



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KİSTİK BÖBREK HASTALIKLARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Gamze Seval ÖZZORLAR
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

GAZİANTEP – 2021

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KİSTİK BÖBREK HASTALIKLARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gamze Seval ÖZZORLAR
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Beltinge DEMİRCİOĞLU KILIÇ

GAZİANTEP – 2021

TEZ ONAY SAYFASI

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

TEZİN ADI

2011-2021 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Ana Bilim Dalı'na Başvuran Hastalarda Kistik Böbrek Hastalıklarının Retrospektif Değerlendirilmesi
Dr. Gamze Seval ÖZZORLAR

TARİH

04.10.2021

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....
Prof.Dr. Can DEMİREL
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza)
Prof.Dr.Mehmet KESKİN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Doç. Dr. Beltinge DEMİRCİOĞLU KILIÇ
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Doç. Dr. Beltinge DEMİRCİOĞLU KILIÇ (İmza)
2. Dr. Öğr. Üyesi Mehtap AKBALIK KARA (İmza)
3. Doç. Dr. Ünal SARIKABADAYI (İmza)

I. ÖNSÖZ

Araştırma Görevliliği sürecine başladığım ilk günden son güne kadar zor günlerimde yanımda hissettiğim Prof. Dr. Metin KILINÇ hocama,

Tez çalışmamın her aşamasında destek olan, sabrını, vaktini ve bilgisini esirgemeyen sevgili tez hocam Doç. Dr. Beltinge DEMİRCİOĞLU KILIÇ'a,

Uzmanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen, eğitimime katkıda bulunan saygı değer hocalarıma; çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzmanlarıma, araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşirelere ve yardımcı personellere,

Her koşulda beni destekleyen, sevgilerini esirgemeyen ve bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan aileme annem Emine ŞAHİN'e, babam Habib ŞAHİN'e, kendi annemden ayırmadığım Nuran ÖZZORLAR'a; kardeşlerim, aynı zamanda meslektaşlarım olan Dr. Fatma ŞAHİN ve Dr. Esra ŞAHİN'e,

Tanıdığım günden beri hayatımı güzel kılan, kolaylaştıran, desteğini her zaman yanımda hissettiğim, güç aldığım biricik aslan eşim ve meslektaşım Selçuk ÖZZORLAR'a,

Ve varlığı ile içimi ısıtan minik aslan oğlum Ege Aslan ÖZZORLAR'a teşekkürlerimi sunarım.

Gamze Seval ÖZZORLAR
Gaziantep 2021

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	i
II. İÇİNDEKİLER.....	ii
III. ÖZET.....	iv
IV. ABSTRACT.....	vi
V. KISALTMALAR	viii
VI. TABLO LİSTESİ.....	ix
VII. ŞEKİL LİSTESİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kistik Böbrek Hastalıkları.....	3
2.1.1. Kistik Böbrek Hastalıklarının Sınıflandırılması	3
2.1.2. Kistik Böbrek Hastalıklarında Görüntüleme	5
2.2. Basit Böbrek Kistleri	5
2.2.1. Epidemiyolojisi ve İnsidansı.....	5
2.2.2. Patogenez.....	6
2.2.3. Klinik Bulgular	6
2.2.4 Takip ve Tedavi	7
2.3. Multikistik Displastik Böbrek	8
2.3.1. Epidemiyoloji ve İnsidans	8
2.3.2. Patogenez ve Hitopatoloji.....	8
2.3.3. Klinik Bulgular	9
2.3.4. Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri	9
2.3.5. Tedavi ve İzlem	10
2.4. Medüller Sünger Böbrek	10
2.5. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı.....	11
2.5.1. Epidemiyoloji ve İnsidansı	11
2.5.2. Klinik Bulgular	11
2.5.3. Genetik.....	12
2.5.4. Tanı.....	12

2.5.5. Tedavi ve İzlem	13
2.6. Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı	14
2.6.1. Epidemiyoloji ve Genetik	14
2.6.2. Klinik Bulgular	14
2.6.3. Tanı	15
2.6.4. Tedavi	15
2.7. Glomerulokistik Hastalık	16
2.8. Medüller Kistik Böbrek Hastalığı	17
2.9. Nefronofitizis.....	17
2.10. Bardet Biedl Sendromu	19
2.11. Tuberoskleroz Kompleksi	19
2.12. Von Hippel-Lindau Sendromu	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması	21
3.2. Hastaların Dosya Bilgilerinin Değerlendirilmesi	21
3.3 Kan Basıncı Ölçümü ve Değerlendirilmesi.....	21
3.4. Laboratuvar Bulgularının Değerlendirmesi.....	22
3.5. Radyolojik Değerlendirme	22
3.6. İstatistiksel İncelemeler	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA.....	43
5.1.Multikistik Displastik Böbrek Tanılı Hastaların Değerlendirmesi.....	45
5.2.Basit Böbrek Kisti Tanılı Hastaların Değerlendirmesi.....	50
5.3. ODPKBH Tanılı Hastaların Değerlendirmesi	54
5.4. ORPKBH Tanılı Hastaların Değerlendirmesi	58
5.5. Nefronofitizis Hastalarının Değerlendirmesi	62
5.6. Bardet Biedl Hastalarının Değerlendirmesi	66
5.7. Tuberoskleroz ve Medüller Sünger Böbrek Hastalarının Değerlendirmesi ...	69
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	70
7. KAYNAKLAR.....	71

III. ÖZET

ÖZZORLAR G.S., Kistik Böbrek Hastalıklarının Retrospektif Değerlendirilmesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep, 2021. Kistik böbrek hastalıkları basit kistten, kronik böbrek hastalığına (KBH) yol açabilecek kalıtsal kistik hastalıklar yelpazesinden oluşur. Çalışmamızda kistik böbrek hastalıkları tanısı alan hastalarımızın demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin geriye dönük inceleyerek değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nefroloji polikliniğine 2011-2021 yılları arasında kistik böbrek hastalığı nedeni ile başvuran 257 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. Dosya kayıtlarından, hastaların tanısı, cinsiyet, yaş, takip süresi, anne-baba akrabalığı, ailede kistik böbrek hastalığı, prenatal takip durumu, klinik, laboratuvar ve ultrasonografi özellikleri, eşlik eden ürolojik anormallikler, genetik tahlil sonuçları, eşlik eden böbrek dışı bulgular, diyaliz ihtiyacı ve hastanın son durumu gibi bilgiler kaydedildi.

Çalışmamız kapsamında incelenen kistik böbrek hastalığı olan 257 hastanın içerisinde en sık olarak 100 hastada (%38.9) multikistik displastik böbrek (MKDB), 92 hastada (%35.8) basit kist, 21 hastada (%8.2) otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPKBH), 18 hastada (%7.0) otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ORPKBH), 14 hastada (%5.4) nefronofitizis, 10 hastada (%3.9) bardet biedl, birer hastada (%0.4) tuberoskleroz ve medüller sünger böbrek ile takip edildiği saptandı. Hastaların tanı yaşı ortalaması 60.31 ± 60.59 ay, takip süresi ortalaması ise 94.76 ± 61.98 ay olarak tespit edildi. Hastaların %55.6'sı (n=143) erkek, %44.4'ü (n=114) kız idi. Anne-baba akrabalığı 113 hastada (%44.0), prenatal tanı 97 hastada (%37.7) tespit edildi. Hastaların başvuru ve takip sırasında tespit edilen bulgular değerlendirildiğinde; %4.7 (n=12) hastada hematüri, %5.1 (n=13) hastada proteinüri, %11.3 (n=29) hastada kreatinin yüksekliği, %12.1 (n=31) hastada hipertansiyon ve %40.5 (n=104) hastada da idrar yolu enfeksiyonu saptandı. Eşlik eden ürolojik anomaliler değerlendirildiğinde toplam 63 hastada (%24.51) ürolojik anormallik olduğu tespit edildi. En sık %26.9 (n=17) oranında böbrek taşı, %25.4 (n=16) UP darlık ve %22.2 (n=14) oranında vezikoüreteral reflü eşlik ettiği tespit edildi. Hastaların son durumda %12.8'inin (n=33) KBH olduğu, KBH olan hastaların da

%60.6 (n=20)'sında diyaliz ihtiyacı olduğu saptandı. Bu hastalardan ORPKBH olan bir hastanın beyin tümörü nedeni ile exitus olduğu saptandı.

Kistik böbrek hastalıkları proteinüri, hipertansiyon ve son dönem böbrek yetmezliğine yol açabilen önemli bir grup hastalıktır. Kistik böbrek hastalıkları ile takipli çocuk hastaların takiplerinin düzenli yapılması, oluşabilecek komplikasyonların erkenden fark edilmesini sağlar. Bu durumda erken müdahale ile komplikasyonlar tedavi edilebilir, hastaların son dönem böbrek yetmezliğine gidişı takipler ile önlenabilir veya geciktirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek kisti, çocuk, kistik böbrek hastalığı

IV. ABSTRACT

ÖZZORLAR G.S., Retrospective Evaluation of Cystic Kidney Diseases, Thesis in Medicine, Department of Child Health and Diseases, Gaziantep, 2021. Cystic kidney diseases range from simple cyst to inherited cystic diseases that can lead to chronic kidney disease (CKD). In our study, it was aimed to retrospectively evaluate the demographic, clinical and laboratory data of our patients diagnosed with cystic kidney diseases.

The files of 257 patients who applied to the Pediatric Nephrology Outpatient Clinic of Gaziantep University Medical Faculty Hospital between 2011-2021 due to cystic kidney disease were retrospectively analyzed. From the file records of the patients, diagnosis, gender, age, follow-up period, parental consanguinity, family history of cystic kidney disease, prenatal follow-up status, clinical, laboratory and ultrasonographic features, accompanying urological abnormalities, genetic analysis results, accompanying non-renal findings, dialysis the patient's need and the last condition information of the patient were recorded.

Cystic kidney disease in patients examined within the scope of our study, in 257 patients with the most frequent 100 patients (38,9%) multicystic dysplastic kidney (MCDK), 92 patients (35.8%) simple cyst, 21 patients (8.2%) autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPCKD), 18 patients (7.0%) autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD), 14 patients (5.4%) nephronophthisis, 10 patients (3.9%) bardet biedl, of one patient are followed up (0.4%) tuberous sclerosis and medullary sponge kidney. The mean age at diagnosis of the patients was 60.31 ± 60.59 months, and the mean follow-up period was 94.76 ± 61.98 months. 55.6% (n=143) of the patients were male and 44.4% (n=114) were female. Parental consanguinity was found in 113 (44.0%) patients, and prenatal diagnosis was found in 97 (37.7%) patients. When the findings detected during the application and follow-up of the patients are evaluated; Hematuria in 4.7% (n=12) patients, proteinuria in 5.1% (n=13) patients, elevated creatinine in 11.3% (n=29) patients, hypertension in 12.1% (n=31) patients, and 40.5% (n=14) patients urinary tract infection was detected. When the accompanying urological anomalies were evaluated, urological abnormalities were found in a total of 63 (24.51%) patients.

The most common findings were kidney stones in 26.9% (n=17), UP stenosis in 25.4% (n=16) and vesicoureteral reflux in 22.2% (n=14). It was determined that 12.8% (n=33) of the patients had CKD in the final state, and 60.6% (n=20) of the patients with CKD needed dialysis. One of these patients with ORPCKD was found to have died due to a brain tumor.

Cystic kidney diseases are an important group of diseases that can lead to proteinuria, hypertension and end-stage renal disease. Regular follow-up of pediatric patients with cystic kidney diseases ensures early detection of possible complications. In this case, complications can be treated with early intervention, and the progression of patients to end-stage renal disease can be prevented or delayed with follow-up.

Keywords: Kidney cyst, child, cystic kidney disease

V. KISALTMALAR

- USG: Ultrasonografi
- VCUG: Voiding Sistoüretrografi
- OD: Otozomal Dominant
- OR: Otozomal Resesif
- ODPKBH: Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı
- ORPKBH: Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı
- MKDB: Multikistik Displastik Böbrek
- BBS: Bardet Biedl Sendromu
- UP: Üreteropelvik
- UV: Üreterovezikal
- VUR: Vezikoüreteral Reflü
- DMSA: Tc-99m Dimerkaptosüksinik Asit
- DTPA: Dietilentriaminpentaasetik Asit
- BT: Bilgisayarlı Tomografi
- MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme
- Ark: Arkadaşları
- MRU: Magnetik Rezonans Ürografisi
- GKBH: Glomerulokistik Böbrek Hastalığı
- MKBH: Medüller Kistik Böbrek Hastalığı
- İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu
- HT: Hipertansiyon
- KBH: Kronik Böbrek Hastalığı
- VHL: Von Hippel-Lindau
- SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
- İVP: İntravenöz Piyelografi
- TSK: Tuberoskleroz Kompleksi

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Kistik böbrek hastalıklarının sınıflandırılması	4
Tablo 2.2: Çocuklarda kistik böbrek hastalıklarının sınıflandırılması.....	4
Tablo 2.3: Böbrek kistlerinde Bosniak sınıflandırması.....	7
Tablo 2.4: Glomerüler kistlerle ilişkili hastalıklar.	16
Tablo 2.5: Nefronofitizis tipleri.	18
Tablo 3.1: Amerikan Pediatri Akademisi'nin Çocuklarda Hipertansiyon Sınıflaması	22
Tablo 4.1: Çocukluk çağı kistik böbrek hastalarına ait demografik özellikler	23
Tablo 4.2: Çocukluk çağı kistik böbrek hastalarına ait tanılar.....	24
Tablo 4.3: Çocukluk çağı kistik böbrek hastalarına ait tanı yaşı ve takip süresi ortalama değerlerinin tanılara göre değerlendirilmesi	24
Tablo 4.4: Tanılara göre tanı yaşı kategorilerinin dağılımı.....	25
Tablo 4.5: Tanılara göre cinsiyet dağılımı	26
Tablo 4.6: Anne-baba akrabalığının tanılara göre dağılımı	27
Tablo 4.7: Ailede kistik böbrek hastalığı bulunma durumunun tanılara göre dağılımı	27
Tablo 4.8: Prenatal takiplerinde tanı alan hastaların tanılara göre dağılımı	28
Tablo 4.9: Hastaların başvuru takip sırasında tespit edilen bulguları	29
Tablo 4.10: Başvurudaki kreatinin değerlerinin tanılara göre dağılımı	30
Tablo 4.11: Çalışmamız kapsamında incelenen hastalara ait kan basıncı değerlerinin cinsiyete göre dağılımları.....	31
Tablo 4.12: Çalışmamız kapsamında incelenen hastalara ait kan basıncı değerlerinin tanılara göre dağılımları	31
Tablo 4.13: Hematüri varlığının tanılara göre dağılımı	31
Tablo 4.14: Proteinüri varlığının tanılara göre dağılımı	32
Tablo 4.15: Kistik böbrek hastalıklarına eşlik eden böbrek dışı bulgular.....	33
Tablo 4.16: Çocukluk çağı kistik böbrek hastalarında USG özellikleri	34
Tablo 4.17: Multikistik displastik böbrek ve Basit böbrek kisti hastalarında USG özellikleri.....	35
Tablo 4.18: Böbrekte ekojenite artışının tanılara göre dağılımı	35
Tablo 4.19: Takipte İYE bulunma durumunun tanılara göre dağılımı.....	36
Tablo 4.20: Kistik böbrek hastalıklarında genetik tahlil sonuçları	37
Tablo 4.21: Kistik böbrek hastalıklarına eşlik eden ek ürolojik anomali varlığının tanılara göre dağılımı	38
Tablo 4.22: DMSA tetkiki yapılan hastalar ve tanılara göre dağılımı	39
Tablo 4.23: Voiding sistoüretrografi tetkiki yapılan ve vesiko üreteral reflü saptanan hastaların tanılara göre dağılımı.....	40
Tablo 4.24: BT tetkiki yapılan hastalar ve tanılara göre dağılımı.....	40
Tablo 4.25: Kistik böbrek hastalıklı hastaların son durumu	42

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1: Çocukluk çağı kistik böbrek hastalarının ilk tanı yaşları.....	25
Şekil 4.2: Çocukluk çağı kistik böbrek hastalarının polikliniğe ilk başvuru Şikayetleri	29
Şekil 4.3: Çocukluk çağı kistik böbrek hastalarında eşlik eden ürolojik anomaliler .	38
Şekil 4.4: Çocukluk çağı kistik böbrek hastalarında KBY dağılımları.....	41



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kistik böbrek hastalıkları böbrek hastalıkları içerisinde sık görülen hastalık grubudur (1). Herhangi bir bulgu vermeyen basit kistten son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) kadar görülebilen çeşitli durumlarla kendini gösterebilir. Sadece böbrek ile ilgili bulgu verebileceği gibi ekstrarenal hastalıkları içeren bir sendromun parçası olabilir (2).

Böbreğin basit kisti, içerisinde genellikle ultrafiltrat içeriği olan ve böbrek parankim epiteli ile çevrili olan lezyonlardır. Takipte hipertansiyon, proteinüri gibi komplikasyonların gelişebilmesi, ayrıca tanının ODPKBH olarak değişebileceği ihtimali nedeni ile önemlidir (3).

Multikistik displastik böbrek (MKDB) hastalığı antenatal USG kullanımının yaygınlaşması ile beraber prenatal dönemde en sık tanı alan hastalıklardandır (4,5). Genellikle asemptomatik ilerler. Hastalarda fonksiyonel tek böbrek olduğundan takipte kreatinin yüksekliği, hipertansiyon, proteinüri gibi bulgulara dikkat etmek gerekir (6). Hastalarda ek ürolojik anomali varlığında erken müdahale gerekebilir ve periyodik takipler bu durumda önem arz eder.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPKBH) böbreklerde ilerleyici kistik dilatasyonlarla giden ve son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilen genetik bir hastalıktır. Hastaların takiplerinde böbrek bulgularına dikkat edildiği kadar; böbrek dışı bulguların da takibi önemlidir (7).

Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ORPKBH)'nda klinik belirtilerinin şiddeti geniş bir yelpazede görülür. Hastalığın bulgu verdiği yaş ise değişkendir. Genel olarak bir yaşa kadar bulgu verirler (8). Hastaların takibinde poliüri, polidipsi, idrar yolu enfeksiyonu görülebilir. Hastalarda hipertansiyon görülebilir ve bu durum morbidite nedenidir (9).

Diğer kistik böbrek hastalıkları da son durumda son dönem böbrek yetmezliğine gidebileceği için periyodik takiplerinin yapılması son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) gidişi önleme veya geciktirme açısından önemlidir.

Kistik böbrek hastalıklarının komplikasyonları özellikle kalıtsal kistik böbrek hastalıklarında görülmekle birlikte, hipertansiyon, proteinüri ve idrar yolu enfeksiyonu (İYE) gibi komplikasyonlar, kalıtsal olmayan MKDB ve böbreğin basit kistinde de görülebilmektedir. Bu nedenle tüm kistik böbrek hastalığı olan hastaların takip edilmesi gerekir. Hastalarda komplikasyonları önlemek, erken ve uygun şekilde tedavi etmek için periyodik takip önemlidir.

Kistik böbrek hastalıkları ile ilgili olarak hastalık başlığı altında pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen tüm kistik böbrek hastalıklarını topluca değerlendiren çalışmalar az sayıdadır. Bu çalışma ile renal kistik hastalıkların demografik verilerini, kliniğini, başvurdaki ve takipteki durumlarını değerlendirmek ve kistik böbrek hastalığı sınıfında yer alan hastalıkları hem kendi içinde hem de toplu biçimde ele alarak benzer yönlerini ve birbirinden farklarını göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kistik Böbrek Hastalıkları

Böbreğin en çok görülen yapısal lezyonları böbrek kistleridir. Görüntüleme yöntemlerinin kullanımının yaygınlaşması ile böbrek kistlerinin rastlantısal olarak bulunma sıklığı artmıştır (1).

Böbrek kistleri küresel, ince cidarlı, epitel ile döşeli sıvı dolu yapılar olup böbrekte nefron boyunca herhangi bir yerde bulunabilir. Daha çok toplayıcı kanallardan kaynaklanırlar. Kistik böbrek hastalığı ise daha çok diffüz ve bilateral olarak böbrekleri tutan, kalıtsal ve gelişimsel nedenlere bağlı kistik değişiklikler olarak tanımlanır (10).

Kistik böbrek hastalıkları, böbrek tübüler epitel hücreesindeki primer silya yapısı ve çalışmasındaki bozukluk sonucu ortaya çıkar. Herhangi bir bulgu vermeyen basit kistten son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) kadar görülebilen çeşitli hastalıklarla kendini gösterebilir. Sadece böbrek ile ilgili bulgu verebileceği gibi ekstrarenal hastalıkları içeren bir sendromun parçası olabilir. Hastalığın gidişatı ve ileride ortaya çıkabilecek komplikasyonlar nedeni ile hastalığı tanımlamak önemlidir. Görüntüleme yöntemlerinin kistik böbrek hastalığının tanısının konulmasında ve ayrımının yapılmasındaki önemi büyüktür. Ayrıca genetik alandaki çalışmalar, hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılabilmesini sağlamış ve hastalığın prognozuna ve ilerde oluşabilecek komplikasyonlarına yaklaşımında farklı seçenekler sunmuştur.

2.1.1. Kistik Böbrek Hastalıklarının Sınıflandırılması

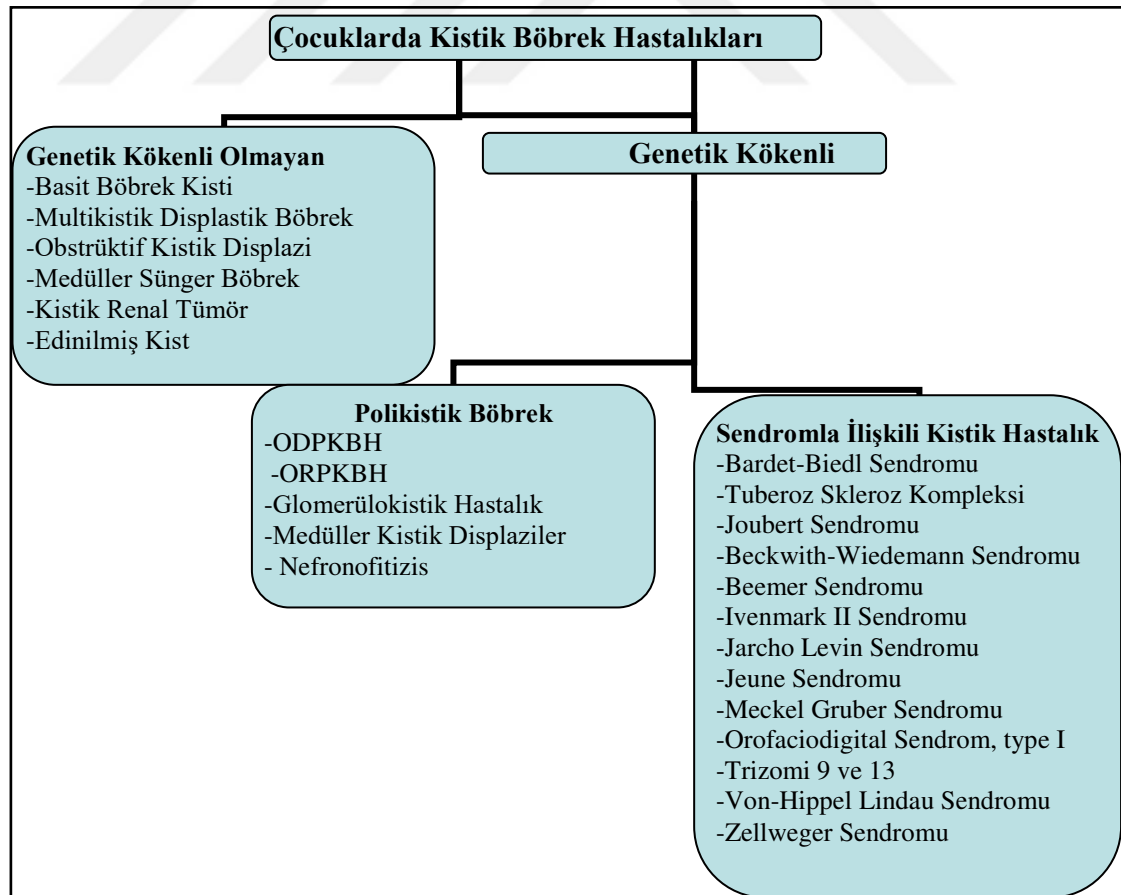
Kistik böbrek hastalıklarının sınıflandırılmasında birçok sınıflandırma sunulmuştur. 1964 yılında Potter ve Osathanondh tarafından yapılan ilk sistemik sınıflandırmadan bu zamana kadar çok farklı sınıflandırmalar yapılmıştır (11). Kistlerin anatomik, klinik ve genetik olarak toplu bir bakış açısı ile değerlendirilmesi gerekmektedir. Fick ve Gabow böbrek kistlerini genetik, gelişimsel ve edinsel olarak sınıflandırmıştır (1) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1: Kistik böbrek hastalıklarının sınıflandırılması (1).

Genetik	Edinilmiş	Gelişimsel
Otozomal Dominant -ODPKBH -Tuberoskleroz kompleksi -Von Hippel Lindeu sendromu Otozomal Resesif -ORPKBH -Juvenil nefronofitizis -Multiple malformasyon sendromlarıyla ilişkili kistler	-Böbreğin basit kistleri -Parapelvik ve peripelvik kistler -Multioküler kistik nefroma -Hipokalemik kistik hastalık -Edinsel kistik böbrek hastalığı -Kistik neoplaziler	-Multikistik neoplazi -Medüller sünger böbrek -Pyelokaliksiyel kistler

ODPKBH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, ORPKBH: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

Kistik böbrek hastalıklarının sınıflandırılmasında güncel ve klinik açıdan en yararlı sınıflandırma hastalıkların genetik olup olmadığına göre düzenlenmiştir (12) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2: Çocuklarda kistik böbrek hastalıklarının sınıflandırılması

Kistik böbrek hastalıkları genetik ve genetik kökenli olmayan olarak iki ana grupta toplanabilir. Genetik kökenli olan kistik böbrek hastalıkları polikistik böbrek ve sendrom ile ilişkili kistik hastalıklar olarak ayrılır.

2.1.2. Kistik Böbrek Hastalıklarında Görüntüleme

Kistik böbrek hastalıklarının varlığını belirlemede, takibinde ve ayırıcı tanısını yapmada görüntüleme yöntemleri önemli rol oynar. Tanıda önemli yeri olan ultrasonografinin (USG) görüntüleme yöntemlerinin temel taşıdır. Sadece USG ile bile multikistik displastik böbrek tanısı radyolojik açıdan konulabilir. Bunun yanı sıra hem tanı için hem de hastalığa eşlik edebilecek ekstra bulguları saptamada bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRG), voiding sistoüretrografi (VCUG), Tc-99m dimerkaptosüksinik asit (DMSA) gibi diğer radyolojik görüntülemelerden de yararlanılır. Kistik böbrek hastalıklarının histopatolojik değişikliklerini bilmek de sonografik görüntüleri daha çok anlamamıza yardımcı olur (12).

Sonografik görüntüleme ile kistin tek taraflı ya da bilateral olduğu, boyutları, ekojenitesi, yerleşim yeri, toplayıcı sistemlerin durumu belirlenir (12).

2.2. Basit Böbrek Kistleri

İçerisinde genellikle ultrafiltrat içeriği olan ve böbrek parankim epiteli ile çevrili olan boşluğa denir. Kortikal, subkortikal, medüller ve parapelvik yerleşebilirler (10).

2.2.1. Epidemiyolojisi ve İnsidansı

Basit böbrek kistleri genellikle değişik nedenlerle yaptırılan görüntülemeler sonrası daha çok da USG sonrası tesadüfen belirlenir. 30 yaş altında daha az görülmekle birlikte yaş ilerledikçe insidans anlamlı olarak artar.

Basit böbrek kistleri bebeklik ve çocukluk döneminde çok nadirdir. Prenatal dönemde saptanan bazı kistler doğum öncesi dönemde genellikle kendiliğinden kaybolur. Yapılan aile taramalarında ailede başka birinde de kistlere rastlanılırsa hasta ODPKBH yönünden araştırılmalıdır (10).

2.2.2. Patogenez

Çocuklarda böbrek kisti oluşumu ile ilgili patogenez tam olarak bilinmemektedir. İlgili böbrek tübüllerinin veya toplayıcı sisteminin obstrüksiyonunun sonucu olabileceği öne sürülmüştür. Spontan olarak düzelen prenatal kistlerin fokal iskemi gibi geri dönüşümlü bir süreçten kaynaklandığı, postnatal kistlerin ise henüz açıklığa kavuşturulmamış diğer kalıcı mekanizmalardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür (13). Nefron kaybının, mevcut tübüllerin iş yükünü arttırdığı ve bunun hipertrofiyi tetikleyebilecek bir etkiye neden olduğu üzerinde durulmaktadır. Ayrıca hormonal etkiyle uyarılan büyüme faktörlerinin kistik yapıların oluşmasına neden olabileceği düşünülmektedir (14).

2.2.3. Klinik Bulgular

Basit böbrek kistleri genellikle bir yakınmaya neden olmadığı için genellikle tesadüfen yapılan bir USG veya BT sonrası saptanır. Kist boyutunun büyük olması ile birlikte hastalarda yan ağrısı ortaya çıkabilir. Böbrek parankimine bası yapması sonucu iskemiye neden olur ve renin salınımını arttırıp hipertansiyona neden olabilir (15). Bu durumu destekler nitelikte basit böbrek kisti olan hastalarda hipertansiyon olabileceği ile ilgili çalışmalar da literatürde vardır (16).

Basit böbrek kisti olan hastalarda karın ve yan ağrısı, hematüri kliniği kistin büyümüş olabileceğini, kanama, enfeksiyon veya rüptür komplikasyonlarını düşündürür (13). Yüksek ateş, yan ağrısı durumunda kist enfeksiyonu abse olabileceği düşünülür.

Böbrek fonksiyonları genellikle etkilenmez. Fakat yine de yapılan bazı çalışmalarda bozulmuş tübüler gelişim nedeni ile oluşan basit kistlerde proteinüri ve bozulmuş böbrek fonksiyonu görülebilir (17).

Büyük kistlerin pelvise yakın olması nedeni ile obstrüksiyon görülebilir, bu durum malignite ile karışabilir (18).

Kistleri tanıyabilmek, ayırıcı tanısını ve takibini standardize etmek amacı ile 1986'da M. A. Bosniak tarafından BT kullanılarak kistler sınıflandırılmıştır (19) (Tablo 2.3). Bu sınıflandırma pediatrik popülasyona da modifiye edilmiştir.

Tablo 2.3: Böbrek kistlerinde Bosniak sınıflandırması.

Kategori	Kriter-izlem
I	Benign basit kist. İnce duvarlıdır; septa-kalsifikasyon ve solid yapı içermez. Kontrast tutulumu göstermez
II	Bening kist. İnce septa içerebilir, kalsifikasyon olabilir. <3 cm'den kısa yoğun homojen bir segment varlığı içerir (kesin sınırlı; kontrast yoğunluğu artmamış). Büyümezler.
IIF (follow-up / izlem gerekli)	Kategori II ile III arasında kalan lezyonları tanımlar. Malignensi potansiyeli olabilir. Çok sayıda ince septa içerir, Kist duvarı veya septa hafifçe kalınlaşmıştır. Kalın ve nodüler kalsifikasyon olabilir; İntrarenal >3 cm'den lezyon olabilir ama kontrast tutmaz. Büyümezler. Daha çok kesin sınırlıdır. Kistin morfolojisi ve kontrast tutulumunu izlemek için aralıklı olarak BT incelemesi gerekli. Ek inceleme olarak MRG de kullanılabilir.
III	Kistik kitleler. Kalınlaşmış ve düzensiz duvar veya septalar %40-60 oranında malign özelliği taşıdıklarından cerrahi müdahale gereklidir. Hemorajik kistler, kronik enfekte kistler ve multiloküle kistik nefroma ise benign kistler olup benzer görünümü taşırlar.
IV	Malign kistik lezyon. Kategori III'e ilave olarak yumuşak doku yapısı da içerirler. Kesin malign olarak kabul edilirler. Kontrast tutarlar.

Bosniak sınıflaması böbrek kistleri 5'e ayırır. Evre 1 ve 2 kistler benign özelliktedir. Malignensi gelişme olasılığı düşüktür. Evre 1 kistler ince duvarlıdır. Septa, kalsifikasyon, solid yapı içermez. Su yoğunluğundadır. Evre 2 kistler çok az ince septa içerebilir. Çok az kalsifikasyon olabilir. Kontrast madde tutulumu olmaz. Kistler 3 cm'den küçüktür. Evre 2F (follow-up/izlem gerekli) evre 2 ile evre 3 arasında kalan kistleri tanımlar. Malignleşebileceği için kisti BT ile takip etmek gerekir; MRG de kullanılabilir. Kist duvarı veya septa hafifçe kalınlaşmıştır. Kist 3 cm'den büyük olabilir fakat kontrast tutulumu görülmez. Kist keskin sınırlıdır. Evre 3 kistler kalınlaşmış ve düzensiz duvar içerir. Malignleşme riski taşıdıklarından müdahale edilmesi gerekir. Evre 4 kistler kesin malign kabul edilir. Kist içerisinde yumuşak doku da bulunur.

2.2.4 Takip ve Tedavi

Evre 1 ve 2 basit böbrek kistleri benign karakterlidir. Yılda bir USG kontrolü önerilir (20). Evre 2F kistler malignensi yönünden şüpheli olduklarından izlem gerektirir. 3-6 ay sonra bakılan BT'nin ardından 6-12 ay sonra kontrol BT gerekebilir. Kistte eğer ilerleme görülüyorsa 5 yıl boyunca yıllık değerlendirme önerilir (20). Yapılmış olan bir meta analiz kistlerin malignensi riski rapor edilmiş ve

bu sonuca göre evre 1 kist %1.7, evre 2 kist %18.5, evre 3 kist %33, evre 4 kist %92.5 oranında malignleşebileceği saptanmıştır (21). Semptom oluşturan bası yapan kistler ve malignensi şüphesi olan hastalarda cerrahi düşünülmelidir. Skleroterapi yetişkinlerde uygulanabilirken çocuklarda uygulanması ile ilgili çalışmalar yetersizdir.

2.3. Multikistik Displastik Böbrek

Hurley tarafından ilk defa 1864'te tanımlanmıştır. 1936 yılında ise Schwartz daha güvenilir bir tanımlama yapmıştır. Üzüm salkımı şeklinde çok sayıda farklı boyutlarda kistin böbrek sınırlarında düzensizliğe yol açtığını görmüştür (22).

Multikistik displastik böbrek (MKDB) farklı boyutlarda ve fazla sayıda kistlerin görüldüğü ve bu kistlerin birbirleri ile bağlantısı olmadan displastik böbrek parankimi ile ayrıldığı görülmüştür (23). Kistler böbrek çeperindedir. Böbrek displastik parankimli olduğundan fonksiyonsuzdur.

2.3.1. Epidemiyoloji ve İnsidans

Çocuklardaki kistik böbrek hastalığının en sık nedeni MKDB'dir. Yeni doğanda batında saptanan kitlelerin en sık görülen 2. nedenidir (24). Hastalığın görülme sıklığı 1:2500-4000 canlı doğum arasındadır (25,26). Önceleri hasta muayene sırasında palpasyon ile tanı konulmaya çalışılırdı fakat USG'nin kullanımının yaygınlaşması ile postnatal ve gebeliğin 21.-35. haftaları arasında prenatal olarak saptanabilmektedir (4). Antenatal USG kullanımının artması MKDB hastalığı insidansını arttırmıştır (5).

MKDB çoğunlukla tek böbreği tutar. Hastalık bulgu vermez. Erkeklerde kızlara göre daha sık rastlanır. Bilateral olması çok nadirdir ve genellikle yaşamazlar (22). Bu durum Potter sendromunda görülür. Bilateral olma durumu kızlarda erkeklere göre 2 kat daha fazladır (6). Hastalar %60-80 fetal USG ile tanı alırlar.

2.3.2. Patogenez ve Histopatoloji

MKDB patogenezi multifaktöriyeldir (27). Etyolojisinde bu duruma yol açtığı düşünülen 2 teori vardır. Birincisi Beck' in çalışmasında sunduğu erken obstrüksiyon durumunun sonucu, ikincisi ise Mackie ve Stephens'in ektopik ureterin farklı olan yerleşimi nedeni ile metanefroz indüksiyonunun gerçekleşmemesidir.

MKDB çoğunlukla sporadiktir. Yine de bazı olgularda otozomal dominant geçiş göstermiştir. VATER ve zelvege sendromlarıyla birlikte olabilir (28).

Histolojik olarak kistlerden kalan kısımlarda metaplastik kıkırdak dokusu, primitif tübül, displastik böbrek parankimi dokusu vardır.

2.3.3. Klinik Bulgular

Multikistik displastik böbrek, rutin olarak gebelikte USG kullanımı ile hastalar anne karnındayken tanı almaktadır. MKDB’de karşı taraftaki böbrek işlevine devam eder. Ayrıca MKDB ile takipli hastaların %50’den fazlasında üriner sistem bozukları görülür (22). En sık görülen bozukluklar diğer taraftaki böbrekte üreteropelvik (UP) darlık, veziköüreteral reflü (VUR), üreteroveziküler (UV) darlığıdır. Daha az sıklıkla diğer böbrekte üreteral ektopi ve üreterosel saptanabilir. MKDB tanılı hastalar ürogenital bozukluklar açısından da araştırılmalıdır.

Günümüzde antenatal tanı konulabilmesi sayesinde semptomatik tanı koyma çok nadirdir. Tanı alarak saptanan MKDB hastalarında karın ağrısı, hematüri, hipertansiyon ve ele gelen kitle semptomları görülür (6).

Mekanizması tam olarak bilinmese de yaşamın ilk yıllarında daha hızlı olmak üzere MKDB hastalarında böbrek zaman içinde küçülür. Bu durum antenatal ya da postnatal dönemde görülebilir. 1 yaş civarı ile 10 yıl arasında involüsyon oranı %19-74’tür (27). Buna karşın karşı böbrek kompensatuar hipertrofiye uğrar.

MKDB ile hipertansiyon arasındaki ilişkinin gösterilmesi amacı ile yapılan çalışmalardan farklı insidanslar bildirilmiştir. Hipertansiyonu olan bir MKDB hastasının nefrektomi sonrası alınan böbreğinde jukstaglomerular aparatta hiperplaziye rastlanmıştır. Bu durum renin kaynaklı hipertansiyon olabileceğini düşündürmüştür (29). Fakat yine de nefrektominin her zaman hipertansiyon için kütatif tedavi olmadığına dair çalışmalar da mevcuttur (23).

2.3.4. Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri

MKDB’nin tanısı antenatal dönemlerden başlamak üzere USG ile konur. MKDB’nin fonksiyonunun olmadığı sintigrafi ile gösterilir (23). Diğer böbrekte görülebilecek en sık anormali VUR’dur. Bu nedenle VCUG tetkikinin rutin olarak yapılmasını öneren çalışmalar vardır.

Ancak günümüzdeki yaklaşım, eğer hasta İYE geçirirse VCUG çekilmesi yönündedir. Bazı çalışmalarda diğer böbreğin fonksiyonunu belirlemek için manyetik rezonans ürografisi (MRU) denenmiştir. USG hariç bu görüntüleme yöntemlerinin şu an için kullanımı tartışmalıdır.

2.3.5. Tedavi ve İzlem

MKDB takibi klinik takipler ve USG takipleri olarak yapılır. Yaklaşık 50 yıl öncesinde MKDB'li böbrek, nefrektomi ile çıkartılırdı. Amaç maligniteye dönüşme riskini ve hipertansiyonu önlemek düşüncesiydi (30). Fakat MKDB'te böbrek giderek küçülür ve involüsyon gerçekleşmiş olur. Bu nedenle malignite ve hipertansiyon riski çok azdır.

MKDB takibinde daha çok klinik takip ve USG takipleri önerilse de net bir izlem şeması kararlaştırılamamıştır. Diğer böbrekte üriner sistem bozukluğu yoksa rutin USG ile takibin gereksiz olduğunu düşünen; hipertansiyon, idrar yolu enfeksiyonu açısından takibi yeterli gören araştırmacılar vardır (31). Ancak MKDB tanısından sonra ilk yıl 3 ayda bir USG, serum kreatinin ve idrar tahlili isteyen; takipte sonuçlar iyiye sonraki yıllarda yıllık takip öneren araştırmacılar da vardır (32). USG takibindeki amaç involüsyonu, malignite (wilms tümörü) gelişimini ve diğer böbrekteki hipertrofiyi yakalamaktır (27).

2.4. Medüller Sünger Böbrek

Medüller sünger böbrek hastalığında bilinen bir genetik geçişi yoktur. GDNF geninin hastalığa yol açabileceği düşünülmektedir (33). Çocuklarda nadir görülür. Her iki böbrekte papiller toplayıcı kanallarda dilatasyon ile asimetrik ve çok sayıda küçük kistler mevcuttur. İntravenöz piyelografi (İVP) ile dilate olan kollektör kanallara kontrast madde birikimine bağlı medüller sünger böbreğe özgü bilindik 'çiçek buketi' görüntüsü oluşmaktadır (34).

Medüller sünger böbrekte nefrolitiazis ve idrar yolu enfeksiyonu görülebilir (35,36). İdrar konsantrasyonunun yapılamamasına bağlı poliüri, nefrolitiazise bağlı hematüri görülebilir. Renal tübüler asidoz eşlik edebilir (37). Önceleri hastalığın tanısında intravenöz piyelografi (İVP) kullanılırken şimdilerde bilgisayarlı tomografi taş, kist ve dilate tübüleri göstermesi bakımından kullanılmaktadır.

Böbrek taşları ekstrakorperal şok dalga litotripsi ve diğer yöntemlerle tedavi edilirken idrar asidifikasyon bozukluğu olanlara alkali tedavi uygulanır (37,38).

2.5. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPKBH) böbreklerde ilerleyici kistik dilatasyonlarla giden ve son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilen genetik bir hastalıktır. Genellikle erişkin yaşlarda bulgu verir. Hastalığa ekstrarenal bulgular eşlik edebilir. Gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, genital sistem ve beyin ile ilişkili bulgular verebilir. Pediatrik grupta bu bulgulara nadir rastlanır. Önceleri yetişkin hastalığı denilmekteyken şimdilerde kist oluşumunun antenatal dönemden başladığı saptanmıştır. 1.5 yaşından önce bulgu vermesi sonucu tespit edilen ODPKBH erken başlangıçlı olarak kabul edilir ve kötü prognozludur (39).

2.5.1. Epidemiyoloji ve İnsidansı

ODPKBH insidansı 1/400 ile 1/1000 arasında değişmektedir. ODPKBH tanılı hastaların uzun süreli takiplerinde neredeyse hepsinde son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Son dönem böbrek hastalarının %5-10'u ODPKBH'ye sahiptir (40).

2.5.2. Klinik Bulgular

ODPKBH daha çok yetişkinlerde semptom verse de hastalığın antenatal dönemden beri olduğu görülmüştür. Böbrek kistlerine ve ekstrarenal bulgulara bağlı semptomlar yetişkinlikte görülebilir. Çocuklarda genellikle semptom vermezler. Tesadüfen veya tarama amacı ile yapılan görüntülemeler sonrası tanı alırlar. Semptom verdiklerinde ise görülen bulgular içerisinde hipertansiyon en çok rastlanan bulgudur. Hipertansiyon, ODPKBH tanısı alan çocukların %10-15'inde erken dönemde ortaya çıkar (41). Ayrıca karın ağrısı, poliüri, nefrolitiazis, idrar yolu enfeksiyonu, makroskopik hematüri, palpasyonla ele gelen kitle, abdominal ve inguinal herni diğer belirti ve bulgulardır. Abdomene alınan ufak bir darbe sonrasında makroskopik hematüri meydana geliyor ise ODPKBH'yi düşünmek gerekir (9). ODPKBH'de kistler hem korteks hem medulladadır. Zamanla sayıca artarlar boyutları değişir. Tek böbrekte ya da her iki böbrekte olabilir. Ağır vakalarda geniş kistik tutulum görülebilir (42). ODPKBH'deki kistler ORPKBH'deki kistlerden daha büyük ve komplekstir.

Genetik, sistemik bir hastalık olduğundan ekstrarenal belirtiler verir. Karaciğer, kalp, santral sinir sistemi en sık etkilenen sistemlerdir. Polikistik karaciğer hastalığı erişkinlerde daha çok görülür. Çocuklarda nadir görülmekle beraber kistler karaciğer yetmezliği ile ilişkili değildir (43). İntrakranial anevrizmalar çok az görüldüğünden tarama önerilmez (44). Kardiyolojik bulgular olarak mitral valv prolapsusu, aort yetmezliği ve triküspit valv prolapsusu sıklığı artmıştır. Böbrek dışı bulgular genellikle bulgu vermezler fakat yine de morbidite ve mortalite artışına neden olurlar (45).

2.5.3. Genetik

ODPKBH, adından da anlaşılacağı üzere otozomal dominant geçişlidir. Genel olarak sorumlu iki mutasyon vardır. Bunlar polisistin-1 proteinini kodlayan PKD-1 geni ve polisistin-2 proteinini kodlayan PKD-2 genidir (46). PKD-1 geni 16. kromozomun kısa koluna lokalizedir. PKD-2 geni ise 4. kromozomun uzun koluna lokalizedir. ODPKBH'nin %85'inden PKD-1 genindeki mutasyon ile oluşan polisistin-1 proteini sorumludur (47). PKD-1 ve PKD-2 genlerinin mutasyonlarının fenotipleri benzerdir. Fakat PKD-1 daha ağır seyredir. Böbrek yetmezliğine gidiş 20 yıl daha erkendir (48, 49).

ODPKBH için tanımlanmış bir gen daha bulunmaktadır. PKD-3 geni yalnızca birkaç ailede saptanmıştır. Polikistik karaciğer hastalığı ile ilişkisi bulunmuştur ve ağır seyretmektedir (50).

2.5.4. Tanı

ODPKBH'de tanıda ucuz ve pratik olması nedeni ile USG kullanılır. Çocuklar genellikle semptomatik olduklarından böbrek USG'sinde kistler veya boyutları farklı kistler görülmesi ODPKBH için şüphelidir. Bu durumda aile taraması devreye girmelidir. Eğer ebeveynler 30 yaşından küçük ise onlarda da kist görülemeyebileceğinden büyükanne büyükbaba taraması yapılmalıdır (44). Kist bulunmaması ODPKBH tanısından uzaklaştırır fakat ekarte ettirmez. Çünkü bazı ODPKBH hastalarının %8-10'u yeni gen mutasyonları sonucu oluşmaktadır (51). ODPKBH hastalığında USG için tanımlanmış Ravine kriterleri oluşturulmuştur

Aile öyküsü varsa;

- 30 yaşının altındaki hastalarda bir veya iki böbrekte 2 veya daha fazla kistin görülmesi ile ODPKBH tanısı konur.
- Hasta yaşı 30-59 arasında ise her iki böbrekte birden, en azından ikişer kistin görülmesi tanı koydurur.
- 60 yaş üzeri hastalarda her iki böbrekte birden en az 4 kistin olması ile tanı konur.

Aile öyküsü yoksa;

- 30 yaş altında ve 30-59 yaş arası kategoride en az 5 böbrek kisti tanımı destekler.
- 60 yaş üzerinde ise en az 8 böbrek kisti olması ODPKBH tanısını destekler.

Bu kriterlerin çocuk yaş grubuna uyarlanmış hali henüz yoktur. Çocukta basit kist saptandığında eğer aile taramasında da kist saptanıyor ise akla ODPKBH gelmelidir (51).

ODPKBH ait kistleri göstermede BT ve MRG de kullanılmaktadır. MRG görüntülemesi 2 mm'den daha ufak kistleri göstermesi nedeniyle USG'den daha üstündür. Tanı halen şüpheli ise genetik analiz yapılabilir. Maliyetli ve analizin zorluğu nedeni ile klinikte rutin olarak kullanılmaz.

2.5.5. Tedavi ve İzlem

ODPKBH'nin bir tedavisi yoktur. Fakat hastalığın tanınması ile ortaya çıkabilecek komplikasyonları ve ekstrarenal bulguları yönetilebilir. En sık görülen komplikasyon hipertansiyondur. Genellikle renin anjiyotensin aldesteron sistemini etkileyen ilaçlar kullanılır (52). Kan basıncı kontrol altında tutularak hastanın son dönem böbrek yetmezliğine gidişi geciktirilebilir. Mikroalbüminüri ve proteinüri de son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyişin takibinde önemlidir. Diğer bir yaygın komplikasyon idrar yolu enfeksiyonudur.

ODPKBH'de konservatif tedavi başarısız olduğunda cerrahi müdahaleler düşünülür. ODPKBH olan ve semptom göstermeyen çocuklarda yıllık izlem gerekir. Bu izlemde hipertansiyon, proteinüri, kitlenin palpe edilebilir olması, hematüri, poliüri takibi yapılmalıdır. Takiplerde bir sorun olduğunda USG ile yakın takip yapılmalıdır.

2.6. Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı

Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ORPKBH) çocukluk çağında karaciğer ve böbreği ilgilendiren hepatorenal fibrokistik bir hastalıktır. Böbreğin korteksinde ve medullasında olmakla beraber çok sayıda küçük kistleri içerir. Kistler çok küçük olduğundan görüntülemeye görülemeyebilir (53).

2.6.1. Epidemiyoloji ve Genetik

ORPKBH otozomal resesif geçer ve fibrosistin proteinini kodlayan PKHD1 genindeki mutasyon sonucu oluşur. Bu proteinler silialarda bulunur ve ORPKBH’de esas olayın silialardaki bozukluktan kaynaklandığı düşünülür. Böbrekte üreter tomurcuğunda ve toplayıcı kanallarda silialar bulunur.

ORPKBH görülme sıklığı 1/20000 canlı doğumdur. Kızlar ve erkeklerde etkilenme sıklığı eşittir (54). Hastalar canlı doğular bile kısa sürede mortal olabildiğinden birçok hastanın tanı alamadığı düşünülmektedir (9).

2.6.2. Klinik Bulgular

ORPKBH’nin klinik belirtilerinin şiddeti geniş bir yelpazede görülür. Hastalığın bulgu verdiği yaş değişkendir. Olgular genel olarak bir yaşa kadar bulgu verirler (9,55). Hastaların ölüm oranı yeni doğan döneminde %30 olarak belirlenmiştir. Sonraki 10 yıllık süreçte de hastaların yaşam beklentisi %80 oranında tahmin edilmektedir. Son dönem böbrek yetmezliği oranı yaşamın ilk dekatında %29, ikinci dekatta ise %58’dir. Hastalar yaklaşık 4 yaş civarında kronik böbrek yetmezliği tanısı alırlar (9,56). Hastalarda nefrolojik problem olarak poliüri, polidipsi, idrar yolu enfeksiyonu görülebilir. Artmış renin anjiyotensin aktivitesinden dolayı hastalarda hipertansiyon görülebilir ve ciddi morbidite nedenidir.

Hastalığın diğer bir önemli bölümünü oluşturan karaciğer tutulumu tüm hastalarda olur. Klinik etki ve tutulum burada da geniş bir yelpazededir. Mikroskopik asemptomatik anormallikten kistik hepatik fibroza kadar her türlü tutulum olabilir. Hastalarda periportal fibrozis sonucu oluşan konjenital hepatik fibroz, intrahepatik safra yollarının genişlemesi sonucu oluşan caroli hastalığı ORPKBH’nin karaciğer tutulumunu oluşturur (56).

2.6.3. Tanı

ORPKBH da tanıda altın standart USG'dir. Ailede ORPKBH tanılı hasta var ise diğer araştırılan çocuk için genetik analiz kesin tanı için yapılmalıdır. USG'nin yaygınlaşması ile antenatal 14.-17. gestasyonel haftalarda erken tanı imkanı vardır. 30. gebelik haftasından sonra bulgular daha nettir. Kortikomedüller benzerlik, böbrekte ekojenite artışı ve böbrekte genişleme karakteristiktir. Hastalara yapılan hepatobilier USG de ise karaciğer parankimi ekojenitesinde artış, hepatomegali, konjenital hepatik fibroz saptanabilir. Ayrıca tanıda nadir de olsa BT'den ve MRG'den yararlanılabilir (8).

Zerres ve arkadaşları tarafından ORPKBH için tanı kriterleri sunulmuştur (8).

1-USG' de karakteristik ORPKBH olması (Kortikomedüller benzerlik, böbrekte ekojenite artışı ve böbrekte genişleme)

2- Aşağıdaki maddelerden en az biri;

- a. Anne ve babada böbrek kistinin olmaması
- b. Hepatik fibrozun klinik, laboratuvar ve radyolojik varlığı
- c. Karaciğerde duktal anomali gösteren patoloji
- d. Kesin tanı almış kardeş (patolojik veya genetik tanılı)
- e. Anne-babanın akraba evliliği olması

Tanı koyarken arada kalınan durumlarda biyopsiler yapılabilir. Böbrek biyopsisi bize ORPKBH ve ODPKBH açısından daha fazla bilgi verir. ODPKBH'de kistler nefron içindedir, ORPKBH'de korteksteki toplama kanalında kistler vardır (57).

2.6.4. Tedavi

ORPKBH'nin spesifik tedavisi yoktur fakat gelişebilecek komplikasyonlara yönelik tedaviler uygulanmaktadır. Bu şekilde sağ kalım oranları artmıştır. Hastaların yenidoğan döneminde dikkat edilmesi gereken şey solunumun desteklenmesi ve beslenme sıkıntısının giderilmesidir. Böbrek boyutlarındaki büyüklük bası yapabileceğinden nefrektomi gerekebilir (9). Nefrektomi ile abdominal distansiyon giderilir. ORPKBH sahip hastalara eşlik edebilecek bulgular elektrolit dengesizlikleri, oliguri, hipertansiyon, son dönem böbrek yetmezliği, özefagus

varisleri, kolanjit, portal hipertansiyon ve karaciğer yetmezliğidir. İdrar çıkışı olmayan hastalarda periton diyalizi, hemodiyaliz düşünülmelidir (58).

ORPKBH hastalarında hipertansiyon şiddetli seyredebilir ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE inhibitörleri) ve anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) ilk tercih edilecek ilaçlardır (7).

Hastalığın yönetimindeki gelişmeler sayesinde sağkalım artmıştır ve bunun sonucu olarak hastalığın karaciğer bulguları ön plana çıkmıştır. Sağ kalan hastaların yarısında portal hipertansiyon gelişir. Kolanjit açısından hastalara dikkat edilmelidir. Ateş varlığı başka bir nedene bağlanamıyorsa kolanjit düşünülüp hızlı bir şekilde tedavisi başlanmalıdır. Özefagus varisleri belirlenmeli ve izlenmelidir. Splenomegali açısından karın muayenesi atlanmamalıdır. Hastalarda en son olarak karaciğer nakli düşünülebilir. Böbrek nakli ile kombine yapıldığı durumlar da vardır (10,59).

2.7. Glomerulokistik Hastalık

Glomerulokistik böbrek hastalığı (GKBH) glomerullerin %5'inden fazlasında kistlerin görülmesi ile karakterizedir (60). Glomeruler kistler bazı hastalıklarda da görülebilir. Sendromlara eşlik edebilir.

Tablo 2.4: Glomerüler kistlerle ilişkili hastalıklar.

1. Sendromlar
-Oral facial digital sendrom
-Glutarik asidemi tip 2
-Trisomi 18
-Renal retinal displazi
-Tuberosklerozis
-Zellweger sendromu
2. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı
3. Sporadik glomerulokistik hastalık
4. Ailesel hipoplazik glomerulokistik hastalık
5. Otozomal dominant glomerulokistik hastalık

Otozomal dominant kalıtım ile tanımlanmış glomerulokistik hastalığı olan hastaların ailelerinde ODPKBH bulunabilir. Hastalıkların birbiri ile ilişkili olabileceği düşünülse de PKD1 ve PKD2 geni ile ilişki bulunamamıştır (61,62). Ailesel hipoplazik GKBH literatürde birkaç ailede bildirilmiş ve TCF2 geni sorumlu tutulmuştur (62,63).

GKBH’de kistler daha çok kortekstedir. Kistler bowman aralığının ve çevre tübüllerin genişlemesine neden olur. Dikkat edilmesi gereken nokta GKBH’de tübüllerde kist olmaz (9,56). Hastalığın kliniğinde hematüri, hipertansiyon, böbrek yetmezliği olabilir. Hastaların USG’sinde kistik böbreklerde genişleme görülür.

2.8. Medüller Kistik Böbrek Hastalığı

Medüller kistik böbrek hastalığı (MKBH) genellikle 30’lu yaşlarda son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyen otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Hastalık MCKD1 ve MCKD2 gen bölgeleri ile ilişkilendirilmiştir. UMOD gen mutasyonu MCKD2 ‘den sorumlu tutulmuş olup uromodilin/tamm horsfall proteinini kodlar. Hastalık hakkında az bilgi olduğu için hastalığın yaygınlığı hakkında kesin bilgi yoktur.

MKBH’de hiperürisemi, buna bağlı gut artriti, poliüri, hipertansiyon görülür. Böbrek dışı bulgularının nadir olması nedeni ile nefronofitizisten ayrılır. Böbrek boyutları USG’de genellikle küçüktür. Hiperekojen ve kortikomedüller alanda veya medullada kistler görülebilir. Hastalığın patolojisinde bazal membran bozulması, intersitisyel fibrozis, ve kist oluşumu vardır (60).

MKBH’nın spesifik bir tedavisi yoktur. Semptomlara yönelik tedaviler uygulanır. Hipertansiyon kontrol altına alınmalı, elektrolit imbalansı düzeltilmeli, böbrek yetmezliği tedavileri uygulanmalıdır (64,65).

2.9. Nefronofitizis

Nefronofitizis genellikle böbrek dışı bulguları da içinde barındıran otozomal resesif olarak tanımlanan, renal kistleri de içerebilen tübülointersitisyel nefropati olarak tanımlanır. Hastalık klinik olarak infantil, juvenil ve adölesan olmak üzere 3’e ayrılır. Son dönem böbrek yetmezliği gelişme yaşları hepsinde farklıdır. Infantil form 1 yaş, juvenil form 13 yaş, adölesan form 15 yaş civarlarında son dönem böbrek yetmezliğine gider (65,66). Nefronofitizise bağlı 9 gen tanımlanmıştır. Nefronofitizis ile ilgili genler tablo 5’te gösterilmiştir. NPHP1’deki mutasyon en çok görülen bozukluktur. Hastaların %20’si bu mutasyona sahiptir (67). Juvenil nefronofitizis olarak adlandırılır ve bulgular 2 yaşından sonra ortaya çıkar. Poliüri, polidipsi, enurezis, idrar konsantrasyonunda bozulma, buna bağlı idrarla sodyum atılımı artışı, büyüme geriliği görülür.

Bir kısım hastalarda karaciğerde fibrozis, iskelet defektleri, senior loken sendromu ilişkili retinal dejenerasyon, joubert sendromu ilişkili serebellar vermis aplazisi eşlik edebilir (68, 69).

Tablo 2.5: Nefronofitizis tipleri.

Nefronofitizis Tipleri	Gen	Kromozom	Gen Ürünü
Tip 1 (juvenil)	NPHP1	2q12.3	NPHP1/nephrocystin-1
Tip 2 (infantil)	NPHP2/İNVERSİN	9q22-q31	NPHP2/inversin
Tip 3 (adolesan)	NPHP3	3q22	NPHP3
Tip 4	NPHP4	1p36	NPHP4/nephroretinin
Tip 5	NPHP5/IQCB1	3q13.33	NPHP5/IQCB1
Tip 6	NPHP6/CEP290	12q21.32	NPHP6/CEP290
Tip 7	NPHP7/GLIS2	16p13.3	NPHP7/GLIS family zinc finger 2
Tip 8	NPHP8/RPGRIP1L	16q12.2	NPHP8/RPGRIP1-like
Tip 9	NPHP9/NEK8	17q11.2	NPHP9/NIMA-related kinase 8

İnfantil nefronofitizis NPHP2 ilişkilidir. Son dönem böbrek yetmezliği 2 yaşından önce gelişir. İnfantil tipte tübüler membran bozulması yerine toplayıcı kanallarda kistik genişlemeler görülür (60).

Adölesan nefronofitizis NPHP3 genindeki mutasyonların neden olduğu ilk olarak Venezuellalı büyük bir ailede saptanan tiptir.

Nefronofitizise karakteristik bir histopatolojik özellik yoktur. Böbrekte tübüler atrofi, membranda bozulma (kalınlaşma, incelme, fibrozis ve inflamasyon) görülür. Hastalığın başlarında USG’de böbreklerde kortikomedüller ayırım hiperekojendir sonralara doğru kortikomedüller ayırında küçük kistler görülür ve ayırım kaybolur (70). Böbrekler hafif küçülmüş olabilir.

Nefronofitiziste özellikli bir tedavi yoktur. Destekleyici tedaviler uygulanır. Böbrek nakli sonrası hastalık tekrarlamaz. Nefronofitizisli bir hastanın ailesi idrar konsantrasyon bozukluğu ve USG’de görülebilecek kistler açısından taranabilir (34). Hastalığın ilerleyişi hastanın tanı yaşına ve böbrek dışı bulgularının olup olmadığına bağlıdır (34).

2.10. Bardet Biedl Sendromu

Bardet Biedl sendromu (BBS), otozomal resesif geçen birçok sistemi etkileyen genetik bir hastalıktır. Hastalık ile ilgili 21 gen tanımlanmış olup bu genlerin hepsi siliyer fonksiyonları oluşturan proteinleri kodlar. Hastalara klinikte zeka geriliği, bölgesel obezite, retinopati, kistik böbrekler, postaksiyal polidaktili, nörolojik ek anormaliler, kardiyak anormaliler ve diyabetes mellitus eşlik edebilir. Hastalarda böbrek ile ilgili bulgular %82 oranında görülür (71). %25'inde kronik böbrek yetmezliği bu hastaların da %10'unda son dönem böbrek yetmezliği gelişir (72). Poliüri, polidipsi ve idrar konsantrasyonunda bozukluk diğer böbrek bulgularıdır. USG'de kortikomedüller bölgede multiple kist görülür. Kortikomedüller ayırım net yapılamaz (73). Hastalık klinik ve genetik tetkik ile tanı alır. Semptomlara yönelik tedavi verilir. BBS izlem gerektirir.

2.11. Tuberoskleroz Kompleksi

Tuberoskleroz kompleksi (TSK) birçok sistemi etkileyen genellikle otozomal dominant geçiş gösteren nörookülokutanöz bir hastalıktır. Hastalarda beyin, göz, böbrek ve kalp çoğunlukla etkilenir. 6000-10000 kişide bir görülür. Tümör süpresör genlerden olan TSC1 ve TSC2 genleri ile ilişkilidir. Bu genler sırasıyla hamartin ve tuberin proteinlerini kodlar. Vakaların yarısından fazlası spontan mutasyonlar sonucu oluşur. TSC2 geni PKD1 geni lokusuna yakın olması nedeni ile ODPKBH ile birliktelik gösterebilir (74).

Tuberoskleroz hastalarında birçok organda iyi huylu tümörler bulunur. Çocuk hastalarda epilepsi ve cilt lezyonları siktir. Hastalarda böbrekte kistler ve anjiyomiyolipomlar görülebilir. Bazen renal hücreli karsinom görülebilse de bu durum nadirdir. Kistler hipertansiyon ile ilişkili olabilir. Bu yüzden yıllık kan basıncı takibi yapılmalıdır. Hipertansiyon, ACE inhibitörlerine ve ARB'ye iyi yanıt verir (74). Tuberoskleroz hastalarının böbrek tutulumunda kanama, malignite ve böbrek yetmezliği açısından takipte olmalıdır. Anjiomiyolipomları izlemek için MRG ile yıllık takip yapılır (75). Kür sağlayıcı tedavi yoktur, semptomlara yönelik tedavi planlanır.

2.12. Von Hippel-Lindau Sendromu

Von Hippel-Lindau Sendromu (VHL) otozomal dominant kalıtım gösteren tümör süpresör genlerin mutasyonları ile giden multisistemi tutan kanser öncüsü bir sendromdur (76). Hastalığın kliniğinde retinal, spinal kord ve santral sinir sistemi hemanjiyoblastomları, pankreatik kistler, pankreatik nöro-endokrin tümörler, feokromasitoma, böbrekte kistler ve renal hücreli karsinom görülebilir (76). VHL sendromunda renal hücreli karsinom açısından taşıyıcı bireylerde yılda bir USG, 2 yılda bir MRG taraması önerilir (76). VHL sendromunda bulguya yönelik tedavi seçilir.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nefroloji polikliniğine 2011-2021 yılları arasında kistik böbrek hastalığı nedeni ile başvuran 257 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelenerek yapıldı. Araştırmanın yapılabilmesi için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (Tarih:27.08.2020 - Karar no:2020/273).

3.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması

2011-2021 yılları arasında kistik böbrek hastalığı tanısı ile takipli hastalar hastane veri tabanından belirlendi. 257 hastanın dosyası incelendi ve 257 hasta dosyası ile çalışmanın yapılması kararlaştırıldı.

3.2. Hastaların Dosya Bilgilerinin Değerlendirilmesi

Hastaların dosya kayıtlarından, hastaların tanısı, cinsiyet, yaş, takip süresi, anne-baba akrabalığı, ailede kistik böbrek hastalığı, prenatal takip durumu, klinik, laboratuvar ve ultrasonografi özellikleri, eşlik eden ürolojik anormallikler, genetik tahlil sonuçları, eşlik eden böbrek dışı bulgular, diyaliz ihtiyacı ve hastanın son durumu gibi bilgiler kaydedildi.

3.3 Kan Basıncı Ölçümü ve Değerlendirilmesi

Hastaların bakılan kan basıncı ölçümleri kliniğimize ait osilometrik yöntemle çalışan tansiyon aleti kullanılarak gerçekleştirildi. Hastalar ölçümden 30 dakika önce oturulup dinlendirildikten sonra yaşa uygun manşon kullanılarak ölçümleri yapıldı.

Hastaların polikliniğe başvuruındaki kan basıncı ölçümünün persentilleri ve hipertansiyon kabul edilen değerleri yaşa, boya ve cinsiyete uygun olarak tablolandırılan 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 tablolar kullanılarak belirlendi (77). Bu tablolara göre 13 yaşından küçük hastalarda $\geq 95^{\text{p}}$ ile 13 yaşın üzerindeki hastalarda $\geq 130/80$ mmHg değerleri hipertansiyon olarak kabul edildi (Tablo 3.1).

Tablo 3.1: Amerikan Pediatri Akademisi'nin Çocuklarda Hipertansiyon Sınıflaması

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

3.4. Laboratuvar Bulgularının Değerlendirmesi

Hastaların bakılan hematüri, proteinüri ve piyüri parametreleri hastanın sistemdeki veya kayıtlara işlenmiş idrar tetkikine bakılarak değerlendirildi. Spot idrarda bakılan lökosit ≥ 5 piyüri, eritrosit ≥ 5 hematüri olarak değerlendirildi. Protein/kreatinin oranını ≥ 0.2 olan değerler proteinüri olarak değerlendirildi. Hastaların takibinde İYE varlığı idrar tetkiki ve idrar kültürleri taranarak konuldu. Hastaların polikliniğe ilk başvurularındaki bakılan kan değerlerindeki kreatinin değerleri kaydedildi.

3.5. Radyolojik Değerlendirme

Hastaların bakılan görüntüleme tetkik sonuçları sistemdeki kayıtlarına bakılarak yapıldı. Tanıda kullanılan USG ile hastaların etkilenen böbreğinin hangisi olduğu, kist varlığı ve boyutu, kist sayısı, ekojenite artışı, eşlik eden ürolojik anomali olup olmadığına bakıldı. Bakılan USG sonuçları hastanemizin radyoloji bölümünden veya hastaların dış merkezde yaptırdığı USG sonuçlarını sisteme yüklenmesi ile değerlendirildi. Ayrıca eşlik eden hastalığı belirlemede, derecelendirmede ve hastaların böbrek durumlarını belirlemede kullanılan BT, MRG, DMSA, DTPA, VCUG tetkik sonuçları kaydedildi.

3.6. İstatistiksel İncelemeler

Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik veriler ise sayı ve yüzde şeklinde ifade edilmiştir. Analizler IBM SPSS (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı) versiyon 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) ile değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamız kapsamında incelenen 257 çocukluk çağı kistik böbrek hastalarının tanı yaşı ortalaması 60.31 ± 60.59 ay, takip süresi ortalaması ise 94.76 ± 61.98 ay olarak tespit edildi. Hastaların %55.6'sı ($n=143$) erkek, %44.4'ü ($n=114$) kız idi. Anne-baba akrabalığı 113 hastada (%44.0), prenatal tanı 97 hastada (%37.7) tespit edildi. Ailesinde böbrek hastalığı olan 93 hastanın 44'ünde (%47.3) kistik böbrek hastalığı vardı. Hastalara ait demografik veriler Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Çocukluk çağı kistik böbrek hastalarına ait demografik özellikler ($n=257$)

	Ort $\pm$ Ss
Tanı yaşı (ay)	60.31 $\pm$ 60.59
Takip süresi (ay)	94.76 $\pm$ 61.98
	n (%)
Cinsiyet	
Kız	114 (%44.4)
Erkek	143 (%55.6)
Anne-baba akrabalığı	
Yok	144 (%56.0)
Var	113 (%44.0)
Ailede böbrek hastalığı	
Yok	164 (%63.8)
Var	93 (%36.2)
Kistik böbrek hastalığı	44 (%47.3)
Diğer	49 (%52.7)
Prenatal tanı	
Yok	160 (%62.3)
Var	97 (%37.7)

Hastaların tanıları değerlendirildiğinde en sık olarak 100 hastada (%38.9) MKDB, 92 hastada (%35.8) basit kist, 21 hastada (%8.2) ODPKBH, 18 hastada (%7.0) ORPKBH, 14 hastada (%5.4) nefronofitizis, 10 hastada (%3.9) bardet biedl, birer hastada da (%0.4) tuberoskleroz ve medüller sünger böbrek saptandı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Çocukluk çağı kistik böbrek hastalarına ait tanılar (n=257)

Tanılar	n (%)
Multikistik displastik böbrek	100 (%38.9)
Böbreğin basit kisti	92 (%35.8)
ODPKBH	21 (%8.2)
ORPKBH	18 (%7.0)
Nefronofitizis	14 (%5.4)
Bardet biedl	10 (%3.9)
Tüberoskleroz	1 (%0.4)
Medüller sünger böbrek	1 (%0.4)
Toplam	257 (%100.0)

ODPKBH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı ORPKBH: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

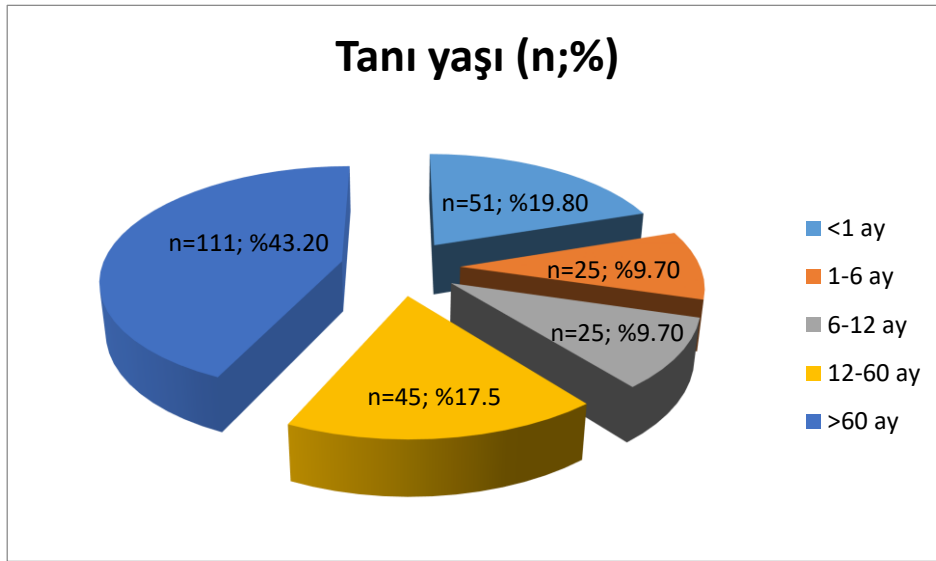
Hastaların tanı yaşları değerlendirildiğinde en erken olarak MKDB hastalarına tanı konduğu (ortalaması 18.59±34.81 ay), en geç olarak da nefronofitizis hastalarına (ortalaması 121.71±45.66 ay) tanı konduğu gözlemlendi. Tüm hastaların tanı yaşları ve takip süreleri Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3: Çocukluk çağı kistik böbrek hastalarına ait tanı yaşı ve takip süresi ortalama değerlerinin tanılara göre değerlendirilmesi

	Tanı yaşı (ay) Ort±Ss	Takip süresi (ay) Ort±Ss
Multikistik displastik böbrek	18.59±34.81	68.27±52.12
Böbreğin basit kisti	94.40±54.85	107.14±57.56
ODPKBH	108.381±55.30	132.80±54.42
ORPKBH	28.05±45.58	68.11±62.97
Nefronofitizis	121.71±45.66	164.42±52.17
Bardet biedl	35.50±34.02	108.10±74.88
Tüberoskleroz	84.00	143.00
Medüller sünger böbrek	108.00	129.00

ODPKBH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı. ORPKBH: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

Genel olarak bütün çocukluk çağı kistik böbrek hastalarının tanı yaşı incelendiğinde en sık olarak %43.2 (n=111) oranında tanı yaşının >60 ay olduğu belirlendi. Hastaların tanı aldığı yaş grupları Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1: Çocukluk çağı kistik böbrek hastalarının ilk tanı yaşları

Tanı yaşları tanılarına göre bakıldığında; ODPKBH, nefronofitizis ve böbreğin basit kisti olan hastaların en sık >60 ayda (sırasıyla %81.0, %92.9, %72.8), ORPKBH ve bardet biedl hastalarının en sık 12-60 ayda (Sırasıyla %33.3 ve %40), MKDB hastalarının da en sık (%41.0) <1 ay döneminde tanı aldığı saptandı. Tanılara göre tanı yaşı kategorilerinin dağılımı Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4: Tanılara göre tanı yaşı kategorilerinin dağılımı

Tanı	Tanı Yaşı				
	<1 Ay	1-6 Ay	6-12 Ay	12-60 Ay	>60 Ay
Multikistik Displastik Böbrek	41 (%41.0)	15 (%15.0)	14 (%14.0)	21 (%21.0)	9 (%9.0)
Böbreğin Basit Kisti	5 (%5.4)	3 (%3.3)	5 (%5.4)	12 (%13.0)	67(%72.8)
ODPKBH	1 (%4.8)	2 (%9.5)	0 (%0.0)	1 (%4.8)	17(%81.0)
ORPKBH	3 (%16.7)	4 (%22.2)	3 (%16.7)	6 (%33.3)	2 (%11.1)
Nefronofitizis	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	1 (%7.1)	13(%92.9)
Bardet Biedl	1 (%10.0)	1 (%10.0)	2 (%20.0)	4 (%40.0)	2 (%20.0)
Tüberoskleroz	0 (%0.0)	0 (%0.0)	1(%100.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)
Medüller Sünger Böbrek	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	1 (%100.0)
Toplam	51 (%19.8)	25 (%9.7)	25 (%9.7)	45 (%17.5)	111(%43.2)

ODPKBH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, ORPKBH: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

Genel olarak bütün çocukluk çağı kistik böbrek hastalarının %55.6'sının erkeklerde, %44.4'ünün ise kızlarda görüldüğü saptandı. Tanılara göre bakıldığında, böbreğin basit kisti hastalarının %59.8'inin (n=55), multikistik displastik böbrek hastalarının %57'sinin (n=57) ve ODPKBH olan hastaların %52.4'ünün (n=11) erkeklerde, ORPKBH olan hastaların %61.1'inin (n=11) ve nefronofitizis olan hastaların %57'sinin (n=8) kızlarda daha fazla oranda olduğu tespit edildi. Tanılara göre cinsiyet dağılımı Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5: Tanılara göre cinsiyet dağılımı

Tanı	Cinsiyet	
	Kız	Erkek
Multikistik displastik böbrek	43 (%43.0)	57 (%57.0)
Böbreğin basit kisti	37 (%40.2)	55 (%59.8)
ODPKBH	10 (%47.6)	11 (%52.4)
ORPKBH	11 (%61.1)	7 (%38.9)
Nefronofitizis	8 (%57.1)	6 (%42.9)
Bardet biedl	5 (%50.0)	5 (%50.0)
Tüberoskleroz	0 (%0.0)	1 (%100.0)
Medüller sünger böbrek	0 (%0.0)	1 (%100.0)
Toplam	114 (%44.4)	143 (%55.6)

ODPKBH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, ORPKBH: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

Genel olarak bütün çocukluk çağı kistik böbrek hastalarının %44'ünde (n=113) anne-baba akrabalığı mevcuttu. Tanılara göre bakıldığında, anne-baba akrabalığının daha çok ODPKBH (%52.4), ORPKBH (%66.7), nefronofitizis (%71.4) ve bardet biedl sendromu (%80.0) olan hastalarda olduğu, tüberoskleroz ve medüller sünger böbrek tanısı alan iki hastada da akraba evliliğinin olduğu görüldü. Basit böbrek kisti ve MKDB hastalığında anne-baba akrabalığı daha düşük oranda (sırasıyla %33.7 ve %39.0) görüldü. Anne-baba akrabalığının tanılara göre dağılımı Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6: Anne-baba akrabalığının tanılara göre dağılımı

Tanı	Anne-Baba Akrabalığı	
	Yok	Var
Multikistik Displastik Böbrek	61 (%61.0)	39 (%39.0)
Böbreğin Basit Kisti	61 (%66.3)	31 (%33.7)
ODPKBH	10 (%47.6)	11 (%52.4)
ORPKBH	6 (%33.3)	12 (%66.7)
Nefronofitizis	4 (%28.6)	10 (%71.4)
Bardet Biedl	2 (%20.0)	8 (%80.0)
Tüberoskleroz	0 (%0.0)	1 (%100.0)
Medüller Sünger Böbrek	0 (%0.0)	1 (%100.0)
Toplam	144 (%56.0)	113 (%44.0)

ODPKBH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, ORPKBH: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

Bütün çocukluk çağı kistik böbrek hastalarının %36.2'sinin (n=93) ailesinde böbrek hastalığı vardı. Kistik böbrek hastalığı ise 44 hastada (%17.1) mevcuttu. Ailesinde kistik böbrek hastalığı olan hastalar arasında; ODPKBH olan 21 hastanın 12'sinde (%57.1), ORPKBH olan 18 hastanın 4'ünde (%22.2), böbreğin basit kisti olan 92 hastanın 17'sinde (%18.5), multikistik displastik böbrek olan 100 hastanın 6'sında (%6.0) bardet biedl sendromu olan 10 hastanın 3'ünde (%30.0) ve nefronofitizis olan 14 hastanın 2'sinde (%14.3) ailede kistik böbrek hastalığı saptandı. Ayrıca nefronofitizis olan hastaların 9'unda (%64.3) ailede nefronofitizis, KBH ya da böbrek nakli öyküsü vardı. Ailede kistik böbrek hastalığı bulunma durumunun tanılara göre dağılımı Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7: Ailede kistik böbrek hastalığı bulunma durumunun tanılara göre dağılımı

Tanı	Ailede Kistik Böbrek Hastalığı	
	Yok	Var
Multikistik Displastik Böbrek	94(%94.0)	6(%6.0)
Böbreğin Basit Kisti	75(%81.5)	17(18.5)
ODPKBH	9(%42.9)	12(57.1)
OPKBH	14(%77.8)	4(%22.2)
Nefronofitizis	12(%85.7)	2(%14.3)
Bardet Biedl	7(%70.0)	3(%30.0)
Tüberoskleroz	1 (%100.0)	0 (%0.0)
Medüller Sünger Böbrek	1 (%100.0)	0 (%0.0)
Toplam	119(%82.9)	44(%17.1)

ODPKBH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, ORPKBH: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

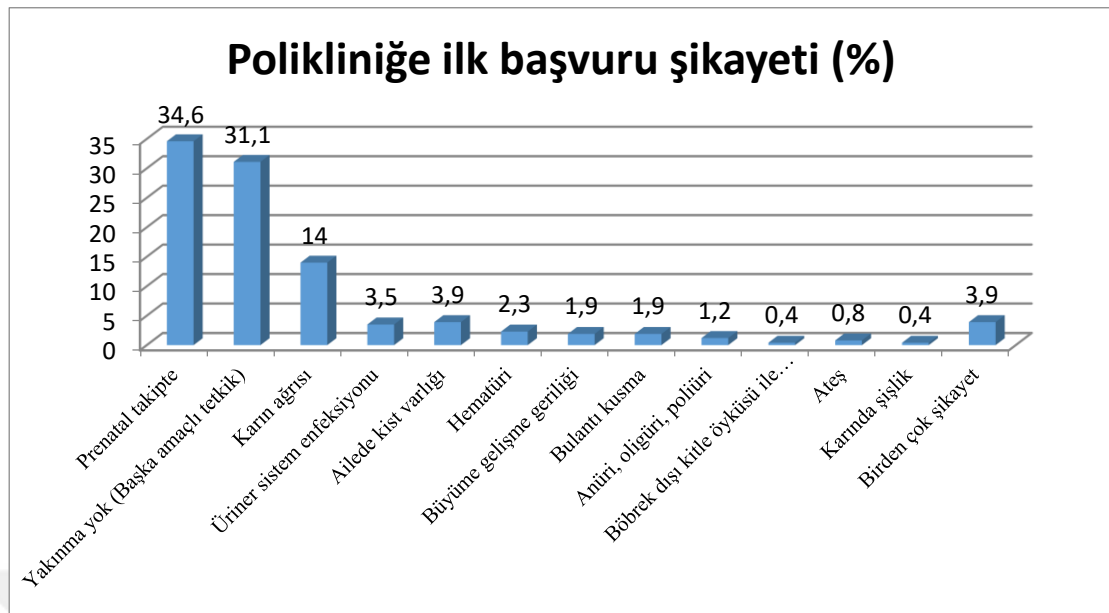
Genel olarak bütün çocukluk çağı kistik böbrek hastalarının %37.7'si (n=97) prenatal takiplerinde tanı almıştır. Prenatal tanı alan 97 hastanın 69'u (%71.13) MKDB olan hastalardı. Tanılara göre bakıldığında; Multikistik displastik böbrek hastalarının %69'unda (n=69), ORPKBH hastalarının %55.6'sında (n=10) ve bardet biedl hastalarının yarısında %50 (n=5) prenatal tanı mevcuttu. Prenatal tanı alan hastaların dağılımı Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8: Prenatal takiplerinde tanı alan hastaların tanılara göre dağılımı

Tanı	Prenatal tanı		Prenatal Tanı Alanlar İçindeki Oranları
	Yok	Var	
Multikistik displastik böbrek	31 (%31.0)	69 (%69.0)	69(%71.1)
Böbreğin basit kisti	83 (%90.2)	9 (%9.8)	9(%9.2)
ODPKBH	17 (%81.0)	4 (%19.0)	4(%4.1)
ORPKBH	8 (%44.4)	10 (%55.6)	10(%10.3)
Nefronofitizis	14 (%100.0)	0 (%0.0)	0(%0.0)
Bardet biedl	5 (%50.0)	5 (%50.0)	5(%5.1)
Tüberoskleroz	1 (%100.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)
Medüller sünger böbrek	1 (%100.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)
Toplam	160 (%62.3)	97 (%37.7)	97(%100.0)

ODPKBH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, ORPKBH: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

Çalışmamız kapsamında incelenen çocukluk çağı kistik böbrek hastalarının polikliniğe ilk başvuru şikayetleri incelendiğinde; hastaların en sık olarak %34.6'sının prenatal takipte kist saptanması nedeniyle başvuruda bulunduğu, %31.1'inin bir şikayeti bulunmadığı halde başka amaçlı tetkik yaptırırken tespit edildiği, %14'ünün karın ağrısı şikayeti ile başvurduğu saptandı. Şikayeti bulunmadığı halde başka amaçlı tetkik yapılırken tanı alan 81 hastanın %7.4'ü (n=6) ODPKBH, %8.6'sı (n=7) ORPKBH, %1.2'si (n=1) tüberoskleroz, %4.9'u (n=4) nefronofitizis, %44.4'ü (n=36) basit kist, %25.9'u (n=21) MKDB, %7.4'ü (n=6) bardet biedl sendromu olarak saptandı. Hastaların ilk polikliniğe başvuru sırasındaki şikayetleri Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2: Çocukluk çağı kistik böbrek hastalarının polikliniğe ilk başvuru şikayetleri

Çalışmamız kapsamında incelenen çocukluk çağı kistik böbrek hastalarının başvuru ve takip sırasında tespit edilen bulgular değerlendirildiğinde; %4.7 (n=12) hastada hematüri, %5.1 (n=13) hastada proteinüri, %7.4 (n=19) hastada piyüri, %11.3 (n=29) hastada kreatinin yüksekliği, %12.1 (n=31) hastada da hipertansiyon saptandı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Hastaların başvuru ve takip sırasında tespit edilen bulguları

Hastaların başvuru ve takip bulguları	n (%)
Hematüri	
Yok	245 (%95.3)
Var	12 (%4.7)
Proteinüri	
Yok	244 (%94.9)
Var	13 (%5.1)
Piyüri	
Yok	238 (%92.6)
Var	19 (%7.4)
Kreatinin	
Normal	228 (%88.7)
Artmış	29 (%11.3)
Hipertansiyon	
Yok	226 (%87.9)
Evre 1 HT	2 (%0.8)
Evre 2 HT	29 (%11.3)

HT: Hipertansiyon

Genel olarak bütün çocukluk çağı kistik böbrek hastalarının sadece %11.3'ünde (n=29) hastada başvurudaki kreatinin değerlerinin artmış olduğu saptandı. Tanılara göre bakıldığında; başvurudaki kreatinin değerlerinin en sık olarak nefronofitizis (%71.4), bardet biedl (%60) ve ORPKBH (%50) hastalarında artmış olduğu saptandı. Başvurudaki kreatinin değerlerinin tanılara göre dağılımı Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10: Başvurudaki kreatinin değerlerinin tanılara göre dağılımı

Tanı	Başvuruda Kreatinin	
	Normal	Artmış
Multikistik Displastik Böbrek	99 (%99.0)	1 (%10.0)
Böbreğin Basit Kisti	92 (%100)	0 (%0.0)
ODPKBH	18 (%85.2)	3 (%14.2)
ORPKBH	9 (%50.0)	9 (%50.0)
Nefronofitizis	4 (%28.5)	10 (%71.4)
Bardet biedl	4 (%40.0)	6 (%60.0)
Tüberoskleroz	1 (%100.0)	0 (%0.0)
Medüller Sünger Böbrek	1 (%100.0)	0 (%0.0)
Toplam	228 (%88.7)	29 (%11.3)

ODPKBH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, ORPKBH: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

Hastaların kan basıncı ölçümlerine bakıldığında; 226 hastanın (%87.9) kan basıncı normaldi, 2 hasta (%0.8) evre 1 hipertansiyon olarak değerlendirilirken, 29 hasta (%11.3) evre 2 hipertansiyon olarak değerlendirildi. Evre 1 HT saptanan iki hastanın biri ODPKBH, diğeri de ORPKBH idi. Bardet biedl olan hastaların %60'ında (n=6), ORPKBH olan hastaların %44.4'ünde (n=8), nefronofitizis olan hastaların da %28.6'sında (n=4) evre 2 HT saptandı. MKDB olan 7 hastada ve böbreğin basit kisti olan 3 hastadaki evre 2 HT dikkat çekiciydi. Bu hastalara bakıldığında evre 2 HT olan MKDB tanılı toplam 7 hastanın 5 tanesinde ek hastalık görüldü. 1 hastada sol böbrek displastik, 1 hastada biküspit aorta ve valvuler aort darlığı, 1 hastada ASD, 1 hastada taş, 1 hastada da hem taş hem de VUR olduğu görüldü. Böbreğin basit kisti olan 3 hastada da işeme disfonksiyonu, sürrenalde kitle, IgA nefropatisi vardı. Hastaların kan basıncı değerlerinin cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.11'de tanılara göre dağılımı Tablo 4.12'de verilmiştir.

Tablo 4.11: Çalışmamız kapsamında incelenen hastalara ait kan basıncı değerlerinin cinsiyete göre dağılımları

Kan basıncı (mmHg)	Kız (n, %)		Erkek (n, %)	
	Normal	99 (%43.8)	127 (%56.2)	
	Evre 1	1 (%50.0)	1 (%50.0)	
	Evre 2	14 (%48.3)	15 (%51.7)	

Tablo 4.12: Çalışmamız kapsamında incelenen hastalara ait kan basıncı değerlerinin tanılarına göre dağılımları

	Normal (n, %)	Evre 1 (n, %)	Evre 2 (n, %)
Multikistik Displastik Böbrek	93 (%93.0)	0 (0.0)	7 (%7.0)
Böbreğin Basit Kisti	89 (%96.7)	0 (0.0)	3 (%3.3)
ODPKBH	19 (%90.5)	1 (%4.8)	1 (%4.8)
ORPKBH	9 (%50.0)	1 (%5.6)	8 (%44.4)
Nefronofitizis	10 (%71.4)	0 (0.0)	4 (%28.6)
Bardet Biedl	4 (%40.0)	0 (0.0)	6 (%60.0)
Tüberoskleroz	1 (%100.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)
Medüller Sünger Böbrek	1 (%100.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)
Toplam	226 (%87.9)	2 (%0.8)	29 (%11.3)

ODPKBH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, ORPKBH: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

Genel olarak bütün çocukluk çağı kistik böbrek hastalarının sadece %4.7'sinde (n=12) hematüri olduğu saptandı. Bu hastalar basit böbrek kisti (n=7), ODPKBH (n=3), nefronofitizis (n=2) olan hastalardı. Hematüri varlığının tanılarına göre dağılımı Tablo 4.13'te gösterilmiştir.

Tablo 4.13: Hematüri varlığının tanılarına göre dağılımı

Tanı	Hematüri	
	Yok	Var
Multikistik displastik böbrek	100 (%100.0)	0 (%0.0)
Böbreğin basit kisti	85 (%92.4)	7 (%7.6)
ODPKBH	18 (%85.7)	3 (%14.3)
ORPKBH	18 (%100.0)	0 (%0.0)
Nefronofitizis	12 (%85.7)	2 (%14.3)
Bardet biedl	10 (%100.0)	0 (%0.0)
Tüberoskleroz	1 (%100.0)	0 (%0.0)
Medüller sünger böbrek	1 (%100.0)	0 (%0.0)
Toplam	245 (%95.3)	12 (%4.7)

ODPKBH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, ORPKBH: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

Genel olarak bütün çocukluk çağı kistik böbrek hastalarının sadece %5.1'inde (n=13) proteinüri olduğu saptandı. Bu hastalar da multikistik displastik böbrek (n=2), basit böbrek kisti (n=6), ODPKBH (n=3), ORPKBH (n=2) tanısı olan hastalardı. Proteinüri değerlerinin tanılara göre dağılımı Tablo 4.14'te gösterilmiştir. Basit kist ile takipli, proteinürisi olan 6 hastanın 2 tanesinde ek hastalık görüldü, birinde taş, diğerinde rektal atrezi, hidrokolpus ve uterusu kist olduğu görüldü. MKDB olan hastalarda ise 2 hastanın birinde fimozis vardı.

Tablo 4.14: Proteinüri varlığının tanılara göre dağılımı

Tanı	Proteinüri	
	Yok	Var
Multikistik Displastik Böbrek	98 (%98.0)	2 (%2.0)
Böbreğin Basit Kisti	86 (%93.5)	6 (%6.5)
ODPKBH	18 (%85.7)	3 (%14.3)
ORPKBH	16 (%88.9)	2 (%11.1)
Nefronofitizis	14 (%100.0)	0 (%0.0)
Bardet Biedl	10 (%100.0)	0 (%0.0)
Tüberoskleroz	1 (%100.0)	0 (%0.0)
Medüller Sünger Böbrek	1 (%100.0)	0 (%0.0)
Toplam	244 (%94.9)	13 (%5.1)

ODPKBH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, ORPKBH: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

Kistik böbrek hastalıklarına eşlik eden böbrek dışı bulgular değerlendirildiğinde ODPKBH olan hastaların 2 tanesinde pankreas kisti ve 1 tanesinde kalp kapak bozukluğu, ORPKBH olan hastaların 3 tanesinde karaciğer fonksiyon testi yüksekliğinin olduğu, ikişer hastada polidaktili ve epilepsi olduğu, birer hastada da karaciğerde kist, anal atrezi, hipotiroidi, hemipleji, ve dilate KMP olduğu, tüberoskleroz olan bir hastada epilepsi ve vücutta hipopigmente lezyonların olduğu, nefronofitizis olan bir hastada karaciğer fibrozisinin olduğu, bardet biedl olan hastaların 7 tanesinde polidaktili, 7 tanesinde obezite, 5 tanesinde mental retardasyon, 3 tanesinde görme kusuru, birer tanesinde de işitme problemi ve mikropenis olduğu görüldü. Kistik böbrek hastalıklarına eşlik eden böbrek dışı bulgular Tablo 4.15'te gösterilmiştir.

Tablo 4.15: Kistik böbrek hastalıklarına eşlik eden böbrek dışı bulgular

Tanı	Böbrek Dışı Bulgular	n
ODPKBH (n=21)	Pankreas kisti	2
	Kalp kapak bozukluğu	1
ORPKBH (n=18)	Karaciğer fonksiyon bozukluğu	3
	Karaciğer kisti	1
	Polidaktili	2
	Anal atrezi	1
	Epilepsi	2
	Hipotiroidi	1
	Hemipleji	1
	Dilate kradiyomyopati	1
Tüberoskleroz (n=1)	Epilepsi	1
	Vücutta hipopigmente alanlar	1
Nefronofitizis (n=14)	Karaciğer fibrozisi	1
Bardet biedl (n=10)	Polidaktili	7
	Obezite	7
	Görme kusuru	3
	Mikropenis	1
	İşitme problemi	1
	Mental retardasyon	5
	Epilepsi	1

ODPKBH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, ORPKBH: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

Hastaların görüntüleme yöntemlerine bakıldığında tüm hastalara USG yapıldığı görüldü. USG sonuçlarına göre hastaların %33.9'unun etkilenen böbreği "sol" iken, %37.7'sinde "sağ", %28.4'ünde ise bilateraldi. Kist boyutu milimetrik olanların yüzdesi %13.2 iken, 5-10 mm olanların yüzdesi %14.4, 10-20 mm olanların yüzdesi %31.1, 20-30 mm olanların yüzdesi %17.9 ve >30 mm kiste sahip olanların yüzdesi ise %23.3 düzeyinde idi. Hastaların %30.4'ü tek bir kiste sahip iken, %6.2'sinde iki kist, %17.1'inde de ≥ 3 kisti mevcuttu. %46.3 hasta ise multikistik idi. Hastaların sadece %27.2'sinde böbrekte ekojenite artışı olduğu belirlendi. Hastaların USG sonuçlarına göre kistlerin özellikleri Tablo 4.16'da gösterilmiştir.

Tablo 4.16: Çocukluk çağı kistik böbrek hastalarında USG özellikleri

	n (%)
Etkilenen böbrek	
Sol	87 (%33.9)
Sağ	97 (%37.7)
Bilateral	73 (%28.4)
Kist boyutu	
Milimetrik	34 (%13.2)
5-10 mm	37 (%14.4)
10-20 mm	80 (%31.1)
20-30 mm	46 (%17.9)
>30 mm	60 (%23.3)
Kist sayısı	
1	78 (%30.4)
2	16 (%6.2)
≥3	44 (%17.1)
Multikistik	119 (%46.3)
Böbrekte ekojenite artışı	
Yok	187 (%72.8)
Var	70 (%27.2)
Toplam	257 (%100.0)

MKDB hastalarında %56.0 (n=56) oranında sağ, %44.0 (n=44) oranında sol böbreğin etkilendiği saptandı. Basit böbrek kisti olan hastalarda da kistlerin %47.8 (n=44) sol, %44.6 (n=41) sağ, %7.6 (n=7) bilateral yerleşimli olduğu saptandı. Hastalarda en çok %81.5 (n=75) oranında 1 tane kist olduğu, kist boyutu açısından bakıldığında da en fazla %40.2 ile (n=37) 10-20 mm arasında olduğu saptandı. Böbreğin basit kisti ve MKDB olan hastaların kist özellikleri Tablo 4.17’de gösterilmiştir.

Tablo 4.17: Multikistik displastik böbrek ve Basit böbrek kisti hastalarında USG özellikleri

	MKDB n (%)	Basit böbrek kisti n (%)
Etkilenen böbrek		
Sol	44 (%44)	44 (%47.8)
Sağ	56 (%56)	41 (%44.6)
Bilateral		7 (%7.6)
Kist boyutu		
Milimetrik		0 (%0.0)
5-10 mm		24 (%26.1)
10-20 mm		37 (%40.2)
20-30 mm		16 (%17.4)
>30 mm		15 (%16.3)
Kist sayısı		
1		75 (%81.5)
2		12 (%13.0)
>3		5 (%5.4)
Toplam		92 (%100.0)

MKDB: Multikistik displastik böbrek

Genel olarak bütün çocukluk çağı kistik böbrek hastalarının %27.2'sinde (n=70) böbrekte ekojenite artışı olduğu saptandı. Hastalıkların ekojenite artış durumlarına bakıldığında MKDB ve basit böbrek kisti olan hastalarda yüksek oranda ekojenite artışının olmadığı (sırasıyla %86 ve %90.2), diğer kistik hastalıkların tamamında ekojenite artışının daha yüksek oranlarda olduğu görüldü. Böbrekte ekojenite artışının tanılara göre dağılımı Tablo 4.18'de gösterilmiştir.

Tablo 4.18: Böbrekte ekojenite artışının tanılara göre dağılımı

Tanı	Böbrekte ekojenite artışı	
	Yok	Var
Multikistik displastik böbrek	86 (%86.0)	14 (%14.0)
Böbreğin basit kisti	83 (%90.2)	9 (%9.8)
ODPKBH	9 (%42.9)	12 (%57.1)
ORPKBH	3 (%16.7)	15 (%83.3)
Nefronofitizis	3 (%21.4)	11 (%78.6)
Bardet biedl	3 (%30.0)	7 (%70.0)
Tüberskleroz	0 (%0.0)	1 (%100.0)
Medüller sünger böbrek	0 (%0.0)	1 (%100.0)
Toplam	187 (%72.8)	70 (%27.2)

ODPKBH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, ORPKBH: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

Genel olarak bütün çocukluk çağı kistik böbrek hastalarının %38,9'unda (n=100) takipte İYE olduğu görüldü. Hastaların takipte İYE bulunma durumuna tanılara göre bakıldığında MKDB hastalarında %49.0 (n=49), ODPKBH olanlarda %52.4 (n=11), ORPKBH ve bardet biedl hastalarında %50.0 oranında (sırasıyla n=9, n=5) İYE geliştiği gözlemlendi. (Tablo 4.19)

Tablo 4.19: Takipte İYE bulunma durumunun tanılara göre dağılımı

Tanı	Takipte İYE	
	Yok	Var
Multikistik displastik böbrek	51 (%51.0)	49 (%49.0)
Böbreğin basit kisti	71 (%77.2)	21 (%22.8)
ODPKBH	10 (%47.6)	11 (%52.4)
ORPKBH	9 (%50.0)	9 (%50.0)
Nefronofitizis	9 (%64.3)	5 (%35.7)
Bardet biedl	5 (%50.0)	5 (%50.0)
Tüberoskleroz	1 (%100.0)	0 (%0.0)
Medüller sünger böbrek	1 (%100.0)	0 (%0.0)
Toplam	157 (%61)	100 (%38.9)

ODPKBH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, ORPKBH: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

Kistik böbrek hastalığı olan 4 hastaya biyopsi yapıldı. Üç hastaya nedeni bilinmeyen KBY nedeniyle biyopsi yapılmıştı. Daha sonra bu hastaların tanısı genetik olarak nefronofitizis ile uyumlu bulundu. Bir hastamıza da eşlik eden nefrotik sendrom nedeni ile biyopsi yapıldı ve Ig A nefropatisi saptandı.

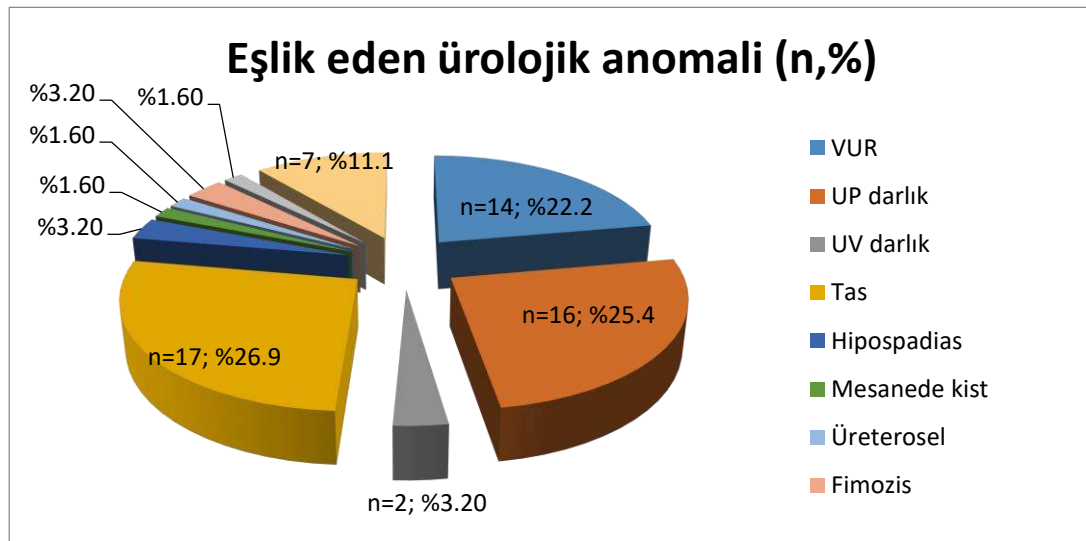
Bazı hastaların tanısının netleştirilmesi için genetik analiz yapıldı. Tanılara göre bakıldığında ODPKBH'da 21 hastanın 8'inde genetik bakıldı. Bunların 7'sinde PKD1 heterozigot, birinde de PKD1 homozigot mutasyon saptandı. ORPKBH'de 18 hastanın 4'ünde genetik bakıldı. Bunların 3 tanesinde PKHD1 homozigot mutasyon saptanırken, diğerinde mutasyon saptanmadı. 14 nefronofitizis hastasının 12'sinde genetik bakıldı. Bunların 10'unda NPHP1 homozigot mutasyon saptanırken, 2 tanesinde mutasyon saptanmadı. 10 bardet biedl hastasının 3'ünde genetik bakıldı. Bunların birinde BBS10'da, diğerinde BBS12'de homozigot mutasyon saptanırken, bir tanesinde de TTC8 homozigot mutasyon saptandı. Hastalara bakılan genetik sonuçları Tablo 4.20'de gösterilmiştir.

Tablo 4.20: Kistik böbrek hastalıklarında genetik tahlil sonuçları

Tanı	Genetik	N
ODPKBH (n=21)	Yapılmadı	13
	PKD1 Heterozigot	7
	PKD1 Homozigot	1
ORPKBH (n=18)	Yapılmadı	14
	Mutasyon yok	1
	PKHD1 Homozigot	3
Nefronofitizis (n=14)	Yapılmadı	2
	Mutasyon yok	2
	NPHP1 Homozigot	10
Bardet Biedl (n=10)	Yapılmadı	7
	BBS10 Homozigot	1
	BBS12 Homozigot	1
	TTC8 Homozigot	1

ODPKBH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, ORPKBH: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

Çocukluk çağı kistik böbrek hastalarına eşlik eden ürolojik anomaliler değerlendirildiğinde toplam 63 hastada (%24.51) ürolojik anormallik olduğu tespit edildi. En sık %26.9 (n=17) oranında böbrek taşı, %25.4 (n=16) UP darlık ile %22.2 (n=14) oranında VUR olduğu tespit edildi. VUR'nin en çok %64.3 oranında (n=9) MKDB ile takipli olan hastalarda olduğu görüldü. Tanılara göre bakıldığında; Multikistik displastik böbrek hastalarının %37'sinde (n=37), bardet biedl hastalarının %30'unda (n=30), ORPKBH hastalarının %27.8'inde (n=5), ODPKBH hastalarının %14.3'ünde (n=3), basit kisti olan hastaların %15.2'sinde (n=14) ve medüller sünger böbrek hastası olan 1 hastada ek ürolojik anomali olduğu saptandı. Ek ürolojik anomalilerin dağılımı Şekil 4.3'te, ürolojik anomalilerin tanılara göre dağılımı Tablo 4.21'de gösterilmiştir.



Şekil 4.3: Çocukluk çağı kistik böbrek hastalarında eşlik eden ürolojik anomaliler

Tablo 4.21: Kistik böbrek hastalıklarına eşlik eden ek ürolojik anomali varlığının tanılara göre dağılımı

Tanımlar	Ek ürolojik anomali	n	%
ODPKBH (n=21)	VUR	1	%14.3
	Taş	1	
	Hidrosel	1	
ORPKBH (n=18)	VUR	1	%27.8
	UP darlık	1	
	UV darlık	1	
	Taş	2	
Medüller sünger böbrek (n=1)	Taş	1	%100.0
Böbreğin basit kisti (n=92)	VUR	2	%15.2
	UP darlık	2	
	Taş	7	
	Hipospadias	1	
	Birden çok anormallik	2	
Multikistik Displastik Böbrek (n=100)	VUR	9	%37
	UP darlık	11	
	UV darlık	1	
	Taş	6	
	Hipospadias	1	
	Mesanede kist	1	
	Üreterosel	1	
	Fimozis	2	
	Birden çok anormallik	5	
Bardet biedl (n=10)	VUR	1	%30
	UP darlık	2	

ODPKBH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, ORPKBH: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

Çalışmamız kapsamında incelenen çocukluk çağı kistik böbrek hastalarının tanısında USG dışında kullanılan tetkik ve araçlar incelendiğinde; en sık DMSA, VCUG ve bilgisayarlı tomografi (BT) kullanıldığı, MKDB tanısını netleştirmek ve VUR saptanan hastalarda skar durumunu belirlemek için DMSA, tekrarlayan İYE olan hastalarda eşlik eden ürolojik anormalliği saptamak için VCUG ve bazı kistik hastalarda tanıyı netleştirmek için BT çekildiği görüldü.

Genel olarak bütün çocukluk çağı kistik böbrek hastalarının %53.7'sinin (n=138) tanı ve takip sırasında DMSA kullanıldığı belirlendi. Tanılara göre bakıldığında; ODPKBH hastalarının %52.4'ünde (n=11), multikistik displastik böbrek hastalarının %84'ünde (n=84) DMSA tetkikinin yapıldığı görüldü. Tanıda DMSA kullanma durumunun tanılara göre dağılımı Tablo 4.22'de gösterilmiştir.

Tablo 4.22: DMSA tetkiki yapılan hastalar ve tanılara göre dağılımı

Tanı	Tanıda DMSA	
	Yok	Var
Multikistik displastik böbrek	16 (%16.0)	84 (%84.0)
Böbreğin basit kisti	66 (%71.7)	26 (%28.3)
ODPKBH	10 (%47.6)	11 (%52.4)
ORPKBH	11 (%61.1)	7 (%38.9)
Nefronofitizis	9 (%64.3)	5 (%35.7)
Bardet biedl	6 (%60.0)	4 (%40.0)
Tüberoskleroz	0 (%0.0)	1 (%100.0)
Medüller sünger böbrek	1 (%100.0)	0 (%0.0)
Toplam	119 (%46.3)	138 (%53.7)

ODPKBH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, ORPKBH: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

Genel olarak bütün çocukluk çağı kistik böbrek hastalarının %22.9'una (n=59) VCUG tetkiki yapıldığı belirlendi. Tanılara göre bakıldığında; nefronofitizis hastalarının %57.1'inde (n=8), ORPKBH hastalarının %33.3'ünde (n=6), multikistik displastik böbrek hastalarının %33'ünde (n=33) ve tüberoskleroz olan 1 hastada VCUG tetkikinin kullanıldığı görüldü. Nefronofitizis dışındaki tanılarda tekrarlayan İYE nedeniyle, nefronofitizis olan hastalara da nedeni bilinmeyen KBY ön tanısı ile VCUG tetkiki yapıldığı görüldü. VCUG yapılan 59 hastanın 17 tanesinde reflü saptandı. Bunlardan 9'u MKDB (%52.9), 3'ü ORPKBH (%17.6), 2'si bardet biedl (%11.7), 2'si basit kist (%11.7), 1'i ODPKBH (%5.8) olan hastalardı. Bu şekliyle tüm MKDB olan hastaların %9'unda (n=9), ORPKBH olanların %16.6'sında (n=3),

bardet biedl hastalarının %10'unda (n=2), ODPKBH olanların %4.8'inde (n=1) ve basit kisti olan hastaların %2.2'sinde (n=2) VUR eşlik ettiği görüldü. VCUG tetkiki yapılan ve VUR saptanan hastaların tanılara göre dağılımı Tablo 4.23'te gösterilmiştir.

Tablo 4.23: Voiding sistoüretrografi tetkiki yapılan ve vesiko üreteral reflü saptanan hastaların tanılara göre dağılımı

Tanı	VCUG		VUR
	Yok	Var	
Multikistik displastik böbrek	67 (%67.0)	33 (%33.0)	9(%9.0)
Böbreğin basit kisti	87 (%94.6)	5 (%5.4)	2(%2.2)
ODPKBH	18 (%85.7)	3 (%14.3)	1 (%4.8)
ORPKBH	12 (%66.7)	6 (%33.3)	3(%16.6)
Nefronofitizis	6 (%42.9)	8 (%57.1)	0 (%0.0)
Bardet biedl	7 (%70.0)	3 (%30.0)	2(%10.0)
Tüberoskleroz	0 (%0.0)	1 (%100.0)	0 (%0.0)
Medüller sünger böbrek	1 (%100.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)
Toplam	198 (%77.0)	59 (%23.0)	17(%6.6)

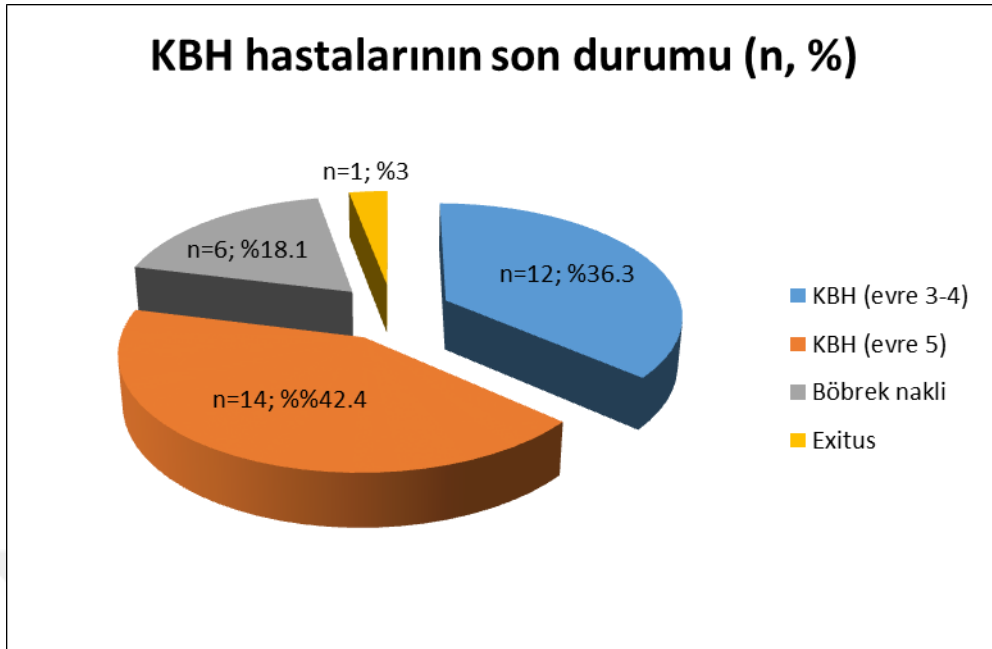
ODPKBH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, ORPKBH: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı, VCUG: Voiding sistoüretrografi, VUR: Veziko üreteral reflü

Genel olarak bütün çocukluk çağı kistik böbrek hastalarının %10.1'inin (n=26) tanı ve takip sırasında BT kullanıldığı belirlendi. Tanılara göre bakıldığında; MKDB (n=3), basit böbrek kisti (n=18), ODPKBH (n=3), ORPKBH (n=2) hastalarında BT tetkikinin yapıldığı görüldü. Tanıda BT kullanma durumunun tanılara göre dağılımı Tablo 4.24'te gösterilmiştir.

Tablo 4.24: BT tetkiki yapılan hastalar ve tanılara göre dağılımı

Tanı	Tanıda BT	
	Yok	Var
Multikistik Displastik Böbrek	97 (%16.0)	3 (%3.0)
Böbreğin Basit Kisti	74 (%80.4)	18 (%19.6)
ODPKBH	18 (%85.7)	3 (%14.3)
ORPKBH	16 (%88.9)	2 (%11.1)
Nefronofitizis	14 (%100.0)	0 (%0.0)
Bardet Biedl	10 (%100.0)	0 (%0.0)
Tüberoskleroz	1 (%100.0)	0 (%0.0)
Medüller Sünger Böbrek	1 (%100.0)	0 (%0.0)
Toplam	231 (%89.9)	26 (%10.1)

ODPKBH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, ORPKBH: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı



Şekil 4.4: Çocukluk çağı kistik böbrek hastalarında KBY dağılımları

Genel olarak bütün çocukluk çağı kistik böbrek hastalarının son durumda %12.8'inin (n=33) KBH olduğu saptandı. Bu hastalardan ORPKBH olan 1 hastanın beyin tümörü nedeni ile exitus olduğu saptandı. Tanılara göre bakıldığında; ORPKBH hastalarının %50'sinde (n=9), nefronofitizis hastalarının %78.6'sında (n=11), bardet biedl hastalarının %70.0'ında (n=7) KBH geliştiği görüldü. Yaşayan hastalar içerisinde KBH olanların %60.6'sı (n=20) son dönem böbrek yetmezliğinde olup diyaliz ihtiyacında olan hastalardı. Bu hastaların 3 tanesi ODPKBH, 8 tanesi ORPKBH, 4 tanesi nefronofitizis ve 5 tanesi bardet biedl olan hastalardı. Diyaliz olan 20 hastanın 13 tanesi periton diyalizi, 7 tanesi hemodiyaliz oluyordu. Diyaliz yapan hastalar içerisinde 3 hemodiyaliz hastası (tanıları; bardet biedl sendromu, ODPKBH, nefronofitizis olan) 3 periton diyalizi (tanıları; 2 hasta bardet biedl sendromu, 1 hasta ORPKBH) hastasına böbrek nakli yapıldığı saptandı. Son durumda hastaların mevcut durumu ve tanılara göre dağılımı Tablo 4.25'te gösterilmiştir.

Tablo 4.25: Kistik böbrek hastalıklı hastaların son durumu

Tanı	Son durum			
	Evre 3-4 KBH (GFH:15-60)	Evre 5 KBH (GFH:<15) (Diyaliz)	Böbrek Nakli	Exitus
Multikistik Displastik Böbrek	3 (%3)	-	-	-
Böbreğin Basit Kisti	-	-	-	-
ODPKBH	-	2(%9.5)	1(%4.7)	-
ORPKBH	-	7(%38.8)	1(%5.6)	1 (%5.6)
Nefronofitizis	7(%50)	3(%21.4)	1(%7.1)	-
Bardet Biedl	2(%20)	2 (%20)	3(%30)	-
Tüberoskleroz	-	-	-	-
Medüller Sünger Böbrek	-	-	-	-
Toplam	12(%4.6)	14(%5.4)	6(%2.3)	1 (%0.4)

ODPKBH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, ORPKBH: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı, KBH: Kronik böbrek hastalığı, GFH: Glomeruler filtrasyon hızı

5. TARTIŞMA

Çocuklarda böbrek kistleri basit kortikal kist olabileceği gibi kronik böbrek hastalığına neden olabilecek çok sayıda genetik, gelişimsel veya edinsel hastalığın bir parçası olabilirler. Bu nedenle kistik böbrek hastalıklarının erken teşhisi ve takibi, komplikasyonları önlemede ve böbrek fonksiyonlarını korumada önem arz eder. Bu nedenle çalışmamızda Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı'nda kistik böbrek hastalığı tanısıyla takipli 257 hastanın tıbbi kayıt dosyaları retrospektif olarak incelenerek demografik özellikleri, tanı ve takip sonuçları araştırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalar içerisinde en sık %38.9 (n=100) multikistik displastik böbrek (MKDB), ikinci olarak %35.8 (n=92) sıklıkta basit böbrek kisti görüldüğü tespit edilmiştir. Diğer hastalıklara bakıldığında ise %8.2'sine ODPKBH, %7.0'ına ORPKBH, %5.4'üne nefronofitizis, %3.9'una bardet biedl, %0.4'üne tüberoskleroz ve %0.4'üne medüller sünger böbrek tanısı konulduğu görülmüştür. Karahan ve ark. nın çalışmasında basit böbrek kisti %43.1, MKDB %25.6, ODPKBH ile ORPKBH sırasıyla %11.3 ve %9.5, tuberoz-skleroz kompleksi %2.5 ve bardet biedl sendromu %1 oranında tespit edilmiştir. Mut ve ark. nın çalışmasında hastaların %18.3'üne ODPKBH, %11.4'üne ORPKBH, %5.7'sine tüberoskleroz, %26.9'una böbreğin basit kisti, %20.2'sine tanımlanmamış kistik böbrek hastalığı ve %25.9'una multikistik displastik böbrek tanısı konduğu bulunmuştur (78,79). Çiçek ve ark. nın yaptığı çalışmada ise 237 renal kist tanılı pediatrik hasta incelenmiş ve en sık MKDB %47.2, ikinci sıklıkta ODPKBH %23.6 ve üçüncü sıklıkta basit böbrek kisti %15.2 oranında izlenirken; ORPKBH %9.3, nefronofitizis %1.3, tüberoskleroz %0.8, BBS %1.3 oranında tespit edildiğini bildirmişlerdir (2). Sağlık hizmeti veren kurumun bulunduğu bölgede bulunan diğer sağlık kurumlarının varlığı, kurumun statüsü, başvuran hasta popülasyonunun değişmesine neden olduğu için hastalık yüzdelerinin farklı olmasını açıklayabilir. Hastanemizin üniversite hastanesi olması dolayısıyla basit böbrek kisti tanılı hastaların takip ve tedavilerinin alt basamak hastanelerce yapılırken komplike olguların, daha az görülen, ileri tetkik ve tedavi gerektiren olguların üniversite hastanesine yönlendirildiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda takip edilen toplam 257 hastanın tanı yaşı ortalamasının 60.31 ± 60.59 ay olduğu, 143'ünün (%55.6) erkek, 114'ünün (%44.4) ise kız olduğu görülmüştür. Böbreğin basit kisti hastalarının %59.8'inin (n=55), MKDB hastalarının %57.0'sinin (n=57) ve ODPKBH olan hastaların %52.4'ünde (n=11) erkeklerde, ORPKBH olan hastaların %61.1'i (n=11) ve nefronofitizis olan hastaların %57'sinin (n=8) kızlarda daha fazla oranda olduğu tespit edildi. Genel olarak bakıldığında erkek cinsiyet oranı daha fazla bulunmuş olup (%55.6), erkek cinsiyetin böbrek kisti gelişimi için risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar vardır (1,2). Çalışmamızın literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

Genel olarak bütün çocukluk çağı kistik böbrek hastalarının %44'ünde (n=113) anne-baba akrabalığı mevcuttu. Tanılara göre bakıldığında, anne-baba akrabalığının ODPKBH'de %52.4, ORPKBH'de %66.7, nefronofitizis hastalarında %71.4 ve bardet biedl sendromlu hastalarda %80 oranında olduğu, tuberoskleroz ve medüller sünger böbrek tanısı alan iki hastada da akraba evliliğinin olduğu görüldü. Basit böbrek kisti ve MKDB hastalığında anne-baba akrabalığı daha düşük oranda (sırasıyla %33.7 ve %39.0) görüldü. Akraba evliliğinde anne-babanın aynı cins mutasyonlu allelleri taşıma olasılığı arttığından özellikle otozomal resesif olan hastalıkların görülme sıklığı artar. Genetik kistik hastalığı olan hastalarda akraba evliliği oranının fazla olmasının nedeni bu şekilde açıklanabilir. İncelediğimiz hastalıklar içerisinde ORPKBH, nefronofitizis ve bardet biedl sendromunun otozomal resesif genlerle aktarıldığı bilinmektedir.

Bütün çocukluk çağı kistik böbrek hastalarının %36.2'sinin (n=93) ailesinde böbrek hastalığı vardı. Ailede kistik böbrek hastalığı ise 44 hastada (%17.1) mevcuttu. Ailesinde kistik böbrek hastalığı olan hastalar arasında; ODPKBH'de %57.1, ORPKBH'de %22.2, böbreğin basit kistinde %18.5, MKDB'de %6.0 bardet biedl sendromunda %30.0 ve nefronofitiziste %14.3 oranında ailede kistik böbrek hastalığı saptandı. Çiçek ve ark.nın yaptığı çalışmada %26.5 oranında ailede kistik böbrek hastalığı görüldüğü, bunların %71.4'ünün ODPKHB, %9.5'inin MKDB, %15.8'inin basit kist, %3.2'sinin de nefronofitizis olduğu saptanmış (2). Tee JB ve Reed B ile ark.nın çalışmasında ise ODPKBH hastalarında %90 oranında, İlitua ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada da ODPKBH hastalarında %82 oranında ailede kistik böbrek hastalığı olduğu saptanmış (80,81,82).

Mut ve ark.nın yaptığı çalışmada ODPKBH hastalarında %94.7, Karahan ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada ise %90 oranında ailede kistik böbrek hastalığı mevcuttu (78,79). Saptadığımız ODPKBH olan hastaların literatüre ve yapılan çalışmalara göre daha düşük oranda kistik aile öyküsüne sahip olması, çalışmamızın sınırlı sayıda hasta ile yapılmış olunması veya henüz saptanamamış yeni patojenik mutasyonların olabileceği ihtimalini düşündürdü. ORPKBH olan hastalar için bakıldığında çalışmamızda %22.2 oranında ailede kistik böbrek hastalığı saptanırken bu oran Mut ve ark.nın çalışmasında 3 ORPKBH ile takipli hastada 1 taneydi (%33.3) (79). Çalışmamızdaki MKDB olan hastalarda ailede kistik böbrek hastalık öyküsü oranlarının Çiçek ve ark.nın çalışmasına benzer şekilde düşük olması hastalığın sporadik olması ile ilgili olduğunu düşündürdü.

Çalışmamız kapsamında incelenen çocukluk çağı kistik böbrek hastalarının polikliniğe ilk başvuru şikayetleri incelendiğinde; hastaların en sık olarak %34.6'sının prenatal takipte bir anormallik saptanması nedeniyle başvuruda bulunduğu, %31.1'inin bir şikayeti bulunmadığı halde başka amaçlı tetkik yaptırırken tespit edildiği, %14'ünün karın ağrısı şikayeti ile başvurduğu saptanmıştır.

Hastalık bazında hastalarda başvuru bulgusu değişkenlik göstermektedir. Bu durum her bir hastalığın kendi başlığı altında tartışılacaktır.

5.1.Multikistik Displastik Böbrek Tanılı Hastaların Değerlendirmesi

Multikistik displastik böbrek 2500-4300 canlıda doğumda 1 meydana geldiği tahmin edilen, nispeten sık görülen bir renal patolojidir (83). Kliniğimizde takip edilen kistik böbrekli hastalar içerisinde en sık %38.9 (n=100) multikistik displastik böbrek (MKDB) hastası olduğu görülmüştür. Bu hastaların takibi ülkemizde genellikle üçüncü basamak tıp merkezlerince yapıldığından bu oranın yüksekliği olağan görünmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda takip edilen kistik böbrek hastalıkları arasındaki oranı %25-50 arasında gösterilmiştir (2,78,79). Literatüre bakıldığında farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda 7.83-13.3/yıl MKDB hastası saptandığı görülmektedir (84-89). Çalışmamızda 10 yılda 100 hasta, 10 hasta /yıl takip edildiği, literatürle uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Çok sayıda kohort çalışmasının incelendiği bir metaanalizde 1984-88 yılları arasında 4800 canlı

doğumda 1 MKDB görülürken 1999-2003 yılları arasında 2200 doğumda 1 MKDB hastası saptanmıştır (90). Gelişen teknoloji ve imkânlarla birlikte antenatal USG taramalarının yaygınlaşması, klinik şikayet varlığında USG'ye ulaşılabilirliğin artışı ile tanı konulan vaka sayısının artış gösterdiğini düşünmekteyiz.

Hastalarımızın %57'si erkek, %43'ü kız olup erkek:kız oranı 1.3 bulundu. İlk tanı yaşı ortalamasının 18.59 ± 34.81 ay olduğu görüldü. Çalışmamızda benzer şekilde üçüncü basamak merkezlerde yapılan çalışmalardan Karahan ve ark.nın çalışmalarında erkek:kız oranı 1.17, Mut ve ark.nın çalışmalarında 1.25, Kıyak ve ark.nın çalışmalarında 1.43 bulunmuştur (78,79,91). Yurtdışında yapılan çalışmalarda 1.04-2.29 aralığında bulunmuştur (84,92-94). Kırk iki yıl, 1.295.992 hastayı kapsayan geniş çaplı metaanaliz çalışmasında ise erkek:kız oranı 1.4 olarak bulunmuştur (90). Cinsiyet dağılımı açısından çalışmamızın literatürle uyumlu olduğu görülmektedir.

Yapılan çalışmalarda MKDB'nin daha çok sporadik görüldüğü bilinmekle beraber başta OD kalıtım olmak üzere değişik kalıtım paternleri ile aktarılabilceği bildirilmiştir (10,95). Bu yüzden rutin aile taraması önerilmemektedir. MKDB ile takipli hastalarımızın %6'sında (n=6) ailede kistik böbrek hastalığı olduğu tespit edildi. Çiçek ve ark.nın çalışmasında bu oran %9.52 olduğu görülmüş (2). Bu oran hastalığın sporadik görüldüğünü destekler niteliktedir. Bunun haricinde ailesinde kistik böbrek hastalığı görülen hastaların genetik açıdan incelenmesi farklı kalıtım paternlerini belirleyebilmek için önemli olabilir.

MKDB tanılı hastaların %85'ine prenatal tanının mümkün olduğu, %15 vakada ise ele gelen kitle veya USG görüntüleme ile tanı konduğu bildirilmektedir (96). Çalışmamızda ise MKDB tanılı hastaların %69'unun prenatal dönemde tanı aldığı görüldü. Tuncel ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada hastaların %86.2'si prenatal tanı alırken, Rabelo ve ark.nın çalışmasında 45 tek taraflı MKDB olgusunun tümü, Seman ve ark.nın çalışmasında %76'sı, Kıyak ve ark.nın çalışmasında %65.6'sı prenatal dönemde USG ile tespit edilmiş (91,92,97,98). Çalışmamızda prenatal tanının düşük oranlarda olduğunu tespit ettik. Hasta popülasyonumuzun genel olarak düşük sosyokültürel düzeyi temsil etmesi nedeniyle, prenatal takiplerin yetersiz olması ile ilgili olarak bu oranın nispeten düşük olduğunu düşündük.

Yine de artan USG kullanımı ve sosyokültürel düzey ile ilerleyen yıllarda prenatal tanı oranlarında artış olabileceğini düşünmekteyiz.

MKDB hastalarının başvuru anında kreatin değerlerinin 1 hastada (%1) yüksek olduğu görüldü. Takiplerde ise toplamda 3 hastanın kreatin yüksekliği oldu. Bu hastaların 2'sinde eşlik eden UV darlık ve 1'inde de VUR olduğu görüldü. Bu hastalar KBH olarak poliklinikte takip edildi. Ancak hastalarımızın hiçbirinde diyaliz ihtiyacı olmadığı saptandı. Kıyak ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada takipte kreatin yüksekliği olan hasta olmadığı bildirilmiştir (91). Doğan ve ark.nın çalışmasında 3 hastada (%5) KBH geliştiğini, iki hastada sağlam böbrekte evre 4-5 VUR ile bir hastada hipoplazi displazi olduğunu belirtmiştir (99). MKDB hastaları üzerinde yapılmış olan diğer bir çalışmada da 3 hastada (%3.6) hafif GFH düşüklüğü ile KBH olduğu gösterilmiştir (100). Her ne kadar tek taraflı MKDB hastalığı olan hastalarda prognoz iyi olsa da eşlik eden ürolojik anormalliklerin varlığının KBH gelişmesi riski açısından prognozu etkilediği söylenebilir.

Çalışmamızda takip edilen MKDB hastaları içerisinde %7 oranında HT saptandı. Bu hastalarda ek anomali olarak 1 hastada VUR, 1 hastada VUR ve taş vardı. Diğer hastaların ek anomalisi yoktu. Kıyak ve ark.nın çalışmasında MKDB'li 69 hastanın 16'sında (%23.2) hipertansiyon saptanmıştır (91). Mut ve ark.nın çalışmasında 27 hastanın 2'sinde (%7.4) hipertansiyon saptanmıştır. Kessler ve ark.nın çalışmasında ise MKDB'li 23 hastanın hiçbirinde hipertansiyon olmadığı tespit edilmiştir (94). Genel olarak eşlik eden ürolojik anormallikler nedeniyle gelişen böbrek skarının hipertansiyon nedeni olduğu bilinse de literatürde nefrektomi sonrası hipertansiyonu düzelen bir hastada jukstaglomeruler hiperplaziye rastlanmış ve hipertansiyonun renin kaynaklı olduğuna karar verilmiştir (101).

Çalışmamızda MKDB hastaları içerisinde 2 hastada (%2) proteinüri saptandı. Literatürde de bu oran bizim çalışmamızla uyumlu olarak %2-3 arasında seyretmektedir (2,99). Genel olarak karşı taraf böbrekte ürolojik anormalliklere bağlı skar durumunda proteinüri görülmektedir. Ancak ek ürolojik anormallik olmasa da karşı taraf bölgede hipertrofi ve hiperfiltrasyon nedeniyle daha yüksek oranlarda proteinüri olabileceği de düşünülmektedir (99).

Proteinürisi olan hastalarımızın birinde fimozis olduğu, diğerinde ise herhangi bir bulgu olmadığı saptandı. Ancak fimozis ile bağlantı kurmadık.

MKDB’de eşlik eden ek hastalıklar değerlendirildiğinde 1 hastada akut romatizmal ateş, 1 hastada atriyal septal defekt (ASD), 1 hastada anal atrezi + hipotiroidi, 1 hastada biküspit aorta, valvüler aort darlığı, 1 hastada talasemi majör, 1 hastada ensede hemanjiom, 1 hastada enürezis nokturna, 1 hastada fanconi aplastik anemisi, 4 hastada işeme disfonksiyonu, 1 hastada konjenital adrenal hiperplazi + işitme kaybı, 1 hastada kronik akciğer hastalığı, 1 hastada anal atrezi ve 1 hastada da tethercord+nörojenik mesane tespit edilmiştir. Karahan ve ark.nın çalışmasında MKDB tanılı hastalarda üriner sistem dışı anomalilerden ileal atrezi, diafram hernisi, inguinal herni ve 1 hastada Rokitansky Hauser Mayer sendromu tespit edilmiştir (78). Louise Winding ve ark.nın çalışmalarında 101 hastanın altısında anal atrezi, Carazo-Palacios ve ark.nın çalışmalarında 1 hastada anorektal malormasyon, 2 hastada Vacterl sendromu eşlik ettiğini bildirmişlerdir (93,102). Takip ettiğimiz hastalar arasında tespit edilmemekle birlikte hemivagina, uterus ve vagina agenezisi, uteus didelfis gibi jinekolojik patolojilerin de MKDB tanılı hastalarda görülebildiğini bildiren çalışmalar literatürde mevcuttur (103-105). MKDB klinik seyrinde farklı sistemlere ait çok farklı patolojilerin eşlik edebileceği görülmektedir. Dolayısıyla bu hastalar ayrıntılı fizik muayene ve anamnezle değerlendirilmeli ve ek bulgular açısından yakın takibi yapılmalıdır.

MKDB hastalarında tutulum genellikle unilateraldir. Unilateral tutulumda tutulan taraf daha çok sol taraftır. Mut ve ark.nın çalışması ile Kessler ve ark.nın çalışmalarında sol böbrekte tutulumun daha sık olduğu sol böbrek/sağ böbrek tutulum oranının 1.88 olarak bulunduğu bildirilmiştir (79,94). Kıyak ve ark.nın çalışmasında bu oran 1.05, Çiçek ve ark.nın çalışmalarında 1.15 bulunurken bir metaanaliz çalışmasında bu oran 1.1 bulunmuştur (2,90,91). Literatürden farklı olarak çalışmamıza dahil olan hastalarda %56 oranında sağ böbrekte, %44 sol böbrekte, sol böbrek/sağ böbrek tutulum oranının 0.78 olduğu görülmüştür. Bununla birlikte çalışmamıza benzer şekilde sağ böbrekte tutulumun daha yüksek oranda görüldüğü ve oranın 0.88 olarak saptandığı çalışmalara da rastlanmıştır (84).

Yapılan çalışmalarda MKDB tanılı hastalarda İYE görülme sıklığının %2.5-34.7 olduğu bildirilmiştir (84,89,106). Özel ve ark. ile Akbalık ve ark.nın çalışmasında MKDB ile takipli hastaların sırasıyla %8'inde ve %7.2'sinde İYE geçirme öyküsü mevcut olduğu gösterilmiş (107,108). Bizim çalışmamızda bu oran %49 olarak saptandı. Bu hastalara bakıldığında 37 hastada ek ürolojik anomali olduğu görüldü. Bu anomaliler en sık VUR ve UP darlık olmak üzere; taş, hipospadias, UV darlık ve fimozis idi. Çalışmamızda İYE geçirme öyküsünün fazla olmasını ürolojik anormalliklerin oranının fazla olmasına bağlayabiliriz.

Ürolojik anomali varlığı incelendiğinde çocukluk çağı kistik böbrek hastaları içerisinde %37 sıklıkla en sık MKDB hastalarında bulunduğu tespit edilmiş olup hastalarımızda oldukça sık ürolojik anomali eşlik ettiği görülmektedir. MKDB hastalarının 9'unda (%9) VUR, 11'inde (%11) UP darlık görüldü. Literatürde yapılan çalışmalarda MKDB hastalarında en sık görülen anomalinin VUR ve UP darlık olduğu bildirilirken MKDB olan hastalarda VUR oranını %5 ile %43 arasında bildirmişlerdir (23,88,90,109,110). Çalışmamızın bu bakımdan literatür ile uyumlu olduğu görüldü. Çalışmamızda MKDB hastalarının %33'ünde VSUG tetkiki yapıldığında %9'unda VUR tespit edildi. Başka bir çalışmada hastaların %24'üne VSUG yapılmış olup hiçbirinde VUR saptanmadığı görüldü (107). Daha önceki yıllarda MKDB olan hastalarda diğer böbreği korumak adına VSUG çekilmesi öneriliyordu. Fakat son yıllarda bu görüşün yerini hastada İYE varlığı durumunda ve aktif olan böbrekte hidroüreteronefroz gelişmesi durumunda kullanılması görüşü savunulmuştur (111). Ayrıca VSUG invaziv bir işlem olduğundan ağrı, iatrojenik İYE ve hastanın radyasyon alması bakımından aileler ve hastalar için oldukça rahatsız edici bir işlemdir. Tersî şekilde incelendiğinde VUR saptanan olgularda İYE sıklığının arttığı görülmüştür. Tiryaki ve ark.nın 2013 yılında 102 hastayı inceledikleri çalışmada VUR tanısı alan MKDB'li olgularda İYE görülme sıklığı %45.5 olarak bildirilmiştir (112). Bu durum İYE ve VUR arasındaki ilişkiyi güçlendirir niteliktedir.

DMSA, MKDB'de displastik böbreğin fonksiyon göstermediğini doğrulamak için kullanılmaktadır. Maliyetli olması ve radyasyon içermesi itibari ile rutin kullanımı tartışmalı hale gelmiştir (88). Çalışmamızda hastaların %84'üne DMSA yapılmıştır.

Bu tetkikle displastik böbreğin fonksiyonsuz olduğu ve sağlam böbrekte hasar olup olmadığı görülmüştür. Başka bir çalışmada %54'üne DMSA yapılmış ve tutulan tarafın afonksiyone olduğu, karşı tarafın da tamamen normal olduğu tespit edilmiştir (107).

Çalışmamızda takip ettiğimiz MKDB hastalarına bakıldığında hiçbir hastada malignite görülmemiştir. Yapılan çalışmalarda malignite riski genel popülasyona göre daha fazla olmadığı görülüp nefrektomi yerine konservatif takibin daha uygun olacağı bildirilmiştir (113).

5.2.Basit Böbrek Kisti Tanılı Hastaların Değerlendirmesi

Çocukluk çağında basit böbrek kisti görülme sıklığı %0.22-5 olarak verilmektedir ve yaşla birlikte sıklığı artmaktadır (114-116). Çalışmamızda çocukluk çağı kistik böbrek hastalığı tanılı 257 çocuğun incelenmesi sonucunda basit böbrek kistli 92 hasta (%35.8) tespit edilmiş olup MKDB'den sonra ikinci sıklıkta görülen kistik böbrek hastalığı olduğu görülmüştür. Çiçek ve ark.nın çalışmasında 237 kistik böbrek tanılı hastanın 36'sının (%15.2) basit böbrek kisti olduğu ve MKDB ve ODPKBH'den sonra 3. sırada görüldüğü bildirilmiştir (2). Yapılan 2 farklı çalışmada ise yine kistik böbrek tanılı çocuk hastalar incelenmiş ve bu hastalarda basit böbrek kisti, kistik böbrek hastalıkları arasında %26.9 ve %43.1 gibi oranlarda olduğu görülmüştür (78,79).

Basit böbrek kistli hastaların cinsiyet dağılımında daha çok erkek baskınlığı bildirilse de kız hasta oranının daha fazla olduğu çalışmalar da vardır (13,114,116). Çalışmamızda erkek/kız oranı 1.48:1 (%59.8 erkek) olarak bulunmuştur. Yapılan diğer çalışmalarda erkeklerin oransal olarak fazla olduğu gösterilmiştir (14,117). Basit kist tanısı alan hastaların tanı yaşlarına bakıldığında çalışmamızda %72.8'inin >60 ayda tanı aldığı görülmüştür. Mut ve ark.nın çalışması ile Uysal ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada da çalışmamızla uyumlu olarak hastaların tanı yaşı ortalamasının 60 ayın üzerinde olduğu gösterilmiştir (79,118). Çalışmamıza ve literatüre bakınca hastaların tanısının yaşla birlikte arttığını söylemek mümkün olmaktadır.

Basit böbrek kisti olan hastalarda ailede kistik böbrek hastalık öyküsü varlığında ODPKBH açısından dikkatli olunmalıdır.

Aile öyküsü olmayan bireylerde, birden fazla kist ve büyümemiş böbreklere dayanan şüpheli görüntülemesi olan hastalarda ODPKBH tanısı veya dışlanması daha zordur. Bu bireylerde şüphelenildiğinde genetik testler düşünülmelidir (3). Çalışmamızda %18.5 oranında aile öyküsü bulunmuştur ve hastaların yapılan takiplerinde tanısı değişen ve ODPKBH olan hastaya rastlanmamıştır. Uysal ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada %8.3 oranında aile öyküsü bildirilirken, Çiçek ve ark.nın çalışmasında %27.7 oranında bildirilmiştir (2,118). Karahan ve ark.nın çalışmalarında başlangıçta basit böbrek kisti tanısı alan 6 hastanın (%13) ilerleyen dönemde ODPKBH tanısı aldığı bildirilmiştir (78). Kanada’da 10 yıllık retrospektif bir taramada başlangıçta basit böbrek kisti tanısı alan bazı hastaların Karahan ve ark.nın çalışmalarına benzer şekilde %12.6 sıklıkta ODPKBH tanısı alırken %1.2’nin de ORPKBH tanısı aldığı tespit edilmiştir (78,119). Bu yüzden uzun dönemde kistlerin durumu izlenmeli ve durum değişikliği halinde hastaların tanıları değişebileceğinden dikkatli olunmalıdır.

Hastaların tanı süreçleri değerlendirildiğinde hastaların %9.8’de prenatal dönemde, %90.2’sinin postnatal dönemde tanı aldığı görülmüştür. Tanı konulan yaş grubuna bakıldığında basit böbrek kistinde %72.8’ine 60. ay ve sonrasında tanı konduğu bulunmuştur. Bu da yaşla birlikte tanı sıklığının artışı bilgisiyle örtüşmektedir. Rediger ve ark.nın yaptıkları retrospektif bir çalışmada 87 basit böbrek kisti tanılı hastanın 22’sinin prenatal dönemde veya ilk 1 yıl içerisinde tanı aldığını tespit etmiştir (113). Literatürde çocukluk çağı basit böbrek kisti tanısı alan hastalarda prenatal tanı sıklığıyla ilgili bilgi bulunmamaktadır. Bununla birlikte on iki yıl süresince yapılan prospektif bir çalışmada gebeliğin 14-16. haftalarında yapılan ultrasonografi taramalarında 28 fetüste (1/1.100 gebelik, %0.09) basit böbrek kisti tespit edilmiştir. Bu fetüslerin 25’inde kistler hamilelik sırasında düzelirken 2 fetüste kistlerin basit kist olarak kaldığı, doğum sonrası devam ettiği ve 1’inde başlangıçta basit olarak tanımlanan böbrek kistinin ilerleyen dönemde tek taraflı multikistik displastik böbrek tanısı aldığı bildirilmiştir. Tüm olgularda doğum sonrası takipte çocukların sağlıklı olduğu bulunmuş, basit böbrek kistlerinin prenatal dönemde ultrasonografi taramalarında erken dönemde dahi tanınabileceği gösterilmiştir (120).

Basit kistler daha çok asemptomatik olmakla birlikte bazen ağrı, hematüri, hipertansiyon ve üriner sistem enfeksiyonuyla (İYE) birlikte prezente olabilirler (96).

Çalışmamızda hastaların %39.1'i başvuru sırasında herhangi bir yakınması yokken tanı aldılar. Mut ve ark.nın çalışmasında bu oran %67.8 olarak tespit edilirken, Uysal ve ark.nın çalışmasında da benzer şekilde %60.4 olarak görüldü (79,118). Karahan ve ark.nın çalışmalarında basit böbrek kistli hastaların %16'sının İYE şikayetiyle başvurduğu tespit edilmiştir (78). Basit böbrek kisti nedeniyle takipli hastalarımızda %22.8 oranında İYE tespit edilmiştir. Bu hastalarda İYE'nin ilk klinik bulgu olabileceği gibi, klinik seyrinde de karşımıza çıkabileceği görülmektedir.

Basit böbrek kistleri genellikle böbrek fonksiyonlarını etkilemez. Çalışmamız kapsamında basit kistli hastaların biyokimyasal analizlerinde kreatinin seviyelerine bakıldığında hiçbir hastanın böbrek fonksiyonlarının bozulmadığı saptandı. Çalışmamıza benzer şekilde literatürde çocukluk çağı basit böbrek kistinde böbrek fonksiyonlarının korunduğu gösterilmiştir. (14,78,117). Bununla birlikte 16 yaş ve üzeri 561 hasta üzerinde bir çalışmada kreatinin klirensinin bozulabileceğini, ancak bunun kist sayısı ve çapından bağımsız olduğunu bildirilmiş ve kreatinin klirensinin takibi önerilmiştir (121).

Çalışmamızda basit böbrek kisti olan hastaların 3'ünde (%3.3) hipertansiyon görülmüştür. Bu hastaların kist boyutlarının 10-20 mm, 20-30 mm, >30 mm olduğu görüldü. Karahan ve ark.nın çalışmasında sadece 2 hastada hipertansiyon saptandığı ve bu hipertansif hastaların kist boyutlarının 80x40 mm ve 46x42 mm olduğu gösterilmiştir (78). Genel olarak basit kist ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda kist boyutu ve hipertansiyon ilişkisi incelenmiş ve 2 cm'den büyük kistler ile takipli hastalarda bu ilişkinin altında yatan mekanizmanın kistin genişlemesine bağlı meydana gelen iskeminin renin salınımına ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktive olabileceğini ifade etmişlerdir (15,16,117,122-124). Yapılan başka bir çalışmada ise kistin çıkartıldıktan sonra kan basıncının normal aralığa geldiğini göstermişlerdir (125). Bu yönüyle basit kisti olan hastalarda da yakın kan basıncı takibinin yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Basit böbrek kisti tanılı hastalarımızın 6'sında (%6.5) proteinüri tespit edildiği görüldü. Bu hastaların kist boyutları 4'ünde 10-20 mm arası 2'sinde 5-10 mm arası idi ve hastaların hepsinde kist sayısı birden fazla idi. Kong ve ark.nın yetişkinler arasında yaptığı çalışma ile kist sayısı ve çapındaki artışın proteinürinin

artışına sebep olduğu gösterilmiştir (126). RAAS aktivasyonu sonucu aktive olan anjiotensin 2, vazopresini de aktive eder. Yapılan bir çalışmada vazopresinin proalbüminürik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (127). Ayrıca vazopressinin bir belirteci olan copeptin, toplum temelli bir çalışmada böbrek uzunluğu ve basit böbrek kisti prevalansı ile ilişkilendirildiği belirtilmiştir (128). Bu çalışmalardan yola çıkarak proteinüri gelişiminde vazopressinin rol oynayabileceği diğer çalışmalarda da gösterilmiş (129-131). Bakılan diğer çalışmalarda ise Nieto ve ark.nın yaptıkları çalışmada 22 çocuk hastanın hiçbirinde proteinüri saptanmamıştır. Benzer şekilde Eroğlu ve ark. da takip ettikleri basit kist tanılı hastalarda proteinüri tespit etmemişlerdir (117,132).

Çalışmamızda basit kist olan hastaların %7.6'sında hematüri geliştiği tespit edildi. Hematürisi olan 7 hastanın 1'inde taş, 2'sinde üriner sistem enfeksiyonu olduğu görüldü. Mut ve ark.nın çocuklarda yaptığı çalışmada 28 hastanın hiçbirinde hematüri görülmezken, Yüksel ve ark.nın yetişkinlerde yaptığı çalışmada mikroskobik hemaürinin görülebileceği gösterilmiştir (79,133).

Çalışmamıza dahil olan basit böbrek kistli hastalarda etkilenen taraf incelendiğinde %47.8 sol böbrekte, %44.6 sağ böbrekte ve %7.6 oranında ise bilateral kist varlığı tespit edilmiştir. Chang ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada hastaların %54.8'i sağ, %32.2'si sol ve %12.9'u bilateral yerleşimli bulunmuş (17). Literatürler tarandığında kistlerin çoğunlukla sağ tarafta olduğunu bildiren çalışmalar mevcut olduğu gibi, çalışmamız ile benzer olarak Koutlidis ve ark.nın yapmış olduğu çalışmadaki gibi sol tarafta daha fazla yerleştiğini gösteren çalışmalara da rastlanmıştır (13,14,116,117).

Genellikle tek kist görülmekle birlikte bazen çok sayıda olabileceği de bilinmektedir. Hastalarımızın %81.5'de tek kist bulunurken, %13'de iki, %5.5'de ikiden fazla kist saptandı.

Kist boyutunun takibinde ultrasonografi önerilmektedir. Kist boyutları genelde 1 cm'den küçüktür ve pek değişmez (96). Çalışmamızda kist boyutlarının %31.1 ile en çok 10-20 mm arasında olduğu, 1 cm'den küçük olan kistlerin oranının %25.6 olduğu görüldü.

Karahan ve ark. ile Eroğlu ve ark.nın yaptığı çalışmada basit kist ile takipli hastaların kist boyutları ortalama sırasıyla 13.9 ± 9.09 mm ve 11.77 ± 4.37 mm olduğu saptanmıştır (78,117).

Yapılan çalışmalar yaşla birlikte kistin büyüyebileceği, komplike olabileceğini gösterdiğinden ve zaman içerisinde tanısının özellikle aile öyküsü olanlarda ODPKBH olarak değişebileceğinden bu hastaları izlemeyi önermektedir (14,78).

Ultrasonografi basit kist tanısı için önemlidir, fakat giderek karmaşıklaşan böbrek kistleri ve solid kitleler hakkında bize sınırlı bilgi verir. Bununla birlikte, MRG giderek karmaşıklaşan kist tanımlamasında yardımcı olabilir ve kistlerin kontrast tutması MRG’de daha iyi olması nedeni ile BT taramasına kıyasla daha ayrıntılı bilgi verir (134,135). Hastalarımızın %19.6’sında BT kullanılırken 92 hasta içerisinde 1 hastadan MR istendiği ve basit kist tanısının netleştirildiği görüldü.

5.3. ODPKBH Tanılı Hastaların Değerlendirmesi

Çalışmamız kapsamında incelenen 257 hastanın %8.2’sinin (n=21) ODPKBH olduğu görüldü. Çalışmamıza benzer şekilde çocukluk çağı kistik böbrek hastalıklarının incelendiği çalışmalarda ODPKBH sıklığı %10-18.3 olarak bulunmuştur (2,78,79,136). Çalışmalardaki sıklık oranları hasta sayısının ve hastanelerin hizmet verdiği bölgedeki hastane ve pediatrik nefrolog bulunma durumuna bağlı olarak değişiklik göstermiş olabilir.

ODPKBH hastalarının %52.4’ünün (n=11) erkek hasta olduğu, kız/erkek oranının 0.9/1 olduğu bulunmuştur. Kız/erkek oranı Marlais ve ark.nın çalışmasında 1/1.2; Masella ve ark.nın çalışmasında 0.9/1; Seeman ve ark.nın çalışmasında 1.3/1 olarak gösterilmiştir (97,137,138). Dikkat çekici bir cinsiyet baskınlığının saptanmaması otozomal dominant kalıtım aktarılmasına bağlıdır.

Hastaların ortalama tanı yaşı 9.0 ± 4.6 yıl olup %81’nin 60 ay ve sonrasında tanı aldığı tespit edilmiştir. Beklendiği gibi ODPKBH grubunun, nefronofitizisten sonra en geç tanı alan, yaş ortalaması en büyük hasta grubunu oluşturduğu görüldü. Marlais ve ark.nın çalışmasında ortalama 11 yıl, Masella ve ark.nın çalışmasında ortalama 11.5 ± 4.1 yıl, Seeman ve ark.nın çalışmasında da 12.3 ± 4.3 yıl olarak

bulunmuştur (97,137,138). Hastalarımız içerisinde dördünün (%19.0) prenatal dönemde ultrasonografik görüntüleme ile tanı aldığı görülmüştür. Literatürde 18 aydan önce saptanan ODPKBH olan 46 hastanın 20'sinin (%43) prenatal dönemde aile taraması ya da rutin gebelik kontrolü sırasında saptandığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada 18 aydan büyük çocuklar da dahil edildiğinde 199 hasta içerisinde bu oran %10 olarak gösterilmiştir (139). Gebelikte görüntüleme tetkiklerinin yaygın kullanımı ve kistik böbrek hastalığı olan hastalarda aile taraması bilinci ile ODPKBH'nın fetüs ve küçük çocuklarda tanı sıklığını arttırdığını düşünüyoruz.

Çalışmamız kapsamında incelenen 21 ODPKBH hastasının 12'sinde (%57.1) ailede kistik böbrek hastalığı mevcuttu. Kistik böbrek hastalıklarında aile öyküsü önemlidir. Aile öyküsü özellikle ebeveynlerde olması durumunda ODPKBH, kardeş ve kuzenlerde olması durumunda ODPKBH'den şüphelenilmelidir. Anne, baba ile birlikte anne-babanın yaşı <30 yıl ise büyükanne ve büyükbabalar da radyolojik olarak taranmalıdır (140). Karahan ve ark.nın çalışmalarında %90, Mut ve ark.nın çalışmalarında %94.7, Çiçek ve ark.nın çalışmalarında %80.35, Tee JB ve Reed B ark.nın çalışmalarında da benzer olarak %90 aile öyküsü tespit edilmiştir (2,78-81). Çalışmamız kapsamında incelenen hastalarda aile öyküsü bu çalışmalara göre daha düşük oranda tespit edilmiştir. Bununla birlikte 1139 ODPKBH hastasının incelendiği çok merkezli bir çalışmada %57.6 aile öyküsü tespit edilmiş olup çalışmamıza benzer bulunmuştur (141).

ODPKBH ile takipli hastalarımızın %19.0'unun prenatal dönemde ultrasonografik görüntüleme ile tanı aldığı, kalanların ise %28'inin tesadüfen, %19'unun ağrı ile, %9.5'inin aile taraması için yönlendirilmesi sonucu tanı aldığı saptandı. Mut ve ark.nın çalışmasında %63.1 oranında tanı anında yakınması yok iken, %21'i ise karın ağrısı nedeni ile başvurdıklarında tanı almıştır (79). Marlais ve ark.nın yaptığı çalışmada da %11 oranında antenatal öykü nedeniyle, yine %11 oranında karın ağrısı ve kitle ile başvurdıkları görülmüştür (138).

ODPKBH ile takipli hastaların başvuru anında kreatininleri değerlendirildiğinde 21 hastanın 3'ünde (%14.3) kreatinin yüksekliği tespit edilmiştir. Bu nedenle bu 3 hasta KBH ile takip edilmiş ve hepsinin diyaliz ihtiyacı olduğu tespit edilmiştir.

Bu hastalardan birine böbrek nakli yapılmıştır. Mut ve ark.nın çalışmasında hiçbir hastada kronik böbrek yetmezliği tespit edilmezken, Karahan ve ark.nın çalışmalarında 45 hastanın ikisinde (%4.4) son dönem böbrek yetmezliği tespit edilmiştir (78,79). Prenatal tanı alan hastaların incelendiği bir çalışmada hastaların %8'inde KBH saptandığı gösterilmiştir (142). Tee JB ve ark.nın çalışmasında 55 hastanın %98'inde kreatinin klirensi normal bulunmuştur (80). Fick GM ve ark.nın çalışmasında %80 oranında böbrek fonksiyonları normal bulunmuştur (143). Yapılan bu çalışmalardaki oran farklılığı hasta takip süresinin değişkenliğinin kreatinin artış oranını etkilemesi ile açıklanabilir. ODPKBH olanlarda KBH çoğunlukla erişkin yaşta beklense de çocukluk çağında da bu açıdan yakın takip edilmelidir. ODPKBH hastalarında böbrek yetmezliği için risk faktörlerini PKD1 gen mutasyonu, hipertansiyon, büyük böbrek boyutu, erkek cinsiyet, proteinüri ve erken tanı alan hastalar oluşturur (144,145). Takiplerde bu bulgular varlığında KBH gelişme riski açısından dikkatli olunmalıdır.

ODPKBH olan hastalarımızın 2 tanesinde (%9.6) HT geliştiği gözlemlendi. Hipertansiyon ile takip edilen hastalarımızdan bir tanesi yenidoğan döneminde, diğeri 11 yaşındaydı. ODPKBH ile takipli hastaların incelendiği bir çalışmada tanı yaşı arttıkça hipertansiyon prevalansını arttığı bulunmuştur (146). ODPKBH'de hipertansiyon erişkin yaş döneminde daha çok görülse de çocukluk yaşında hastaların bu bakımdan incelenmesi, sol ventrikül hipertrofisinin oluşmasını erken dönemde fark etmemiz açısından yararlıdır. Literatürde ODPKBH'de %6-35 arasında farklı oranlarda hipertansiyon bildirilmiştir (80,97,146-148). Bu şekliyle HT oranı literatürle uyumlu bulunmuştur. Tüm hastaların HT açısından mutlaka değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ODPKBH ile takipli hastaların %14.3'ünde proteinüri saptandı. ODPKBH'de proteinüri oranı ile ilgili olarak literatürde çalışmamızla benzer oranlar saptandığı gibi daha az ve daha çok oranlara da rastlanmıştır. Çiçek ve ark.nın yaptığı çalışmada %10.7, Karahan ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada %13, Marlais ve ark.nın yaptıkları metaanaliz çalışmasında da %20 oranında proteinüri bulunmuştur (2,78,138). Çalışmamız literatür ile uyumlu sonuçlar içermekle beraber proteinüri saptanan hastalarda KBH'nin daha erken gelişmesine risk yaratacağı için önemlidir ve takip edilmelidir (39).

Çalışmamızda hastaların %14.3'ünde idrar tetkikinde hematüri görülmüş ancak hiçbirinde gross hematüri görülmemiştir. ODPKBH tanılı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada %10 oranında çocuklarda gross hematüri de olabileceği bildirilmiştir (143). Makroskopik hematüri, kist kanaması ve nefrolitiazis gibi komplikasyonlarla birlikte veya izole bir olay olarak da ortaya çıkabilir (40). Ancak hiçbir hastamızda bu komplikasyonlara rastlanmadı.

Çalışmamızda ekstra renal bulgu olarak 2 hastamızda pankreas kisti, 1 hastamızda da kalp kapak bozukluğu saptanmıştır. ODPKBH'de böbrek kistleri haricinde özellikle karaciğer ve pankreasta kistler görülebilir (43). Mut ve ark. ile Tee ve ark.nın çalışmalarında ODPKBH'de karaciğer veya pankreas kisti saptanmazken, Fick ve ark.nın çalışmasında 140 hastanın 1'inde karaciğer kisti görülmüştür (79,80,143). Karahan ve ark.nın çalışmalarında 2 hastada karaciğer kisti, 1 hastada dalak kisti, 1 hastada VSD, 2 hastada aort yetmezliği tespit edilmiştir (78). Karaciğer kistleri ODPKBH'de en sık görülen böbrek dışı bulgu olmasına rağmen çocukluk çağında oldukça az saptandığı çalışmamız ve yapılan diğer çalışmalarla desteklenmiştir. Ayrıca ODPKBH olan hastalarda kalp kapak anomalileri olabileceğinden hastalara izlemlerinde en az bir kere elektrokardiyografi ile incelenmesi önerilmektedir.

ODPKBH'lı hastalarımızın 11 tanesinde (%52.4) takipte İYE gelişmiştir. İdrar yolu enfeksiyonu ODPKBH hastalarında görülen bir komplikasyondur (10). ODPKBH hastalarının yaklaşık %30-50'si yaşamları boyunca bir İYE atağı yaşarlar (149). İYE nedeni olarak genellikle kist enfeksiyonu sorumlu tutulmaktadır (40). Mut ve ark.nın çalışmasında 19 hastanın birinde tespit edilmiştir. Yetişkinlerin de dahil edildiği yapılan başka bir çalışmada %19.5 oranında hastada İYE geliştiği gösterilmiştir (149). Bununla birlikte, bazı çalışmalar ODPKBH hastalarında İYE'nin böbrek fonksiyonu üzerindeki etkisini araştırmıştır. 2006 yılında Ahmet ve ark. İYE'nin diğer risk faktörleri ile birlikte ODPKBH hastalarında böbrek fonksiyonunu bozabilecek bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir (144). İYE yönünden hastaların takip edilmesi bu açıdan önemlidir.

ODPKBH ile takipli 21 hastamızın 8'ine (%38.1) genetik tetkik yapıldığı ve 7'sinde PKD1 heterozigot, 1'inde PKD1 homozigot mutasyon olduğu tespit edildi.

Karahan ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada ODPKBH hastalarının %55'inde PKD1 mutasyonu saptanmışken %5'inde PKD2 geni mutasyonu saptanmış (78). Cornec-Le Gall ve ark.nın çalışmasında 741 hastanın %75'inde PKD1 mutasyonu, %18'inde PKD2 mutasyonu saptanmış, %5'inde mutasyon saptanamamıştır (147). Son yıllarda hekimlerin genetik tanıya ulaşabilmelerinin kolaylığı nedeni ile genetik ile tanısı doğrulanmış ODPKBH hastaları sayısında artış olacağı düşünülmektedir. Ayrıca ODPKBH için henüz bulunamamış bazı patojen mutasyonlar olduğu düşünülmektedir. Bu hastalarda hastaların tanı konulma aşamasında klinik demografik özellikleri ve yapılan görüntüleme yöntemleri ile aile öyküsünün varlığı, hastalığın tanısının konulmasına olanak sağlamıştır.

5.4. ORPKBH Tanılı Hastaların Değerlendirmesi

Çocukluk çağı kistik böbrek hastalıklarının incelendiği çalışmamızda 257 hastanın 18'inin (%7.0) ORPKBH olduğu görülmüştür. Ülkemizde çalışmamıza benzer şekilde kistik böbrek hastalıklarının incelendiği 104 hastanın incelendiği çalışmada %2.8, 237 ve 397 hastanın incelendiği çalışmalarda %10 sıklıkta ORPKBH bildirilmiştir (2,78,79). Prashanth A.ve ark.nın çalışmasında ORPKBH sıklığı %30 oranında görülmüştür (136). Bizim çalışmamızda seçilmiş kistik böbrek hastalıklarının incelenmesinin ORPKBH'nin genel sıklığını net yansıtmadığı düşünülmüştür.

ORPKBH hastalarının yaşamın ilk dönemlerinde tanı aldıkları bilinmektedir. Çalışmamızda ORPKBH hastalarının 10'nun (%55.6) prenatal dönemde tanı aldığı, 6'sının (%33.3) tanı yaşının 12-60 ay olduğu görülmüştür. Hoyer ve ark.nın çalışmasında prenatal dönemde %45 hastaya tanı konmuştur (150). 10 yıllık yapılan retrospektif bir diğer çalışmada %55 olgu perinatal dönemde tanı almıştır (151). Çiçek ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada ORPKBH hastalarının prenatal dönemde %40.9'u tanı almıştır (2). Çalışmamız bu bakımdan yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir. ORPKBH'da her iki cinsiyeti eşit oranda etkilediği bilinmekle birlikte takip ettiğimiz 18 hastanın kız/erkek oranının 1.6:1 olduğu görülmüştür (54). Tural ve ark.nın yapmış olduğu 69 hastanın dahil edildiği diğer bir çalışmada ise kız/erkek oranı 0.9:1 olarak bulunmuştur (152).

Çalışmamızda ORPKBH hastalarının %66.7'sinde (n=12) anne-babanın akraba olduğu saptandı. Mut ve ark.nın yaptığı çalışmada 3 hasta ORPKBH ile takip edilmiş ve 3'ünün de anne-akrabalığı olduğu görülmüş (79). Tatal ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada da anne-baba arasındaki akrabalık oranı %52.4 olarak saptanmış (152). Otozomal resesif kalıtlı hastalıklarda akraba evliliği ile mutasyonlu allellerin karşı karşıya gelip hastalık riskini arttıracak bilinen bir gerçek olduğu için oranların yüksek olması anlaşılır olmaktadır.

ORPKBH ile takipli hastaların %22.2'sinde (n=4) ailede böbrek hastalığı bulunduğu tespit edilmiştir. Mut ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada ise 3 hastadan 1'inin böbrek hastalığı öyküsü vardı (79). Tatal ve ark.nın çalışmasında ise ailede kistik hastalık öyküsü %38.1 (n=8) olarak saptanmıştır (152). Çalışmalardaki hasta sayısının kısıtlı olması nedeni ile daha çok hastada demografik verilerin de incelenmiş olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır. Aile öyküsü olan hastaların ailelerinin taramaya yönlendirilmesi var olan ve kliniği sessiz olan hastalarının farkında olmaları ve gelecekteki aile planlamalarına yardımcı olmaları açısından önemlidir.

ORPKBH hastalarında prenatal dönemde tanı alan 10 hasta (%55.6) olduğu saptandı. Tüm kistik böbrek hastalıklarımızı birlikte değerlendirdiğimizde prenatal tanı alan hastalarımız içerisinde MKDB hastalığından sonra en yüksek oranın ORPKBH'de olduğu görüldü. Gebelikte prenatal tarama yaptıran ve tanı alan hastalar içerisinde 2'sinin ailesinde ORPKBH olan kardeş görülürken toplamda 4 hastada ailesinde ORPKBH öyküsü olduğu görüldü. Diğer çalışmalarda ORPKBH için prenatal tanı oranlarının %45-55 arasında olduğu gösterilmiştir (2,150,151). Çalışmamız bu bakımdan yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

ORPKBH ile takip edilen hastaların %50'sinde (n=9) ilk başvuru anında kreatinin yüksekliği görüldü. Takiplerinde bu hastaların 8'inin kreatinin değerlerinin artarak devam ettiği KBH olarak takip edildiği, 1'inin ise takiplerinde normal kreatinin değerleri ile takip edildiği görüldü. Zamanla böbrek fonksiyonlarında görülebilen düzelme, yaşamın ilk üç yılı boyunca normal böbrek gelişiminin progresyonu ile mümkün olabildiği gösterilmiştir (58). Fonck ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada değerlendirilen 16 hastanın %87.5'inde kreatinin değerlerinin

arttığı gösterilmiştir (153). Sonuçta ORPKBH olan hastalarda ilerleyici KBH gelişir. Böbrek yetmezliğinin gelişme yaşı oldukça değişkendir.

50 ORPKBH hastasının takip edildiği bir çalışmada üçte iki hastanın bir yaşından önce tanı alan hastalardan oluştuğu ve tanı yaşı ile böbrek prognozu arasında ilişki bulunamadığı bildirilmiştir (154). Bizim çalışmamızda takip edilen hastalar içerisinde 1 yaşından önce tanı alan hasta yoktu. Çünkü prenatal dönemde kist tanısı alan 10 hasta, post natal dönemde takibe gitmediği için bu hastaların tanısı 1 yaşından sonra konabilmiş. Bu bakımdan bir karşılaştırma yapılamadı. Bizim çalışmamızda ORPKBH hastalarımızın %44.4'ünde (n=8) KBH geliştiği, bu hastaların hepsinin diyaliz ihtiyacı olduğu, bir hastaya böbrek nakli yapıldığı saptandı. Kliniğimizde takip ettiğimiz hastaların yaşları 1 yaş ile 14 yaş arasında değişmekteydi. Guay-Woodford ve ark.nın çalışmalarında 209 ORPKBH incelenmiş ve kronik böbrek yetmezliği oranı %40 olarak bulunmuştur (155). Tatal ve ark.nın takip ettiği 21 hastanın %28.5'inde diyaliz ihtiyacı olduğu takip ettikleri hastalarda %9.5'inde böbrek nakli uygulandığı gösterilmiştir. (152). Fronck ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada ise 16 hasanın 14'ünde (%87.5) KBH geliştiği %18.7'sinde diyaliz uygulandığı bildirilmiştir (153). Kliniğimizde 1 hasta ise exitus oldu. Exitus olan hasta 3 yaşında idi ve beyin tümörü nedeni ile exitus olduğu saptandı.

ORPKBH ile takip edilen hastalarımızın %50'sinde hipertansiyon geliştiği saptandı. Hipertansiyon bu hastalarda çok sık görülen bir bulgudur. Renal toplayıcı kanallarda ektazik kistler ve böbreklerde belirgin büyümenin hipertansiyona ve ilerleyici böbrek yetmezliğine yol açabildiği gösterilmiştir (58). Bu bulgunun görülme sıklığı, literatürde %33-75 olarak bildirilmiştir (7,156). Hipertansiyonun son dönem böbrek yetmezliği ile ilişkili olduğu bilinmektedir ve bu bakımdan tedaviye erken yaşta başlanmalıdır (10). Capisona ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada bu oran %55 bulunurken Tatal ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada hipertansiyon oranı %61.9 olarak bulunmuştur (151,152). Bu verilerle çalışmamızın literatür ile uyumlu olduğunu saptadık.

Hastalarımızın %11.1'inde (n=2) proteinüri geliştiği saptanmıştır. Proteinüri, çocukluk çağı böbrek hastalığında KBH progresyonu hızlandırması ile ilişkili

olmasına rağmen ORPKBH ile takipli hastalarda nispeten nadir bir bulgudur ve KBH progresyonunu etkileyip etkilemediğini ayırt etmeyi zorlaştırır (9,157).

ORPKBH ile takipli hastalarımızın 10'unda (%55) ek sistemik bulgu saptandı. Bunların 3'ünde karaciğer fonksiyon testleri yüksekti, bir hastada da karaciğerde kist olduğu görüldü. ORPKBH hastalarının %30'undan fazlasında konjenital hepatik fibrozise ek olarak intrahepatik safra kanallarının nonobstruktif dilatasyonu (caroli sendromu) ve ortak safra kanalında dilatasyon görülebilir (58). Karaciğer biyopsisi hiçbir hastamıza yapılmadı ancak bu tranzaminaz yüksekliği karaciğer etkilenmesinin bulgusu olarak düşünüldü. Hepatik fibrozis, intrahepatik portal ven dalları yoluyla kan akışının bozulmasına yol açarak portal hipertansiyona yol açabilir (58).

Çalışmamız kapsamında değerlendirilen 18 hastanın 15'inde (%83.3) USG'de ekojenite artışı olduğu bulunmuştur. ORPKBH'de bilateral tutulum vardır ve mikrokistik dilate toplama kanalları ultrasonografi değerlendirmesinde ekojenite artışına neden olur (158). 21 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada da bu oran çalışmamıza benzer şekilde %81 bulunmuştur (152).

Hastalarımızın %50'sinde (n=9) takipte İYE görüldüğü tespit edilmiştir. İYE saptanan hastaların 3 tanesine (%16.6) VUR eşlik ediyordu. Mut ve ark.nın çalışmalarında 3 hastanın tamamında İYE tespit edilmiştir (79). Roy ve ark.nın 53 ORPKBH ile takipli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada %26'sının takipte İYE olduğunu göstermiştir (57).

Hastalarımızda kullanılan genetik testlere bakıldığında hastaların 4'üne genetik tetkik yapıldığı, 3 hastada genetik sonucunun PKHD1'de homozigot mutasyon olduğu, diğer 1 hastada ise mutasyon saptanmadığı görüldü. Benzer şekilde Karahan ve ark.nın çalışmasında da ORPKBH ile takipli genetik analiz yapılan hastaların dörtte üçünde PKHD1 geni mutasyonu saptandığı (78), yapılan diğer çalışmalara bakıldığında sırasıyla %47, %76, %83, %87, %78 oranlarında PKHD1 gen mutasyonu saptandığı görülmüştür (159-163). Bu çalışmalar içinde 36 hastanın incelendiği Szabó ve ark.nın yaptığı çalışmada 8 olguda hastalık ile ilişkili farklı gen mutasyonları saptanmıştır (162). Literatürlerde çalışmamızla uyumlu olarak genetik tahlil yapılan hastaların %75'inde PKHD1 mutasyonu saptandığı

görülmüştür. Çalışmamızda mutasyon saptanamayan 1 hastanın tanımlanmamış yeni genlerle ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Genetik tanı yapılamayan hastalarımız da klinik, USG bulguları, eşlik eden ekstra renal bulgular ve aile öyküsü ile tanı aldı.

5.5. Nefronofitizis Hastalarının Değerlendirmesi

Nefronofitizis, toplumdaki tahmini insidansı 1:50.000 olan otozomal resesif geçişli bir kistik böbrek hastalığıdır ve yaşamın üçüncü dekatına kadar son dönem böbrek hastalığının en sık genetik nedenidir (69,164). Çocukluk çağı kistik böbrek hastalıklarını araştırdığımız çalışmamız kapsamında incelenen 257 hastanın sadece 14'ünde (%5.4) nefronofitizis saptanmıştır. Fleming LR. ve ark.nın sadece joubert sendromu bulunan 97 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların %31'inde (n=30) nefronofitizis mevcut olduğunu bildirmiştir (165). Çiçek ve ark. yaptıkları çalışmada 237 kistik böbrek tanılı hastanın sadece 3'ünde (%1.3) nefronofitizis olduğunu bildirmiştir (2). Bununla birlikte Karahan ve ark.nın çalışmasında 397 hastanın %0.5'inin (n=2) nefronofitizis olduğu bildirilmiştir (78). Akraba evliliğinin yaygın olduğu bir topluma hitap ettiğimiz için nefronofitizis oranının literatüre göre daha yüksek olmasını açıklayabiliyoruz. Nitekim bu hasta grubunda akraba evliliği %71.4 idi.

Nefronofitizis tanısı alan 14 hastadan 13'ünün (%92.9) >60 ay üzeri dönemde tanı aldığı, hastaların hiçbirisine prenatal dönemde tanı konulmadığı belirlenmiştir. Başlangıç belirtilerinin sessiz olması nedeniyle tanının genellikle geciktiği, en sık görülen juvenil nefronofitizis tipinde ilk belirtilerin genellikle 4-6 yaşlarında ortaya çıktığı bildirilmektedir (66,166). König ve ark.nın 152 hasta üzerinde yaptığı çalışmada tanı yaşları 7.5 ± 6.1 idi (164). Çalışmamızın bu bakımdan literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Çalışmamızda nefronofitizis hastalarının %57'sinin (n=8) kız, %42.9'unun (n=6) erkek olduğu tespit edilmiştir. König ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada %56.5 oranında erkeklerde görüldüğü gösterilmiş (164), Çiçek ve ark.nın çalışmasında ise takip edilen 3 hastanın 2'sinin erkek, 1'inin kız-olduğu gösterilmiş (2). İncelenen hasta sayılarının kısıtlı olması nedeni ile kız-erkek oranları etkin karşılaştırılamamıştır.

Çalışmamızda nefronofitizisli 10 hastanın (%71.4) anne-baba akrabalığı var iken, sadece %14.3'ünün (n=2) ailelerinde böbrek hastalığı eşlik ediyordu. Çiçek ve ark.nın çalışmasında 3 nefronofitizis hastasından 2 tanesinde (%66.6) aile öyküsü olduğu bildirilmiş (2). König ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada da %17.1 oranında ailede kistik böbrek hastalığı gösterilmiş (164). Ayrıca yapılan çalışmalarda NPHP1 homozigot delesyonları joubert sendromu ve nefronofitizisin hafif nörolojik formu olan hastaların küçük bir yüzdesinde tanımlanmıştır (167,168). NPHP1 delesyonu olan 56 hastanın ailesinde yakın zamanda yapılan bir ankette 5'inde (%8.9) değişken fenotipli joubert sendromu ile ilişkili bozukluklara sahip olduğu, Çiçek ve ark.nın çalışmasındaki 3 nefronofitizis hastasının 2'sinin de joubert sendromu olan 2 kardeş olduğu gösterilmiştir (2,168). Bu durum bize nefronofitizisli hastaların ailelerinde görülebilecek farklı nörolojik anomaliler ve gelişim geriliklerinde joubert sendromu açısından da dikkat edilmesi gerektiğini göstermiştir. Çalışmamıza katılan hastaların 10'una genetik bakıldı ve NPHP1 homozigot olduğu görüldü. Bu hastaların ailelerine bakıldığında bir hastada kardeşinin de nefronofitizis olduğu görüldü. Ancak hastalarımızın hiçbirinde joubert sendromu tanımlanmadı.

Başvuru şikayetlerine bakıldığında, poliüri, üriner sodyum kaybı, büyüme geriliği olan, hematüri veya proteinüri olmaksızın böbrek yetmezliği, normal kan basıncı ve üriner sistemde dilatasyon olmaksızın normal büyüklükte böbrekler ile başvuran bir çocukta nefronofitizis tanısı düşünülmelidir (66). 152 hastanın takip edildiği bir çalışmada hastaların yarısının NPHP1 geni pozitif olduğu ve bu hastalarda başvuruda poliüri (%54), KBH (%46) saptandığı, kalan yarısında da NPHP1 geni negatif olup, ana belirti ve semptomlarının dismorfik özellikler (%11), gelişme geriliği (%18), görme bozukluğu (%12) veya fetal takipne (%10) olduğu gösterilmiş (164). Bizim çalışmamızda hastaların başvuru şikayetleri 2 hastada ailede böbrek kisti varlığı (%14.2), 1 hastada poliüri (%7.1), 4 hastada başka amaçla tetkik yapılırken (%28.4), 2 hastada büyüme gelişme geriliği (%14.2), 1 hastada bulantı kusma (%7.1), 2 hastada ağrı (%14.2), 1 hastada İYE (%7.1) ve 1 hastada ateş (%7.1) şeklindeydi.

Nefronofitizis hastalarına tanı konulduğunda böbrek yetmezliği sıklıkla mevcuttur. Geç semptomlar ilerleyici böbrek yetmezliği ile ilişkilidir ve anemi, metabolik asidoz, bulantı, anoreksi ve zayıflığı içerir.

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ortalama 13 yaşında gelişir, ancak bazı nadir vakalarda yetişkinliğin çok daha ilerisinde de ortaya çıkabilir (169,170).

Çalışmamız kapsamında incelenen nefronofitizisli hastaların %71.4'ünde (n=10) başlangıçta kreatinin düzeylerinin artmış olduğu tespit edilmiştir. KBH olan 11 nefronofitizis hastamızın 7'sinde (%63.6) Evre 3-4 KBH, 4'ünde (%36.4) ise Evre 5 kronik böbrek yetmezliği dolayısıyla diyaliz ihtiyacı mevcuttu. Çalışmamızda infantil nefronofitizis olan 1 hastamızda 15 aylıkken, diğer 3 hastamızda da 12,13 ve 17 yaşlarında diyaliz ihtiyacı oldu. Bir hastamıza böbrek nakli yapıldı. Son dönem böbrek yetmezliği gelişme yaşları nefronofitizis tiplerinde farklıdır. İnfantil tipte 1 yaş, juvenil tipte 13 yaş, adölesan tipte >15 yaş civarlarında son dönem böbrek yetmezliğine gidiş görülür (34,65,66). König ve ark.nın çalışmasında hastaların %58'inin SDBY geliştiği ve diyalize gittikleri gösterilmiştir (164). Aynı çalışmada NPHP1 geni olan hastaların ise %71.6'sında SDBY gelişmiştir. Bu geni taşıyan juvenil hastaların SDBY'ne girme yaşları 11.4 ± 2.4 yıl şeklinde olup, sadece 5 hastada >15 yaşta (ort. 17.06 ± 1.41) SDBY geliştiği, 5 yaşın altında hiç SDBY gelişmediği gösterilmiştir (164). Waldher ve ark.nın yaptıkları çalışmada ise 27 hastanın %74'ünde SDBY geliştiği gösterilmiştir (171).

Diğer böbrek yetmezliğine yol açan hastalıkların aksine nefronofitizis'te çoğu hastada tansiyonlar normaldir. Bunun sebebi hastalardaki idrar konsantrasyon defektleri ve renal tuz kaybı sonucu oluşan hipovolemidir. Ancak infantil formda ciddi hipertansiyon beklenir. Hastalarda çoğunlukla SDBY'ye giderken hipertansiyon görülür (172). Çalışmamız kapsamında ise nefronofitizisli hastaların %28.6'sında (n=4) hipertansiyon olduğu belirlenmiştir. Bu hastaların tamamı KBH aşamasındaydı. Çiçek ve ark.nın yaptıkları çalışmada 3 nefronofitizis hastasından 2 tanesinde (%66.6) hipertansiyon olduğunu bildirmiştir (2). Nefronofitizisli hastalarda ödem ve hipertansiyonun olmaması sıklıkla tanıda ve tedavinin başlamasında gecikmeye yol açabileceği bildirilmiştir (169). Akira ve ark.nın sunduğu bir olguda okulda yıllık yapılan fizik muayenelerde, büyüme takibinde ve idrar testlerinde özellik göstermeyen bir hastanın kan kontrolünde böbrek fonksiyon testlerinin bozulduğunun gösterilmesi bu durumu destekler niteliktedir (173).

Nefronofitizis ile takip edilen 2 hastada (%14.3) hematüri olduğu, hastaların hiçbirinde proteinüriye rastlanmadığı görülmüştür. König ve ark. tarafından yapılan çalışmada; proteinürinin, NPHP1'li hastaların %32'sinde bulunduğu ve ileri glomerüloskleroza sekonder olarak geliştiği, hematürinin ise nadir bir bulgu olduğu bildirilmiştir (164).

Hastaların %10-20'sinde böbrek dışı belirtiler de bulunur. Joubert sendromu (serebellar ataksi), senior-loken sendromu (retinal dejenerasyon), cogan sendromu (okülomotor apraksi) ve hastalığın en ağır formlarından biri olan ve ölümcül seyreden meckel-gruber sendromu (okspital ensefalosel, polidaktili, büyümüş displastik böbrekler) bunlardan birkaçıdır (174). Çalışmamız kapsamında incelenen nefronofitizisli hastaların sadece infantil formundaki hastada böbrek dışı bulgu olarak karaciğer fibrozisi olduğu görülmüştür. Literatürde NPHP3 geninin daha çok infantil form ve hepatik fibroz ile ilişkili olduğu gösterilse de çalışmamızda takip ettiğimiz infantil form hastamız homozigot olarak NPHP1 genini taşımaktaydı.

Nefronofitizis'te başlangıçta USG'de böbreklerde kortikomedüller ayırımın hiperekojen olduğu, sonralara doğru kortikomedüller ayırımında küçük kistler görüldüğü ve ayırımın kaybolduğu bildirilmektedir (70). König J. ve ark. tarafından yapılan çalışmada; artmış ekojenite ve kortikomedüller farklılaşma kaybı ile küçük ve normal boyutlu böbreklerin tipik bir ultrasonik görünümü, NPHP1'li 60 hastanın 47'si (%78) dahil olmak üzere toplam nefronofitizis tanılı 152 çocuğun 119'unda (%78) gözlenmiştir (164). Çalışmamızda hastaların yapılan USG'lerinde literatürle uyumlu olarak 14 nefronofitizisli hastanın 11'inde (%78.6) böbrekler hiperekojendi.

Nefronofitizise bağlı 9 gen tanımlanmış olup, NPHP1'deki mutasyon literatürde en çok görülen mutasyon olarak tanımlanmıştır. Hastaların %20-40'ı bu mutasyona sahiptir (67,164). Nefronofitizis ve ilgili siliyopatiler için çevrimiçi tabanlı çok merkezli bir gözlem kaydı oluşturularak (Nephronophthisis Registry= NEPHREG), fenotipik ve genetik spektrumu karakterize etmenin yanı sıra, NPHP gen mutasyonları taşıyan hastaların böbrek dışı organ tutulumuna ilişkin boylamsal veriler elde etmeyi amaçlayan bir çalışmada König J. ve ark. 152 hastadan 60'ında (%39.5) homozigot bir NPHP1 delesyonunun, açık ara en sık görülen genetik kusur olduğunu belirlemişlerdir (164).

Chaki M. ve ark.nın dünya çapında yaptıkları ve nefronofitizisli aileleri kapsayan en geniş bir çalışmada NPHP1 (%64) en sık görülen mutasyon olarak bulunmuştur (166). Çalışmamızda da benzer olarak 14 nefronofitizisli hastanın 10 tanesinde (%71.4) NPHP1 Homozigot mutasyon saptanmıştır.

5.6. Bardet Biedl Hastalarının Değerlendirmesi

BBS'nin sıklığı popülasyonlara göre farklılık göstermektedir. Kuzey Avrupa'da 160.000'de 1 iken, akraba evliliğinin daha sık olduğu toplumlarda 13.500-17.000'de 1 olarak görülmektedir (101,175). Bu durum otozomal resesif hastalıklarda mutasyonlu iki allelin akraba olan kişilerde karşı karşıya gelmesinden kaynaklanır. Çocukluk çağı kistik böbrek hastalıklarını araştırdığımız çalışmamızda 10 hastada (%3.9) bardet biedl sendromu (BBS) olduğu görülmüştür. Genel kistik hastalıkların değerlendirildiği çalışmalarda bu oran %1-1.2 olarak saptanmıştır (2,78). Çalışmamızdaki oranın daha fazla olmasını akraba evliliğinin fazla olmasına bağlıyoruz. Nitekim BBS olan hastalarımızdaki akraba evliliği %80 olarak saptandı.

Hastalarımızdaki kız/erkek oranı 1:1 olarak saptandı. Solmaz ve ark.nın yaptığı çalışmada bu oran 1:2, Beales ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada ise 1:1.3 olarak saptandığı gösterilmiş (176,177). Bu şekliyle yapılan çalışmalarda kız-erkek oranlarının birbirine üstünlüğünün olmadığı söylenebilir.

BBS fenotipi, yaşamın birinci dekatta yavaş yavaş gelişir (178). Türkiye'den yapılmış bazı çalışmalarda tanı yaş ortalamasının bizim çalışmamıza göre daha fazla olduğu saptandı. Atmış B. ve ark.nın yaptığı çalışmada hastaların tanı yaş ortalaması 7 yaş olarak bulunmuş (55). Yapılan başka çalışmalarda ise ortalama tanı taşı 6 ve 9 yaş olarak saptanmış (176,179). Hastalarımızın %80'i ise 5 yaşından önce tanı aldı. BBS hastaları normal doğum kilosu olmasına rağmen 1 yaşından sonra kilo almaya başlarlar, 4 yaşından önce anlamlı konuşamazlar. Eşlik eden nörolojik bulgular, polidaktili, genital anomaliler ile aile öyküsü hastalığın daha önce tanınmasına neden olabilir. Bizim çalışmamızda da hastalarımıza bu yüzden daha erken dönemlerde tanı koyabildiğimizi düşünüyoruz.

Kliniğimizde BBS ile takip edilen 10 hastanın 8'inde (%80) anne-baba akrabalığı vardı. İtalya'da yapılan bir çalışmada 20 hastadan 2'sinde uzak anne-baba akrabalığının haricinde akrabalık bildirilmemiş (180).

Aynı şekilde İngiltere’de yapılan diğer bir çalışmada ise bu oran %8 olarak bulunmuş (176). Oysa ki Alikılıç ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada akrabalık oranı %76 olarak belirlenmiş (181). Çalışmamız Türk hastalar üzerinde çalışılan araştırma ile benzer sonuç vermiştir. Batılı toplumlarda anne-baba akrabalık oranının az olması bu oranda etkilidir. Türk toplumunda akraba evliliğinin fazla olması bu tarz otozomal resesif hastalıkların görülme sıklığını arttırmıştır.

Ailede kistik böbrek hastalığı olan 3 hasta (%30) vardı. Bu 3 hastada anne-baba akrabalığı vardı. Bu hastalardan 2’si kardeşti.

BBS ile takipli 10 hastamızın 5’ine prenatal dönemde USG ile bakıldığı saptandı. Ailelerden aldığımız bilgiye göre USG sonrası 3 hasta için polidaktili ve böbrekte kistten, 2 hastaya ise sadece böbrek kistinden bahsedildiği, ileri tetkikler için genetik tanı merkezimize başvurmaları gerektiği halde ailelerin başvurmadağı öğrenildi. Hatta hastalarımız arasında kardeşte genetik tanı olduğu halde ailesi genetik danışmanlık almadığı için yine BBS olan bir hasta olduğu da saptandı. Literatürde de prenatal dönemde yaklaşık 18-20 haftalardan itibaren saptanan kistik böbrekler ve polidaktili birlikteliğinin BBS için olası bir tanı olduğu gösterilmiş (182). Karmous ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada prenatal dönemde saptadıkları polidaktili ve kistik böbreği olan 7 hastanın 6’sına ileri inceleme ile BBS tanısı koyduklarını göstermişlerdir (183).

Beals ve ark.nın 109 BBS hastası ve ailelerinde yaptığı araştırmalar ile tanı kriterleri yeniden düzenlenmiştir (184). Bu düzenlemeye göre major bulgular; rod-kon distrofisi, polidaktili, obezite, genital anomali, böbrek anomalisi ve öğrenme güçlüğüyken; minör bulgular arasında ise; konuşma sorunları, gelişme geriliği, diş sorunları, brakidaktili/sindaktili, nörolojik sorunlar, davranış sorunları, göz sorunları, poliüri/polidipsi, diabetes mellitus, anosmi ve konjenital kalp hastalığıdır (184). Polikliniğimize başvuran hastalarımızın %40’ı prenatal dönemde tanı almaları nedeni ile, %60’ı da farklı bir nedenden hastaneye başvurdıklarında tanı almıştır. Hastaların %70’inde obezite, %70’inde polidaktili, %30’unda görme kusuru, %10’unda mikropenis, %10’unda işitme problemi, %50’sinde mental retardasyon, %10’unda epilepsi görüldü. Literatürde de farklı oranlarda ekstra renal bulgulara rastlandı.

Karahan ve ark.nın yaptığı çalışmada 4 BBS hastasının hepsinde obezite ve mental retardasyon görülürken, 2'sinde retinis pigmentosa, birer olguda da hipotroidi ve hipogonadizm gösterilmişken (78), Atmış B. ve ark.nın çalışmasında BBS olan 23 hastanın tamamında retinal distrofi, %80'inde obezite, yaklaşık %20'sinde hipogonadizm saptanmıştır (55). Khan ve ark.nın çalışmasında ise %90'ında obezite, %60'ında mental retardasyon, %90'ında retinis pigmentosa, %90'ında hipogonadizm görüldüğü saptanmış (185). Çalışmalar arasında bazı bulgular için benzer oranlar saptansa da daha fazla hasta sayısı ile karşılaştırma yapmak daha doğru olacaktır.

BBS olan 10 hastanın 6'sında (%60) başvuruda kreatinler artmış olarak saptandı. Bir hastada sonradan kreatin yüksekliği görüldü. Kreatinleri artmış olan 7 hasta KBH olarak takip edildi. %20'si evre 3-4 KBH, %50'si ise SDBY olan hastalardı. Bu hastalardan 3 tanesi böbrek nakli oldu. Literatürde de BBS'de farklı oranlarda KBH geliştiği saptandı. Karahan ve ark.nın çalışmasında 4 hasta içinde %75 oranında KBH görülmüş (78). Atmış ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada 23 BBS hastasının %80'inin KBH olduğu gösterilmiş (55). Beales ve ark.nın 109 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada %5 oranında KBH görüldüğü saptanmış (176). İngiltere'de BBS ile takipli 156 hasta içerisinde yapılan çalışmada %37'sinde KBH saptanmıştır (186). Alikılıç ve ark.nın yapmış olduğu bir çalışmada ise hastalarda %22.5 oranında KBH geliştiği gösterilmiş. Bu çalışmada KBH hastalarının 2'si periton diyalizi oluyorken, 1 hasta ise böbrek nakli olmuş (181). Farklı bölgelerdeki farklı genetik sonuçların KBH gelişme riskini değiştirebilmesi nedeniyle oranlar arasında farklılıklar saptanmış olabilir.

BBS nedeni ile takip ettiğimiz hastaların %60'ında hipertansiyon görülmüştür. Hipertansiyon saptanan 5 hasta obezite, 4 hastada ise KBH olma durumu mevcuttu. Alikılıç ve ark.nın çalışmasında %32.2 oranında hipertansiyonu olan BBS hastası görülmüş, hipertansiyonu olan hastaların 6'sında KBH veya 3'ünde obezite olduğu gösterilmiştir (181). Literatüre bakıldığında hipertansiyon BBS'de sık görülmekte olup hastaların %30-%60'ından fazlasında gelişmekte olduğu bilgisi yer almaktadır (71). Çalışmamızın bu bakımdan literatürle uyumlu sonuçlar verdiği görüldü.

Çalışmamızda 3 hastada genetik bakıldığı, bunlardan sırası ile BBS8 (TTC8) homozigot, BBS10 homozigot, BBS12 homozigot mutasyonlar olduğu görüldü. BBS için şu ana kadar tanımlanmış 21 gen bulunmaktadır (178). BBS'li hastaların yaklaşık olarak %20'sinde halen genetik olarak mutasyon saptanamamıştır. Bu da BBS ile ilgili bazı genlerin hala tanımlanmadığını gösterir. BBS8, daha çok Ortadoğu kökenli toplumlarda görülür ve BBS olgularının yaklaşık %1'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir (178). BBS10, BBS olgularının yaklaşık %20'sinden sorumlu olduğu bildirilmiştir, Avrupa toplumunda daha çok görülmekle beraber Türk ve Afgan ailelerde de gösterilmiştir (178). BBS12 ise BBS olgularının yaklaşık %5'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir (178). Çalışmamızda hasta sayısının kısıtlı olması ve genetik tetkik yapılmayan hasta sayısının fazla olması karşılaştırmayı sınırlandırmıştır.

5.7. Tuberoskleroz ve Medüller Sünger Böbrek Hastalarının Değerlendirmesi

Çalışmamızda bakılan kistik böbrek hastalıklı hastalar içinden 1 hastanın (%0.4) tuberoskleroz, 1 hastanın da (%0.4) medüller sünger böbrek tanısı ile takip edildiği saptandı. Tuberoskleroz olan hasta 2 aylık iken, medüller sünger böbrek ile takipli olan hasta 7 yaşında tanı aldığı, cinsiyetlerinin erkek olduğu, anne-babalarının akraba olduğu, ailelerinde kistik böbrek hastalığı olmadığı, prenatal takiplerinde özellik olmadığı saptandı. Tuberoskleroz olan hasta başka amaçla başvurusu sonucu araştırılırken, medüller sünger böbrek tanılı hasta karın ağrısı şikayeti sonucu araştırıldı. Hastaların kreatinin yüksekliği, hipertansiyonu, hematürisi veya proteinürisi yoktu. Tuberoskleroz ile takipli hastanın böbrek dışı bulgularında epilepsisi ve vücutta hipopigmente alanlarının olduğu görüldü. Medüller sünger böbrekli hastada ise böbrek dışı bulgu yoktu. Hastaların hiç İYE geçirmediği saptandı. Tuberoskleroz olan hastada eşlik eden ürolojik anomali yokken, medüller sünger böbrekli hastada böbrek taşı olduğu saptandı. Takip ettiğimiz birer hastanın literatürdeki çalışmalarla kıyaslaması doğru sonuçlar vermeyeceğinden tartışması yapılmamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Renal kistik hastalıklar proteinüri, hipertansiyon ve son dönem böbrek yetmezliğine yol açabilen önemli bir grup hastalıktır. Bu komplikasyonların özellikle kalıtsal kistik böbrek hastalıklarında olduğu görülmekle birlikte, hipertansiyon, proteinüri ve İYE gibi komplikasyonların kalıtsal olmayan MKDB ve böbreğin basit kistinde de olabileceğini, bu yönüyle tüm kistik böbrek hastalığı olan hastaların takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bu hastalarda komplikasyonları önlemek, erken ve uygun şekilde tedavi etmek için periyodik takip önemlidir. Bu konuda çok daha geniş serilerle, çok merkezli, prospektif yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulduğu kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Waterman J. Diagnosis and evaluation of renal cysts. Primary care. 2014;41:823-35.
2. 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;28:239–43.
3. Harris PC, Rossetti S. Molecular diagnostics for autosomal dominant polycystic kidney disease, Nat Rev Nephrol, 2010, 197-206.
4. Başaklar AC. Bebek ve çocukların cerrahi ve ürolojik hastalıkları. Ankara: Palme Yayıncılık. 2006:1765-86.
5. Cambio AJ, Evans CP, Kurzrock EA. Non-surgical management of multicystic dysplastic kidney. BJU international. 2008;101:804-8.
6. Glassberg KI. Renal dysgenesis and cystic disease of the kidney. Campbell-Walsh Urology. 2007:3305-58.
7. Guay-Woodford LM, Bissler JJ, Braun MC, Bockenhauer D, Cadnapaphornchai MA, Dell KM, et al. Consensus expert recommendations for the diagnosis and management of autosomal recessive polycystic kidney disease: report of an international conference. The Journal of pediatrics. 2014;165:611-7.
8. Bergmann, C., Senderek, J., Windelen, E., Küpper, F., Middeldorf, I., Schneider, F., & Zerres, K. Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). Kidney international, 2005; 67, 829-848.
9. Dell KM. The spectrum of polycystic kidney disease in children. Advances in chronic kidney disease. 2011;18:339-47.
10. Kwatra S, Krishnappa V, Mhanna C, Murray T, Novak R, Sethi SK, et al. Cystic Diseases of Childhood: A Review. Urology. 2017;110:184-91.
11. Bonsib SM. The classification of renal cystic diseases and other congenital malformations of the kidney and urinary tract. Archives of pathology & laboratory medicine. 2010;134:554-68.

12. Avni FE, Garel C, Cassart M, D'Haene N, Hall M, Riccabona M. Imaging and classification of congenital cystic renal diseases. *AJR American journal of roentgenology*. 2012;198:1004-13.
13. 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;11:113-7.
14. Bayram MT, Alaygut D, Soylu A, Serdaroğlu E, Cakmakçı H, Kavukçu S. Clinical and radiological course of simple renal cysts in children. *Urology*. 2014;83:433-7.
15. 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 international*. 2013;83:924-30.
16. Pedersen JF, Emamian SA, Nielsen MB. Simple renal cyst: relations to age and arterial blood pressure. *The British journal of radiology*. 1993;66:581-4.
17. Chang CC, Kuo JY, Chan WL, Chen KK, Chang LS. Prevalence and clinical characteristics of simple renal cyst. *Journal of the Chinese Medical Association: JCMA*. 2007;70:486-91.
18. Eknayan G. A clinical view of simple and complex renal cysts. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2009;20:1874-6.
19. Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology*. 1986;158:1-10.
20. Agarwal MM, Hemal AK. Surgical management of renal cystic disease. *Current urology reports*. 2011;12:3-10.
21. Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU international*. 2005;95:939-42.
22. King LR, Belman AB. Pediatric urology. *Surgery annual*. 1972;4:391-415.
23. Cardona-Grau D, Kogan BA. Update on Multicystic Dysplastic Kidney. *Current urology reports*. 2015;16:67.
24. Pope JC. Renal dysgenesis and cystic disease of the kidney. *Campbell's Urology*. 2012.
25. Liebeschuetz S, Thomas R. Unilateral multicystic dysplastic kidney. *Archives of disease in childhood*. 1997;77:369.

26. Goodyer P. Renal dysplasia/hypoplasia. *Pediatric nephrology*. 2009;107-20.
27. Hains DS, Bates CM, Ingraham S, Schwaderer AL. Management and etiology of the unilateral multicystic dysplastic kidney: a review. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2009;24:233-41.
28. Welch TR, Wacksman J. The changing approach to multicystic dysplastic kidney in children. *The Journal of pediatrics*. 2005;146:723-5.
29. Webb NJ, Lewis MA, Bruce J, Gough DC, Ladusans EJ, Thomson AP, et al. Unilateral multicystic dysplastic kidney: the case for nephrectomy. *Archives of disease in childhood*. 1997;76:31-4.
30. Krzemień G, Roszkowska-Blaim M, Kostro I, Wojnar J, Karpińska M, Sekowska R. Urological anomalies in children with renal agenesis or multicystic dysplastic kidney. *Journal of applied genetics*. 2006;47:171-6.
31. Onal B, Kogan BA. Natural history of patients with multicystic dysplastic kidney-what followup is needed? *The Journal of urology*. 2006;176:1607-11.
32. Rudnik-Schöneborn S, John U, Deget F, Ehrich JH, Misselwitz J, Zerres K. Clinical features of unilateral multicystic renal dysplasia in children. *European journal of pediatrics*. 1998;157:666-72.
33. Torregrossa R, Anglani F, Fabris A, Gozzini A, Tanini A, Del Prete D, et al. Identification of GDNF gene sequence variations in patients with medullary sponge kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2010;5:1205-10.
34. Greenbaum LA, Avner ED. Cystic kidney disease. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP, ed. *Clinical Pediatric Nephrology*. Londo: Informa UK Ltd; 2007;p.261-9.
35. McPhail EF, Gettman MT, Patterson DE, Rangel LJ, Krambeck AE. Nephrolithiasis in medullary sponge kidney: evaluation of clinical and metabolic features. *Urology*. 2012;79:277-81.
36. Chu HY, Yan MT, Lin SH. Recurrent pyelonephritis as a sign of 'sponge kidney'. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2009;76:479-80.
37. Fabris A, Lupo A, Bernich P, Abaterusso C, Marchionna N, Nouvenne A, et al. Long-term treatment with potassium citrate and renal stones in medullary sponge kidney. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2010;5:1663-8.

38. Gallucci M, Vincenzoni A, Schettini M, Fortunato P, Cassanelli A, Zaccara A. Extracorporeal shock wave lithotripsy in ureteral and kidney malformations. *Urologia internationalis*. 2001;66:61-5.
39. De Rechter S, Breysse L, Mekahli D. Is Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Becoming a Pediatric Disorder? *Frontiers in pediatrics*. 2017;5:272.
40. Harris PC, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Annual review of medicine*. 2009;60:321-37.
41. Rizk D, Chapman AB. Cystic and inherited kidney diseases. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003;42:1305-17.
42. Worthington JL, Shackelford GD, Cole BR, Tack ED, Kissane JM. Sonographically detectable cysts in polycystic kidney disease in newborn and young infants. *Pediatric radiology*. 1988;18:287-93.
43. Luciano RL, Dahl NK. Extra-renal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): considerations for routine screening and management. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*. 2014;29:247-54.
44. Sweeney WE, Jr., Avner ED. Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2011;26:675-92.
45. Perrone RD. Extrarenal manifestations of ADPKD. *Kidney international*. 1997;51:2022-36.
46. Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. *The New England journal of medicine*. 2011;364:1533-43.
47. Pei Y, Watnick T. Diagnosis and screening of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*. 2010;17:140-52.
48. Gallagher AR, Hidaka S, Gretz N, Witzgall R. Molecular basis of autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. 2002;59:682-93.
49. Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N, Coto E, Saggar-Malik AK, San Millan JL, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet (London, England)*. 1999;353:103-7.

50. 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. *American journal of human genetics*. 2016;98:1193-207.
51. 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. *Nature reviews Nephrology*. 2019;15:713-26.
52. Patch C, Charlton J, Roderick PJ, Gulliford MC. Use of antihypertensive medications and mortality of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a population-based study. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2011;57:856-62.
53. Dillman JR, Trout AT, Smith EA, Towbin AJ. Hereditary Renal Cystic Disorders: Imaging of the Kidneys and Beyond. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2017;37:924-46.
54. Loftus H, Ong AC. Cystic kidney diseases: many ways to form a cyst. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2013;28:33-49.
55. Atmış B, Karabay-Bayazıt A, Melek E, Biřgin A, Anarat A. Renal features of bardet biedl syndrome: A single center experience. *Turk J Pediatr*. 2019;61:186–92.
56. Turkbey B, Ocak I, Daryanani K, Font-Montgomery E, Lukose L, Bryant J, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis (ARPKD/CHF). *Pediatric radiology*. 2009;39:100-11.
57. Roy S, Dillon MJ, Trompeter RS, Barratt TM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: long-term outcome of neonatal survivors. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 1997;11:302-6.
58. Sweeney WE, Avner ED. Polycystic kidney disease, autosomal recessive. 2019.
59. 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. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;59:190-6.
60. Liapis H. Cystic diseases and developmental kidney defects. *Heptinstall's pathology of the kidney*. 2007:1257-99.

61. Bissler JJ, Siroky BJ, Yin H. Glomerulocystic kidney disease. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany). 2010;25:2049-56; quiz 56-9.
62. Lennerz JK, Spence DC, Iskandar SS, Dehner LP, Liapis H. Glomerulocystic kidney: one hundred-year perspective. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2010;134:583-605.
63. Kaplan BS, Gordon I, Pincott J, Barratt TM. Familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease: a definite entity with dominant inheritance. *American journal of medical genetics*. 1989;34:569-73.
64. O'Toole JF, Hildebrandt F. Nephronophthisis and Medullary Cystic Kidney Disease. *Primer on Kidney Diseases E-Book*. 2009:354.
65. Omran H, Ermisch-Omran B. Nephronophthisis and medullary cystic kidney disease. *Comprehensive Pediatric Nephrology* Geary DF, Schaefer F, editors, Mosby Elsevier, Philadelphia. 2008:143-54.
66. Salomon R, Saunier S, Niaudet P. Nephronophthisis. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany). 2009;24:2333-44.
67. Hildebrandt F, Attanasio M, Otto E. Nephronophthisis: disease mechanisms of a ciliopathy. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2009;20:23-35.
68. Avni FE, Hall M. Renal cystic diseases in children: new concepts. *Pediatric radiology*. 2010;40:939-46.
69. Wolf MT, Hildebrandt F. Nephronophthisis. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany). 2011;26:181-94.
70. Wolf MT. Nephronophthisis and related syndromes. *Current opinion in pediatrics*. 2015;27:201-11.
71. Imhoff O, Marion V, Stoetzel C, Durand M, Holder M, Sigaudy S, et al. Bardet-Biedl syndrome: a study of the renal and cardiovascular phenotypes in a French cohort. *Clinical journal of the American Society of Nephrology:CJASN*.2011;6:22-9.
72. 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. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 1996;27:776-83.

73. Putoux A, Attie-Bitach T, Martinovic J, Gubler MC. Phenotypic variability of Bardet-Biedl syndrome: focusing on the kidney. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany). 2012;27:7-15.
74. Dixon BP, Hulbert JC, Bissler JJ. Tuberous sclerosis complex renal disease. *Nephron Experimental nephrology*. 2011;118:e15-20.
75. Cramer MT, Guay-Woodford LM. Cystic kidney disease: a primer. *Advances in chronic kidney disease*. 2015;22:297-305.
76. Maher ER, Neumann HP, Richard S. von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet*. 2011;19:617–23.
77. Blanchette E, Flynn JT. Implications of the 2017 AAP Clinical Practice Guidelines for Management of Hypertension in Children and Adolescents: a Review. *Current hypertension reports*. 2019;21:35.
78. Karahan A. Çocuklarda kistik böbrek hastalıklarının demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin tanımlanması ve hastalığın progresyonuna neden olan faktörlerin araştırılması. Uzmanlık tezi, Karadeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Trabzon 2020(yayınlanmamış).
79. Mut S. Çocuklarda kistik böbrek hastalıklarının özellikleri. Uzmanlık tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi. Ankara 2018(yayınlanmamış).
80. Tee JB, Acott PD, McLellan DH, Crocker JF. Phenotypic heterogeneity in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease at first presentation: a singlecenter, 20-year review. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:296-303.
81. 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;52:1042–50.
82. 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;28:2768 76.
83. Atiyeh B, Husmann D, Baum M Contralateral renal abnormalities in multicystic-dysplastic kidney disease. *J Pediatr* 1992; 121:65–67.
84. 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;10:655–61.

85. 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;91:820–3.
86. 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;34:295–9.
87. 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*. 2014;10:1059–62.
88. 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;10:645–9.
89. Moralioglu S, Celayir AC, Bosnali O, Pektaş OZ, Bulut IK. Single center experience in patients with unilateral multicystic dysplastic kidney. *J Pediatr Urol*. 2014;10:763–8.
90. 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;24:1810–8.
91. Kiyak A, Yilmaz A, Turhan P, Sander S, Aydin G, Aydogan G. Unilateral multicystic dysplastic kidney: single-center experience. *Pediatr Nephrol* 2009;24:99-104.
92. Rabelo EA, Oliveira EA, Silva GS, Pezzuti IL, Tatsuo ES. Predictive factors of ultrasonographic involution of prenatally detected multicystic dysplastic kidney. *BJU Int*. 2005;95:868-71.
93. 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;41:62–7.
94. Kessler OJ, Ziv N, Livne PM, Merlob P. Involution rate of multicystic renal dysplasia. *Pediatrics* 1998;102:e73.

95. 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;167:666–9.
96. Alpay H, Deniz NÇ. Çocuklarda kisitk böbrek hastalıkları. *Türkiye Klinikleri J Nephrol-Specil Topics* 2012;5.
97. Seeman T, John U, Bláhová K, Vondrichová H, Jan J, Misselwiltz J. Ambulatory blood pressure monitoring in children with unilateral multicystic dysplastic kidney. *Eur J Pediatr* 2001; 160:78-83.
98. Tuncel D. Tek Taraflı multistikistik displastik böbrek hastalığı olan çocuklarda hipertansiyon sıklığı ve buna etkili faktörler. Uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Adana 2010(yayınlanmamış).
99. Doğan ÇS, Bayram MT, Aybar MD. Unilateral multicystic dysplastic kidney in children. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2014; 56: 75-79
100. Kuwertz-Broeking E, Brinkmann OA, Von Lengerke HJ, Sciuk J, Fruend S, Bulla M, Harms E, Hertle E. Unilateral multicystic dysplastic kidney experience in children. *Bju International* 2004; 93:388–39
101. Webb NJA, Lewis MA, Bruce J, Gough DCS, Ladusans EJ, Thomson APJ, Postlethwaite RJ. Unilateral multicystic dysplastic kidney: the case for nephrectomy. *Arch Dis Child* 1997;76:31-34.
102. 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;34:1093–8.
103. 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;67:603–7.
104. 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;12:4–9.

- 105.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;41:1112–6.
- 106.Elder JS, Hladky D, Selzman AA. Outpatient nephrectomy for nonfunctioning kidneys. *J Urol* 1995;154:712-4.
- 107.Özel Ç. Multikistik displastik böbrek tanılı hastaların klinik gidişi ve etkili faktörlerin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği. İstanbul 2020(yayınlanmamış).
- 108.Kara, M. A., Taktak, A., & Alparslan, C. Retrospective evaluation of the pediatric multicystic dysplastic kidney patients: experience of two centers from southeastern Turkey. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2021;51, 1331-1337.
- 109.Kara A, Gurgoze MK, Aydin M, Koc ZP. Clinical features of children with multicystic dysplastic kidney. *Pediatr Int*. 2018;60:750–4.
- 110.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;15:77.e1-77.e7.
- 111.Hayes WN, Watson AR. Unilateral multicystic dysplastic kidney: Does initial size matter? *Pediatr Nephrol*. 2012;27:1335–40.
- 112.Tiryaki S, Alkac AY, Serdaroglu E. Involution of multicystic dysplastic kidney: Is it predictable? *J Pediatr Urol* 2013; 9:344-7.
- 113.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;14:510–9.
- 114.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;11:149.e1-149.e6.
- 115.O'Kelly, F., McAlpine, K., Abdeen, N., Keays, M. A., Leonard, M. P., & Guerra, L. A. The prevalence, clinicodemographics, and outcomes of incidental and symptomatic renal cysts in a pediatric cohort undergoing ultrasonography. *The Journal of urology*, 2019;202, 394-399.

116. McHugh, K., Stringer, D. A., Hebert, D., & Babiak, C. A. Simple renal cysts in children: diagnosis and follow-up with US. *Radiology*, 1991;178, 383-385.
117. 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;60:1068–72.
118. UYSAL, B. Çocuklarda böbrekte basit kist. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 2021;14, 21-21.
119. 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;15:188.e1-188.e6.
120. Blazer, S., ZIMMER, E. Z., Blumenfeld, Z., Zelikovic, I., & Bronshtein, M. Natural history of fetal simple renal cysts detected in early pregnancy. *The Journal of urology*, 1999;162, 812-814.
121. Al-Said J, Brumback MA, Moghazi S, Baumgarten DA, O'Neill WC. Reduced renal function in patients with simple renal cysts. *Kidney Int*. 2004;65:2303–8.
122. 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.
123. Kim SM, Chung TH, Oh MS, Kwon SG, Bae SJ. Relationship of simple renal cyst to hypertension. *Korean J Fam Med*. 2014;35:237–42.
124. 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;70:1468–73.
125. Koracevic GP, Lovic DB. Dihydropyridine calcium channel blocker should be mentioned for prevention of aortic consequences of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2012;30:1487.
126. 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;50:1687–94.
127. Bardoux P, Bichet DG, Martin H, et al. Vasopressin increases urinary albumin excretion in rats and humans: involvement of V2 receptors and the renin-angiotensin system. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:497–506.

128. Ponte, B., Pruijm, M., Ackermann, D., Vuistiner, P., Guessous, I., Ehret, G., & Bochud, M. Copeptin is associated with kidney length, renal function, and prevalence of simple cysts in a population-based study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2015;26(6), 1415-1425.
129. Meijer E, Bakker SJ, Halbesma N, et al. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with microalbuminuria in a large population cohort. *Kidney Int.* 2010;77:29–36.
130. Enhörning S, Bankir L, Bouby N, et al. Copeptin, a marker of vasopressin, in abdominal obesity, diabetes and microalbuminuria: the prospective Malmo Diet and Cancer Study cardiovascular cohort. *Int J Obes.* 2013;37:598–603.
131. Chen, J., Ma, X., Xu, D., Cao, W., & Kong, X. Association between simple renal cyst and kidney damage in a Chinese cohort study. *Renal failure*, 2019;41, 600-606.
132. Nieto VG, García KD, Luis Yanes MI. ¿Los quistes renales simples son otra forma de manifestación de prelitiasis en la infancia? *Nefrologia.* 2010;30:337–41.
133. Yüksel A, Mutlu A. Mikroskopik Hematürlü Hastalarda Basit Böbrek Kistleri ve Hipertansiyon Sıklığı Arasındaki İlişki. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 2018;20:69-72.
134. Prasad SR, Dalrymple NC, Surabhi VR. Renal kitlelerin kesitsel görüntüleme değerlendirmesi. *Radyo Kliniği.* 2008; 46 :95-111.
135. Whelan, T. F. Guidelines on the management of renal cyst disease. *Canadian Urological Association Journal*, 2010; 4, 98.
136. 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.
137. Massella L, Mekahli D, Paripović D, Prikhodina L, Godefroid N, Niemirska A, et al. Prevalence of hypertension in children with early-stage ADPKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2018;13:874-883.
138. Marlais M, Rajalingam S, Gu H, Savis A, Sinha M, et al. Central blood pressure and measures of early vascular disease in children with ADPKD. *Pediatric Nephrology* 2019;34:1791-1797.

139. 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;68:2218–24.
140. Guay-Woodford LM, Galliani CA, Musulman Mroczek E, Spear GS, Guillot AP, Bernstein J. Diffuse renal cystic disease in children: morphologic and genetic correlations. *Pediatr Nephrol (Berl Germany)*. 1998;12:173–82.
141. Kazancioglu R, Ecder T, Altintepe L, Altiparmak M R, Tuglular S, Uyanik A, & Turkish Society of Nephrology Polycystic Kidney Disease Working Group. Demographic and clinical characteristics of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a multicenter experience. *Nephron Clinical Practice*, 2011;117, 270-275.
142. Boyer O, Gagnadoux M-F, Guest G, et al. Prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease diagnosed in utero or at birth. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22:380 8.
143. 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;7:757.
144. Ahmed ER, Tashkandi MA, Nahrir S, Mevlana A: Erişkin polikistik böbrek hastalığında kronik böbrek yetmezliğinin ilerlemesini etkileyen faktörlerin retrospektif analizi. *Suudi J Böbrek Dis Nakli* 2006;17: 511-515.
145. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Kimberling WJ, Lezotte DC, Duley IT, Jones RH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında böbrek hastalığının ilerlemesini etkileyen faktörler. *Böbrek İnt.* 1992;41:1311-1319. 10.1038/ki.1992.195.
146. 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;27:722–9.
147. 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;24:1006–13.

- 148.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;11:1–14.
- 149.Hwang, J. H., Park, H. C., Jeong, J. C., ha Baek, S., Han, M. Y., Bang, K., ... & Ahn, C. Chronic asymptomatic pyuria precedes overt urinary tract infection and deterioration of renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC nephrology*,2013; 14, 1-9.
- 150.Hoyer PF. Clinical manifestations of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Curr Opin Pediatr.* 2015;27:186–92.
- 151.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;18:119–26.
- 152.Tutal Ö. Çocukluk çağı otozomal dominant ve otozomal resesif polikistik böbrek hastalıklarının genetik ve klinik özelliklerinin araştırılması. Uzmanlık tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Ankara 2021(yayınlanmamış).
- 153.Fonck, C., Chauveau, D., Gagnadoux, MF, Pirson, Y., & Grünfeld, JP Yetişkinlikte otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı. *Nefroloji Diyaliz Nakli*, 2001;16, 1648-1652.
- 154.Dorval, G., Boyer, O., Couderc, A., Delbet, J. D., Heidet, L., Debray, D., & Lacaille, F. Long-term kidney and liver outcome in 50 children with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, 2021;36, 1165-1173.
- 155.Guay-Woodford LM, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical experience in North America. *Pediatrics* 2003;111:1072-80.
- 156.Cadnapaphornchai MA. Hypertension in children with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Current hypertension reviews.* 2013;9:21-6.
- 157.Furth, S. L., Pierce, C., Hui, W. F., White, C. A., Wong, C. S., Schaefer, F., & Neuhaus, T. J. Estimating time to ESRD in children with CKD. *American Journal of Kidney Diseases*,2018; 71, 783-792.

158. Kurschat CE, Müller RU, Franke M, Maintz D, Schermer B, Benzing T. An approach to cystic kidney diseases: the clinician's view. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10:687-99.
159. 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;64:391–403.
160. 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;42:336–49.
161. 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;118:185–206.
162. 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;33:1713–21.
163. 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;85:1–21.
164. König, J., Kranz, B., König, S., Schlingmann, K. P., Titieni, A., Tönshoff, B., ... & Konrad, M. Phenotypic spectrum of children with nephronophthisis and related ciliopathies. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2017;12, 1974-1983.
165. Fleming LR, Doherty DA, Parisi MA, Glass IA, Bryant J, Fischer R, Turkbey B, 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. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:1962-1973.
166. Chaki M, Hoefele J, Allen SJ, Ramaswami G, Janssen S, Bergmann C, et al. Genotype-phenotype correlation in 440 patients with NPHP-related ciliopathies. *Kidney Int* 2011;80:1239-45.

167. Caridi, G., Dagnino, M., Rossi, A., Valente, E. M., Bertini, E., Fazzi, E., & Ghiggeri, G. M. Nephronophthisis type 1 deletion syndrome with neurological symptoms: prevalence and significance of the association. *Kidney international*, 2006;70, 1342-1347.
168. Parisi, M. A., Bennett, C. L., Eckert, M. L., Dobyns, W. B., Gleeson, J. G., Shaw, D. W., & Glass, I. A. The NPHP1 gene deletion associated with juvenile nephronophthisis is present in a subset of individuals with Joubert syndrome. *The American Journal of Human Genetics*, 2004;75, 82-91.
169. Hildebrandt F. Nephronophthisis and Medullary Cystic Kidney Disease. *Pediatric Nephrology* 2004.
170. Bollee, G., Fakhouri, F., Karras, A., Noel, L. H., Salomon, R., Servais, A., & Hummel, A. Nephronophthisis related to homozygous NPHP1 gene deletion as a cause of chronic renal failure in adults. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2006;21, 2660-2663.
171. Waldherr, R., Lennert, T., Weber, H. P., Födisch, H. J., & Schärer, K. The nephronophthisis complex. *Virchows Archiv A*, 1982;394, 235-254.
172. Luo F, Tao YH. Nephronophthisis: A review of genotype–phenotype correlation. *Nephrology (Carlton)* 2018; 23: 904–911.
173. Akira, M., Suzuki, H., Ikeda, A., Iwasaki, M., Honda, D., Takahara, H., & Suzuki, Y. Atypical histological abnormalities in an adult patient with nephronophthisis harboring NPHP1 deletion: a case report. *BMC nephrology*, 2021;22, 1-5.
174. Simms RJ, Eley L, Sayer JA. Nephronophthisis. *Eur J Hum Genet*. 2009;17:406-16.
175. Waters, A. M., & PL, B. (1993). Bardet-Biedl syndrome. 2003 Jul 14 [Updated 29 Sep 2011]. *GeneReviews* [Internet]. Seattle, WA: University of Washington, Seattle, 2013.
176. Beales, P. L., Elcioglu, N., Woolf, A. S., Parker, D., & Flintner, F. A. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *Journal of medical genetics*, 1999;36, 437-446.

- 177.Solmaz A: Bardet biedl sendromlu hastalarda moleküler genetik analiz ile fenotip-genotip korelasyonu. Uzmanlık tezi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı. İzmir 2014(yayınlanmamış).
- 178.Forsythe, E., & Beales, P. L. Bardet–Biedl syndrome. *European journal of human genetics*, 2013;21, 8-13.
- 179.Fulton, A. B., Hansen, R. M., & Glynn, R. J. Natural course of visual functions in the Bardet-Biedl syndrome. *Archives of ophthalmology*, 1993;111, 1500-1506.
- 180.Manara, E., Paolacci, S., D’Esposito, F., Abeshi, A., Ziccardi, L., Falsini, B., & Bertelli, M. Mutation profile of BBS genes in patients with Bardet–Biedl syndrome: An Italian study. *Italian journal of pediatrics*, 2019;45, 1-8.
- 181.Alikılıç D. Bardet biedl sendromlu hastaların fenotipik dağılımına yönelik klinik veri bankası oluşturulması ve genetik danışma verilmesi. Uzmanlık tezi, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. İstanbul 2015.
- 182.Sablok, A., Thakur, S., Sharma, A. ve Kaul, A. Bardet-Biedl Sendromunun Prenatal Tanısı: Bir Vaka Çalışması ve Literatürün Gözden Geçirilmesi. *Fetal Tıp Dergisi*, 2020;1-6.
- 183.Karmous-Benailly, H., Martinovic, J., Gubler, M. C., Sirot, Y., Clech, L., Ozilou, C., & Attié-Bitach, T. Antenatal presentation of Bardet-Biedl syndrome may mimic Meckel syndrome. *The American Journal of Human Genetics*, 2005;76, 493-504.
- 184.Beales, P.L., et al., New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet*, 1999;36: p. 437-46.
- 185.Khan SA, Muhammad N, Khan MA, Kamal A, Rehman ZU, Khan S. Genetics of human Bardet – Biedl syndrome, an updates. 2016;3–15.
- 186.Forsythe E, Sparks K, Best S, Borrowes S, Hoskins B, Sabir A, et al. Risk factors for severe renal disease in bardet-biedl syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:963–70.