinovarus:1		PES ekinovarus:1	Diğer:6 Trizomi 13, Hipoplastik sol kalp sendromu, Polidaktili:1 Trizomi 18, AVSD:1 Denys drash sendromu:1 Korpus Kallosum Agenezisi, Anal atrezi, VSD:1 Müsküler VSD:1
Exitus Olan Hasta Sayısı	15 (%39)		-	Etiyoloji: 14 hasta: Pulmoner hipoplazi 1 hasta:Hipoplastik Sol Kalp Sendromu
Genetik Analiz (n=12)	PKHD1 Geni Pozitifliği:9		7	2

4.9. Sendromik Kistik Böbrek Hastalığı Grubunun Değerlendirilmesi

Sendromik kistik böbrek hastalığı grubunda yer alan 19 hasta (%4,7) retrospektif olarak incelendiğinde olguların yaş ortalaması 9.6 ± 5.2 iken, serum kreatinin değerleri $1,12 \pm 0,76$ bulundu. Kız sayısı 10 (%53) iken, erkek sayısı 9 (%47)'du.

Olguların 10'unda (%53) Tuberoskleroz tanısı vardı ve bu hastaların 9'unda (%80) beyin MRG'de tüberom mevcut iken bir hastada tüberomlara dev hücreli astrositom eşlik ediyordu. Olguların 8'ine epilepsi, 2'sinde ise hipopigmente cilt lezyonları nedeniyle çekilen Beyin MRG ile tanı konulmuşken, tanı yaşları 4.2 ± 2.4 idi. Erkek ve kız sayısı eşitti. Serum kreatinin değerleri $0,42 \pm 0,22$ iken GFR değerleri 162 ± 32.4 idi. Bir hasta mikroalbuminüri nedeniyle ACE inhibitörü tedavisi almaktaydı. Diğer hastalarda hematüri, proteinüri ve hipertansiyon saptanmadı. Renal USG'de anjiomiyolipom 2 hastada saptanırken, başka bir hastada EKO'da sol ventrikülde milimetrik hipodens alanlar vardı ve hamartom lehine yorumlandı.

Joubert sendromlu 5 hastanın tanı yaşları 3.2 ± 2.7 iken, serum kreatinin değerleri 3.24 ± 2.4 idi. Olguların 2'si (%40) exitus olmuştu. Exitus olan olgularda böbrek yetmezliği yoktu ve bir olgu sepsis nedeniyle, diğeri eşlik eden santral sinir sistemi patolojisi nedeniyle kaybedilmişti. Yaşayan diğer 3 olguda (%60) KBH vardı ve GFR değerleri 30.3 ± 7.7 idi. Olguların 3'ünde polikistik böbrek hastalığı mevcutken diğer 2 olguda nefronofitizis mevcuttu. Nefronofitizi olgularının 1'inde NPHP1 geni pozitifti.

Bardet Biedl Sendromu (BBS) tanısı olan 4 hastanın tanı yaşları 5 ± 1.3 iken, serum kreatinin değerleri 2.8 ± 2.2 idi. Olguların 3'ünde (%75) KBH mevcuttu. Tüm olguların GFR değerleri 61 ± 19 saptanırken KBH olan olguların GFR değerleri 43.6 ± 15.5 idi. Olguların tamamında obezite ve mental retardasyon bulunurken, 2'sinde retinis pigmentosa , birer olguda hipotroidi ve hipogonadizm vardı.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, KTÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı'nda Kistik böbrek hastalığı tanısı ile takip edilmekte olan hastaların dosya kayıtları incelendi. Çocuklarda kistik böbrek hastalıklarının, bilhassa farklı özelliklere sahip olabilen ve değişik derecelerde komplikasyonlara neden olan BBK ve MKDB ile ilgili takip ve izlem planı konusunda yeterli veri bulunmadığından bu konuyla ilgili takip önerilerinde bulunulması hedeflendi. Hastalık grupları hakkında epidemiyolojik bilgi elde etmek, hastalık prognozunda ve sağkalımda etkili olan faktörleri tespit etmek amacıyla yaptığımız çalışmadaki bulgular literatürdeki veriler ile karşılaştırıldı.

Bölümümüzde son 10 yılda izlediğimiz kistik böbrek hastalığı olan çocukları değerlendirdiğimizde en sık görülen hastalık grubunun BBK olduğunu, bunu olguların dörtte birini oluşturan MKDB'nin izlediğini gördük. OD ve OR kalıtılan monogenik polikistik böbrek hastalıkları da MKDB hastaları sayısına yakın olup her iki gruptaki hasta sayıları benzerdi. Bu üç hastalık grubu tüm olguların yaklaşık %90'ını oluşturmaktaydı. Ülkemizde en geniş seri, Marmara üniversitesinde 2019 yılında yayınlanan ve 17 yıllık sürede 237 hastayı içeren tek merkez verisinde (77) en büyük hasta grubunu MKDB oluşturup benzer şekilde bunu polikistik böbrek hastalıkları takip etmekteydi. Çalışmamızdan farklı olarak BBK olan hasta sayısı oldukça azdı. BBK hasta sayısının az olması, ilgili merkezin 3.basamak üniversite hastanesi olması İstanbul'da ikinci basamak ve üniversite dışı 3.basamak hastanelerde çok sayıda çocuk nefroloji uzmanı çalışıyor olması nedeniyle komplike olmayan BBK hastalarının bu merkezlerde takip edilmekte olduklarını düşündürdü. Merkezimiz ise Doğu Karadeniz'deki tek çocuk nefroloji merkezi olup, çalışmamızın yapıldığı sürenin bir kısmında uzman yokluğu sebebiyle komşu bölgelerdeki hastalara da hizmet vermiştir. Mevcut çalışmada diğer hasta gruplarının sıklığı çalışmamıza yakın bulunmuştur. Suleiman D. Mashat ve arkadaşları 8 yıllık sürede hasta verilerinin retrospektif olarak tarandığı çalışmada (3), kistik böbrek hastalığı olan 55 çocuk incelemiştir. Çalışmada en büyük hasta grubunu MKDB oluştururken, benzer sayıda polikistik böbrek hastalığı saptanmış ve çalışmamıza benzer bir oran bulunmuştur. BBK hasta sayısının az bulunması çalışmada son takipteki ortalama yaştan 5.7 olması, basit kist

sayısının yaşla beraber artan prevalansı nedeniyle basit kist görülen hasta sayısının azalmasıyla açıklanabilir. Kısıtlı hasta sayısı bu çalışmanın sınırlamalarından birisi olarak göze çarpmaktadır. Prashanth A. ve arkadaşlarının yaptığı (78) 30 hastayı içeren çalışmada on yıl boyunca ultrasonografi ile teşhis edilen kistik böbrek hastalığı olan hastaların incelemesinde MKDB ile eşit sayıda ORPBH bulunurken daha az sıklıkta ODPBH bulunmuştur. MKDB görülme sıklığının fazla olması bizim çalışmamızla uyumlu olmasına rağmen kısıtlı hasta sayısı ve basit böbrek kisti hastalarının çalışma haricinde bırakılması verileri karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır. Çalışmanın Hindistan'da yapılmış olması çalışmalar arasındaki farklılığının popülasyonun farklılığından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

5.1. Basit Böbrek Kisti Hastalık Grubunun Değerlendirilmesi

Çocuklarda basit kist insidansının %0.22-%0.55 arasında (6) olduğu tahmin edilmektedir. Bizim çalışmamızda 10 yıllık retrospektif incelemede 4103 hastanın sonografik incelemesinde (171) hastada %4.1 basit kist tanısı konulmuştur. Abdominal ultrasonografi ile basit kist taraması yapılan en geniş çaplı çalışma McHugh ve arkadaşlarının 1991 yılında Kanada'da yapmış olduğu çalışmadır (79). Çalışmada 5 yıllık bir süre zarfında tek hastanenin tüm birimlerine başvuran 16,102 çocuğun sonografik sonuçları incelenmiş ve basit kist oranı %0.22 (n=37) bulunmuştur. Bizim çalışma grubumuzun, böbrek problemi saptanan veya böbrek problemi şüphesi olması nedeniyle nefroloji polikliniğimize yönlendirilen hastalardan oluşması, mevcut çalışmadan daha sık böbrek kisti saptanması durumunu açıklamaktadır. Ayrıca mevcut çalışma 1985-1989 yılları arasındaki sonografik incelemeleri içermekte olup çalışmamızın yapıldığı son 10 yılda daha iyi sonografik görüntülerin alınabildiği ve küçük kistlerin daha kolay görüntülenerek tanı alabildiği aşıkardır. Marietti ve arkadaşları acil polikliniğine başvurusunda batin tomografisi çekilen 3040 hastanın dahil edildiği çalışmasında (80) ise basit kisti oranı %2.2 (n=69) olarak bulunmuştur. Tomografinin daha küçük kistleri saptayabilmesi mevcut çalışmada basit kist insidansının literatürden yüksek bulunmasını açıklamaktadır.

Retrospektif çalışmamızda BBK hastalarının cinsiyet oranı yaklaşık eşit bulundu. Bayram ve arkadaşlarının yaptığı 45 BBK hastası üzerinde yapılan çalışmada (2) %53 olgu (24/45) erkek cinsiyet saptanırken, Koutlidis ve arkadaşlarının (6) yaptığı çalışmada olguların %63'ünde (23/56) kız cinsiyet, Eroglu ve arkadaşlarının (11) yaptığı

çalışmada %60 olgu (21/35) erkek cinsiyet, Karmazyn ve arkadaşlarının (12) yaptığı çalışmada %54 olgu (114/212) kız cinsiyet , McHugh ve arkadaşlarının (79) yapmış çalışmada %51 olgu (18/35) kız cinsiyet saptanmıştır. Çalışmalar hastalığın cinsiyet bağımlı olmadığını düşündürmektedir.

Retrospektif BBK grubunda kist lokalizasyonu her iki böbrekte yaklaşık eşitti. Bayram ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2) %58 olguda (26/45) kistler sağ böbrekte saptanırken, Eroglu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (11) kistlerin %51'i (18/35) sağ böbrekte, McHugh ve arkadaşlarının yapmış çalışmada (12) kistlerin %43'ü (16/37) yine sağ böbrek yerleşimliydi. Literatürde olguların büyük çoğunluğunda kistler sağda olmakla beraber Koutlidis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (6) olduğu gibi kistlerin çoğunlukla solda olduğu çalışmalar da bulunmaktadır.

Çalışmamızda BBK boyutları çoğunlukla 2 cm'in altındaydı ve kist boyutu ≥ 2 cm olan hastaların oranı yaklaşık %20 idi. Kist boyutu ≥ 2 cm olan hastaların yaşları, kist boyutu < 2 cm olan hastalardan daha büyüktü. Yaşları yaklaşık 11 olan tüm BBK hastalarımızın kist boyutları ortalama 13.9 ± 9.09 mm idi. Eroğlu ve arkadaşlarının (11) yaptığı çalışmada yaşları yaklaşık 9 olan 35 BBK hastasının ortalama kist boyutu 11.77 ± 4.37 saptanmıştır. Koutlidis ve arkadaşlarının (6) yaptığı çalışmada ise konservatif takip edilen ve yaşları yaklaşık 12 olan 25 BBK hasta grubunda kist boyutları 25.5 ± 19.7 saptanmıştır. Çalışmalar çalışmamızla uyumlu olarak yaş büyüdükçe kist boyutunda büyüme olabileceğini düşündürmekte ve kist boyutundaki büyümeyle beraber ortaya çıkması muhtemel komplikasyonlar açısından uyarıcı olmaktadır.

Çalışmamızda kist boyutu ≥ 2 cm olan hastaların yaklaşık yarısında izlemde kist boyutunda büyüme olmuştu ve yaklaşık %10 hastada kist boyutunda küçülme olmuştu. Bayram ve arkadaşlarının (2) yaptığı çalışmada, çalışmamızla uyumlu olarak olguların yaklaşık %50'sinde kist boyutunda büyüme saptanmıştır. Marumo ve arkadaşlarının (81) yaptığı çalışmada yine hastaların yaklaşık %80'inde kistlerde zamanla büyüme saptanmıştır. Bu çalışmaların aksine Karmazyn ve arkadaşlarının (12) yaptığı çalışma ile McHugh ve arkadaşlarının (79) yaptığı çalışmada olduğu gibi kistlerin çoğunlukla boyut değişikliği göstermediğini veya küçülebildiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur.

Hastalarımız en çok İYE, karın ağrısı ve enürezis nedeniyle çekilen USG'lerle BBK tanısı almıştı. Bayram ve arkadaşlarının (2) yaptığı çalışmada benzer olarak İYE, karın

ağrısı USG çekilmesi için ilk endikasyonlardı. Türkiye’de çocuklarda yapılan diğer BBK çalışmasında (11) tanı anında USG çekilme endikasyonları benzerdi.

Çocuklarda BBK sınıflandırılırken Karmazyn ve arkadaşlarının (12) önerdiği modifiye Bosniak sınıflaması kullanılmaktadır. Biz de çalışmamızda böbrek kistlerini sınıflandırırken bu sınıflandırmayı kullandık. 2008 yılında Wallis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ultrason taramasının septasyonları daha sensitif göstermesi nedeniyle çocuklarda kullanımının daha uygun olacağı ve Bosniak sınıflamasının pediatrik popülasyonda cerrahi müdahale ihtiyacını yönlendirmek için bir rehber olarak kullanılabileceği ifade edilmektedir. Çalışmada sadece kompleks kistlerin değerlendirilmiş olması tüm kistlerin takibinde kullanılamayacağını düşündürmekle beraber çocuklarda kompleks kistlerin takibinde USG’nin kullanılabileceğini öneren ilk çalışma olması yönüyle önemlidir (82).

BBK hastalarımızın retrospektif analizinde %5.2 olguda (9/171) komplike kist saptandı. Karmazyn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (12) bu oran %4.7 (10/212), Rediger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (83) ise %5.7 (5/87) olarak saptanmış ve çalışmamıza yakın bir sonuç ortaya koymuştur. Çalışmalar verilerimizle uyumlu olarak komplike kistlerin çocuklarda oldukça az görüldüğünü düşündürmektedir.

Çalışmamızda tüm BBK hastalarımız USG ile takip edilmişti. Bir çalışmada (82) Evre-III ve IV komplike kistlerin bu lezyonlarda gözlenen yüksek malignite insidansı nedeniyle cerrahi olarak rezekt edilmesi gerektiği ancak kist çapında büyüme veya semptom olmayan hastalarda Bosniak sınıf I-II kistlerinin periyodik ultrason ile güvenle takip edilebileceği ifade edilmiştir. 2015 yılında Fransada yayınlanan çok merkezli bir çalışmada (6) 1998-2009 yılları arasında tespit edilen ve çalışmaya dahil edilen 36 BBK hastası değerlendirilmiş ve cerrahi uygulanan 11 hasta ile konservatif takip edilen 25 hastanın uzun dönem sonuçları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Mevcut çalışmaya göre, basit böbrek kistlerinin doğal seyri ve benzer sonuçlar göz önüne alındığında konservatif tedavinin tercih edilmesinin daha uygun olduğu ifade edilmiştir. Çalışmada cerrahinin semptomatik büyük kistler, takipte kist büyüklüğünde artış ve belirsiz teşhis durumunda yapılması önerilmiştir. 2013 yılında Dokuz Eylül Üniversitesinde yapılan çalışmada (2) kistlerin doğal seyri değerlendirilmiş ve 45 hasta üzerinde yapılan analizde basit böbrek kistlerinin boyutunda artış ve komplikasyon sıklığının büyük kistlerde ve genç hastalarda daha yüksek olduğu, bu nedenle düzenli radyolojik takibin ilk 2 yılda, özellikle tanı anında

büyük kisti olan çocuklarda daha önemli olduğu vurgulanmıştır. Mevcut bilgiler, BBK hastalarının USG ile izlenmesinin uygun olacağını düşündürmektedir.

Başlangıçta BBK olduğu düşünülen hastalarımızdan bir kısmı izlemde ODPBH tanısı aldı. 2018 yılında Kanada’da yapılan bir çalışmada (83) 2004-2014 yılları arasında hastane veritabanı retrospektif incelenerek basit böbrek kisti olan 87 çocuk hasta bulunmuş ve kistlerin zaman içindeki değişimi ortalama 4.1 yıl takip edilerek kaydedilmiş ve hastaların periyodik ultasonografi takiplerinin ardından farklı tanıları aldıkları gözlenmiştir. Hastaların takiplerinde en sık ODPBH tanısı aldığı görülmüştür. Böbrek kistleri sayı ve boyut artışı yönünden izlenmeli, ayırıcı tanıda diğer kistik böbrek hastalıkları mutlaka akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda basit böbrek kisti olan hastalarda mikroalbuminüri kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek saptandı. Ankara’da 2009 yılında basit renal kistlerle ilgili yapılan bir çalışmada (84) basit kist saptanan hasta grubuyla diğer hastaların mikroalbuminüri açısından karşılaştırılmasında basit renal kist grubunda anlamlı derecede mikroalbuminüri saptanmıştır. Bu çalışma bizim çalışmamızı desteklemekle beraber Garcia Nieto V ve arkadaşlarının yaptığı BBK saptanan 22 çocuk hastayı içeren çalışmada (85) hiçbir hastada mikroalbuminüri görülmemiştir. Bu çalışmanın primer olarak taş oluşumu ve basit kist arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma olması ve az sayıda hastayı içermesi mikroalbuminürinin 24 saatlik idrarda bakılmamış olması çalışmamızla uyumlu olmamasını açıklayabilir. Ayrıca mevcut çalışmada ortalama yaş 6 iken bizim çalışmamızda 11’dir. Erişkin çalışmalarında da gösterildiği gibi mikroalbuminürinin yaşla beraber artış göstermesi bizim çalışmamızda daha yüksek oranda mikroalbuminüri görülmesini açıklayabilir. Mikroalbuminüri böbrek hasarının önemli erken belirteçlerinden birisi olduğundan mikroalbuminürinin BBK hastalarında yüksek saptanması, yaşam süresinin giderek uzadığı göz önünde bulundurulduğunda basit böbrek kistlerinin aslında sanıldığı kadar masum olmayabileceğini düşündürmektedir.

Prospektif çalışma yaptığımız BBK hastalarının böbrek fonksiyonları testlerinde kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu basit renal kistlerin çoğu zaman böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açmadığı görüşünü desteklemektedir. Bayram ve arkadaşlarının yaptığı (2) 45 çocuk hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların hiçbirinde böbrek fonksiyon bozukluğu tespit edilmemiştir. Eroğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (11)

Evre-1 ve Evre-2 bosniak kisti olan toplamda 57 hastanın değerlendirilmesinde hiçbir hastada proteinüri saptanmamış ve gruplar arasındaki GFR değerleri benzer bulunmuştur. McHugh ve arkadaşlarının yapmış çalışmada (79) ise 35 BBK hastasının hiçbirinde böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmemiştir. Çocuklarda basit renal kistlerin böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açtığına dair az sayıda çalışma bulunsun da erişkin kaynaklarında bu konu ile ilgili yayınlar bulunmaktadır. 2018 yılında Çin’de yapılan ve 42.383 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada basit kist prevalansı % 10,5 olarak bulunmuş, kisti olan ve olmayan hastalar proteinüri ve GFR bakımından karşılaştırılmıştır. Basit kisti olan hastaların, kist sayısı ve çapında artış ile korele olarak kist saptanmayan hastalara göre proteinüri oranında artış olduğu ve GFR’deki azalmanın da daha belirgin olduğu gösterilmiştir (86). Al-Said ve arkadaşlarının yaptığı 561 basit kist hastası üzerinde yapılan çalışmada kist varlığı, daha yüksek serum kreatinin düzeyi ve daha düşük kreatinin klirensi ile korele bulunmuştur. Yaş ve cinsiyetin dahil edildiği çok değişkenli analizde, kreatinin klirensindeki düşüş kistlerin varlığı ile yine korele bulunmuştur (87). Mevcut çalışma böbrek fonksiyonları normal olduğu halde kreatinin klirensinde düşüş olabileceğini göstermiş ve çocuklarda böbrek fonksiyonları normal olsa da kreatinin klirensinin takip edilmesi gerektiğini düşündürmüştür. Bizim çalışmamız kesitsel bir çalışmadır. Kreatinin klirensinin takibi için izlemsel çalışmalar yapılması daha yararlı bilgiler sağlayacaktır. BBK hastalarıyla ilgili yapılan bu çalışmalar basit kistlerin çocukluktan itibaren yavaş fakat yaşla beraber ilerleyici renal fonksiyon kaybına neden olabileceği öngörüsünü desteklemekte ve bu konu ile ilgili daha çok çalışma yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Prospektif çalışmamızda YİKBİ ile KB ölçümü yapılan BBK hastalarıyla kontrol grubu arasında farklılık saptanmamasına rağmen 2 BBK hastasında hipertansiyon tespit ettik. Hipertansif saptanan hastaların kist boyutları 80x40 mm ve 46 x 42 mm olarak ölçüldü. C. Koh ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (88) 14 yaşında bir erkek hastada tesadüfen tespit edilen hipertansiyon nedeniyle çekilen Batın USG’de 8.4x9.6x9.2 cm boyutunda renal kist tespit etmişlerdir. 2018 yılında Eroglu FK ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (11) 35 basit kist hastasının takibinde 2 hastada hipertansiyon saptanmış ve antihipertansif tedavi gerekmiştir. Hipertansif hastaların kist çapları 28 mm ve 22 mm saptanmıştır. Lee CT ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (8) basit renal kistleri olan hastalarda metabolik ve kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak hipertansiyon riskinin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Özellikle 2 cm ve üzerindeki kistleri olan hastalarda, kist ve yüksek kan

basıncı arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmanın renin-anjiyotensin-aldosteron olabileceğini ifade etmişlerdir. Kim SM ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada özellikle renal kist bilateralse veya kist sayısı 2'den fazla ise veya basit kist en az 1 cm çapa sahipse hipertansiyon riskinin arttığı bulunmuştur (89). Chin HJ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 436 sağlıklı hasta ile 436 basit kisti olan hasta karşılaştırılmış ve kist grubunda sistolik, diyastolik tansiyon değerleri ve ortalama kan basınçları kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (90). Mevcut çalışmada hipertansiyon insidansı, çoklu kist veya büyük kisti olan hastalarda, tek kist veya küçük kisti olan hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Çalışmalara göre BBK hastalarında özellikle kist boyutu ve sayısı arttığında hipertansiyon görülme riskinin arttığı bu nedenle bu olguların kan basıncı izlemine alınması gerektiği düşünüldü. Çalışmamızda hipertansif saptanan hastaların kist boyutları 2cm'den büyük olduğundan özellikle bu hasta grubunda düzenli YİKBİ ölçümü düşünülmelidir. Verilerimiz doğrultusunda kist boyutu >2cm olan hastalardan gelmeyenleri tekrar davet etmeyi planladık.

Prospektif çalışmamızda hipertansif saptanan 2 basit kist hastasının birisinde renin düzeyi yüksek saptandı. Lee CT ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kist büyüklüğü ve serum renin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiş ve kistin genişlemesine bağlı meydana gelen iskeminin renin salınımına neden olduğu düşünülmüştür (8). Pedersen ve arkadaşları da bu kanıyı destekleyen bilgiler vermişlerdir (7). Lüscher ve arkadaşları bazı hastalarda renal kist ve hipertansiyon arasındaki olası nedensel ilişkinin kist çıkarıldıktan sonra kan basıncının normale gelmesini göstererek, söz konusu böbrekteki renin-anjiyotensin sisteminin inaktivasyonuna bağlı olduğunu düşünmüşlerdir (91). Bu çalışmalar, verilerimizle uyumlu olarak BBK hastalarında hipertansiyonun renin ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

5.2. Multikistik Displastik Böbrek Hastalık Grubunun Değerlendirilmesi

Retrospektif 10 yıllık süreçte ultrasonografik olarak değerlendirdiğimiz 4103 hastanın 102'si (%2.4) MKDB hastasıydı. Bu oran genel populasyonun üzerindeydi. Bizim çalışmamızda sıklığın yüksek bulunmasını hastalarımızın sadece pediatrik nefroloji polikliniğine başvurup ultrasonografi raporunda kist kelimesi bulunan hastalardan oluşmasına bağladık. Sharada S ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (92) 6 yıl boyunca pediatrik nefroloji polikliniğine başvuran 4200 hastanın incelemesinde 47 hasta (%1.1)

MKDB tanısı almıştır. Bu çalışma yöntem şekliyle çalışmamıza benzer olduğundan bizim çalışmamızda olduğu gibi görülme sıklığı genel popülasyondan yüksek bulunmuştur. Eickmeyer AB ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (18) yaklaşık 30 yıllık retrospektif incelemede 301 MKDB hastası saptamışken , Aslam ve arkadaşları (22) ise 19 yıllık retrospektif taramada 202 MKDB hastası saptamıştır. Tek merkez çalışması olan bu veriler yıl bazında değerlendirildiğinde hasta sayısı bakımından çalışmamıza yakın görünmektedir. Yamamoto ve arkadaşları yaklaşık 13 yıllık taramada (25) bu sayıyı 117, Calaway ve arkadaşları (28) ise 10 yıllık taramada 133, Sarhan OM ve arkadaşları (93) 8 yıllık taramada 63, Moralioglu ve arkadaşları (94) 8 yıllık taramada 68 olarak bulmuşlardır. Çalışma popülasyonlarındaki farklılıklar karşılaştırmayı zorlaştırmakla beraber çalışma sonuçları gözle görünür bir fark ortaya koymamıştır. Ocak 1966-Haziran 2008 yılları arasında yapılan toplam 1295992 hastayı içeren metaanaliz çalışmasında (19) farklı ülkelerde sağlıklı popülasyonlar üzerinde yapılan ultrason taramalarına yer verilmiş ve 296 MKDB hastası (%0,02) bulunmuştur. Bu çalışmada 2000’li yıllardan sonra saptanan MKDB hasta sayısında ciddi bir artış olduğu görülmüştür. Tanı sıklığındaki bu artışın prenatal ultrason taramalarının artışından kaynaklandığı düşünülmüştür. Çalışmamızda MKDB insidansının yüksekliğinin bir diğer nedeni de prenatal ultrason kullanımının artışına bağlı olabilir.

Çalışmamızda MKDB hastalığı için erkek:kız oranı 1,2 idi. Bir metanaliz çalışmasında (19) MKDB hastaları üzerinde yapılan 67 çalışma özetlenmiş ve 3027 MKDB hastasının %59.2’si erkek saptanarak erkek/kız oranı 1.4 olarak bulunmuştur. Sarhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (93) erkek/kız oranı 1.25, Kara A ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (16) bu oran 1,78 olarak , Carazo-Palacios M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (95) 1,3 olarak, Eickmeyer AB ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (18) ise 1.21 olarak yine erkek lehine saptanmıştır. Çalışmamız literatürle uyumlu görünmektedir.

Çalışmamızda retrospektif incelenen MKDB hastalarında displastik böbrek daha çok sol böbrek yerleşimliydi. Çalışmamızla uyumlu olarak literatürde pek çok çalışmada (16) (22)(94)(95) displastik böbrek yine sol böbrek yerleşimliken, bir çalışmada ise (18) %53 oranında sağ böbrek yerleşimliydi.

Çalışmamızda iki MKDB hastası dışında ailede displastik böbrek hikayesi yoktu. Ailede genellikle MKDB olmaması, hastalığın daha çok sporadik olması ile ilgili hipotezleri desteklemektedir. Hastalık çoğu zaman sporadik olsa da otozomal dominant kalıtım başta

olmak üzere farklı kalıtım paternleri gösterebilmektedir. Belk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (96) MKDB'nin OD kalıtılabildiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada indeks vakaların da aileleri taranmış ve hiçbirinde ürolojik anomali saptanmamıştır. Bu çalışmada OD kalıtım gösterilse de MKDB'nin daha çok sporadik görülmesi nedeniyle rutin aile taraması önerilmemiştir. Bizim çalışmamızda da aile taraması uygulanmadı. Ancak babalarında MKDB olan iki kardeşte MKDB saptandı . Bir olgu sunumunda (97) babasında MKDB saptanmış bir hastanın annesinin ikiz gebeliğinin bilateral MKDB nedeniyle kaybedildiği bildirilmiştir. Bu ailede otozomal dominant kalıtılan nadir izole bir fenomen olduğu düşünülmüştür. Bahsedilen çalışmada olduğu gibi çalışmamızdaki ailede de MKDB'nin OD kalıtım gösterdiği düşünüldü.

Çalışmamızda retrospektif incelenen MKDB hastalarının %16'sında (17/102) VUR saptandı. Bu oran Schreuder ve arkadaşlarının yaptığı metaanaliz çalışmasında (19) %19.7, Kara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (16) %20.8, Erlich ve arkadaşlarının yaptığı metaanaliz çalışmasında (98) %14.7, Sarhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (93) ise %25 olarak bulunmuştur. Literatürde VUR oranı %5-43 arasında bildirilse de (23)(34)(94) yakın zamanda yapılan geniş hasta gruplarını içeren metaanalizlerde görüldüğü gibi (19)(98) bu oran yaklaşık %15-20 civarındadır ve çalışmamızla uyumludur.

Retrospektif incelmemizde hastaların yaklaşık %85'ine VCUG çekilmişti ve bu hastaların %80'inde VUR yoktu. VUR'lu hastaların % 54'ünde düşük dereceli VUR (Evre 1-2) vardı ve olguların %60'ına cerrahi gerekmemişti. VUR saptanan hastaların %60'ında ve cerrahi uygulanan hastaların %70'inde USG'de, VCUG öncesi hidronefroz saptanmıştı. Japonyada 2018 yılında yapılan çalışmada (25) 75 MKDB hastasının 8 tanesinde (%10,6) VUR saptanmış ve VCUG ile USG incelemeleri VUR tespiti açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmada sadece 4 çocukta (% 5.3) abdominal ultrasonografi ile bulgu vermeyip VCUG ile tespit edilen VUR saptanmış ve VUR saptanması için her zaman VCUG çekilmesinin gerekli olmadığı görüşü savunulmuştur. Michigan Üniversitesinde 2014 yılında yapılan Eickmeyer AB ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (18) 1980–2013 yılları arasında 301 MKDB hastası incelenmiş karşı böbrekte VUR %20.1 olarak saptanmıştır. Çalışmada işlevsel olan tek böbreğin korunmasının önemli olduğu ancak mevcut veriler ışığında hastaların çoğunda vezikoüreteral reflünün klinik olarak önemsiz olduğu ve ek cerrahi gerektirmediği ifade edilmiştir. Yine ABD'de 2015 yılında yapılan bir metaanaliz çalışmasında (13) literatürün VCUG çekilmesi gerekliliği ile ilgili verileri analiz edilmiş ve

VCUG ile tanı konan VUR'ların çoğunluğunun kendiliğinden düzelen düşük dereceli VUR (Evre 1-2) olduğu saptanmıştır. Ismaili ve arkadaşlarının yaptığı 76 hastayı içeren çalışmada (99), 1. hafta ve 1. ayda yapılan kapsamlı USG incelemede karşı böbrek normalse, VCUG ile sadece %7 hastada düşük dereceli VUR saptandığını belirtmiştir. Calaway ve arkadaşları, 2014 yılında tümü VCUG yapılmış olan 133 MKDB hastasının incelendiği çalışmada (28) VUR'lu hastaların % 54'ünde düşük dereceli VUR (derece I - II) saptamış ve sadece % 3'üne reimplantasyon cerrahisi gerektiği görülmüştür. Çalışmanın sonuçlarına göre MKDB'li sağlıklı çocuklarda rutin VCUG çekilmesinin gerekli olmadığı ve MKDB tanılı hastalarda VCUG için olası endikasyonların karşı böbrekte hidronefroz ve İYE geçiren hastalar olduğu ifade edilmiştir (99). Sadece seçilmiş hasta gruplarına VCUG çekilmesi düşüncesini savunan bir diğer makalede Hayes ve arkadaşları tek taraflı MKDB olan 323 hastayı incelemiş ve ultrasonografide dilate ureter ve kaliksler varlığında veya karşı böbreğin küçük veya anormal görünüm olması durumunda VCUG çekmeyi önermişlerdir (100). MKDB için geçtiğimiz yıllara kadar işlevsel tek böbreğin korunması adına VCUG çekilmesi öneriliyordu ve merkezimizde de bu şekilde uygulanıyordu. Ancak özellikle son 5-6 yılda yeni veriler, çalışmamızla da uyumlu olarak az sayıda cerrahi gerektiren VUR için artık VCUG gerekmebileceğini, bu invazif işlemin fonksiyonel böbrekte hidroüreteronefroz veya İYE geçiren hastalar için uygulanmasının daha doğru olduğunu düşündürmektedir.

Retrospektif incelenen MKDB hastalarımızda VUR dışındaki ürolojik anomaliler içinde en sık UPJ darlık ve üreterosel saptandı. Schreuder ve ark. yaptığı (19) 67 kohorttan oluşan metanaliz çalışmasında hastaların en sık UPJ darlık ve üreterosel saptanmıştır. Kara ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada (16) en sık UPJ darlığı ve inmemiş testis, Moralioglu ve arkadaşları (94) ise en sık kontralateral UPJ darlık ve hipospadias, Diana ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (13) en sık ürolojik anomali kontralateral UPJ darlığı ve kontralateral UV darlık (%2) saptanmıştır. Bizim çalışmamız VUR dışında en sık ürolojik anomaliyi UPJ darlığı olarak saptamasıyla bu çalışmalarla uyumluydu. MKDB hastalarında azımsanmayacak düzeyde ürolojik anomali saptanması bu olguların ek üriner anomaliler yönünden değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Ancak çoğu olguda dikkatli bir USG, eşlik eden üriner anomali varlığı konusunda önemli ipuçları verebilir. Ayrıntılı ve dikkatli USG yapıp invaziv ileri tetkiklerin, İYE geçiren veya karşı böbrekte anormal USG bulguları olan olgulara uygulanması uygun olabilir.

Retrospektif çalışmamızda MKDB'ye ingüinal herni, ileal atrezi, diyafram hernisi, anal atrezi gibi üriner sistem dışı anomaliler saptandı. Bir hastada ise uterus hipoplazisinin eşlik ettiği Rokitansky Hauser Mayer sendromu mevcuttu. Kara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (16) en sık görülen üriner sistem dışı anomaliler anal atrezi ve meningomyeloseldi. Louise Winding ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (101) vakaların 6'sında anal atrezi saptanmış ve MKDB ile anal atrezi arasında yakın bir ilişki olduğu ifade edilmiştir. Merrot ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (102) 3 hastada Gartner kisti, 1 hastada hemivagina tespit edilmiştir. Carazo-Palacios ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (95) olguların 2'sinde VACTERL sendromu, birinde anorektal malformasyon saptanmıştır. Literatürde MKDB'li olup pelvis distopisi, uterus ve vajina agenezi eşlik eden ve Rokitansky Hauser Mayer sendromu tanısı alan bir hasta bildirilmiştir (103). Bizim çalışmamız bu vaka ile beraber literatürde bildirilen ikinci vakayı bildirmesi yönüyle önemlidir. Kiechl-Kohlendorfer ve arkadaşları (104) MKDB eşlik eden 5 uterus didelfis vakası rapor etmişlerdir. Bu vakalarda MKDB ile aynı taraftaki uterus kısmı atrezik ve MKDB'den uterusa uzanan dilate üreterler görülmüştür. Bu veriler, MKDB vakalarında eşlik eden üriner sistem dışı anomalilerin ayrıntılı bir batın USG ile taranması gerektiğini düşündürmektedir. Rokitansky Hauser Mayer sendromu ile ilgili literatürde bildirilen vakaların genellikle renal agenezili vakaları içermesi ancak tanı yaşının adölesan çağda olması bu vakaların aslında adölesan çağda involusyona uğramış MKDB vakaları olabileceğini düşündürdü.

Çalışmamızda hiçbir MKDB hastasında malignensi saptamadık. 2018 yılında yayınlanan bir meta-analizde toplam 44 grup çalışması (2820 hasta) analiz edilmiş ve malignite riski %0.07 (2/2820) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada genel popülasyondan daha sık olmayan düşük malignite insidansı göz önüne alındığında, nefrektominin geçerli bir tedavi olmadığı ve konservatif takibin yeterli olduğu ifade edilmiştir (105). Narchi ve arkadaşlarının 1041 hastayı içeren ve 26 çalışmayı gözden geçiren çalışmasında MKDB hastalarının hiçbirinde malignite saptanmamıştır (27). Eickmeyer ve arkadaşlarının yaptığı 301 hastanın 30 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada hiç malignensi görülmemiştir (18). Çalışmada artan MKDB tespit hızı ve yaygın ultrasonografi kullanımı göz önüne alındığında nefrektomiden çok USG takibinin daha önemli hale geldiği vurgulanmıştır. Gerek kendi verilerimiz gerekse bu çalışmalar, MKDB hastalarında malignensi riskinin oldukça düşük

olduğunu ve malignensi açısından konservatif takibinin yeterli olup nefrektomi gerektirmediğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda MKDB hastalarının %10'unda diplastik böbrekte boyut artışı olması nedeniyle nefrektomi uygulanmıştı. Eickmeyer ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınladığı çalışmada (18) 301 hastanın 48'inde (%16) involusyon olmaması ve diplastik böbrekte boyut artışı olması nedeniyle nefrektomi uygulanmıştı. Carazo-Palacios ve arkadaşlarının 2017'de yayınladığı çalışmada (95) 33 hastaya (%57.14) nefrektomi uygulanmıştı ve olguların 30'una mevcut merkezin MKDB 5 yaşında kaybolmamışsa nefrektomi yapılmasını öngören tedavi protokolüne göre nefrektomi uygulanmıştı. Moralioglu ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınladığı çalışmada (94) 15 hastaya (%22.0) nefrektomi uygulanmıştı ve nefrektomi nedenleri en sık tekrarlayan İYE (%26) ve hipertansiyondu (%15). Aslam M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (22) 11 hastaya (%5.4) ebeveyn kaygısı, nefroma şüphesi ve böbrek boyutunun 1 yaşına kadar azalmaması nedeniyle nefrektomi uygulanmıştı. Görüleceği üzere çalışmaların çoğunda çalışmamızla benzer olarak malignite şüphesi nedeniyle nefrektomi uygulanmıştır. Ancak bilhassa son 5-6 yıl içinde malignite gelişim olasılığının geçmişte öngörüldüğü kadar yüksek olmadığına dair ardışık yayınlar mevcuttur ve bizim verilerimiz de bunu destekler niteliktedir.

MKDB hastalarında nefrektomi uygulanmasının bir diğer nedeni hipertansiyonu önlemektir. Bizim prospektif YİKBİ yaptığımız 17 MKDB hastasının 4'üne nefrektomi yapılmış ve nefrektomi yapılan bu hastaların 3'ünde hipertansiyon saptanırken, nefrektomi yapılmayan 13 hastanın 6'sında hipertansiyon saptandı. Nefrektomi yapılan hastalarda, nefrektomiden önce hipertansiyon saptanmamıştı. Husmann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (106) nefrektomi öncesi hipertansiyonu olan 14 hastanın 5'inde (%36) diplastik böbreğin çıkarılmasından sonra hipertansiyon düzelmiştir. 2003 yılında İtalyada yapılan 1980-2001 yılları arasında takip edilen 41 MKDB hastasının incelendiği bir çalışmada 21 hastaya (%51) nefrektomi uygulanmış ve nefrektomi yapılan grupla yapılmayan grup hipertansiyon sıklığı açısından karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında fark bulunamamış ve profilaktik nefrektominin yararlı olduğu fikrinin tartışmalı olduğu ifade edilmiştir (31). Bu çalışmalar, MKDB hastalarında nefrektominin hipertansiyonu önlemede yeterli bir tedavi seçeneği olmadığı fikrini güçlendirmektedir. Bizim verilerimize göre de nefrektomi, hipertansiyon sıklığını azaltmamıştır

Çalışmamızda retrospektif incelenen MKDB hastalarımız ortalama 3 yılda üçte bir oranında involusyona uğramıştı ve ilk bir yılda involusyon oranı %10.6 iken, 5 yılda %26.6 ve 10 yılda %31.9 idi. Eickmeyer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (18) 301 hastanın 223'ü (%74) involusyona uğramış ve involusyon oranı bir yılda % 9.8, beş yılda % 38.5 ve on yılda % 53.5 olarak saptanmıştır. Onal B ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (24) ultrason incelemelerinde 25 hastada (%41) tam involusyon görülmüş ve ortalama involusyon süresi 2.1 yıl olarak saptanmıştır. Gaither TW ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (107) bir yaşında involüsyon oranı yaklaşık %14, 2 yılda % 28, 5 yılda % 50 ve 10 yılda %75 olarak bulunmuştur. Luque-Mialdea ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise (108) seri USG incelemeleriyle takip edilerek sonografik olarak tam involusyona uğradığı tespit edilen MKDB hastalarında involusyona uğrayan displazik böbrek kalıntısının kaybolup kaybolmadığını teyit etmek için retroperitoneoskopi yapılmış ve retroperitoneoskopi vakaların hiçbirisinde anormal böbrek dokusunun kaybolmadığı tespit edilmiştir. Bu çalışma displatik böbreğe ait kalıntıların USG'de görünmese bile retroperitoneoskopi yöntemiyle görülebildiğini ve displatik böbreğin aslında tam olarak kaybolmadığını göstermiş ve önümüzdeki yıllarda gelişen teknoloji ile gerçekte kaybolmayan böbrek dokusunun ehil operatörler elinde ve yüksek çözünürlüklü USG'ler ile görülebileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda MKDB hastalarımızın %90'nına yakınında ortalama 6 yılda yaklaşık %20 oranında karşı böbrekte kompensatris hipertrofi gelişmişti. Bu olgularda böbrekteki kompensatris hipertrofi oranı yaklaşık %20 idi. Kara A ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (16) 1 yıllık izlem süresi boyunca 76 hastada (%59.4) karşı böbrekte kompensatuar hipertrofi gelişirken, Onal ve arkadaşları (24) bu oranı ortalama 2.3 yıllık takipte %77 olarak, Aslam ve arkadaşları (22) ise 10 yıllık prospektif çalışmada bu oranı %81, Gaither ve arkadaşları (107) 10 yıl sonunda % 90 olarak bulmuşlardır. Literatürde olduğu gibi çalışmamızda da izlem süresi uzadıkça kompensatris hipertrofinin oranı artmaktadır.

Prospektif MKDB hastalarımızın böbrek fonksiyonları ile sağlıklı grup arasında fark bulunmadı. Kara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (16) 128 hastanın 4.5 yıl boyunca yapılan takibinde ortalama serum kreatinin düzeyi 0.42 ± 0.24 mg/dl ve serum üre seviyesi 23.9 ± 10.0 mg/dl bulunurken ortalama GFR 151.5 ± 56.0 ml/dk/1.73m² bulunmuş ve hastaların hiçbirinde böbrek fonksiyon bozukluğu saptanmamıştır. Moralioglu ve

arkadaşları 2014 yılında 68 MKDB hastayı içeren 8 yıllık retrospektif analizde, hiçbir hastada GFR 90ml/dk/1.73m²'nin altında bulunmamıştır (94). Chiappinelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (31) yine hastaların hiçbirinde böbrek fonksiyon bozukluğu görülmemiştir. Bu veriler, tek taraflı MKDB'de başka ciddi bir anomali eşlik etmiyorsa çocuklarda prognozun oldukça iyi olup, böbrek fonksiyonlarının ve kreatinin klirensinin genellikle normal olduğu bilgisi ile uyumlu görünmektedir. Çocuklarda böbrek fonksiyonlarının genellikle etkilenmediği düşünülse de erişkin çağda ve eşlik eden anomali varlığında KBH riski bulunduğunu bildiren çalışmalar da vardır.

MKDB, tek taraflı renal ageneziden sonra en sık görülen tek fonksiyonel böbrek nedenidir. Tek böbreğe sahip olmak geçmişte benign bir durum kabul edilmesine karşın yapılan çalışmalar ilerleyen yaşlarda hastaların bir kısmında böbrek hasarı geliştiğini göstermiştir (109). Sanna-Cherchi ve arkadaşlarının 40'ı MKDB olan 312 hasta üzerinde yaptığı çalışmada (110) yaklaşık 30 yaşında tek fonksiyonel böbrekli hastaların %20-30'unda renal replasman tedavisi ihtiyacı olduğunu ortaya çıkarmıştır. Wang ve arkadaşlarının (111) yaptığı çalışmada ise ortalama 37 yaşında konjenital tek fonksiyonel böbrekli 65 hastanın böbrek yetmezliği prevalansı %38.5 olarak bulunmuştur. Erişkin çağdaki çalışmaların çoğu tek fonksiyonel böbreği olan tüm hasta gruplarını içermesine karşın MKDB hastalarının prognozu hakkında da fikir vermekte ve böbrek hasarını erken tespit etmek adına dikkatli bir izlem gerektiğini düşündürmektedir.

MKDB hastalarımızda fonksiyonel böbrekte ileri derecede VUR veya CAKUT olan %4 hastada KBH saptadık. Brezilyada 2018 yılında yayınlanan bir çalışmada 132'si MKDB olan 162 tek fonksiyonel böbrekli hasta 2 yaşına kadar 6 ayda bir daha sonra yılda bir böbrek fonksiyonları açısından (GFR, serum kreatinin) takip edilmiştir. Hastalar ortalama 8.5 yıl takip edildikten sonra MKDB ve tek fonksiyonel böbreği olan diğer hastaların verileri birbirleriyle karşılaştırılmış ve her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamasına rağmen %20'sinde karşı böbrekte CAKUT olan MKDB hastalarının %4.5'inde takip süresinde Evre-3 KBH geliştiği gözlenmiştir (36). Westland ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (112) tek fonksiyonel böbreği olan hastalarda böbrek hasarı gelişme yaşı ortalama 9.5 yaş olarak tanımlamıştır. Çalışmadaki 62 MKDB hastasının %16'sında fonksiyonel böbrekte CAKUT saptanmış ve MKDB'de böbrek hasarı %18 oranında bildirilmiştir. La Scola ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (113) ise 55'i MKDB olan tek fonksiyonel böbreği olan 146 hasta değerlendirilmiş ve yaklaşık 2.5

yılda hastaların %12'sinde GFR'de azalma görülmüştür. Bu kohorttaki hastaların da %30'unda karşı böbrekte CAKUT saptanmıştır. Marzuillo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (114) prenatal tanı alan tek fonksiyonel böbreği olan hastaları değerlendirilmiş ve fonksiyonel böbrekte CAKUT oranı %10 olan 152 MKDB hastasının 7'sinde (%5) böbrek hasarı tespit edilmiştir. Aslam ve arkadaşlarının (22) yaptığı çalışmada %20'sinde VUR olan 202 hasta 10 yıl boyunca takip edilmiş ve 18 hastada (%9) GFR düzeyleri düşük saptanmıştır. Bu çalışmalar MKDB'nin özellikle fonksiyonel böbrekte CAKUT varlığında KBH açısından risk oluşturduğunu ve GFR'nin yakından izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir. Bu olgularda fonksiyonel böbrekteki olası patolojiyi daha iyi saptayabilmek adına ileri görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir.

2018 yılında yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında (115), PUV'lu hastalarda KBH risk faktörleri değerlendirilmiş ve hastaların yaklaşık yarısında yaş ilerledikçe böbrek fonksiyon bozukluğu geliştiği ve hastaların yaklaşık üçte birinin 18 yaş civarında renal replasman tedavisine ihtiyacı olduğu sonucuna varılmıştır. Kreatinin, hipertansiyon ve proteinüri bu popülasyondaki KBH'nin öngörürücü faktörleri olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada proteinüri insidansı yaşla birlikte artmıştır. Başvurudan 5, 10 ve 18 yıl sonra sırasıyla %26, %40 ve %70 proteinüri saptanmıştır. Çalışmada böbrek yetmezliği oranının azalmasına katkıda bulunabilecek klinik müdahaleye uygun risk faktörlerinin daha erken tanımlanmasının önemi vurgulanmıştır. Bu hasta grubunda KBH'ye gidişatın nedeni mesane disfonksiyonu olsa da KBH için öngörücü faktörleri tanımlaması nedeniyle bizim çalışmamıza ve KBH'ye neden olan diğer hastalık gruplarına ışık tutmakta ve MKDB hastalarının izlem protokollerine düzenli olarak proteinüri ve mikroalbuminüri bakılmasının dahil edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

24 saatlik idrarda protein atılımını değerlendirdiğimiz çalışmamızda MKDB hasta grubu ile sağlıklı hasta grupları arasında proteinüri açısından fark saptanmazken hastalarımızın 3'ünde (%17) 24 saatlik idrarda $4 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ 'in üzerinde proteinüri saptandı. Proteinürik hastalarımızın tam idrar tetkikinde proteinüri yoktu. Moraloğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (94) idrar analizinde (+1) protein saptanan hastalar proteinürik kabul edilmiş ve 68 hastanın 3'ünde (%5.8) proteinüri saptanmıştır. Mashat SD ve arkadaşlarının (3) 2015 yılında yaptığı 55 MKDB hastasını içeren çalışmasında hastalar ortalama 3.4 yıl takip edilmiş ve dipstick ile protein taramasında 1 hastada (%1.8) proteinüri saptanmıştır. Kıyak ve arkadaşlarının (34) 90 MKDB hastasını içeren proteinüri

belirtilmeyen çalışmasında proteinürik hasta bulunmazken, Sharada ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (92) ise bazı hastalara 24 saatlik idrarda bazılarında ise spot idrarda protein/kreatinin bakılarak, %30'unda VUR olan 47 hastanın 9'unda (%30) proteinüri saptanmıştır. Çalışmalar TİT'de dansite değişiklikleri gibi nedenlerden dolayı proteinüri saptanamayabileceğini ve 24 saatlik idrarda protein çalışılması gibi yöntemlerin daha güvenli sonuçlar verebileceğine dair düşünceleri güçlendirmektedir. Verilerimiz ve bu çalışmalar, MKDB hasta grubunda TİT'in her zaman güvenli olmayıp 24 saatlik idrarda protein tetkikinin özellikle eşlik eden VUR varlığında daha önemli olacağını düşündürmektedir.

Çalışmamızda MKDB hastalarımız ile kontrol grubu arasında mikroalbuminüri açısından fark saptanmamasına rağmen MKDB grubunun mikroalbumin ortalaması $13,7 \pm 29.4$ idi ve mikroalbuminüri 30 mg/gün'den yüksek bulunan 2 hasta mevcuttu. Türkiye'de 2012 yılında İpek Akil ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (116) 2002-2009 yılları arasında takip edilen MKDB tanılı 31 çocuk incelenmiş ve sağlıklı çocuk grubuyla mikroalbumin/kreatinin oranı açısından karşılaştırılmıştır. 31 hastanın 16'sında (%59) mikroalbumin/kreatinin oranı kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada hastaların %34'ünde VUR olması mikroalbuminüri'nin yüksek bulunmasını açıklayabilir. 2014 yılında Marmara Üniversitesinde Pediatrik Nefroloji polikliniğinde tek fonksiyonel böbreği olan 11'i MKDB olan 50 hastayı içeren çalışmada (117) 5 yıldan uzun süreli takipte idrar mikroalbumin atılımında belirgin derecede artış olduğu görülmüştür. Çalışmaya göre GFR'nin düşmesinden önce idrar mikroalbumin düzeyinin arttığı ifade edilmiş ve böbrek hasarının erken göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması, sadece MKDB hastalarından oluşması ve fonksiyonel böbreğinde önemli patoloji bulunmayan hastalardan oluşması mikroalbuminüri yönünden mevcut çalışmalarla karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır. MKDB'de mikroalbuminüri ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır ve daha fazla izlemsel çalışma yapılmalıdır.

Prospektif çalışmamıza başladığımızda MKDB hastalarımızın ilk klinik KB ölçümünde %35 (6/17) oranında hipertansiyon tespit ettik. YİKBİ ile HT oranı ise % 55 (9/17) idi .MKDB'li 300 hastadan oluşan büyük bir kohort çalışmasında Eickmeyer ve arkadaşları (18) hipertansiyon insidansını %3 olarak saptarken, Kara ve arkadaşları (16) 128 hastanın 1'sinde (%0.8), Rudnik-Schöneborn ve arkadaşları (118) 137 olgunun 6'sında (% 4,4), Wacksman ve arkadaşları (23) 260 olgunun 4'ünde (% 1,5), Mashat SD ve arkadaşları

(3) 25 hastanın 1'sinde(%4), Kessler ve arkadaşları (119) 23 olgusunun hiçbirisinde HT olmadığını bildirmişlerdir. Hastanemizin referans bi hastane olması, çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşının 9 olması yüksek hipertansiyon oranını açıklayabilir. Ayrıca hipertansiyon oranlarındaki bu farklılıklar çocuklarda HT değerlendirilmelerinin ve kriterlerinin sürekli olarak güncellenmesiyle veya çalışma populasyonunun farklı olması ile ilgili olabilir. Türkiye’de yapılan bir diğer çalışmada Kıyak ve arkadaşları (34) 69 olgunun 16'sında (% 23,2) HT tespit etmiştir. Bu çalışmanın benzer olarak referans bi hastanede yapılmış olması ve olguların %30'nun (6/16) hipertansiyon tanısı alarak yönlendirilen hastalardan oluşması yüksek hipertansiyon oranını açıklamaktadır. Seeman ve arkadaşları (33) YİKBİ ile 20 olgunun 5'inde (% 20) hipertansiyon tespit etmişlerdir. Tabel Y ve arkadaşlarının (120) tek fonksiyonel böbreği olan 49 hastayı içeren çalışmasında 9 MKDB hastasının 5'inde (%55.5) YİKBİ ile hipertansiyon tespit edilmiştir. YİKBİ ölçümü ile yapılan çalışmalar, çalışmamızla uyumlu olarak daha yüksek HT oranı bildirmektedir.

Çalışmamızda MKDB hasta grubuyla kontrol grubunun KB yükü, sistolik/diastolik kan basıncı yükleri ve kan basıncı ortalamaları arasında anlamlı fark saptandı. Tabel Y ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada(120) MKDB ve tek taraflı renal agenezisi olan hastalarda sağlıklı çocuklara göre daha yüksek hipertansiyon riski gözlemlenmiştir. Multistikistik displastik böbreği olan çocukların ortalama gece sistolik kan basıncı yükü ve 24 saatlik diyastolik kan basıncı yükü sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Seeman T ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada(33) 25 MKDB hastası incelenmiş ve sağlıklı kontrol grubu ile MKDB hastaları arasında kan basıncı ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Dursun ve arkadaşları (121) 2007 yılında tek fonksiyonel böbreği olan hastalarla ilgili yaptığı çalışmada YİKBİ ile elde edilen veriler ışığında, tek taraflı böbrek agenezisi olan hasta grubunda ölçülen tansiyon değerlerinin kontrol grubundan diyastolik kan basıncı yükü değerleri açısından anlamlı ölçüde yüksek saptandığını bildirmiştir. Meir ve arkadaşları(122) benzer bir çalışmada tek taraflı böbrek agenezili hastalarla kontrol grubunu karşılaştırdıklarında, YİKBİ ile ölçülen kan basıncı değerleri ve yükleri arasında anlamlı fark bulmuşlardır. Literatür çalışmamızla uyumlu olarak MKDB gibi tek fonksiyonel böbreği olan hastalarda YİKBİ'nin önemini vurgulamakla ve çalışmamızdaki veriler gibi hipertansiyonu saptamak adına bütün MKDB hastalarına YİKBİ yapılmasının uygun olacağını düşündürmektedir. Literatürdeki olgular genel itibariyle tüm tek

fonksiyonel böbrekli hastaları içerdiğinden izole MKDB hastalarını içeren çok merkezli ve izlemsel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda YİKBİ ile maskeli hipertansiyon tespit edilen hastaların tamamı MKDB hastalarından oluşuyordu. Tabel Y ve arkadaşları(120) tek fonksiyonel böbreği olan hastalarda maskeli hipertansiyonu kontrol grubundan yüksek bulmuşlardır. 2014 yılında Hollanda'da yapılan bir çalışmada(37) başlangıçta hipertansif olmayan 47 tek fonksiyonel böbrek hastası (hipoplazik böbrek ve MKDB) YİKBİ ile izlenmiş ve klinik ölçümde hastaların 2'sinde (%4) hipertansiyon saptanırken, YİKBİ ile 10 çocukta (%21) hipertansiyon tespit edilmiş ve iki ölçüm arasında istatistiksel farklılık olduğu görülmüştür. Bu çalışmada YİKBİ ile klinikte normotansif olan çocukların %17'sinde hipertansiyon tanımlanmıştır. Çalışmalar, MKDB'de maskeli hipertansiyonun sanıldığından daha yüksek olduğunu göstermekle beraber klinik ölçümlerle YİKBİ ölçümlerini karşılaştıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hipertansif saptanan MKDB hastalarının yaklaşık yarısında renin yüksekliği saptadık. Oliveira EA ve arkadaşlarının yaptığı bir vaka çalışmasında (123) antenatal ultrasonografi ile tespit edilen MKDB'li bir hastada 4 aylıkken hipertansiyon saptanmış ve plazma renin aktivitesi ve anjiyotensin seviyeleri yüksek saptanmıştır. Konda ve arkadaşlarının (124) yaptığı 29 MKDB hastasının dahil edildiği bir çalışmada hipertansif saptanan hastalarda plazma renin düzeyleri yüksek saptanmamasına rağmen multikistik böbreğin skarlı bölgelerinde immunohistokimyasal boyama sonucunda renin salgılayan hücreler olduğu ve özellikle jukstaglomerular bölgeye yerleştikleri gösterilmiştir. Worck RH ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (125) saptadıkları 2 hipertansif MKDB hastasında renal iskeminin neden olduğu bölgesel renin salınımının muhtemel etiyolojik faktör olduğunu ifade etmişlerdir. Liapis ve arkadaşları(126) yaptıkları çalışmada hipertansiyonu olmayan multikistik displazili 12 hastanın ve hipertansif multikistik displazili 2 hastanın dokusuyla normal metanefrik yenidoğan böbrekleri karşılaştırılmıştır. Normal metanefrik böbreklerde arterlerde ve arteriyollerde güçlü renin boyanması mevcut iken, multikistik displazide arteriyollerde değişken olarak renin azalıp interstisyel hücrelerde ektopik olarak eksprese edilmiştir. Ektopik renin üretimi hipertansif multikistik displazide daha belirgin bulunmuştur. Makrofajlarda belirgin ektopik renin ekspresyonunun, multikistik displazide görülen hipertansiyon ile bağlantılı olabileceği ifade edilmiştir. Bu veriler MKDB hastalarındaki hipertansiyonun renin kaynaklı olabileceğini ve plazma renin

düzeyi normal olsa bile displastik böbreğin anormal renin salgılayabiliyor olması nedeniyle hipertansif hastalarda sadece plazma renin düzeyine bakarak nedensel fikir yürütmenin yanıltıcı olabileceğini göstermektedir.

5.3. Yaşam İçi Kan Basıncı Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tüm hasta ve kontrol gruplarında YİKBİ ile KB ölçümünde %21 (11/51) oranında beyaz önlük hipertansiyonu saptadık. Bir çalışmada (127) 18 erkek adölesan hastanın % 88'inin beyaz önlük hipertansiyonu olduğu bildirilirken, 9 ila 10 yaş arasındaki 1071 İzlandalı çocuğun dahil edildiği başka bir çalışmada sadece %0.6 oranında beyaz önlük hipertansiyonu tespit edilmiştir (128). Diğer pediatrik çalışmalar, beyaz önlük hipertansiyonu oranının % 22-% 32 arasında olduğunu bildirmiştir (129). Çalışmalardaki farklılıkların toplumsal özelliklerden ve hastane koşullarından etkilenmesi muhtemeldir. Çocuklarda klinikte ölçülen her yüksek kan basıncı değeri yüksek kabul edilmeyerek mutlaka uygun koşullarda tekrarlanması önerilmektedir.

Çalışmamızda YİKBİ ile KB ölçümü yapılan olguların %5.8'inde (3/51) maskeli hipertansiyon saptadık. Bir metaanaliz çalışmasında (130) çocuklarda maskeli hipertansiyon %7 oranında saptanırken, Lurbe E ve arkadaşlarının (131) yaptığı çalışmada ise hastaneye herhangi bir nedenden dolayı başvuran ve klinik ölçümde normotansif olan 592 çocukta maskeli hipertansiyon oranı %7,6 saptanmıştır. Stabouli ve arkadaşlarının (132) yaptığı çalışmada hipertansiyon merkezine yönlendirilen 85 çocukta bu oran % 9,4 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada diğer çalışmalardan yüksek oranda maskeli hipertansiyon saptanması hipertansiyon şüphesiyle yönlendirilen hastalardan oluşmasıydı. Bu veriler HT beklenen hasta gruplarında klinik ölçümler normotansif saptansa bile maskeli HT saptanabileceğini ve YİKBİ'nin önemini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda dipper/nondipper olgu sayılarında, hastalık grupları ve kontrol grubu arasında farklılık saptanmadı. Fujita ve arkadaşları (133) pediatrik nefroloji polikliniğine başvuran 198 hastanın retrospektif incelendiği çalışmasında gece hipertansiyonu olan 16 hastanın 9'unda (%56) altta yatan nefrolojik, kardiyak ve endokrin neden bulunamamıştır. İlknur Girişgen ve arkadaşlarının (134) yaptığı hipertansif 56 hasta ile 27 sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan değerlendirmede, kontrol grubunun %60'ı non-dipper saptanarak hipertansif hasta grubundan daha yüksek oranda non-dipper bulunmuştur. Çocuklarda gece kan basıncı düşüşünün olmamasının fizyolojik olduğu düşünülmektedir.

YİKBİ ölçümlerinde tüm MKDB hastalarımızın büyük çoğunluğunda non-dipper saptandı. Seeman ve arkadaşlarının yaptığı (33) 25 MKDB hastasını içeren çalışmada izole gece hipertansiyonu olan 3 hasta bulunmuştur. Tabel Y ve arkadaşları(120) ise MKDB ve kontrol grubu arasında gece kan basıncı yükü bakımından anlamlı fark olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmalar YİKBİ'nin MKDB'de gece hipertansiyonunu saptayabilmesi yönüyle önemini vurgulamaktadır. Normal kan basıncı ortalamasına rağmen yüksek kan basıncı yükü, anormal dipping veya anormal sirkadiyen ritim paterni olan çocuklar kardiyovasküler hastalık riski altında olduğundan(135) MKDB'de YİKBİ tüm hastalar için planlanmalıdır.

Hipertansif saptanan hasta grubumuzda hipertansiyonun kalp üzerinde olumsuz etkilerine rastlamadık. Literatürde hipertansiyonu olan çocuklarda sol ventrikül hipertrofisi prevalansı yaklaşık % 30-40'tır (% 12-64). Bir çalışma (136) hipertansif çocukların kardiyak etkilenimlerinin 5-8 yıl arasında başladığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda tüm hipertansif olgular asemptomatik iken teşhis edilmişti ve tedavi başlanmıştı. Bu da hiçbir hastada sol ventrikül hipertrofisi saptanmamasını açıklamaktadır. Ortalama takip süresi 23 yıl olan prospektif 4 çalışmayı içeren 4210 hastanın dahil edildiği bir analizde (137) çocukluk çağında normal tansiyona sahip ancak yetişkinlikte yükselmiş tansiyona sahip hastalarda kardiyovasküler risk artmışken, çocuklarda yükselmiş kan basıncına sahipken tedavi edilip yetişkinlikte hipertansif seyretmeyen bireylerde anlamlı olarak yüksek risk bulunmamıştır. Çalışma çocuklukta hipertansiyonun kontrol altına alınmasının önemini vurgulamıştır.

Çalışmamızda hipertansif hastalarımızın sadece 1'inde Evre-1 hipertansif retinopati vardı ve YİKBİ'de KB yükü %45 idi. Hastalarımız asemptomatik iken teşhis edilmişti ve tedavi başlanmıştı. Foster ve arkadaşları (138), 1999 ve 2006 yılları arasında bir pediatrik nefrolog tarafından hipertansiyon tanısı konulmuş 83 çocuğun tıbbi kayıtlarını geriye dönük olarak incelemişlerdir. Hipertansiyon tanısı konulduktan sonraki 12 ay içinde bir oftalmotolog tarafından muayene edilen 35 çocuğun sadece 3'üne (%8.5) hipertansif retinopati tanısı konulmuştur. 2013 yılında yapılan bir çalışmada (139) çoğu Evre-2 hipertansiyonu olan ve 10 yaşından küçük toplam 39 çocuk değerlendirilmiş ve bunların % 18'ine HTRP tanısı konulmuştur. Bu hastaların çoğunun en az Evre-2 HT'si olması yüksek oranda HTRP görülmesini açıklamaktadır. Çalışmalar izlem süresi uzadıkça ve hipertansiyon derecesine bağlı olarak HTRP'nin arttığını düşündürmektedir. Çocuklarda

HTRP'nin görülme sıklığı, klinik özellikleri ve prognozu hakkında az şey bilindiğinden bu konuyla ilgili daha çok çalışma yapılmalıdır.

5.4. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalık Grubunun Değerlendirilmesi

Çalışmamızdaki kistik böbrek hastalıklarının %11.3'ini (45/397) ODPBH oluşturuyordu. Neslihan Çiçek ve arkadaşlarının yaptığı 17 yıllık retrospektif çalışmada (77) 237 kistik böbrek hastasının 22'si (%10) ODPBH saptanmıştır. Prashanth A. ve arkadaşlarının yaptığı (78) 30 hastayı içeren çalışmada yine yaklaşık %10 oranında ODPBH saptanmıştır. Çalışmamız kistik böbrek hastalıkları spektrumunda ODBH sıklığı bakımından çalışmalara benzer bir sonuç ortaya koydu.

ODPBH hastalarımızın yaklaşık %90'ında ailede kistik böbrek hastalığı tanısı mevcuttu. Tee JB (140) ve Reed B (141) ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda çalışmamızla uyumlu olarak hastaların %90'ında aile öyküsü saptamıştır. İliuta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (142) 210 hastanın %82'sinde hastada aile hikayesi varken, %10 olguda ise aile hikayesi yönünden yeterli veri saptanmamıştır. Literatür çalışmamızla uyumlu olarak ODPBH hastalarının % 10-15'inde ailede hastalık öyküsü olmayabileceğini ve hastaların genetik mozaizm veya yeni mutasyonlar açısından değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda ODPBH'nin ortalama tanı yaşları 6.4 ± 4.9 yıldır ve hipertansif saptanan hasta oranı %7'idi (3/45). Literatürde (45)(143)(144) tanı yaşları 4.9-13.3 arasında değişen olguların hipertansiyon oranları sırasıyla yaşla korele olarak %15, %20, %32 olarak bulunmuştur. Bir metaanalizde (145) 2015 yılına kadar hipertansiyon bildiren ODPBH vakaları derlenmiş ve tanı yaşı arttıkça hipertansiyon prevalansının arttığı bulunmuştur. Literatürde %6-33 arasında farklı oranlarda hipertansiyon bildirilmiştir (146)(147). Bir metanaliz çalışmasında (145) ise bu oran %20 olarak bildirilmiştir. Hipertansiyon genellikle 30'lu yıllarda başlasa da çocukluk yaş grubunda tespit edilip tedavi edilemezse, 40 yaş civarında sol ventrikül hipertrofisi ile sonuçlanacağından (148) bu olgularda düzenli tansiyon izlemi önerilmelidir. Çalışmamız tanı yaşı bakımından literatürle uyumlu olmakla beraber, hipertansiyon saptanması açısından daha çok izlemsel çalışma yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Postnatal tanı alan hastalarımız çoğunlukla karın ağrısı ve İYE nedeniyle çekilen USG'lerle tanı almıştı. Literatürde (47)(149) benzer olarak karın ağrısı, İYE ve hipertansiyon tanı anında en sık görülen semptomlardı.

ODPBH hastalarımızın çoğunda paternal geçiş söz konusuydu ancak SDBY saptanan hastalar maternal geçiş gösteren hastalardı. Massela ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (150) çalışmamızla uyumlu olarak paternal geçiş daha fazlaydı. Almanya'da 1993 yılında yapılan 64 ailenin dahil edildiği çalışmada(151) hastaların çoğu maternal geçiş göstermiştir. Çalışmada erken yaşta ortaya çıkan ODPBH'lerin çoğunda maternal geçiş görülmüştü ve doğumdan kısa süre sonra ciddi şekilde etkilenen yenidoğanların öldüğü dört hastanın 3'ünde mutasyon yine maternal kalıtılmıştı. Choukroun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada(152) yine maternal geçiş daha fazla görülmüş ve maternal geçiş görülen hastalarda SDBY yaşı daha erken bulunmuştur. Nowak KL ve arkadaşlarının(153) yaptığı çalışmada ise diğer çalışmaların aksine kalıtım açısından ebeveyn cinsiyetleri benzer oranda bulunmuş ve paternal geçiş gösteren hastalarda hipertansiyon ve SDBY daha erken yaşta ortaya çıkmıştır. Ebeveyn cinsiyetinin ODPBH genetiğinde benzer etkisi olması beklenirken, hastalığın prognozu üzerindeki etkisini değerlendirmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bir hastamızda ailede ODPBH olmadan hastalık yeni mutasyona bağlı olarak ortaya çıkmıştı. İliuta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (142) %7 hastada aile hikayesi olmadan yeni mutasyon saptanırken, Barua M ve arkadaşlarının (154) yaptığı çalışmada aile hikayesi olmayan ODPBH hastalarının %37'sinde (9/24) yeni mutasyon saptanmıştır. Reed B ve arkadaşlarının (141) yaptığı çalışmada ise aile hikayesi olmayan ODPBH hastalarının %25'inde (6/24) yeni mutasyon saptanmışken, %15 (4/24) hastada hastalık nedeni olabilecek yeni mutasyonlar saptanmıştır. Çalışmalar aile hikayesi olmayan ancak ODPBH hastalığı şüphesi olan olgularda hastalık nedeni olabilecek farklı mutasyonların da göz önünde bulundurulması gerektiğini düşündürmektedir.

Retrospektif çalışmamızda bilinen patojenik mutasyonların saptanmasına yönelik genetik inceleme yapılan ODPBH hastalarımızın %55'inde (10/18) PKD1 mutasyonu mevcutken 1 hastada (%5) PKD2 geni mutasyonu vardı. Audrezet MP ve arkadaşlarının(155) yaptığı çalışmada ise kesin patojenik mutasyon bulunan hastaların oranı yaklaşık %60'ken, olası patojenik mutasyon dahil edildiğinde bu oran %90'a ulaşmıştır. Cornec-Le Gall ve

arkadaşlarının(156) 741 hasta üzerinde yaptığı çalışmada hastaların %75'inde PKD1 mutasyonu saptanırken %18'inde PKD2 mutasyonu saptanmış ve 37 hastada (%5) mutasyon saptanamamıştır. Bu çalışmada patojenik olduğu tahmin edilen yeni tüm mutasyonlar hastalık nedeni kabul edilmiştir. Kullandığımız genetik tanı protokolünde sadece bilinen patojenik mutasyonlar tarandığından çalışmamızda bilinen kesin mutasyon saptanma oranı diğer çalışmalara benzerdi. Çalışmalar, ODPBH'na neden olan genetik mutasyonların çeşitliliği nedeniyle, moleküler testlerin tanısal değerini arttırmak ve belirsiz patojenik mutasyonların tespiti için yeni yaklaşımlar geliştirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda genetik analiz yapıp mutasyon saptanmayan olguların tamamında USG, ODPBH ile uyumluydu ve ailede ODPBH hikayesi vardı. Mantovani ve arkadaşlarının yaptığı (157) çalışmada %10 (25/212) olguda PKD1 ve PKD2 gen mutasyonları saptanmamış ve ileri genetik analiz ile PKHD1, ALG8, PMM2, PRKSC genlerinde mutasyonlar saptanmıştır. Rosetti ve arkadaşlarının (158) yaptığı çalışmada olguların %10'unda genetik analizler sonucunda mutasyon saptanmamasına rağmen % 62.9 olguda kesin mutasyon saptanmış ve ileri genetik analizler ile bu oran %90'a kadar ulaşmıştır. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda (159)(160) ODPBH'li bazı hastaların, renal kistik hastalıklara neden olabilen HNF1B gibi genleri etkileyen DNA varyasyonlarını taşıdığını göstermiştir. Çalışmalar genetik analizde bilinen mutasyonların saptanmamasının ODPBH tanısını dışlayamayacağını, yeni nesil sekanslama teknolojileri gibi moleküler tanı yaklaşımlarıyla yeni mutasyonların saptanabildiğini göstermiştir. ODPBH'nin yönetiminde doğru ve uygun maliyetli tanısal genetik testlere ihtiyaç olduğu açıktır. Çalışmalarda genetik analizler sonucunda PKHD1 mutasyonu saptanması, ODPBH'nin de ODPBH gibi klinik seyir gösterebileceğini ve ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulması gerektiğini düşündürmektedir.

Retrospektif analizimizde ODPBH hastalarımızın büyük çoğunluğunda böbrek fonksiyonlarını normal bulduk. Fick GM ve arkadaşlarının(161) yaptığı çalışmada çocukluk yaş grubunda teşhis edilen ODPBH hastaları incelenmiş ve ortalama 6.8 yıllık takipte hastaların %80'inde böbrek fonksiyonları normal bulunmuştur. Yine 1994 yılında Colorado Üniversitesinde yapılan ODPBH olan 67 aileden 140 çocuğun dahil edildiği çalışmada(149) GFR takip süresince azalmamış ve hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmamıştır. Çalışmada kist sayısında artış veya hipertansiyon olan 22 ODPBH çocukta hastalığın ilerlediği düşünülmüş ancak bu hastalarda GFR takip sırasında değişmemiştir.

Tee JB ve arkadaşlarının(140) yaptığı 20 yıllık çalışmada 55 hasta ortalama 4.9 yıl takip edilmiş ve hastaların %98'inde kreatinin klirensi normal bulunmuştur. Çalışmalar ODPBH'in çocukluk yaş grubunda genellikle böbrek fonksiyonlarını bozmadığını düşündürmüştür.

Retrospektif çalışmamızda ODPBH hastalarının yaklaşık yarısında hiperfiltrasyon saptadık. Wong H ve arkadaşlarının(162) yaptığı çalışmada pediatrik yaş grubundaki 18 ODPBH hastası ile 41 kontrol grubu hastası karşılaştırmış ve ODPBH grubunda GFR (142 ± 33.2 ml/dk/1.73 m²), kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.. Helal ve arkadaşlarının(163) yaptığı çalışmada normal böbrek fonksiyonuna sahip 180 ODPBH olgusu incelenmiş ve glomerüler hiperfiltrasyon saptanan 32 çocukta hipertansiyon daha yüksek oranda saptanmış ve kreatinin klirensinin zaman içinde daha hızlı düşüş gösterdiği bulunmuştur. Çalışmalar ODPBH'de glomerüler hiperfiltrasyonun erken ortaya çıktığını ve böbrek fonksiyon bozukluğunun habercisi olduğunu düşündürdü. Hiperfiltrasyon saptanan hastalar HT, mikroalbuminüri gibi prognostik açıdan önemli faktörler açısından yakın izlenmelidir.

ODPBH olgularının %17'sinde (8/45) mikroalbuminüri saptanırken, %13'ünde (6/45) proteinüri vardı. Marlais ve arkadaşlarının (145) 2016 yılında yayınladığı metanalizde ODPBH'de proteinüri insidansı %20 bulunmuştur. Diğer pediatrik çalışmalarda (45)(46)(164) mikroalbuminüri ve proteinüri insidansları sırasıyla % 30-% 48 ve % 10-% 23 arasında değişmektedir. Proteinüri/ mikroalbuminüri saptanan olgularda kronik böbrek hastalığı daha erken ortaya çıkma eğiliminde olduğundan (42) bu olguların yakından izlenmesi düşünülmelidir.

Renal replasman tedavisi alan ODPBH hastalarımız erken yaşta tanı almıştı. Bir çalışmada (165) erken başlangıçlı ODPBH hastalarının hipertansiyon gelişimi ve GFR'de azalma açısından daha riskli olduğu gösterilmiştir. Shamshirsaz ve arkadaşlarının (144) yaptığı çalışmada ise yine erken başlangıçlı ODPH'li olgularda serum kreatinin daha yüksek ve kreatinin klirensi daha düşük bulunmuştur. Verilerimiz çalışmalarla uyumlu olarak en yüksek progresyon riski taşıyan erken başlangıçlı hastalık için erken müdahale ve sıkı takibin önemini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda ODPBH hastalarımızın 2'sinde karaciğerde kistler tespit ettik. Shamshirsaz ve arkadaşlarının(144) yaptığı çalışmada 199 hastanın sadece 3'ünde karaciğer

kisti saptarken, Mekahli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada(45) 46 hastanın 2'sinde , Fick ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada(149) 140 hastanın 1'sinde karaciğer kisti saptanmıştır. Boyer ve arkadaşları(143) 26 ODPBH hastanın hiçbirisinde karaciğer kisti saptamamıştır⁽¹³⁹⁾. Verilerimiz hepatik kistlerin, ODPBH'nin en sık görülen ekstrarenal bulgusu olmasına rağmen çocuklarda oldukça az saptandığı bilgisiyle örtüşmektedir.

Çalışmamızda ODPBH hastalarımızın 3'ünde kalp patolojisi saptandı ve bunların 2'sinde Aort yetmezliği mevcuttu. Leier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (166) ODPBH'li olup kapak problemi olan hastaların çoğunda aort yetmezliği bulunurken ikinci sıklıkta mitral yetmezliği saptanmışken, başka bir çalışmada (167) ODPBH'li 228 hastanın değerlendirmesinde mitral kapak problemleri en sık görülürken, aort yetmezliği ikinci sıklıkta saptanmıştır. Çalışmalar ve verilerimiz ODPBH'nin kalp kapak problemleriyle birliktelik gösterebildiğini ve hastaların rutin izleminde en az bir defa ekokardiyografik değerlendirmenin dahil edilmesinin yararlı olacağını düşündürmüştür.

5.5. Otozomal Resesif Polistik Böbrek Hastalık Grubunun Değerlendirilmesi

Çalışmamızda kistik böbrek hastalıklığı olgularının %10'una yakınında (38/397) ORPBH saptadık. Neslihan Çiçek ve arkadaşlarının yaptığı 17 yıllık retrospektif çalışmada (77) 237 kistik böbrek hastasının 22'sinde (%10) ORPBH saptanmıştır. Çalışmamıza benzer sıklık saptayan bu çalışmanın Türkiye'de yapılmış olması da Türk toplumunda çocukluk çağında ORPBH'nin kistik böbrek hastalıkları içindeki prevalansı hakkına önemli fikir vermiştir. Prashanth A. ve arkadaşlarının yaptığı (78) 30 hastayı içeren çalışmada ise yaklaşık %30 oranında ORPBH saptanmıştır. Bu çalışmadaki kısıtlı hasta sayısı ve BBK değerlendirme dışı bırakılmış olması karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır. Çalışmamıza benzer az sayıda çalışma bulunmaktadır ve kistik böbrek hastalıkları içinde ORPBH'nin sıklığını değerlendirren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Günümüzde artan prenatal tanı ve gebeliği sonlandırma seçeneği, ORPBH sıklığı açısından dikkate alınması gereken başka bir faktördür.

Hastalarımızın %60'ı antenatal tanı almıştı. Postnatal USG ile tanı alan olguların tanı anındaki yaşları 6.5 ± 4.5 yıldır. Hoyer ve arkadaşlarının (168) yaptığı çalışmada % 45 hastada tanı doğum öncesi konulurken, diğerlerinde tanı doğumdan sonra 0-13 yaşları arasında konulmuştur. Capisonde ve arkadaşlarının (169) yaptığı 10 yıllık retrospektif çalışmada %55 olgu perianatal tanı alırken, tanı yaşları 0-14 yaş arasındaydı. Zerres ve

arkadaşlarının (170) yaptığı çalışmada ise tanı yaşları 0-14 yıl olan 115 hasta %51 oranında perinatal tanı almıştı. Çalışmamız literatürle uyumlu olarak olguların çoğunluğunun perinatal tanı aldığını, diğer olguların ise yaklaşık adölesan çağda semptom verdiğini düşündürmektedir. Erişkin çağda tanı alan olguları bildiren çalışmalar da (171) mevcuttur.

Hastalarımızın yarısında klinik karaciğer hastalığı vardı. USG taraması ile hepatik fibroz %28 oranında, Caroli hastalığı %18 oranında, Caroli sendromunu %2 oranında saptandı. Hastanemiz Pediatrik Gastroenteroloji bölümünde 2019 yılında yapılan konjenital fibrokistik hastalıkların incelendiği çalışmada (172) 39 hastanın 8'i (%20.5) Caroli hastalığı, 16'sı konjenital hepatik fibroz (%41) saptanmıştır. Olguların 18'i ORPBH bulunmuş ve çalışmamızdaki verilerle eşit sıklıkta klinik karaciğer hastalığı saptanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'daki 34 pediatrik nefroloji merkezlerinin veritabanlarından elde edilen ORPBH 209 hastanın verilerini değerlendiren çalışmada (173) USG kullanılarak tespit edilen Caroli hastalığı görülme oranı %16,2 bulunmuştur. Luoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (58) ise çalışmamızla uyumlu olarak 27 hastanın %11'inde Caroli hastalığı görülmüştür. Hepatik fibrozis, değişik çalışmalarda (170)(174)(169)(175) farklı parametreler ve görüntüleme yöntemleri kullanılarak %11-46 gibi farklı oranlarda rapor edilmiştir. Srinath A ve arkadaşları (176) 1950'den 2010'a kadar olan hepatik fibrozisle ilgili tüm çalışmaları derlemiştir. Çalışmada 788 ORPBH tanısı olup biyopsi veya BT, USG gibi tüm görüntüleme yöntemleri kullanılarak 184 (%23) hastada hepatik fibrozis saptamıştır. Bu veriler çalışmamızla uyumlu görünmektedir. Ayrıca çalışmalar ileri görüntüleme yöntemleri ile ORPBH'de karaciğer patolojilerinin daha iyi saptandığını düşündürmüştür. Hepatik parankim ve safra yollarının morfolojisini göstermede MRG iyi bir görüntüleme yöntemi olduğundan karaciğer patolojilerinin saptanmasında alternatif bir tanı aracı olabilir (177).

Hastaların yaklaşık %40'ı yenidoğan döneminde exitus olmuştu. Exitus olan hastaların tamamına yakınında oligohidroamniosa sekonder gelişen pulmoner hipoplazi ve bununla ilişkili solunum problemleri mevcuttu. Ayrıca Trizomi sendromları, Denys Drash sendromu gibi eşlik eden major anomaliler vardı. Hipoplastik sol kalp sendromu nedeniyle exitus olan bir olgu hariç tüm olgular pulmoner hipoplazi nedeniyle kaybedilmişti. Roy S. ve arkadaşlarının (174) yaptığı çalışmada ORPKB tanısı bulunan 52 hastanın 21'i (%40) böbrek yetmezliği, sepsis, solunum yetmezliği ve varis kanaması nedeniyle kaybedilmiştir. Capisonde R ve arkadaşlarının(169) 10 yıllık retrospektif çalışmasında ise yenidoğan döneminde tanı alan 17 hastanın 4'ü (%25) exitus olmuştur. Hoyer ve arkadaşları(168) ise

yine solunum yetmezliği ve akciğer enfeksiyonu nedeniyle ölen hasta sayısını yaklaşık %30 oranında bildirmiştir. Literatür çalışmamızla uyumlu olarak hastaların %30-40'nın yenidoğan döneminde solunum yetmezliği ve böbrek yetmezliği nedeniyle exitus olduğunu, mortalitenin neonatal pulmoner hipoplazi ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda ölüm nedeni olabilecek eşlik eden major konjenital anomalilerin çokluğu mortaliteye katkıda bulunmuştur. Hastanemizin üçüncü düzey sağlık merkezi olması ve antenatal USG'de ciddi anomali görülen olguların postnatal takiplerinin hastanemizde yapılması da mortaliteyi etkileyen diğer faktörlerdir.

Retrospektif verilemizde yenidoğan döneminden sonra hayatta kalanların oranı %60'dı .Ortalama yaşı 102,6 ay olan bu hastaların yaklaşık %10'unda SDBY gelişmişti. Rubio San Simon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (178) 16 hasta (ortanca yaş 16.5) çalışmaya dahil edilmiş ve 1 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %80 iken hayatta kalanların % 57'sinde kronik böbrek hastalığı geliştiği saptanmıştır. Capisonde R ve arkadaşlarının(169) 10 yıllık retrospektif çalışmasında ise 1 yıllık sağkalım oranı % 87 olarak saptanmış ve hayatta kalanların 7'sinde (%22.5) KBH gelişmiştir. Luoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada(58) 10 yıllık izlemde KBH gelişim oranı %74 iken, 1 yıllık sağ kalım oranı %85 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda mortaliteyi doğrudan etkileyen konjenital anomali varlığı sağkalımı kötü etkilemiştir. Yenidoğan döneminde böbrek yetmezliği bulunan hastaların çoğu komorbid nedenlerle exitus olmuştu. Bu da exitus olan olguların hayatta kalmış olmaları halinde SDBY adayı olacağını düşündürmektedir. Hayatta kalan hastalarda daha az oranda böbrek yetmezliği görülmesi bununla açıklanabilir. Çalışmalardaki farklılıklar hastalık seyrinin oldukça değişken olduğunu, yenidoğan yoğun bakım ve renal replasman tekniklerindeki gelişmelere bağlı olarak mortalitede oranlarının değişebileceğini ve yenidoğan döneminden sonra hayatta kalan bireylerde yaşla orantılı olarak SDBY gelişeceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda oligohidroamniosa sekonder gelişen pulmoner hipoplazi %36 hastada bulunuyordu ve bunların tamamı solunum yetmezliği nedeniyle exitus olmuştu. Cole ve arkadaşları (175) 17 hastanın 5'inde (%29) oligohidroamnios saptamıştır. Jahnukainen ve arkadaşlarının (179) yaptığı çalışmada ise 34 ORPBH takip edilmiş ve %26 hastada oligohidroamnios tespit edilmiştir. Mevcut çalışmada yenidoğan döneminden sonra hayatta kalan hastaların solunum fonksiyonları değerlendirilmiş ve akciğer prognozlarının iyi olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmalar oligohidroamnios oranı itibariyle çalışmamıza

uyumlu olup yenidoğan döneminde solunum problemlerinin iyi yönetilmesi halinde prognozun iyi olduğunu düşündürdü. Hastanemizin geniş bir bölgede hizmet veren, ileri düzey yoğun bakım barındıran tek merkez olması ve komorbite bulunan olguların çokluğu perinatal dönemdeki yüksek mortalite nedeniydi.

Çalışmamızda oligohidroamnios, yüz anomalisi ve iskelet deformitelerinin ORPBH'ye eşlik ettiği muhtemel Potter Sendromu Tip-1 vakaları saptadık. Hallermann C ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada(180) Potter Sendromu Tip-1 ve otozomal resesif polikistik böbrek hastalığının beraber bulunduğu 2 vaka bildirilmiştir. İki vakada da iskelet, yüz anomalileri saptanmıştır. Gillesen-Kaesbach G. ve arkadaşları(181) polikistik böbrek hastalığına ek olarak konjenital kalp hastalığı, kulak anomalisi ve mikro-brakisefalisi olan ve Potter Sendromu olduğunu düşündükleri 3 vaka bildirmişlerdir. Bu birlikteliğin başlangıçta gen bölgelerindeki yakınlıktan kaynaklandığı düşünülmüşse de silyopatilerle beraber olabileceği artık bilinmektedir.

Bir olgumuzda korpus kallosum agenezisi, müsküler VSD, anal atrezi ve pes ekinovarusun birlikte bulunduğu VACTERL vardı. Literatürde (182) VACTERL, hidronefroz, VUR, atnalı böbrek ve MKDB gibi böbrek patolojileri ile ilişkilendirmesine rağmen polikistik böbrek ile birliktelik bildirilmemiştir.

Çalışmamızda ORBPH olup genetik analiz yapılan hastaların dörtte üçünde PKHD1 geni pozitifliği saptadık. Rosetti ve arkadaşları (182) bu oranı %47, Adeva ve arkadaşları (183) %76, Sharp ve arkadaşları (184) %83, Losekoot ve arkadaşları (185) %87 olarak bulmuşlardır. Szabo ve arkadaşlarının (186) yaptığı çalışmada 36 hastanın 28'inde (%78) PKHD1 pozitifliği saptanırken, diğer 8 olguda hastalık nedeni kabul edilen farklı gen mutasyonları saptanmıştır. Literatür çalışmamızla uyumlu olarak yaklaşık %80 oranında PKHD1 mutasyonu bildirmektedir. Çalışmalardaki farklılıklar metodolojik farklılıklara bağlı olmakla birlikte, PKHD1 geninin büyüklüğü göz önünde bulundurulduğunda patojen olabilecek yeni mutasyonların saptanabilmesi adına yeni moleküler testlere ihtiyaç duyulduğu düşünüldü.

5.6. Sendromik Kistik Böbrek Hastalığı Grubunun Değerlendirilmesi

Retroseptif çalışmamızda 19 hasta sendromik kistik böbrek hastalıkları grubunda yer alıyordu. Olguların yaklaşık yarısında Tuberoskleroz mevcutken, diğer hastalar birbirine

yakın sıklıkta Joubert sendromu ve Bardet Biedl Sendromu (BBS) olan hastalardan oluşuyordu.

Tuberoskleroz hastalarımızın tanı yaşları 4.2 ± 2.4 idi ve böbrek fonksiyonları normaldi. Casper ve arkadaşlarının (187) böbrek patolojisi bulunan Tuberoskleroz hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada böbrek kisti saptanan hastaların ortalama tanı yaşı 9 saptanırken, böbrek fonksiyon bozukluğu saptanmamıştı. Ewalt ve arkadaşlarının (188) 60 böbrek patolojisi olan pediatrik hasta üzerinde yaptığı çalışmada ise ortalama tanı yaşı 7 saptanmıştı ve hastaların böbrek fonksiyonları yine normal bulunmuştu. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak böbrek fonksiyon bozukluğu saptanmadı. Çocuklar ve 25 yaşına kadar olan Tüberoskleroz hastalarını içeren bir çalışmada (189), genç erişkin hastalarda GFR'de azalma saptanırken, nefrotoksik nedenlere bağlı böbrek yetmezliği görülen 7 yaşındaki hasta dışındaki diğer çocuk vakaların GFR değerleri normal bulunmuştur. Çocukluk çağında böbrek komplikasyonları pek beklenmemekle beraber, yetişkin Tüberoskleroz hastalarında en sık ölüm nedeni (190) olduğundan ve bu hasta grubunun antiepileptik ilaç kullanımına bağlı böbrek hasarı da göz önünde bulundurularak böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir.

Polikistik böbrek hastalığı olan 10 Tuberoskleroz hastasının 2'sinde (%20) renal anjiomyolipom saptadık. Dixon BP ve arkadaşları(191) tüberosklerozda renal anjiomyolipom sıklığını %49-%80 oranını bildirirken, Rakowski SK ve arkadaşları (192) bu oranı %85 olarak bildirmiştir. Song ve arkadaşlarının (193) yaptığı çalışmada tüberoskleroz olup renal anjiomyolipomu olan 605 hasta değerlendirilmiş ve 18 yaş altındaki hastaların %25'inde hematüri, %1'inde ise böbrek yetmezliği saptanırken, 18 yaş üzeri hastaların %40'ında hematüri, %20'sinde böbrek yetmezliği saptanmıştır. Ewalt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada(194) çocuklarda renal anjiomyolipom oranı %75 olarak bulunmuş ve ilk değerlendirmede hastaların %55'i tanımlanabilir bir renal lezyona sahipken izlemde bu oran %80'e çıkmıştır. Renal anjiomyolipomun zaman içinde artan boyutu nedeniyle yaş ilerledikçe ortaya çıkma eğiliminde olması ve çalışmamızdaki kısıtlı hasta sayısı renal anjiomyolipom görülme sıklığının az olmasını açıklayabilir. Çalışmalar Tüberosklerozda %50-85 oranında renal anjiomyolipom sıklığı bildirmekte ve bu tümörlerin iyi huylu olmasına rağmen kanamaya yol açabilmesi ve uzun vadede böbrek yetmezliğine neden olabilmesi nedeniyle morbitenin önemli nedenlerinden birisi olduğunu göstermektedir.

Joubert sendromlu 5 hastamızın tanı yaşları 3.2 ± 2.7 iken hayatta olan tüm vakalarda KBH vardı. Fleming LR ve arkadaşlarının (195) yaptığı böbrek tutulumu olup tanı yaşı 9.0 ± 7.6 yıl olan 29 Joubert sendromu hastasının 13'ünde (%45) SDBY saptanmış ve 7 hastaya böbrek nakli yapılmıştır. Sönmez ve arkadaşları (196) SDBY ile başvuran tanı yaşları 5 yaş ve 15 ay olan iki Joubert sendromu vakası bildirmiştir. Bu olguların birisinde polikistik böbrek saptanırken diğerinde nefronofitizi saptanmıştır. Dempsey ve arkadaşları (197) Joubert sendromu hastalarının mortalitesi üzerinde yaptıkları çalışmada exitus olan 40 olgunun yaklaşık %40'nın ölüm nedeninin böbrek yetmezliği olduğu saptanmıştır. Kaybedilen hastaların ortalama yaşları 7.2 iken hayatta olanların yaşları 13.3 idi. Çalışmalar ve verilerimiz böbrek yetmezliğinin Joubert Sendromunun klinik seyrinde oldukça önemli olduğunu, olguların erken yaşta tanı almasına rağmen sağkalımı kötü etkileyen faktörler nedeniyle prognozun kötü olduğunu göstermektedir

Joubert sendromlu olgularımızın %60'ında polikistik böbrek bulunurken, %40'ında nefronofitizi vardı. Fleming LR ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (195) olguların %30'unda böbrek tutulumu bildirilmiş ve bunların %30'unda nefronofitizi saptanmıştır. Vilboux ve arkadaşlarının (198) çalışmada olguların %32'sinde böbrek patolojisi saptarken, Saraiva ve arkadaşlarının yaptığı literatür derlemesinde olguların %27'sinde böbrek patolojisi saptanmıştır. Literatür Joubert sendromu'unda yaklaşık %30 oranında böbrek patolojisi bildirmektedir. Bizim çalışmamızda sadece böbrek patolojisi olan hastalar dahil edildiğinden tüm Joubert sendromu hastalarının dahil edildiği çalışmalar böbrek patolojisi görülme oranı hakkında daha çok bilgi sağlayacaktır.

Joubert Sendromlu gen analizi yapılmış nefronofitizi olgularının birisinde (Tüm olguların %20'si) NPHP gen pozitifliği saptadık. Vilboux ve arkadaşlarının (198) yaptıkları çalışmada böbrek tutulumu olan hastaların %12'sinde NPHP mutasyonu saptanmıştır. Parisi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (199) ise 25 hastanın 14'ünde böbrek tutulumu saptanırken tüm olguların 4'ünde (%16) NPHP1 mutasyonu saptanmıştır. Çalışmalar NPHP1 mutasyonunun Joubert Sendromu ve ilişkili nefronofitizisin bir parçası olduğunu göstermektedir.

Tanı yaşları 5 ± 1.3 yıl olan Bardet-Biedl sendromu hastalarımızın tamamında obezite ve mental retardasyon bulunurken, 2'sinde retinis pigmentosa, birer olguda hipotroidi ve hipogonadizm saptadık. Atmış ve arkadaşlarının (200)23 BBS olgusunu

(ortalama yaş 7 yıl) değerlendirdikleri çalışmada olguların hepsinde retinal distrofi, %80'inde obezite, yaklaşık %20'sinde hipogonadizm saptamıştır. Khan ve arkadaşları (201) obeziyeti %70-90 oranında, mental retardasyonu %50-60, retinis pigmentosayı yaklaşık %90, hipogonadizmi %60-98 oranında bildirmiştir. Çalışmamızdaki kısıtlı hasta sayısı karşılaştırmayı zorlaştırma beraber, klinik spektrum benzer görünmektedir.

Polikistik böbrek hastalığı olan 4 Bardet-Biedl sendromu hastamızın %75'inde KBY mevcuttu. Türkiyede 2019 yılında Çukurova Üniversitesi'nde yapılan retrospektif çalışmada (200) 23 pediatrik BBS hastası saptanmış ve hastaların yaklaşık %80'inde en az Evre 2 KBH saptanmıştır. Çalışma böbrek hasarı görülme sıklığı ile çalışmamıza benzer bir sonuç ortaya koymuş ve böbrek kisti saptanmayan hastaları içermesi nedeniyle de çalışmamızdan daha fazla hasta bildirmiştir. İngilterede 2017 yılında 156 pediatrik BBS hastasının değerlendirildiği çalışmada(65), hastaların %37'sinde en az Evre 2 KBH saptanmıştır. O'Dea ve arkadaşları(202) BBS hastalarının % 100'ünde böbrekte histopatolojik anormallikler olduğunu ve hastaların % 25'inde 48 yaşına kadar GFR'de bozulma olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar BBS hastalarında yüksek KBH prevalansını doğrulamakta ve SDBY'ye yavaş ilerleyen genç hastalarda böbrek semptomlarının erken tespit edilmesinin önemli olduğunu düşündürmektedir.

Özetle bu çalışmada; retrospektif incelediğimiz hasta gruplarının incelemelerinden yola çıkarak polikliniğimizde takipli kistik böbrek hastalarını sınıflandırdık ve literatür bilgileriyle karşılaştırarak önemli veriler elde ettik. Basit böbrek kisti ve MKDB olan çocuklarda renal hasarın erken belirteçlerini ve böbrek fonksiyon testlerindeki erken değişikliklerin saptanmasıyla ilgili önemli bilgiler sunduk. Bir izlem kılavuzu oluşturmayı amaçlayarak hasta gruplarımızın takip kriterleriyle ilgili yapılan çalışmaları derledik. Basit böbrek kisti olan hastalarda mikroalbumüri riskinin arttığını gösterdik ve bu hasta grubunun mikroalbumüri yönünden takip ve tedavisinin uygun olacağı kanaatine vardık. İki veya daha fazla basit böbrek kisti olan veya kist boyutu ≥ 2 cm hastalarda rutin kan basıncının izlenmesinin doğru olacağını ve bu hastaların izlem kılavuzunda YİKBİ'nin yer alması gerektiğini düşündük. MKDB hastalarının çoğunluğunda VUR olmayıp, VUR olan hastaların çoğunluğunda cerrahi gerekmediği için MKDB hasta grubunda seçilmiş hastalar dışında rutin VCUG çekilmesinin gerekli olmadığı kanaatine vardık. Malignite riskinin düşük olması ile beraber hipertansiyon önlenmesinde nefrektominin terapötik rolü olmaması

nedeniyle cerrahi tedavinin tercih edilmemesi gerektiği görüşünü destekledik. MKDB hastalarında displastik böbreğin sanılan aksine tam olarak involusyona uğramadığını ve fonksiyonel böbrekte zaman ilerledikçe kompensatris hipertrofi geliştiğini gözlemledik. MKDB gibi tek fonksiyonel böbreği olan hastalarda çocukluk yaş grubunda böbrek fonksiyonları normal olsa bile ilerleyen dönemde oluşan hiperfiltrasyonun glomerüler hasara neden olduğunu destekler bilgiler sunduk. Çalışmamızda MKDB hastalarımızın HT görülme oranının oldukça yüksek olduğunu gördük ve bu hastaların izlem kılavuzunda tansiyon izleminin oldukça önemli olduğunu ve özellikle maskeli hipertansiyon varlığı yönüyle YİKBİ'nin izlemde yer alması gerektiğini düşündük. Hipertansif MKDB hastalarımızın yaklaşık yarısında plazma renin düzeylerini yüksek bulduk ve bu hastalarda hipertansiyonun önemli bir nedeninin renin salınımı olduğunu düşündük. ODPBH'nin çoğunlukla PKD1 mutasyonuna bağlı olarak ortaya çıkmasına karşın aile hikayesi olmadan da ortaya çıkabileceğini gördük. ODPBH grubunda erken dönemde böbrek fonksiyonlarının normaldi ancak hastaların bir kısmında böbrek hasarının göstergesi olabilecek glomerüler hiperfiltrasyon, proteinüri ve mikroalbuminüri vardı. ORPBH'de karaciğer patolojileri başta olmak üzere konjenital anomaliler oldukça fazlaydı ancak mortalite çoğunlukla pulmoner hipoplazi ile ilişkiliydi. PKHD1 hastalık nedeni olan birincil mutasyondur ve hastaların çoğunluğunda bulunuyordu. Sendromik kistik böbrek gruplarında SDBY'ye neden olabilecek kadar ciddi böbrek patolojileri görülebileceğini ve böbrek yetmezliğinin bu hastalık gruplarında mortalite ve morbitedenin önemli bir nedeni olduğunu gözlemledik. Hastaların çoğunluğunun retrospektif hastalardan oluşması ve prospektif çalışma yaptığımız hasta sayısının azlığı çalışmamızın kısıtlamalarıydı. Nispeten düşük hasta gruplarında elde ettiğimiz bu verilerin daha geniş grupların yer aldığı yeni gözlemsel çalışmalarla desteklenmesi gerektiğine inanmaktayız.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Çocuklarda Kistik Böbrek Hastalıklarının Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Tanımlanması ve Hastalığın Progresyonuna Neden Olan Faktörlerin Araştırılması konulu çalışmamızın sonuçları aşağıda belirtilmiştir.

1. Çalışmamız Temmuz 2018-Temmuz 2020 tarihleri arasında yapılmış olup ilk aşamada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı Polikliniği'ne Haziran 2008- Haziran 2018 yılları arasında renal-üriner veya abdominal USG raporlarında 'kist, renal kist, kistik böbrek' anahtar kelimelerini içeren kayıtlar incelendi. Retrospektif veriler doğrultusunda kliniğimizde takip edilen tüm hastaların demografik ve klinik ve laboratuvar verileri kaydedildi. Sonraki aşamada ise, MKDB ve BBK tanılı hastalardan uygun olanlara prospektif inceleme planlandı.
2. Ultrasonografi incelemesi yapılan 4103 hastadan böbrek kisti olduğu saptanan toplam 397 hasta bulundu ve tanılarına göre sınıflandırıldı. Hasta grupları görülme sıklığına göre BBK %43, MKDB %25.6, ODPBH %11.3, ORPBH %9.5, Sendromik kistik böbrek %4.7 şeklinde sıralandı. Bu gruplara dahil edilmeyen kistler ise %5.5 oranında bulundu.
3. BBK grubundaki hastaların cinsiyet oranları yaklaşık eşit bulundu. Yaşları $10,8 \pm 3,6$ yıl iken, serum kreatinin değerleri $0,48 \pm 0,27$ mg/dl idi. Böbrek kistleri böbreklere yaklaşık eşit oranda dağılmıştı. Bosniak sınıflandırmasına göre 147 hasta (%86) Evre-I, 15 hasta (%8,8) Evre-II , 6 hasta (%3.5) Evre III ve 3 hasta (%1.7) Evre IV olarak sınıflandırıldı. Komplike böbrek kisti olan hasta sayısı 9 (%5,2) idi. Basit böbrek kistlerinin çoğunun Evre I ve II olması ve doğal seyri göz önüne alındığında konservatif izlemin daha uygun olacağı görüşünü savunduk. Kistlerinin boyutunda artış ve komplikasyon sıklığının büyük kistlerde ve çocuklarda daha yüksek olduğu düşünüldüğünde düzenli radyolojik takibin ilk 2 yılda özellikle büyük kisti olan çocuklarda önemli olduğunu düşünmekteyiz.
4. BBK grubunda, 2 cm'den büyük kisti olan olguların yaklaşık yarısında izlemde kist boyutunda büyüme olmuştu. Yaklaşık %10 oranda kist boyutunda değişiklik

olmazken, yine yaklaşık eşit oranda kist boyutunda küçülme olmuştu. Kistlerin boyutunda artış ve komplikasyon sıklığının çocuklarda daha yüksek oranda görüldüğü düşünüldüğünde düzenli radyolojik takibin özellikle büyük kisti olan çocuklarda önemli olduğunu düşünmekteyiz.

5. Prospektif çalışma dahilinde BBK ve kontrol gruplarının kreatinin klirensi, serum kreatinin, GFR, BUN, 24 saatlik idrarda protein atılımı verileri karşılaştırıldı ve farklılık saptanmadı ($p=0,564$, $p=0,273$, $p=0,334$, $p=0,871$, $p=0,407$).
6. Mikroalbuminüri, BBK grubunda ortalama 13.4 ± 3.4 mg/gün, kontrol grubunda ise ortalama $5,06 \pm 3.1$ mg/gün bulundu ve gruplar arasında anlamlı fark bulundu (**$p=0,014$**). Mikroalbuminüri böbrek hasarının önemli bir göstergesi olduğundan BBK hastalarının böbrek fonksiyonlarının yakından izlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.
7. Prospektif çalışmada 14 BBK hastanın 2'sinde (%14.2) YİKBİ'de hipertansiyon tespit edildi. Buna karşın KB yükü, SKB yükü, DKB yükü, kan basıncı ortalamaları, dipper-nondipper saptanan hasta sayıları kontrol grubundan farklı saptanmadı. Hipertansif saptanan hastaların kist boyutları 80×40 mm ve 46×42 mm şeklindeydi. BBK hastalarında özellikle kist boyutu ve sayısı arttığında hipertansiyon görülme riski arttığından bu hastaların izlem kılavuzlarına YİKBİ eklenmesinin yararlı olacağını düşünmekteyiz.
8. MKDB grubunda erkek hasta sayısı 56 (%54) iken kız hasta sayısı 46 (%46) idi. Yaşları $8,27 \pm 4,5$ iken, serum kreatinin değerleri $0,48 \pm 0,3$ saptandı. Kistik böbrek 57 hastada (%55) sol tarafta iken, 45 hastada (%45) sağ yerleşimliydi.
9. MKDB grubunda displastik böbrekte boyut artışı olması nedeniyle nefrektomi uygulanan hasta sayısı 10'du (%9,8). Nefrektomi uygulanmayan hastalar dahil olmak üzere hiçbir hastada malignensi saptanmadı. MKDB hastalarının malignensi açısından ultrasonografik takibinin yeterli olacağı görüşünü destekledik.

10. Ultrasonografide karşı böbreği küçük veya hidronefrotik olan 4 MKDB'li hastada KBH saptadık. Fonksiyonel böbrekte ciddi anomali bulunan olgularda KBH kaçılmaz olduğundan bu olgularda böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir.
11. MKDB grubunda 41 hastada (%40) konjenital anomali eşlik ediyordu ve bu hastaların 34'ünde (%33) üriner sistem anomalileri var iken 7 hastada (%6.8) üriner sistem dışı anomaliler mevcuttu. Eşlik eden üriner sistem anomalileri en sık VUR (%16) ile UPJ darlığı (%5.8) ve uterus hipoplazisi, vezikovajinal fistül gibi anomalilerin eşlik ettiği olgular vardı. MKDB olgularının eşlik edebilecek genitoüriner anomaliler açısından doğumdan sonra ve adölesan çağda taranması yararlı olacaktır.
12. MKDB Olguların %85'ine VCUG çekilmişti ve %16 olguda VUR saptanmıştı. VUR dereceleri şu şekildeydi: 5 hastada Evre 1, 4 hastada Evre 2, 4 hastada Evre 3, 1 hastada Evre 4, 3 hastada Evre 5 VUR. Bu 17 olgunun 7'sine (%41) VUR'a yönelik cerrahi uygulanmıştı. VUR saptanan hastaların 10'unda (%60) VCUG öncesi çekilen USG'de hidronefroz saptanmıştı. Saptanan VUR oranının ve evresinin düşük olması, hidronefrozun USG ile çoğunlukla saptanabilmesi ve çoğunlukla cerrahi müdahale gerekmeyen VUR nedeniyle tüm hastalara VCUG çekilmesinin gerekli olmadığı kanaatine vardık. Ultrasonografide fonksiyonel böbrekte anormal bulguları olan, İYE geçiren olgular VCUG açısından değerlendirilebilir.
13. MKDB olgularımızda nefrektomi uygulanmayan ve yeterli veri bulunan 75 hastanın 25'inde (%33) displastik böbrekte involusyon meydana gelmişti. Bu hastalarda involusyon süresi $32,6 \pm 29,7$ ay, ilk 1 yılda involusyon oranı %10.6 iken, 5 yılda %26.6 ve toplam 10 yılda %31.9 bulundu. MKDB'nin çoğunluğunun zamanla involusyona uğradığı düşünülmekle beraber tam olarak kaybolmadığına dair veriler de bulunmaktadır.
14. MKDB olgularımızda karşı böbrekte kompensatris hipertrofi 85 hastanın 75'inde (%88) mevcuttu. Bu olgularda $6,1 \pm 2,3$ yılda, $\%21,8 \pm 7,2$ oranında kompensatris hipertrofi gelişmişti. İzlem süresi uzadıkça kompensatris hipertrofinin oranı artmaktadır.

15. Prospektif çalışmada MKDB grubu ve kontrol grubunun kreatinin klirensi, serum kreatinin, BUN, 24 saatlik idrarda protein atılımı, 24 saatlik idrarda mikroalbumin atılımı açısından karşılaştırılmasında farklılık saptanmadı ($p=0,945$, $p=0,712$, $p=0,652$, $p=0,479$, $p=0,593$). MKDB'ye başka ciddi bir anomali eşlik etmiyorsa prognoz genellikle iyidir.
16. Prospektif MKDB grubunda 7, 12 ve 13 mg/m²/saat olmak üzere 3 hastada (%17) 24 saatlik idrarda anlamlı proteinüri mevcuttu. Bu hastalardan birinde 95 mg/gün mikroalbuminüri saptadık. Bu hastalarda tam idrar tetkikinde proteinüri saptamadık. Bu hasta grubunda TİT'in yeterli olmayabileceğini ve izlem kılavuzlarında 24 saatlik idrarda protein ve albümin atılımı takibinin olması gerektiğini düşündük.
17. MKDB olgularının YİKBİ ölçümlerinde %52 oranında hipertansiyon tespit ettik. MKDB hastalarının YİKBİ analizinde KB yükü, SKB yükü, DKB yükü, sistolik kan basıncı ortalamaları kontrol grubundan anlamlı yüksek bulundu ($p=0,006$, $p=0,007$, $p=0,010$, $p=0,024$). Bu hasta grubunda görülen yüksek KB nedeniyle bu hastaların izlem kılavuzlarında YİKBİ bulunmasının uygun bir yaklaşım olacağını düşündük.
18. MDKB grubunda 9 olguda, BBK grubunda ise 2 olguda ambulator hipertansiyon hipertansiyon tespit ettik. YİKBİ ölçümlerinde her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
19. Tüm MDKB ve BBK olgularının bulunduğu hasta grubunun YİKBİ'de sistolik KB yükü $14,2 \pm 16,7$ olup kontrol grubunun $2,7 \pm 2,1$ idi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında sistolik KB yükü değerleri açısından anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p=0,029$).
20. YİKBİ ölçümlerinde beyaz önlük hipertansiyonu %21 oranında, maskeli hipertansiyon ise %5 olguda saptandı. Maskeli hipertansiyon olgularının tamamı MKDB idi. Ambulator hipertansiyon saptanan olguların 6'sında şiddetli ambulator hipertansiyon vardı.

21. Hipertansif saptanan 4'ü MKDB, biri BBK olan 5 hastada (%45) renin yüksekliği saptandı. MKDB ve BBK hastalarındaki renin yüksekliğinin hipertansiyon nedeni olabileceği görüşünü destekledik.
22. Hipertansif hasta grubu ve kontrol grubunun kreatinin klirensi, serum kreatinin , BUN, 24 saatlik idrarda protein atılımı, 24 saatlik idrarda mikroalbumin parametreleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,511, p=0,297, p=0,330, p=0,518, p=0.532 P=0,693).
23. Pediatrik ekokardiyografi değerlendirmelerinde hiçbir hastada hipertansiyonun kardiyak bulgularına rastlanmadı. Hipertansiyonun kardiyak yan etkileri ortaya çıkmadan erken teşhisinin önemini vurguladık.
24. Hipertansif retinopati değerlendirmelerinde 1 hastada Evre 1 HTRP ile uyumlu bulgu saptandı. Hipertansif çocuklarda düzenli göz muayenesi yapılmasını önerdik.
25. Retrospektif çalışmamızda 45 ODPBH hastası saptadık. Kız hasta sayısı 25 (%55) iken, erkek hasta sayısı 20'ydi (%45). Yaşları $11,06 \pm 4,3$ yıl, serum kreatinin değerleri $0,73 \pm 1,6$ mg/dl idi.
26. ODPBH olgularının 23'ünde (%53) hiperfiltrasyon, 8'inde (%17) mikroalbuminüri, 6'sında (%13) proteinüri, 3'ünde (%6) HT, 2'sinde KBH (%4.4) saptandı. Çocukluk çağında ODPBH'de KBH genellikle beklenmese de hiperfiltrasyon gibi erken belirteçler KBH yönünden yol gösterici olduğundan bu olguların izlem protokollerinde yer almalıdır.
27. ODPBH grubundaki hastaların %90'nında pozitif aile hikayesi vardı. Babasında veya babasının akrabalarında ODPBH olan hasta sayısı 26 (%64) iken annesinde veya annesinin akrabalarında ODPKB olan hasta sayısı 15'di(%36).
28. ODPBH grubunda genetik analiz yapılan 18 hastanın 10'unda PKD1 geni pozitif saptandı. PKD2 gen analizi yapılan hasta sayısı 2'iydi ve bunların 1'inde PKD2 pozitifliği mevcuttu. Mutasyon saptanmayan olgularda ayrıntılı genetik testlere ihtiyaç olduğunu görüşünü destekledik.

29. Retrospektif analizimizde ORPBH tanısı alan 38 hasta saptadık. Erkek ve kız hasta sayıları eşitti. Yaşları $65,9 \pm 68,2$ ay iken, serum kreatinin değerleri ortalanca $1,03(0,13-3,26)$ mg/dl idi.
30. ORPBH grubunda klinik karaciğer hastalığı 19 hastada (%50) tespit edildi. Bu hastaların 7'sinde (%18.4) Caroli hastalığı varken, 11'inde (%28) hepatik fibroz, 1'sinde (%2.5) ise Caroli sendromu mevcuttu.
31. ORPBH grubunda oligohidroamniosa sekonder gelişen pulmoner hipoplazi 14 hastada (%35) mevcuttu. Konjenital anomaliler 7 olguda (%18.4) bulunuyordu. Exitus olan hastaların 14'ünde ölüm nedeni pulmoner hipoplazi iken, bir hastada hipoplastik sol kalp sendromuydu.
32. Sendromik kistik böbrek hastalığı grubunda yaş ortalaması 9.6 ± 5.2 iken, serum kreatinin değerleri ortalaması $1,12 \pm 0,76$ olarak saptandı. Kız sayısı 10 (%53) iken erkek sayısı 9 (%47) idi. Olguların 10'u (%53) Tüberoskleroz iken, 5'i (%26) Joubert Sendromu, 4'ü (%21) ise Bardet Biedl Sendromu'ydu.
33. Tüberoskleroz olgularının tanı yaşları 4.2 ± 2.4 idi. Erkek ve kız sayısı eşitti. Serum kreatinin değerleri $0,42 \pm 0,22$ iken GFR değerleri 162 ± 32.4 idi. İki hastada böbrek kistlerine ek olarak anjiomiyolipom vardı.
34. Joubert sendromlu tanı yaşları 3.2 ± 2.7 iken, serum kreatinin değerleri 3.24 ± 2.4 idi. Yaşayan tüm olgularda KBH vardı. Olguların 3'ünde polikistik böbrek mevcutken diğer 2 olguda nefronofitizi vardı.
35. Bardet Biedl Sendromlu olguların tanı yaşları 5 ± 1.3 iken, serum kreatinin değerleri 2.8 ± 2.2 idi. Olguların 3'ünde (%75) KBH mevcuttu. Olguların tamamında obezite ve mental retardasyon bulunurken, 2'sinde retinis pigmentosa, birer olguda hipotroidi ve hipogonadizm vardı.

Bu bilgiler ışığında MKDB hastaları ve Basit kist hastaları için Tablo-34 ve Tablo-35'deki izlem formlarını önerdik:

Tablo 34: MKDB Hastaları izlem önerilerimiz

MKDB HASTALARI İÇİN İZLEM KILAVUZU		
İZLEM YÖNTEMİ	ÖNERİLEN TAKİP SÜRESİ	AMAÇ
Üriner USG (Adölesan çağda ayrıntılı pelvik bölge değerlendirilmesi dahil edilerek)	Yenidoğan dönemi, 1. ay, 3. ay, 6. ay, 9. ay, 12. ay, 1 yaşından sonra yıllık olarak)	Hidronefroz, kitle ve eşlik edebilecek konjenital anomali saptanması
Kan basıncı değerlendirmesi (YİKBİ ile)	Yıllık	Özellikle maskeli hipertansiyon olmak üzere hipertansiyonun tespiti
Tam İdrar Tetkiki	Aylık ve semptom halinde	İYE izlemi
24 saatlik idrarda Protein ve albumin	Yıllık	Proteinüri, Hematüri ve Mikroalbumünüri izlemi Renal hasarın erken tespiti
Serum kreatinin ve GFR	Yıllık	Böbrek fonksiyonu izlemi
Abdomen USG	Yenidoğan döneminde ve adölesan çağda	Ek genitoüriner sistem anomalisi varlığının saptanması
VCUG	Fonksiyonel böbrekte hidroüreteronefroz, İYE veya böbrek fonksiyon bozukluğu varlığında	VUR ve UPJ darlık gibi eşlik eden patolojilerin saptanması

Tablo 35: Basit Böbrek Kisti Hastaları izlem önerilerimiz

BASİT KİST HASTALARI İÇİN İZLEM KILAVUZU		
İZLEM YÖNTEMİ	ÖNERİLEN TAKİP SÜRESİ	AMAÇ
Renal USG	Kist sayısı ≥ 2 veya Kist çapı ≥ 20 mm ise 2 yaşına kadar 3-6 ayda bir, sonra yılda bir	Kistin büyüme hızının tespiti Malignite ve diğer komplikasyonlar açısından izlem
	Kist sayısı < 2 veya Kist çapı < 20 mm ise yılda bir	
Ebeveynlerin Renal USG'si	Tanı anında	ODPBH ayırıcı tanısı
Kan basıncı değerlendirmesi	Yıllık	Hipertansiyonun tespiti
İdrar Tetkiki (24 saatlik idrarda Protein ve albumin dahil edilerek)	Yıllık	Proteinüri, Hematüri ve Mikroalbumünüri izlemi Renal hasarın erken tespiti
Serum Kreatinin ve GFR	Yıllık	Böbrek fonksiyonu izlemi

KAYNAKLAR

1. Kwatra S, Krishnappa V, Mhanna C, Murray T, Novak R, Sethi SK, et al. Cystic Diseases of Childhood: A Review. *Urology* [Internet]. 2017;110:184–91.
2. Bayram MT, Alaygut D, Soylu A, Serdaroğlu E, Çakmakçı H, Kavukçu S. Clinical and radiological course of simple renal cysts in children. *Urology*. 2014;83(2):433–7.
3. Mashat SD, El-Desoky SM, Kari JA. Outcome of multi-cystic dysplastic kidneys in children. *Iran J Pediatr*. 2015;25(5):10–3.
4. Avni FE, Garel C, Cassart M, D’Haene N, Hall M, Riccabona M. Imaging and classification of congenital cystic renal diseases. *Am J Roentgenol*. 2012;198(5):1004–13.
5. Ferro F, Vezzali N, Comploj E, Pedron E, Di Serafino M, Esposito F, et al. Pediatric cystic diseases of the kidney. *J Ultrasound* [Internet]. 2019;22(3):381–93.
6. Koutlidis N, Joyeux L, Méjean N, Sapin E. Management of simple renal cyst in children: French multicenter experience of 36 cases and review of the literature. *J Pediatr Urol*. 2015;11(3):113–7.
7. Pedersen JF, Emamian SA, Nielsen MB. Simple renal cyst: Relations to age and arterial blood pressure. *Br J Radiol*. 1993;66(787):581–4.
8. Lee CT, Yang YC, Wu JS, Chang YF, Huang YH, Lu FH, et al. Multiple and large simple renal cysts are associated with prehypertension and hypertension. *Kidney Int* [Internet]. 2013;83(5):924–30.
9. Caglioti A, Esposito C, Fuiano G, Buzio C, Postorino M, Rampino T, et al. Prevalence of symptoms in patients with simple renal cysts Analysis of national register of Down ’ s syndrome in England and Wales: trends in prenatal. 1993;306(February):430–1.
10. Chang CC, Kuo JY, Chan WL, Chen KK, Chang LS. Prevalence and clinical characteristics of simple renal cyst. *J Chinese Med Assoc*. 2007;70(11):486–91.
11. Eroglu FK, Kargin Çakıcı E, Can G, Güngör T, Yazılıtaş F, Kurt-Sukur ED, et al. Retrospective analysis of simple and stage II renal cysts: Pediatric nephrology point of view. *Pediatr Int*. 2018;60(12):1068–72.
12. Karmazyn B, Tawadros A, Delaney LR, Marine MB, Cain MP, Rink RC, et al. Ultrasound classification of solitary renal cysts in children. *J Pediatr Urol*. 2015;11(3):149.e1-149.e6.
13. Cardona-Grau D, Kogan BA. Update on Multicystic Dysplastic Kidney. *Curr Urol Rep*. 2015;16(10):1–5.

14. Wiener JS, Belman AB, King LR, Kramer SA, Multicystic dysplastic kidney, *Clinical Pediatric Urology*, 4th Ed., London: Martin Dunitz Ltd., 2004; 633-645.
15. Hains DS, Bates CM, Ingraham S, Schwaderer AL. Management and etiology of the unilateral multicystic dysplastic kidney: A review. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(2):233–41.
16. Kara A, Gurgoze MK, Aydin M, Koc ZP. Clinical features of children with multicystic dysplastic kidney. *Pediatr Int*. 2018;60(8):750–4.
17. Welch TR, Wacksman J. The changing approach to multicystic dysplastic kidney in children. *J Pediatr*. 2005;146(6):723–5.
18. Eickmeyer AB, Casanova NF, He C, Smith EA, Wan J, Bloom DA, et al. The natural history of the multicystic dysplastic kidney - Is limited follow-up warranted? *J Pediatr Urol*. 2014;10(4):655–61.
19. Schreuder MF, Westland R, Van Wijk JAE. Unilateral multicystic dysplastic kidney: A meta-analysis of observational studies on the incidence, associated urinary tract malformations and the contralateral kidney. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(6):1810–8.
20. Mandell J, Peters CA, Estroff JA, Allred EN, Benacerraf BR. Human fetal compensatory renal growth. *J Urol* [Internet]. 1993;150(2 SUPPL.):790–2.
21. Narchi H. Risk of hypertension with multicystic kidney disease: A systematic review. *Arch Dis Child*. 2005;90(9):921–4.
22. Aslam M, Watson AR, Ahluwalia J, Nelson C, Houtman P, MacKinnon E, et al. Unilateral multicystic dysplastic kidney: Long term outcomes. *Arch Dis Child*. 2006;91(10):820–3.
23. Wacksman J, Phipps L. Report of the multicystic kidney registry: preliminary findings. *J Urol* 1993; 150:1870-1872.
24. Onal B, Kogan BA. Natural History of Patients With Multicystic Dysplastic Kidney-What Followup is Needed? *J Urol*. 2006;176(4):1607–11.
25. Yamamoto K, Kamei K, Sato M, Ogura M, Suzuki M, Hasegawa Y, et al. Necessity of performing voiding cystourethrography for children with unilateral multicystic dysplastic kidney. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(2):295–9.
26. Psooy K. Multicystic dysplastic kidney in the neonate: The role of the urologist. *J Can Urol Assoc*. 2010;4(2):95–7.
27. Narchi H. Risk of Wilms' tumour with multicystic kidney disease: A systematic review. *Arch Dis Child*. 2005;90(2):147–9.
28. Whittam BM, Calaway A, Szymanski KM, Carroll AE, Misseri R, Kaefer M, et al. Ultrasound diagnosis of multicystic dysplastic kidney: Is a confirmatory nuclear medicine scan necessary? *J Pediatr Urol* [Internet]. 2014;10(6):1059–62.

29. Kalisvaart J, Bootwala Y, Poonawala H, Elmore J, Kirsch A, Scherz H, et al. Comparison of ultrasound and magnetic resonance urography for evaluation of contralateral kidney in patients with multicystic dysplastic kidney disease. *J Urol* 2011;186(3):1059–64.
30. Hollowell JG, Kogan BA. How much imaging is necessary in patients with multicystic dysplastic kidneys? *J Urol* . 2011;186(3):785–6.
31. Chiappinelli A, Savanelli A, Farina A, Settini A. Multicystic dysplastic kidney: Our experience in non-surgical management. *Pediatr Surg Int*. 2011;27(7):775–9.
32. Tilemis S, Savanelli A, Baltogiannis D, Cigliano B, Settini A. Is the Risk of Hypertension an Indication for Prophylactic Nephrectomy in Patients with Unilateral Multicystic Dysplastic Kidney? *Scand J Urol Nephrol*. 2003;37(5):429–32.
33. Seeman T, John U, Bláhová K, Vondřichová H, Janda J, Misselwitz J. Ambulatory blood pressure monitoring in children with unilateral multicystic dysplastic kidney. *Eur J Pediatr*. 2001;160(2):78–83.
34. Kiyak A, Yilmaz A, Turhan P, Sander S, Aydin G, Aydogan G. Unilateral multicystic dysplastic kidney: Single-center experience. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(1):99–104.
35. Rabelo EAS, Oliveira EA, Diniz JSS, Silva JMP, Filgueiras MTF, Pezzuti IL, et al. Natural history of multicystic kidney conservatively managed: A prospective study. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(10):1102–7.
36. Poggiali I V., Simões e Silva AC, Vasconcelos MA, Dias CS, Gomes IR, Carvalho RA, et al. A clinical predictive model of renal injury in children with congenital solitary functioning kidney. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(3):465–74.
37. Westland R, Schreuder MF, van der Lof DF, Vermeulen A, Dekker-van der Meer IMJ, Bökenkamp A, et al. Ambulatory blood pressure monitoring is recommended in the clinical management of children with a solitary functioning kidney. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(11):2205–11.
38. Brenner BM, Lawler E V, Mackenzie HS. STRATEGIES FOR INTERRUPTING PROGRESSIVE RENAL DISEASE The hyperfiltration theory: A paradigm shift in nephrology. *Kidney Int*. 1996;49:777.
39. Westland R, Kurvers RAJ, Van Wijk JAE, Schreuder MF. Risk factors for renal injury in children with a solitary functioning kidney. *Pediatrics*. 2013;131(2).
40. Gambaro G, Danza FM, Fabris A. Medullary sponge kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22(4):421–6.
41. Macrae Dell K. The Spectrum of Polycystic Kidney Disease in Children. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011;18(5):339–47.
42. De Rechter S, Breysem L, Mekahli D. Is autosomal dominant polycystic kidney disease becoming a pediatric disorder? *Front Pediatr*. 2017;5(December):1–10.

43. Kazancioglu R, Ecder T, Altintepe L, Altıparmak MR, Tuglular S, Uyanik A, et al. Demographic and clinical characteristics of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: A multicenter experience. *Nephron - Clin Pract.* 2011;117(3):270–5.
44. Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N, Trabulus S. Türkiye Nefroloji, Diyaliz Ve Transplantasyon Registry 2013. Ankara: Türk Nefroloji Derneği; 2014.
45. Mekahli D, Woolf AS, Bockenhauer D. Similar renal outcomes in children with ADPKD diagnosed by screening or presenting with symptoms. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(11):2275–82.
46. Selistre L, De Souza V, Ranchin B, Hadj-Aissa A, Cochat P, Dubourg L. Early renal abnormalities in children with postnatally diagnosed autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(9):1589–93.
47. Cornec-Le Gall E, Alam A, Perrone RD. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet.* 2019;393(10174):919–35.
48. Sweeney WE, Avner ED. Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(5):675–92.
49. Perrone RD. Extrarenal manifestations of ADPKD. *Kidney Int.* 1997;51(6):2022–36.
50. Harris PC, Torres VE, Harris PC, Torres VE. Genetic mechanisms and signaling pathways in autosomal dominant polycystic kidney disease Find the latest version : Review series Genetic mechanisms and signaling pathways in autosomal dominant polycystic kidney disease. 2014;124(6):2315–24.
51. Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, Dillinger EK, Heyer CM, Hopp K, et al. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase II α Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *Am J Hum Genet.* 2016;98(6):1193–207.
52. Gradzik M, Niemczyk M, Gołębiowski M, Pączek L. Diagnostic imaging of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Polish J Radiol.* 2016;81:441–53.
53. Ravine D, Sheffield L, Danks DM, Gibson RN, Walker RG, Kincaid-Smith P. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet.* 1994;343(8901):824–7.
54. Nicolau C, Torra R, Badenas C, Vilana R, Bianchi L, Gilabert R, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease types 1 and 2: Assessment of US sensitivity for diagnosis. *Radiology.* 1999;213(1):273–6.
55. Gimpel C, Bergmann C, Bockenhauer D, Breysen L, Cadnapaphornchai MA, Cetiner M, et al. International consensus statement on the diagnosis and management of autosomal dominant polycystic kidney disease in children and young people. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(11):713–26.

56. Bergmann C, Senderek J, Windelen E, Küpper F, Middeldorf I, Schneider F, et al. Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney Int.* 2005;67(3):829–48.
57. Chen H, Chen H. Polycystic Kidney Disease: Autosomal Recessive Type. *Atlas Genet Diagnosis Couns.* 2017;2347–55.
58. Luoto TT, Pakarinen MP, Jahnukainen T, Jalanko H. Liver disease in autosomal recessive polycystic kidney disease: Clinical characteristics and management in relation to renal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(2):190–6.
59. Emma F, Muda AO, Rinaldi S, Boldrini R, Bosman C, Rizzoni G. Acquired glomerulocystic kidney disease following hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2001;16(7):557–60.
60. Bissler JJ, Siroky BJ, Yin H. Glomerulocystic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(10):2049–59.
61. Devuyst O, Olinger E, Weber S, Eckardt KU, Kmoch S, Rampoldi L, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2019;5(1).
62. Eckardt KU, Alper SL, Antignac C, Bleyer AJ, Chauveau D, Dahan K, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: Diagnosis, classification, and management - A KDIGO consensus report. *Kidney Int.* 2015;88(4):676–83.
63. Wolf MTF. Nephronophthisis and related syndromes. *Curr Opin Pediatr.* 2015;27(2):201–11.
64. Priya S, Nampoothiri S, Sen P, Sripriya S. Bardet-Biedl syndrome: Genetics, molecular pathophysiology, and disease management. *Indian J Ophthalmol.* 2016;64(9):620–7.
65. Forsythe E, Sparks K, Best S, Borrows S, Hoskins B, Sabir A, et al. Risk factors for severe renal disease in bardet-biedl syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(3):963–70.
66. Randle SC. Tuberous sclerosis complex: A review. *Pediatr Ann.* 2017;46(4):e166–71.
67. Parisi MA. The molecular genetics of Joubert syndrome and related ciliopathies: The challenges of genetic and phenotypic heterogeneity. *Transl Sci Rare Dis.* 2019;4(1–2):25–49.
68. Blanchette E, Flynn JT. Implications of the 2017 AAP Clinical Practice Guidelines for Management of Hypertension in Children and Adolescents: a Review. *Curr Hypertens Rep.* 2019;21(5).
69. Weaver DJ. Pediatric hypertension: Review of updated guidelines. *Pediatr Rev.* 2019;40(7):354–8.

70. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, Maahs DM, McCrindle BW, Mitsnefes M, et al. Update: Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: A scientific statement from the American Heart Association. Vol. 63, Hypertension. 2014. 1116–1135 p.
71. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: Normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens*. 2002;20(10):1995–2007.
72. O’Sullivan JJ, Derrick G, Griggs P, Foxall R, Aitkin M, Wren C. Ambulatory blood pressure in schoolchildren. *Arch Dis Child*. 1999;80(6):529–32.
73. Lurbe E, Redon J, Liao Y, Tacons J, Cooper RS. AVA blood pressure monitoring in normotensive children. *JH* 1994;12:1417–1423. 99.lurbe1994.yikbi.pdf.
74. O’Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013;31(9):1731–68.
75. Parati G, Stergiou G, O’Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359–66.
76. Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr*. 1985;106(3):522–6.
77. Cicek N, Yildiz N, Dasar TN, Gokce I, Alpay H. Cystic Renal Disease in Children: A Broad Spectrum from Simple Cyst to End Stage Renal Failure. *Turkish J Nephrol*. 2019;28(4):239–43.
78. Prashanth A, Prabha S, Vijayakumar M, Tamilarasi V. Spectrum of cystic kidney diseases seen in children at a pediatric renal referral unit. *Indian J Nephrol* 2010;39–43.
79. McHugh K, Stringer DA, Hebert D, Babiak CA. Simple renal cysts in children: Diagnosis and follow-up with US. *Radiology*. 1991;178(2):383–5.
80. Marietti S, Woldrich J, Durbin J, Sparks S, Kaplan G, Chiang G. Urologic findings on computed tomography of the abdomen and pelvis in a pediatric population. *J Pediatr Urol*. 2013;9(5):609–12.
81. Marumo K, Horiguchi Y, Nakagawa K, Oya M, Ohigashi T, Asakura H, et al. Incidence and growth pattern of simple cysts of the kidney in patients with asymptomatic microscopic hematuria. *Int J Urol*. 2003;10(2):63–7.
82. Wallis MC, Lorenzo AJ, Farhat WA, Bağli DJ, Khoury AE, Pippi Salle JL. Risk Assessment of Incidentally Detected Complex Renal Cysts in Children: Potential Role for a Modification of the Bosniak Classification. *J Urol*. 2008;180(1):317–21.

83. Rediger C, Guerra LA, Keays MA, Wayne C, Reddy D, Ksara S, et al. Renal cyst evolution in childhood: a contemporary observational study. *J Pediatr Urol* . 2019;15(2):188.e1-188.e6.
84. Suher M, Koc E, Bayrak G. Simple renal cyst prevalence in internal medicine department and concomitant diseases. *Ren Fail*. 2006;28(2):149–52.
85. Nieto VG, García KD, Luis Yanes MI. ¿Los quistes renales simples son otra forma de manifestación de prelitiasis en la infancia? *Nefrologia*. 2010;30(3):337–41.
86. Kong X, Ma X, Zhang C, Su H, Gong X, Xu D. Increased risk of kidney damage among Chinese adults with simple renal cyst. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(9):1687–94.
87. Al-Said J, Brumback MA, Moghazi S, Baumgarten DA, O'Neill WC. Reduced renal function in patients with simple renal cysts. *Kidney Int*. 2004;65(6):2303–8.
88. Koh C, Cserni T, Hawkes R, Dickson AP, Hennayake S, Keene DJB. The management of symptomatic simple renal cysts in children. *J Pediatr Surg Case Reports*]. 2018;28:21–9.
89. Kim SM, Chung TH, Oh MS, Kwon SG, Bae SJ. Relationship of simple renal cyst to hypertension. *Korean J Fam Med*. 2014;35(5):237–42.
90. Chin HJ, Ro H, Lee HJ, Na KY, Chae DW. The clinical significances of simple renal cyst: Is it related to hypertension or renal dysfunction? *Kidney Int*. 2006;70(8):1468–73.
91. Koracevic GP, Lovic DB. Dihydropyridine calcium channel blocker should be mentioned for prevention of aortic consequences of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2012;30(7):1487.
92. Sharada S, Vijayakumar M, Nageswaran P, Ekambaram S, Udani A. Multicystic dysplastic kidney: A retrospective study. *Indian Pediatr*. 2014;51(8):641–3.
93. Sarhan OM, Alghanbar M, Alsulaim A, Alharbi B, Alotay A, Nakshabandi Z. Multicystic dysplastic kidney: Impact of imaging modality selection on the initial management and prognosis. *J Pediatr Urol* 2014;10(4):645–9.
94. Moralioğlu S, Celayir AC, Bosnali O, Pektaş OZ, Bulut IK. Single center experience in patients with unilateral multicystic dysplastic kidney. *J Pediatr Urol*. 2014;10(4):763–8.
95. Carazo-Palacios ME, Couselo-Jerez M, Serrano-Durbá A, Pemartín-Comella B, Sangüesa-Nebot C, Estornell-Moragues F, et al. Multicystic dysplastic kidney: Assessment of the need for renal scintigraphy and the safety of conservative treatment. *Actas Urológicas Españolas*. 2017;41(1):62–7.
96. Belk RA, Thomas DFM, 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(2 I):666–9.

97. Sekine T, Namai Y, Yanagisawa A, Shirahama H, Tashiro Y, Terahara M, et al. A familial case of multicystic dysplastic kidney. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(9):1245–8.
98. Erlich T, Lipsky AM, Braga LH. A meta-analysis of the incidence and fate of contralateral vesicoureteral reflux in unilateral multicystic dysplastic kidney. *J Pediatr Urol* [Internet]. 2019;15(1):77.e1-77.e7.
99. Ismaili K, Avni FE, Alexander M, Schulman C, Collier F, Hall M. Routine voiding cystourethrography is of no value in neonates with unilateral multicystic dysplastic kidney. *Int Braz J Urol*. 2005;31(4):411–2.
100. Hayes WN, Watson AR. Unilateral multicystic dysplastic kidney: Does initial size matter? *Pediatr Nephrol*. 2012;27(8):1335–40.
101. Winding L, Loane M, Wellesley D, Addor MC, Arriola L, Bakker MK, et al. Prenatal diagnosis and epidemiology of multicystic kidney dysplasia in Europe. *Prenat Diagn*. 2014;34(11):1093–8.
102. Merrot T, Lumenta DB, Tercier S, Morisson-Lacombes G, Guys JM, Alessandrini P. Multicystic dysplastic kidney with ipsilateral abnormalities of genitourinary tract: Experience in children. *Urology*. 2006;67(3):603–7.
103. Karimbayev K, Dzumanazarov N, Akhaibekov M, Berdikulov N, Karimbayev A, Mustafayev A. Pelvic dystopia of right rudimentary multicystic dysplastic kidney as a rare cause of bedwetting in a patient with a single pelvic ectopic left kidney, and agenesis of the uterus and vagina (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome): A case report. *J Med Case Rep*. 2018;12(1):4–9.
104. Kiechl-Kohlendorfer U, Geley T, Maurer K, Ganer I. Uterus didelphys with unilateral vaginal atresia: Multicystic dysplastic kidney is the precursor of “renal agenesis” and the key to early diagnosis of this genital anomaly. *Pediatr Radiol*. 2011;41(9):1112–6.
105. Chang A, Sivananthan D, Nataraja RM, Johnstone L, Webb N, Lopez PJ. Evidence-based treatment of multicystic dysplastic kidney: a systematic review. *J Pediatr Urol* [Internet]. 2018;14(6):510–9.
106. Husmann DA. Renal dysplasia: The risks and consequences of leaving dysplastic tissue in situ. *Urology*. 1998;52(4):533–6.
107. Gaither TW, Patel A, Patel C, Chuang K wen, Cohen RA, Baskin LS. Natural History of Contralateral Hypertrophy in Patients with Multicystic Dysplastic Kidneys. *J Urol*. 2018;199(1):280–6.
108. Luque-Mialdea R, Martín-Crespo R, Cebrian J, Moreno L, Carrero C, Fernández A. Does the multicystic dysplastic kidney really involute? The role of the retroperitoneoscopic approach. *J Pediatr Urol*. 2007;3(1):48–52.
109. Schreuder MF. Life with one kidney. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(4):595–604.

110. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, Parodi S, Haupt R, Piaggio G, et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int.* 2009;76(5):528–33.
111. 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. *Intern Med.* 2010;49(20):2203–9.
112. Westland R, Schreuder MF, Bökenkamp A, Spreeuwenberg MD, Van Wijk JAE. Renal injury in children with a solitary functioning kidney-the KIMONO study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(5):1533–41.
113. La Scola C, Ammenti A, Puccio G, Lega MV, De Mutiis C, Guiducci C, et al. Congenital Solitary Kidney in Children: Size Matters. *J Urol* [Internet]. 2016;196(4):1250–6.
114. Marzuillo P, Guarino S, Grandone A, Di Somma A, Della Vecchia N, Esposito T, et al. Outcomes of a Cohort of Prenatally Diagnosed and Early Enrolled Patients with Congenital Solitary Functioning Kidney. *J Urol.* 2017;198(5):1153–8.
115. Vasconcelos MA, e Silva ACS, Gomes IR, Carvalho RA, Pinheiro S V., Colosimo EA, et al. A clinical predictive model of chronic kidney disease in children with posterior urethral valves. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(2):283–94.
116. Akil I, Biyikli N, Yazici P, Özyurt BC, Alpay H. Microalbumin excretion and outcome in children with multicystic dysplastic kidney. *Turkish J Med Sci.* 2012;42(6):1039–43.
117. Shirzai A, Yildiz N, Biyikli N, Ustunsoy S, Benzer M, Alpay H. Is microalbuminuria a risk factor for hypertension in children with solitary kidney? *Pediatr Nephrol.* 2014;29(2):283–8.
118. Rudnik-Schöneborn S, John U, Deget F, Ehrich JHH, Misselwitz J, Zerres K, et al. Clinical features of unilateral multicystic renal dysplasia in children. *Eur J Pediatr.* 1998;157(8):666–72.
119. Kessler OJ, Ziv N, Livne PM, Merlob P. Involution rate of multicystic renal dysplasia. *Pediatrics.* 1998;102(6).
120. Tabel Y, Aksoy Ö, Elmas AT, Çelik SF. Evaluation of hypertension by ambulatory blood pressure monitoring in children with solitary kidney. *Blood Press.* 2015;24(2):119–23.
121. Dursun H, Bayazit AK, Cengiz N, Seydaoglu G, Buyukcelik M, Soran M, et al. Ambulatory blood pressure monitoring and renal functions in children with a solitary kidney. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(4):559–64.
122. Mei-Zahav M, Korzets Z, Cohen I, Kessler O, Rathaus V, Wolach B, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children with a solitary kidney - A comparison between unilateral renal agenesis and uninephrectomy. *Blood Press Monit.* 2001;6(5):263–7.

123. Oliveira EA, Simões Silva AC, Siqueira Rabelo EA, Freire Filgueiras MTF, Pereira AK, Mesquita FM. Spontaneous improvement of hypertension in multicystic dysplastic kidney: A case report. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(11):954–8.
124. Konda R, Sato H, Ito S, Sakai K, Kimura N, Nagura H. Renin containing cells are present predominantly in scarred areas but not in dysplastic regions in multicystic dysplastic kidney. *J Urol.* 2001;166(5):1910–4.
125. Worck RH, Ibsen H, Andersen CB, Ibsen KK, Rasmussen F. The etiology of hypertension in nonrenovascular unilateral renal disease-two cases of renin induced hypertension in congenital renal dysplasia. *Blood Press.* 1995;4(2):113–6.
126. Liapis H, Doshi RH, Watson MA, et al. Reduced renin expression and altered gene transcript profiles in multicystic dysplastic kidneys. *J Urol* 2002;168:1816–20.
127. Kouidi E, Fahadidou-Tsiligioglou A, Tassoulas E, Deligiannis A, Coats A. White coat hypertension detected during screening of male adolescent athletes. *Am J Hypertens.* 1999;12(2 I):223–6.
128. Steinhorsdottir SD, Eliasdottir SB, Indridason OS, Agustsdottir IM, Palsson R, Edvardsson VO. Prevalence of hypertension in 9- to 10-year-old Icelandic school children. *J Clin Hypertens.* 2011;13(10):774–9.
129. Šuláková T, Janda J, Černá J, Janštová V, Šuláková A, Slaný J, et al. Arterial HTN in children with T1DM - frequent and not easy to diagnose. *Pediatr Diabetes.* 2009;10(7):441–8.
130. Verberk WJ, Kessels AGH, De Leeuw PW. Prevalence, causes, and consequences of masked hypertension: A meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2008;21(9):969–75.
131. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, et al. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension.* 2005;45(4):493–8.
132. Stabouli S, Kotsis V, Toumanidis S, Papamichael C, Constantopoulos A, Zakopoulos N. White-coat and masked hypertension in children: Association with target-organ damage. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(8):1151–5.
133. Fujita H, Matsuoka S, Awazu M. Masked Isolated Nocturnal Hypertension in Children and Young Adults. *Pediatr Cardiol.* 2018;39(1):66–70.
134. Girişgen I, Çocuklarda birincil kan basıncı yüksekliğine neden olan faktörler ve böbrek hasarı,Yandal uzmanlık tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Aydın.
135. Urbina EM, Khoury PR, Mccoy C, Daniels SR, Kimball TR, Dolan LM. Cardiac and Vascular Consequences of Pre-Hypertension in Youth. *J Clin Hypertens.* 2011;13(5):332–42.

136. Woroniecki RP, Kahnauth A, Panesar LE, Supe-Markovina K. Left ventricular hypertrophy in pediatric hypertension: A mini review. *Front Pediatr*. 2017;5(May):1–7.
137. Juhola J, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, et al. Combined effects of child and adult elevated blood pressure on subclinical atherosclerosis: The international childhood cardiovascular cohort consortium. *Circulation*. 2013;128(3):217–24.
138. Foster BJ, Ali H, Mamber S, Polomeno RC, MacKie AS. Prevalence and severity of hypertensive retinopathy in children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2009;48(9):926–30.
139. Williams KM, Shah AN, Morrison D, Sinha MD. Hypertensive retinopathy in severely hypertensive children: Demographic, clinical, and ophthalmoscopic findings from a 30-year British cohort. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2013;50(4):222–8.
140. Tee JB, Acott PD, Heather McLellan D, Crocker JFS. Phenotypic Heterogeneity in Pediatric Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease at First Presentation: A Single-Center, 20-Year Review. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(2):296–303.
141. Reed B, McFann K, Kimberling WJ, Pei Y, Gabow PA, Christopher K, et al. Presence of De Novo Mutations in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients Without Family History. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(6):1042–50.
142. Iliuta IA, Kalatharan V, Wang K, Gall EC Le, Conklin J, Pourafkari M, et al. Polycystic kidney disease without an apparent family history. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(9):2768–76.
143. Boyer O, Gagnadoux MF, Guest G, Biebuyck N, Charbit M, Salomon R, et al. Prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease diagnosed in utero or at birth. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(3):380–8.
144. Shamshirsaz A, Bekheirnia RM, Kamgar M, Johnson AM, McFann K, Cadnapaphornchai M, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease in infancy and childhood: Progression and outcome. *Kidney Int*. 2005;68(5):2218–24.
145. Marlais M, Cuthell O, Langan D, Dudley J, Sinha MD, Winyard PJD. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease: A meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2016;101(12):1142–7.
146. Reddy B V, Chapman AB. The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children and adolescents. 2016;1.
147. Grantham J. Determinants of renal volume in autosomal-dominant polycystic kidney disease. 2009;73(1):108–16.
148. Chapman B. Left Ventricular Hypertrophy Polycystic Kidney in Autosomal Dominant.

149. Fick GM, Duley IT, Johnson AM, Strain JD, Manco-Johnson ML, Gabow PA. The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *J Am Soc Nephrol.* 1994;4(9):1654–60.
150. Massella L, Mekahli D, Paripović D, Prikhodina L, Godefroid N, Niemirska A, et al. Prevalence of hypertension in children with early-stage ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(6):874–83.
151. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Deget F, nephrology - Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische, Nephrologie. Childhood onset autosomal dominant polycystic kidney disease in sibs: Clinical picture and recurrence risk. *J Med Genet.* 1993;30(7):583–8.
152. Choukroun G, Itakura Y, Albouze G, Christophe JL, Man NK, Grünfeld JP, et al. Factors influencing progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6(6):1634–42.
153. Nowak KL, Chonchol M, You Z, Gupta M, Gitomer B. Affected parent sex and severity of autosomal dominant polycystic kidney disease: A retrospective cohort study. *Clin Nephrol.* 2018;89(3):196–204.
154. Barua M, Cil O, Paterson AD, Wang K, He N, Dicks E, et al. Family history of renal disease severity predicts the mutated gene in ADPKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(8):1833–8.
155. Audrézet MP, Corbiere C, Lebbah S, Morinière V, Broux F, Louillet F, et al. Comprehensive PKD1 and PKD2 mutation analysis in prenatal autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(3):722–9.
156. Gall EC Le, Audrézet MP, Chen JM, Hourmant M, Morin MP, Perrichot R, et al. Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(6):1006–13.
157. Mantovani V, Bin S, Graziano C, Capelli I, Minardi R, Aiello V, et al. Gene Panel Analysis in a Large Cohort of Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Allows the Identification of 80 Potentially Causative Novel Variants and the Characterization of a Complex Genetic Architecture in a Subset of Families. *Front Genet.* 2020;11(May):1–14.
158. Rossetti S, Hopp K, Sikkink RA, Sundsbak JL, Lee YK, Kubly V, et al. Identification of gene mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease through targeted resequencing. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(5):915–33.
159. Rossetti S, Kubly VJ, Consugar MB, Hopp K, Roy S, Horsley SW, et al. Incompletely penetrant PKD1 alleles suggest a role for gene dosage in cyst initiation in polycystic kidney disease. 2010;75(8):1–14.
160. Bergmann C, Von Bothmer J, Bröchle NO, Venghaus A, Frank V, Fehrenbach H, et al. Mutations in multiple PKD genes may explain early and severe polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(11):2047–56.

161. Fick GM, Johnson AM, Strain JD, Kimberling WJ, Kumar S, Manco-Johnson ML, et al. Characteristics of very early onset autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 1993;7(6):757.
162. Wong H, Vivian L, Weiler G, Filler G. Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Hyperfiltrate Early in Their Disease. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(4):624–8.
163. Helal I, Reed B, Mcfann K, Yan XD, Fick-Brosnahan GM, Cadnapaphornchai M, et al. Glomerular hyperfiltration and renal progression in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(10):2439–43.
164. Nephrol JAS. Factors Relating to Urinary Protein Excretion in Children Autosomal Dominant Polycystic Kidney. 1998;1908–14.
165. Nowak KL, Cadnapaphornchai MA, Chonchol MB, Schrier RW, Gitomer B. Long-Term Outcomes in Patients with Very-Early Onset Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2016;44(3):171–8.
166. Leier C V., Baker PB, Kilman JW, Wooley CF. Cardiovascular abnormalities associated with adult polycystic kidney disease. *Ann Intern Med*. 1984;100(5):683–8.
167. Timio M, et al. The spectrum of cardiovascular abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease: a 10-year follow-up in a five-generation kindred. *Clin. Nephrol*. 1992;37:245–251.
168. Hoyer PF. Clinical manifestations of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(2):186–92.
169. Capisonda R, Phan V, Traubuci J, Daneman A, Balfe JW, Guay-Woodford LM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: Outcomes from a single-center experience. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(2):119–26.
170. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Deget F, Holtkamp U, Brodehl J, Geisert J, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease in 115 children: Clinical presentation, course and influence of gender. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 1996;85(4):437–45.
171. Burgmaier K, Kilian S, Bammens B, Benzing T, Billing H, Büscher A, et al. Clinical courses and complications of young adults with Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD). *Sci Rep*. 2019;9(1):1–11.
172. Sağ E, Güven B, Sağ S, Cömert HS, Bahat-Özdoğan E, Eyüpoğlu İ, Çebi B, Arslan Y Çakır M, Karacığer fibrokistik hastalıklarının değerlendirilmesi; tek merkez deneyimi, Türk Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği Genç Bakış Kongresi, 29-30 Haziran, Rize, Türkiye.
173. Guay-Woodford LM, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease: The clinical experience in North America. *Pediatrics*. 2003;111(5 I):1072–80.

174. Roy S, Dillon MJ, Trompeter RS, Barratt TM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: Long-term outcome of neonatal survivors. *Pediatr Nephrol.* 1997;11(3):302–6.
175. Cole BR, Conley SB, Stapleton FB. Polycystic kidney disease in the first year of life. *J Pediatr.* 1987;111(5):693–9.
176. Srinath A, Shneider BL. Congenital hepatic fibrosis and autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54:580–7.
177. Liebau MC, Serra AL. Looking at the (w)hole: Magnet resonance imaging in polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(9):1771–83.
178. Rubio San Simón A, Carbayo Jiménez T, Vara Martín J, Alonso Díaz C, Espino Hernández M. Autosomal recessive polycystic kidney disease in the 21st century: Long-term follow-up and outcomes. *An Pediatr (English Ed.)* 2019;91(2):120–2.
179. Jahnukainen T, Kirjavainen T, Luoto T, Ylinen E, Linkosalo L, Arikoski P, et al. Long-term pulmonary function in children with recessive polycystic kidney disease. *Arch Dis Child.* 2015;100(10):944–7.
180. Hallermann C, Mucher G, Kohlschmidt N, Wellek B, Schumacher R, Bahlmann F, et al. Syndrome of autosomal recessive polycystic kidneys with skeletal and facial anomalies is not linked to the ARPKD gene locus on chromosome 6p. *Am J Med Genet.* 2000;90(2):115–9.
181. Gillessen-Kaesbach G, Meinecke P, Garrett C, Padberg BC, Rehder H, Passarge E. New autosomal recessive lethal disorder with polycystic kidneys type Potter I, characteristic face, microcephaly, brachymelia, and congenital heart defects. *Am J Med Genet.* 1993;45(4):511–8.
182. Rossetti S, Torra R, Coto E, Consugar M, Kubly V, Málaga S, et al. A complete mutation screen of PKHD1 in autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD) pedigrees. *Kidney Int.* 2003;64(2):391–403.
183. Adeva M, El-Youssef M, Rossetti S, Kamath PS, Kubly V, Consugar MB, et al. Clinical and molecular characterization defines a broadened spectrum of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Medicine (Baltimore).* 2006;85(1):1–21.
184. Sharp AM, Messiaen LM, Page G, Antignac C, Gubler MC, Onuchic LF, et al. Comprehensive genomic analysis of PKHD1 mutations in ARPKD cohorts. *J Med Genet.* 2005;42(4):336–49.
185. Losekoot M, Haarloo C, Ruivenkamp C, White SJ, Breuning MH, Peters DJM. Analysis of missense variants in the PKHD1-gene in patients with autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Hum Genet.* 2005;118(2):185–206.
186. Szabó T, Orosz P, Balogh E, Jávorszky E, Mátyus I, Bereczki C, et al. Comprehensive genetic testing in children with a clinical diagnosis of ARPKD identifies phenocopies. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(10):1713–21.

187. Casper KA, Donnelly LF, Chen B, Bissler JJ. Tuberous sclerosis complex: Renal imaging findings. *Radiology*. 2002;225(2):451–6.
188. Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP, Delgado MR, Roach ES. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J Urol*. 1998;160(1):141–5.
189. Malaga-Dieguez L, Spencer R, Pehrson LJ, Vento S, Menzer K, Devinsky O, et al. Early manifestations of renal disease in patients with tuberous sclerosis complex. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017;10:91–5.
190. Ozupekce S, Akbas H, Acar M, Pasa S, Oruc M. Tuberous Sclerosis Presented With Polycystic Kidney Disease and Acute Renal Failure. 2012;15(6):384–6.
191. Dixon BP, Hulbert JC, Bissler JJ. Tuberous sclerosis complex renal disease. *Nephron - Exp Nephrol*. 2010;118(1).
192. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJR, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int*. 2006;70(10):1777–82.
193. Song X, Liu Z, Cappell K, Gregory C, Said Q, Prestifilippo J, et al. Natural history of patients with tuberous sclerosis complex related renal angiomyolipoma. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(7):1277–82.
194. Ewalt DH, Diamond N, Rees C, Sparagana SP, Delgado M, Batchelor L, et al. Long-term outcome of transcatheter embolization of renal angiomyolipomas due to tuberous sclerosis complex. *J Urol*. 2005;174(5):1764–6.
195. Lr F, Da D, Ma P, Ia G, Bryant J, Fischer R, et al. Choyke P , Daryanani K , Vemulapalli M , Mullikin JC , Malicdan MC , Vilboux T , Sayer JA , Gahl WA , Gunay-Aygun M . Prospective evaluation of kidney disease in Joubert syndrome . *Clinical Journal of the American Society of*. 2018;12(12):1962–73.
196. Sönmez F, Güzünler-Şen M, Yılmaz D, Cömertpay G, Heise M, Çırak S, et al. Development of end-stage renal disease at a young age in two cases with joubert syndrome. *Turk J Pediatr*. 2014;56(4):458–61.
197. Dempsey JC, Phelps IG, Bachmann-Gagescu R, Glass IA, Tully HM, Doherty D. Mortality in Joubert syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2017;173(5):1237–42.
198. Vilboux T, Doherty DA, Glass IA, Parisi MA, Phelps IG, Cullinane AR, et al. Molecular genetic findings and clinical correlations in 100 patients with Joubert syndrome and related disorders prospectively evaluated at a single center. *Genet Med*. 2017;19(8):875–82.
199. Parisi MA, Bennett CL, Eckert ML, Dobyns WB, Gleeson JG, Shaw DWW, et al. The NPHP1 gene deletion associated with juvenile nephronophthisis is present in a subset of individuals with Joubert syndrome. *Am J Hum Genet*. 2004;75(1):82–91.
200. Atmış B, Karabay-Bayazıt A, Melek E, Bişgin A, Anarat A. Renal features of bardet biedl syndrome: A single center experience. *Turk J Pediatr*. 2019;61(2):186–92.

201. Khan SA, Muhammad N, Khan MA, Kamal A, Rehman ZU, Khan S. Genetics of human Bardet – Biedl syndrome , an updates. 2016;3–15.
202. O’Dea D, Parfrey PS, Harnett JD, Hefferton D, Cramer BC, Green J. The importance of renal impairment in the natural history of Bardet-Biedl syndrome. *Am J Kidney Dis.* 1996;27(6):776–83.

