



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

TEK BÖBREKLİ ÇOCUK HASTALARDA BÖBREK FONKSİYONLARI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Rabia GÜNDOĞAN

Antalya, 2020



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

TEK BÖBREKLİ ÇOCUK HASTALARDA BÖBREK FONKSİYONLARI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Rabia GÜNDOĞAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Elif ÇOMAK

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2020

TEŞEKKÜR

Bu tezin oluşturulmasında büyük katkıları bulunan, beni başından sonuna kadar yönlendiren, her konuda bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, bilimsel çalışmanın gereklerini öğreten, her aşamada destekleyen değerli tez hocam Doç.Dr. Elif ÇOMAK'a sabrı ve ilgisi için çok teşekkür ederim.

Ayrıca buradaki uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tüm öğretim üyelerimize, birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma da teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca her zorlukta varlıklarıyla beni güçlü kılan, sonsuz sevgileriyle beni iyileştiren, büyük emekler vererek beni bugünlere getiren kıymetli anneme, babama, canım kardeşim Didem'e yanımda oldukları için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Böbrek Embriyolojisi	4
2.2. Böbrek Anatomisi	7
2.3. Fonksiyon Gören Tek Böbrek Nedenlerine Göre Dağılımı	7
2.4. Böbrek ve Üriner Sistem Doğumsal Anomalileri (BÜSDA)	8
2.4.1. Renal Parankimal Malformasyonlar	11
2.4.1.a. Tek taraflı renal agenezi (URA)	14
2.4.1.b. Renal hipoplazi	15
2.4.1.c. Renal hipodisplazi	17
2.4.1.d. Renal displazi	19
2.4.1.e. Multikistik displatik böbrek hastalığı (MKDB)	20
2.4.1.f. Böbreğin yerleşim, rotasyon ve füzyon anomalileri	23
2.4.1.g. Böbrek pelvisi ve üreter anomalileri	24
2.5. Son Dönem Böbrek Yetmezliği ve BÜSDA	25
2.6. Renal Hasarın İlerlemesini Etkileyen Faktörler	30
2.6.1. İntraglomeruler Hipertansiyon ve Glomerüler Hiperfiltrasyon	31
2.6.2. Hipertansiyon Ve Proteinürinin SDBY'ne İlerleyişe Etkisi	32
2.6.3. Hiperürisemi	33
2.6.4. Hiperfosfatemi	34
2.6.5. Renal Hasarın İlerlemesini Önleyici Yaklaşımlar	34
2.6.6. Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi (RAAS)	35

3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Olgular	37
3.2. İstatistiksel Analiz	40
3.3. Etik Kurul Onayı	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇLAR	66
7. ÖZET	69
8. ABSTRACT	72
9. KAYNAKLAR	75
10. EKLER	80
Ek 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	80

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAP	Amerikan Pediatri Akademisi
ACEİ	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörü
AKBİ	Ayaktan Kan Basıncı İzlemi
ARB	Angiotensin II Reseptör Blokeri
ark.	Arkadaşları
BUN	Kan Üre Azotu
BÜSDA	Böbrek ve Üriner Sistemin Doğumsal Anomalileri
BOR	Brakio-Oto-Renal Sendrom
CHD7	Kromozom helisaz DNA bağlayıcı protein-7
CKID	Sistatin C ve Serum Cr Bazlı GFH formülü
CRP	C-Reaktif Protein
DMSA	Dimerkaptosüksinik Asit
FTB	Fonksiyon Gören Tek Böbrek
GBM	Glomerüler Bazal Membran
GFH	Glomerular Filtrasyon Hızı ("Glomerular Filtration Rate")
HNF1B	Hepatosit Nükleer Faktör 1B
Hb	Hemoglobin
HT	Hipertansiyon
Htc	Hematokrit
İYE	İdrar Yolu Enfeksiyonu
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
MKDB	Multikistik Displastik Böbrek
MODY tip 5	Maturity-Onset Diabetes of the Young, Type 5
MSUG	Miksiyon Sistoüretrogram

NAPRTCS	North American Pediatric Renal Transplantation Cooperative Study (Kuzey Amerika Pediatrik Böbrek Nakli İşbirliği Çalışması)
UPD	Üreteropelvik Darlık
UVD	Üreterovezikal Darlık
PUV	Posterior Üretral Valv
RTD	Renal Tübüler Disgenezi
RAAS	Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
RRT	Renal Replasman Tedavisi
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SDS	SD Skoru
TİT	Tam İdrar Tetkiki
URA	Tek Taraflı Renal Agenezi
USG	Ultrasonografi
VACTERL	Vertebral anomaliler, Anal atrezi, Kardiak defektleri, TE fistül (trakeoözofageal fistül), Renal defektleri, Limb (uzuv) defektleri
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VUR	Vezikoüreteral Reflü

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Fonksiyon gören tek böbrek nedenlerine göre dağılımı	8
2.2. Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalilerinin anatomik nedenlerine göre dağılımı	9
2.3. Renal malformasyonlara yol açan genler ve görüldüğü sendromlar	13
2.4. Renal displaziye eşlik eden sendromlar	19
2.5. Kronik böbrek hastalığının KDIGO 2012 Kılavuzuna göre sınıflaması	26
2.6. Yaşa göre normal GFH değerleri	28
2.7. Yaş grubuna göre normal kan kreatinin değerleri	28
3.1. Schwartz formülü ve sistatin C-kreatinin temelli CKiD formülü	39
4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri	42
4.2. Hastaların son poliklinik kontrolündeki ağırlık, boy ve VKİ değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler	43
4.3. Hastaların ultrason bulguları	44
4.4. Hastaların laboratuvar özellikleri	45
4.5. Hastalarda proteinüri değerlendirilmesi	45
4.6. Hastalarda saptanan renal hasar ve ilişkili faktörler	46
4.7. Primer ve sekonder FTB gruplarına göre hastaların demografik ve klinik özellikleri	47
4.8. Primer ve sekonder FTB gruplarına göre hastaların renal hasar belirteçleri	48
4.9. Tek taraflı renal agenezi ve multikistik displastik böbrek gruplarına göre hastaların demografik ve klinik özellikleri	50

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.10. Renal agenezi ve MKDB gruplarına göre hastaların renal hasar belirteçleri	51
4.11. Renal agenezi ve MKDB gruplarına göre ek ürolojik anomali olan hastaların anomali türleri	52
4.12. Primer FTB hastalarının zamana göre böbrek fonksiyonlarının değişimi	53
4.13. Tüm hastalarda renal hasar varlığına göre demografik ve klinik özellikleri	55
4.14. Tüm hastalarda renal hasar varlığını etkileyen risk faktörleri	56
4.15. GFH ve genişletilmiş GFH sınıflandırmalarının dağılımı	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Normal böbrek gelişimi	5
2.2. Böbreğin embriyolojik gelişimi	6
2.3. Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalileri	10
2.4. Renal hipoplazi (A) ve normal böbreğin (B) mikroskopik görünümü	16
2.5. Multikistik displastik böbrek makroskopik ve ultrasonografik görünümü	21
2.6. Böbrek hasarı progresyonunu etkileyen risk faktörleri	30
2.7. Fonksiyon gören tek böbrekli hastalarda renal hasara yol açan muhtemel mekanizma	31
2.8. Hipertansiyon ve proteinürinin SDBY'ne ilerleyişe etkisi	32
2.9. Pürin metabolizması	34
2.10. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi	36
4.1. Fonksiyonel tek böbrek (FTB) etyolojik nedenlerine göre dağılımı	41
4.2. Primer FTB hastalarının kreatinin değerlerinin zamana göre değişimi	54
4.3. Primer FTB hastalarının GFH değerlerinin zamana göre değişimi	54
4.4. Primer FTB hastalarının Sistatin C değerlerinin zamana göre değişimi	54
4.5. GFH ve genişletilmiş GFH arasındaki korelasyon	56
4.6. GFH ve genişletilmiş GFH arasındaki uyum analizi	57
4.7. GFH için ROC eğrisi	58
4.8. Genişletilmiş GFH için ROC eğrisi	58

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fonksiyon gören tek böbrek (FTB) ultrasonda veya renal sintigrafide renal dokunun tek taraflı fonksiyonel yokluğu olarak tanımlanır; doğumsal ve edinilmiş tek fonksiyonel böbrek olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Böbrek ve üriner sistemin doğumsal anomalileri (BÜSDA) çevresel ve genetik etkenler nedeni ile nefrogenezis aşamasında bozulmalar sonucunda üriner sistemin değişik seviyelerinde ortaya çıkan yapısal ve fonksiyonel anomalilerdir. Çoğunlukla prenatal ultrasonografi (USG)'de saptanmakta veya başka nedenlerle yapılan abdominal ultrasonda rastlantısal yakalanmaktadır. BÜSDA her canlı doğumda yaklaşık 1/500 oranında görülmektedir ve 1/2000 oranında yenidoğan ölümlerine yol açan bir hastalık grubudur (1).

BÜSDA vakalarının çoğunda etiyoloji tam olarak bilinmemektedir, genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. BÜSDA her ne kadar prenatal dönemdeki ultrasonografi taramalarında tespit edilebilmekteyse de tanı almadan erişkin yaşa belli bir grup hasta ulaşabilmektedir (2). Başlıca üreteropelvik bileşke darlığı (UPD), vezikoüreteral reflü (VUR), konjenital megaüreter, duplike sistem, posterior uretral valv (PUV), üreterovezikal darlık (UVD), multikistik displastik böbrek (MKDB), renal agenezi veya hipodisplazi, ektopik böbrek, at nalı böbrek görülen anomaliler olarak sıralanabilir (2). Edinilmiş tek fonksiyonel böbrek grubu ise BÜSDA, pelviüreterik kavşak obstrüksiyonu (PUO), VUR, megaüreter, çift böbrek gibi çeşitli böbrek hastalıkları, renovasküler hastalıklar, travma ve renal maligniteler nedeniyle yapılan nefrektomi sonucu görülmektedir.

Hiperfiltrasyon hipotezi 30 yıldan daha uzun bir zaman önce ilk kez Brenner ve arkadaşları tarafından totale yakın renal kitlesi alınmış ratlarda uzun dönemde glomerüler değişikliklerin olduğu gösterilerek tanımlanmıştır (3).

Yapılan hayvan çalışmalarında doğumsal fonksiyon gören tek böbrekli ratlarda işlevsel nefron sayısındaki azalmanın kalan nefronlarda kompensatuar bir hipertrofiye ve glomerüler hiperfiltrasyona yol açtığı ve glomerüler hemodinaminin bozulduğu gösterilmiştir. Glomerülosklerozise giden glomerüler hiperfiltrasyon ise kısır bir döngü oluşturmakta ve renal hasara yol açmaktadır (4).

FTB'li bireylerde çocukluk döneminden beri süren renal kitlede azalma ve bu azalmanın uzun dönem boyunca devam etmesi, bu hastaları hiperfiltrasyona bağlı renal hasara maruz bırakır (4). Bu durum erken dönemde böbrek fonksiyonlarında bozulma, hipertansiyon ya da proteinüriye yol açsa da uzun dönemde kronik böbrek yetmezliğine yol açmaktadır (5).

BÜSDA ise çocuklarda son dönem böbrek hastalığının (SDBH) en sık nedenini oluşturmaktadır (2). BÜSDA'nın doğal seyri çok değişkendir (6). En ağır etkilenen grup olan yenidoğanlar yaşamın ilk birkaç ayında son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerlerken, BÜSDA ile doğan çoğu çocukta böbrek fonksiyonu gelişir ve 3-4 yaş civarında tipik olarak bir zirveye ulaşır (6). Daha sonra, böbrek fonksiyonu ergenliğe kadar çoğu çocukta stabil kalır. Ergenlik döneminde ise sıklıkla kronik böbrek hastalığının (KBH)'nın SDBY'e hızla ilerlediği görülür (6).

Renal replasman tedavisine (RRT) başlayan çocuk ve ergenlerin %50'sinden fazlasında bilateral renal hipoplazi ve eşlik eden idrar yolu malformasyonları olan veya olmayan displazi mevcuttur (6). Toplamda, bilateral BÜSDA ve böbrek disfonksiyonu ile doğan çocukların yaklaşık %25'i yaşamın ilk yirmi yılında RRT'ni gerektirir (6). Bununla birlikte, BÜSDA hastalarında yetişkin döneme geçildiğinde uzun vadeli prognozu hakkında çok az bilgi mevcuttur (6).

Bu da fonksiyonel tek böbrekli çocuklarda renal hasarın risk faktörlerini ve progresyonunu irdeleyen çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Literatüre bakıldığında FTB'li çocukların takip çalışmaları azdır ve çoğu konjenital FTB olmayan çocuklarda tek taraflı nefrektomi geçiren çocuklarda yapılmıştır (7).

Fonksiyonel tek böbrekli çocuklarda GFH ve renal fonksiyonlarda azalma erken ve orta dönemde görülmektedir. Bu nedenle FTB'li hastaların çocukluk boyunca dikkatli izlemi renal hasarın daha ciddi komplikasyonlara ilerlemesini önlemek ve hiperfiltrasyonun erken belirtilerini tespit etmek için zorunludur.

Ayrıca böbrek hasarını erken evrede saptayabilecek yeni belirteçler ile böbrek fonksiyon testleri normal olabilmesine rağmen erken dönemden itibaren hastaların yakın takibi son dönem böbrek yetmezliği gelişimini önlemek açısından önemlidir. Planlanan araştırmamızda tek böbrekli çocuk hastalarda böbrek

fonksiyonları ve ilişkili risk faktörlerinin değeriendirilmesi, bu çocuklarda klinik özelliklerinin, proteinüri ve hipertansiyon sıklığının incelenmesi, etyolojik nedenlerine göre sınıflanan hasta gruplarının ilişkili komplikasyonların görölme sıklığı açısından değeriendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrek Embriyolojisi

Normal böbrek gelişimi, üreter tomurcuğu ile organogenezi indükleyen metanefrik mezenkim arasındaki etkileşime bağlıdır. Nefronların sayısı her böbrekte yaklaşık 900.000 - 1 milyon arasındadır, ancak nefron sayısının 200.000 - 2.5 milyon arasında değişen geniş bir aralığı vardır (8).

Normal böbrek gelişimi (Şekil 2.1)

Mezoderm tabakası gastrulasyon dönemindeki 3 embriyonik germ tabakasından biridir. İntrauterin dönemde üriner sistem ve böbreklerin gelişimi, nefrojenik kord üzerinde birbirini izleyen pronefroz, mezonefroz ve metanefroz adı verilen üç evreden oluşmaktadır (9).

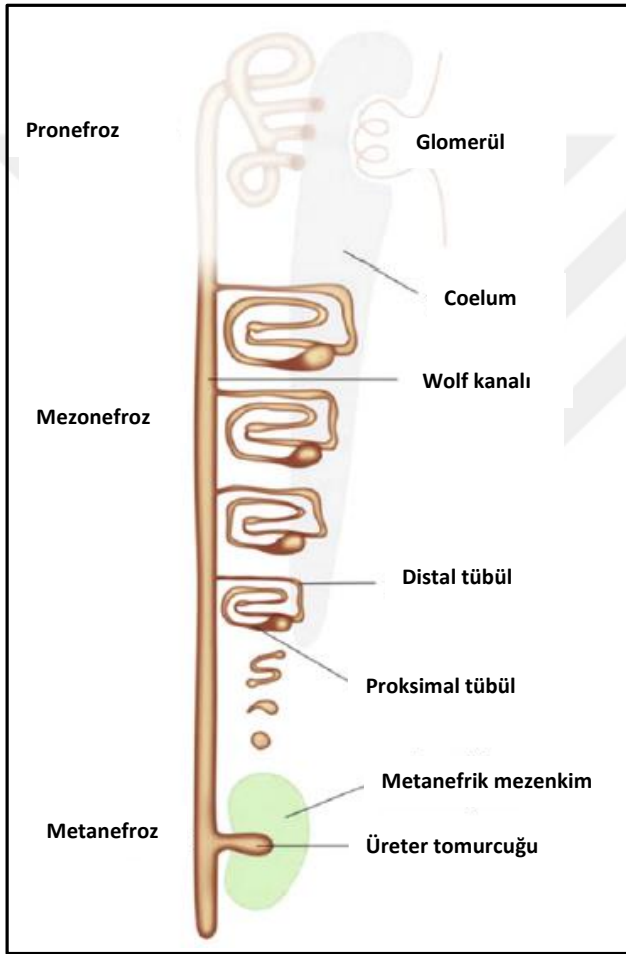
Pronefroz, insan embriyosunda 4. gebelik haftasına kadar var olan bir yapıdır. Geçici işlev görmeyen yapı olan pronefroz, servikal bölgedeki ara mezodermden gelişir ve daha sonra yaklaşık dört haftalık embriyonik dönemde geriler. Yaklaşık beşinci haftada, üst torasik paravertebral mezodermden lomber bölgeye uzanan mezonefroza dönüşür.

Mezonefroz, gebeliğin ikinci ayının sonunda kaybolur. Üreterik tomurcuk, mezonefrik kanalın arka iç duvarının büyümesi ile oluşur ve 5. gebelik haftasında metanefrik blastemi işgal eder. Metanefrik dokunun üreter tomurcuğu tarafından işgali, kalıcı böbreğin oluşumunu sağlar (10).

Mezonefrik kanaldan ayrılan üreter tomurcuğu yukarı doğru büyür ve metanefrik dokuyla etkileşime girerek renal pelvis kaliksiyel sistemini ve böbreğin toplayıcı kanallarının oluşumunu uyarır. Metanefrik doku ise dallanan üreter tomurcuğunun bitişiğinde, S şeklinde kıvrılır ve medial uzantılarıyla kapillerden oluşan bir ağ olan glomerülü oluşturur. S şeklindeki gövdenin alt kısmı, glomerülüsü oluştururken, üst kısım nefronun tübüler elemanlarını oluşturur (11).

Nefronlar ve toplayıcı sistem arasında bir bağlantının gelişmesi, işleyen böbrek ünitesinin başlangıcını işaret eder. Metanefroz adı verilen bu metanefrik doku kalıcı böbreği oluşturur. Kalıcı böbrek daha sonra kaudal pozisyonundan bel bölgesindeki kalıcı yerine göç eder. Metanefrik doku içerisinde genişleyen üreter

tomurcuğu primitif renal pelvisi oluşturur ve daha sonra ana kaliksleri oluşturmak üzere kranial ve kaudal olmak üzere iki parçaya ayrılır. Her kaliksten tomurcuklar gelişir ve bölünerek toplayıcı tübüleri oluştururlar. Toplayıcı tübüller ise minör kaliksler içine doğru uzayıp, bir araya gelerek renal piramidleri oluştururlar. 20. haftada toplayıcı sistem tamamlanır ve nefronların büyük kısmı oluşmuş olur. Nefronların diferansiasyonu sonucu glomerüller ve bowman kapsülü oluşmaktadır (11),12).



Şekil 2.1. Normal böbrek gelişimi (9)

Nefronlar; böbrek cisimciği (renal korpuskül), proksimal kıvrıntılı tübül, henle kulbunun ince ve kalın uzantıları ve distal kıvrıntılı tübülden oluşmaktadır. Nefronlarda üretilen idrar, nefronun bölümü olmayan toplayıcı tübüller ve kanallar ile böbrek pelvisine iletilir (13).

6 ila 10. haftada nefronlar işlev görmeye, glomerüller ve tübüller yaklaşık 11. haftada idrar üretmeye başlar (10). Böbrek sodyum atılımına ve üreyi

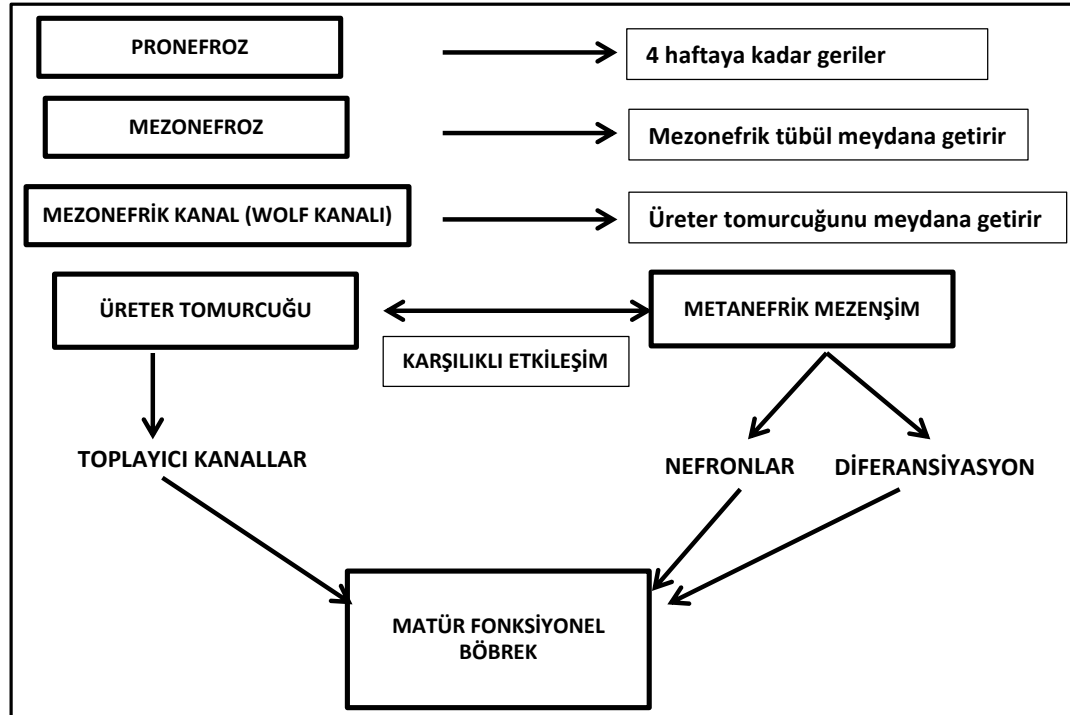
konsantre edebilmeye 12-14. haftadan itibaren başlar. Yaklaşık 18. gebelik haftasından itibaren amniyon sıvısının tamamına yakını fetusun idrarından oluşur. Böbreklerin bu fonksiyonu yerine getirebilmesi yeterli amniyon oluşturabilmesi fetal gelişimde çok önemlidir (11,12).

Glomerülün bitişiğinde yer alan afferent arteriolün düz kas hücrelerine Jukstaglomerüler apparatus denir. Bu yapı kan basıncını kontrol eder, vücudun sodyum dengesini sağlar ve glomerüler filtrasyon hızını kontrol etmektedir (14).

Nefrogenez 34-36. haftaya kadar devam eder, nefron gelişiminin tamamlanmasıyla doğumdan sonra her böbrekte 1 milyondan fazla nefron bulunmaktadır (12).

Anormal böbrek gelişimi

Mezonefroz gelişimindeki problemler çeşitli genitoüriner sistem anomalileriyle sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle üriner sistemin gelişiminde kritik role sahiptir. Üreter tomurcuğu metanefrozla ilişki kuramadığı takdirde metanefrik blastem kalıcı böbrek haline gelemmez. Eğer aralarında karşılıklı etkileşim gerçekleşmezse üreter tomurcuğundan toplayıcı kanallar ve metanefrik blastemden matür böbrek oluşumu gerçekleşmez (Şekil 2.2) (15).



Şekil 2.2. Böbreğin embriyolojik gelişimi (15)

2.2. Böbrek Anatomisi

Doğumda yaklaşık 25 gram ağırlıkta olan böbrekler erişkinlerde yaklaşık 300 gramdır (11). Üriner sistem böbrekler, üreterler, mesane ve üretradan oluşur. Böbrekler retroperitoneal olarak vertebranın her iki yanında, genellikle 12. torasik ve 3. lomber vertebralar arasında yer alırlar. Karaciğerin pozisyonundan dolayı sağ böbrek sola göre biraz daha aşağıda yer alır (16).

İki yaş altı bir çocukta böbreğin longitudinal uzunluğu lomber birinci ve dördüncü vertebra arası mesafe kadardır. Ağırlığı yenidoğanda vücut ağırlığının %1'i iken, erişkinde %0,4'ü kadardır (17).

Böbrek kesitinde, dışta korteks renalis, içte medulla renalis ayırt edilir. Medulla renal piramidler denilen 8-10 adet konik şeklindeki yapılardan oluşur. Piramidlerin tabanı kortikomedüller bileşkeye yani böbreğin dış yüzüne bakar, tepe kısımları ise pelvise doğrudur ve pelvise açılan renal piramidlerin uç kısmına renal papilla denir (18). Korteks renalis nefrojen kökenlidir. İdrar yapımını sağlayan oluşumlar burada bulunur. Sinüs renalis hilum renalede içeri devam eden boşluktur ve renal pelvisi, kaliksiyel yapıları, böbrek damarlarını, sinirlerini içerir. Renal kaliksler birleşerek renal pelvisi meydana getirirler. Papillalardan süzülen idrar minör kalikslere, oradan majör kalikse ve pelvise oradan da üretere boşalır (19).

2.3. Fonksiyon Gören Tek Böbrek Nedenlerine Göre Dağılımı

Fonksiyon gören tek böbrek (FTB) ultrasonda veya renal sintigrafide renal dokunun tek taraflı fonksiyonel yokluğu olarak tanımlanır. Çocuklarda renal morbiditenin başlıca sebeplerinden olmakla birlikte çocuk ve genç erişkinlerde son dönem böbrek yetmezliği ve kronik böbrek hastalığına gidişin ana nedenlerindendir. Konjenital ve edinilmiş tek fonksiyonel böbrek olmak üzere iki grupta incelenmektedir (5).

Doğumsal nedenli böbrek ve üriner sistem anomalilerinin (BÜSDA) çevresel ve genetik etkenler nedeni ile nefrogenezis aşamasında bozulmalar sonucunda üriner sistemin değişik seviyelerinde yapısal ve fonksiyonel anomaliler olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Tek taraflı böbrek agenezisi (URA) ve multikistik displastik böbrek (MKDB) bu grupta yer almaktadır (5).

Edinilmiş tek fonksiyonel böbrek grubu ise BÜSDA, pelviüreterik kavşak obstrüksiyonu (PUO), VUR, megaüreter, çift böbrek gibi çeşitli böbrek hastalıkları, renovasküler hastalıklar, travma ve renal maligniteler nedeniyle yapılan nefrektomi sonucu görülmektedir (5).

Tablo 2.1. Fonksiyon gören tek böbrek nedenlerine göre dağılımı (20)

Doğumsal fonksiyon gören böbrek	Tek taraflı renal tümör	Tek taraflı nefrektomi
Tek taraflı renal agenezi Multikistik displastik böbrek	Wilms tümörü Nöroblastom Berrak hücreli (Clear cell) karsinom Multiloküler kistik nefroma	Ürolojik yapısal anomaliler Vezikoüreteral reflü Megaüreter Üreteropelvik darlık Çift toplayıcı sistem

2.4. Böbreğin ve Üriner Sistemin Doğumsal Anomalileri (BÜSDA)

Böbrek ve üriner sistemin doğumsal anomalileri (BÜSDA), üriner sistemin değişik seviyelerinde toplayıcı sistem, mesane ve üretrada görülen yapısal ve fonksiyonel bozukluklarıdır. Çoğunda etyolojik neden bilinmese de genetik, çevresel ve epigenetik olmak üzere patogeneizde çok çeşitli faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (21).

BÜSDA doğum defektlerinin en sık görülen nedenlerinden birisidir (600 doğumda 1) ve kromozomal anomalili çocukların %20'sinden daha fazlasında görülür. Çoğunlukla 18-20. gestasyonel haftada prenatal USG'de saptanmakta veya başka nedenlerle yapılan abdominal ultrasonda rastlantısal yakalanmaktadır (20). İzole malformasyonlar şeklinde görülebildiği gibi, böbrek ve üriner sistem dışında ek doğumsal anomaliler ile birlikte de saptanabilir. Çocuklarda renal morbiditenin başlıca sebeplerinden olmakla birlikte çocuk ve genç erişkinlerde kronik böbrek hastalığının önemli sebeplerindendir (22).

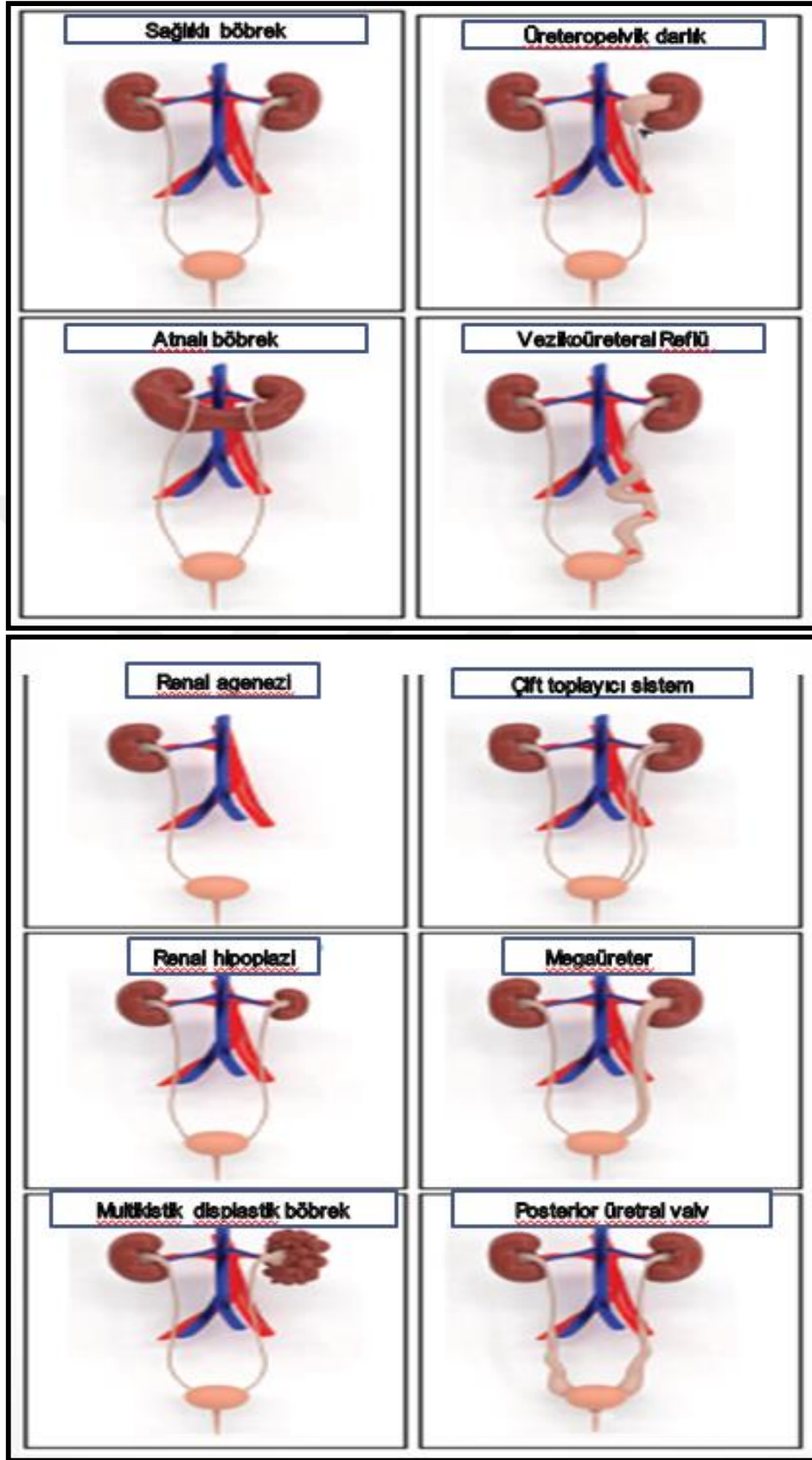
Gelişmiş ülkelerde çocuklardaki kronik böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir ve SDBY'nin %40-50'sinden sorumludur. Her ne kadar prenatal dönem taramalarında tespit edilebilse de, hastalar tanı almadan erişkin yaşa ulaşabilmektedir (23).

Bazı çalışmalarda BÜSDA'nın akrabalık ilişkili olduğu %4-20 oranında gösterilse de, resessif kalıtımın olduğu aileler de bildirilmiştir. Ancak çoğu zaman sporadiktirler ve nispeten sendromlara eşlik etmezler. Bu nedenle sendromik olmayan hastalarda genlerdeki de novo mutasyonların fenotipi açıklayabileceği düşünülmektedir (23).

Tablo 2.2. Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalilerinin anatomik nedenlerine göre dağılımı

Renal parankimal malformasyonlar	Yerleşim, rotasyon ve füzyon anormallikleri	Böbrek pelvisi, üreter, mesane ve üretra anomalileri
Agenezi Displazi Hipoplazi Multikistik displazi Renal tubuler disgenezi Genetik kistik böbrek hastalıkları	Atnalı böbrek Ektopik böbrek Çapraz yapışık, ektopik böbrek	Üreteropelvik bileşke darlığı (UP darlığı) Üreterovezikal bileşke darlığı (UV darlığı) Üreter duplikasyonu Üreterosel Ektopik üreter Mesane divertikülü Mesane ekstrofisi Üretral atrezi Üretral hipoplazi Posterior üretral valv Vezikoüreteral reflü (VUR)

BÜSDA'yı renal parankimal malformasyonlar, migrasyon anomalileri, toplayıcı sistem anomalileri olarak sınıflayabiliriz.



2.4.1. Renal Parankimal Malformasyonlar

Renal parankimal malformasyonlar; renal displazi, renal agenezi, renal hipoplazi, renal tübüler disgenezi, multikistik displazi ve polikistik böbrek hastalığı şeklinde gelişir (24).

Renal parankimal malformasyonlar sıklıkla izole ve sporadik görülmektedir. Doğumsal böbrek anomalisine neden olan tanımlanmış çok sayıda gen mevcuttur ve bunların çoğunluğu bir sendromun parçasıdır.

Fare çalışmalarında annenin düşük protein alımının böbrek gelişim genlerinde ekspresyon artışına yol açarak nefron sayısını azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda aşırı düşük veya yüksek protein alımının, böbrek gelişim genlerinde ekspresyon artışına sebep olup nihai glomerül sayısını azalttığı ve ilerleyen dönemde hipertansiyon riskini arttırdığı tespit edilmiştir (3).

Hepatosit nükleer faktör 1B (HNF1B) isimli transkripsiyon faktörünü kodlayan gendeki mutasyonlar nedeni ile renal kist ve diyabet ile ilişkili olabileceği bulunmuştur. Ayrıca HNF1B mutasyonunun idrar yolu malformasyonu, multikistik displastik böbrek, hipoplastik böbreğe, otizme eşlik edebileceği bildirilmiştir (23).

Alt üriner sistem anomalileri olan hastaların %25'inde vezikoüreteral reflü (VUR), %11'inde üreteropelvik darlık (UPD), %11'inde üreterovezikal darlık (UVD) eşlik etmektedir (25).

Diyabetik anne ve alkol kullanan anne bebeklerinde böbrek ve üriner sistem anomalilerinin daha sık saptandığını gösteren çalışmalar mevcuttur. İkizden ikize transfüzyon sendromu ve aşırı prematür doğumlarda böbrek gelişimini olumsuz etkilediği de gösterilmiştir. Renin Anjiotensin kaskadını kodlayan genlerdeki mutasyonlar Anjiotensin II sinyalinin bloke eder ve renal anomali sıklığını arttırmaktadır (26).

Etyopatogenez

Çocuklarda BÜSDA fenotipik olarak değişkendir, sıklıkla üriner sistemin birkaç segmentini aynı anda etkiler. Bu da klinik sınıflandırmayı ve tanıyı zorlaştırır. Renal agenezi / hipoplazi ve displazi bu anomalilerin önemli bir bölümünü oluşturmakta etyolojide genetik nedenler giderek daha fazla kabul görmektedir. Böbrek gelişimindeki bilgilerin çoğu fare modellerindeki çalışmalardan elde edilmektedir. Sendromik ve sendromik olmayan formları mevcuttur. Sendromik formları arasında göz, merkezi sinir sistemi, cilt, uzuvlar ve diğer ekstrarenal organları etkileyen nadir bozukluklar bulunur. Sendromik olmayan böbrek malformasyonları ise kalıtsal özellikler ve ailesel geçişle ortaya çıkabileceği bilinmektedir. Otozomal dominant ve X geçişli resessif ailesel formları da sıklıkla raporlanmıştır. Bu malformasyonların patogenezinde başta genetik ve çevresel olmak üzere birçok faktör etkilidir (27).

Genetik Faktörler

Renal malformasyonların patogenezinde rolü olan birçok gen tanımlanmıştır.

Malformasyonun ağırlığı ve tipi çeşitlilik göstermektedir. Metanefritik mezenkim (metanefroz) ve üreterik epitel arasındaki karşılıklı indükleyici etkileşimler, çok sayıda transkripsiyon faktörleri ve sinyallere bağımlıdır. Bu sinyal ve transkripsiyon faktörlerini kodlayan genlerde ki sorunlar sonucu renal malformasyonlar oluşur (28).

Renal malformasyona yol açan hastalıklar ve sorumlu genleri Tablo 2.3'te verilmiştir.

Tablo 2.3. Renal malformasyonlara yol açan genler ve görüldüğü sendromlar (27)

Hastalık	Gen	Gen Böbrek Anomalisi
Alagille sendromu	JAGGED1	MKDB, hipoplazi, böbrek mezangiolipidozu
Apert sendromu	FGFR2	Hidronefroz
Bardet-Biedl sendromu	BBS1	Kistik displazi, kaliks malformasyonları
Beckwith-Wiedemann sendromu	P57, Kromozom 11p15.5 aktarım bozukluğu	Meduller displazi
Brankio-Oto-Renal sendrom (BOR)	EYA1, SIX1, SIX5	Unilateral/bilateral agenezi/displazi, hipoplazi, toplayıcı kanal anomalileri
CHARGE sendromu	CHD7	Çeşitli idrar yolu malformasyonları
Di George sendromu	Del. 22q1	Renal agenezi, displazi, VUR
Fraser sendromu	FRAS1	Agenezi, displazi
Kallmann sendromu	KAL1, FGFR1	Agenezi
Renal- koloboma sendromu	PAX2	Hipoplazi, displazi, VUR
Renal tubuler disgenezi	RAS	Tubuler displazi
Townes-Brooks sendromu	SALL1	Agenezi, Hipoplazi, displazi, VUR
Renal kistler ve diabetes mellitus	HNF1 Beta, TCF2	Displazi, hipoplazi
Smith-Lemli-Opitz Sendromu	7-hidroksi kolesterol redüktaz	Aplazi, displazi, UPB darlığı, VUR
Zellweger sendromu	PEX1	VUR, Kistik displazi

Çevresel faktörler

Çevresel faktörler teratojen maruziyeti ve beslenme bozukluklarını kapsamaktadır. İntrauterin büyüme geriliği ve diabetes gibi anne hastalıklarında gebelik boyunca uygulanan ilaçlar (ACE inhibitörü, dexametazon, antiepileptik ilaçlar ve aminoglikozidler...) çevresel faktörlerin böbrek gelişimi üzerine etkilerini düşündürmektedir.

Nefrogenezisi en sık bozan ilaçlar furosemid, aminoglikozidler ve NSAİİ'dir. Gebelikte ACEİ ve ARB kullanımı, böbrek gelişimi sırasında renin-anjiyotensin sisteminin up-regülasyonunu bozar.

Hayvan deneylerinde A vitamini eksikliğinin ürogenital malformasyonlara ve renal hipoplaziye neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, A vitamininin üreter tomurcuğunun dallanmasında ve üreter-mesane bağlantısının gelişiminde rol oynadığı gözlenmiştir (23).

2.4.1.a. Tek taraflı renal agenezi (URA)

URA, embriyonik renal dokunun oluşumu esnasındaki bozukluklardan kaynaklanan böbreğin tek taraflı doğumsal yokluğu olarak tanımlanır. Yaklaşık her 2000 doğumda 1 insidansa sahiptir. Diğer konjenital böbrek ve üriner sistem anomalileri (BÜSDA) ve ekstrarenal anomaliler ile ilişkilidir (5). Genellikle aynı taraftaki üreterin agenezisi ile birliktedir. Tek taraflı agenezide, prenatal dönemde böbreğin yerinde gözlenen adrenal bez böbrek sanılabileceği için tanı atlanabilmektedir. Karşı taraf üriner sistem, UP darlık, VUR, megaüreter gibi anomaliler açısından araştırılmalıdır (5).

Son yıllarda yapılan araştırmalarla URA'nın; embriyogenez döneminde Wolf kanalından üreter tomurcuğunun gelişmemesi veya gelişse bile metanefroza farklılaşamaması sonucu olduğu kanıtlanmıştır. Glomerüllerde hipertrofi, podosit hasarı ve yapışıklıklar oluşur. Morfogenezdaki bozukluklar nedeni ile URA'lı çocuklarda kulak, ürogenital sistem ve iskelet sistemi anomalilerinin birlikteliği sıktır. VACTERL birlikteliği - Vertebral anomaliler, Anal atrezi, Cardiak defektleri, TE fistül (trakeoözofageal fistül), Renal defektleri, Limb (ekstremité) defektleri ve kardiyovasküler, iskelet ve merkezi sinir sistemlerinin izole anomalileri ile birlikteliğinin sıklığı 10.000'de 1 ila 40.000 canlı doğumda 1'dir (10).

Birinci derece akrabalarında URA olanların %5'inde URA görülmüştür. Ratlarda yapılan bir çalışmayla diğer böbrekte hiperfiltrasyon, kompensatuar hipertrofi sonucu hipertansiyon, proteinüri ve glomerüloskleroz oluşturduğu görülmüştür (4).

İzole tek taraflı agenezi, karşı taraf normal böbreğin telafi edici hipertrofisine neden olabilmektedir. Sıklıkla rutin ultrasonografi muayeneleri sırasında tesadüfen tespit edilir. İnsidans erkeklerde ve kadınlarda eşittir, ancak solda sağ taraftan daha yüksektir. Tek taraflı renal agenezilerin yaklaşık %50-70'i displaziktir, ektopik böbrek, VUR gibi diğer ürogenital anomaliler de eşlik edebilir. Proteinüri, hipertansiyon etyolojisi araştırılırken de saptanabilir (28).

Fonksiyon gören tek böbrek normalse böbrek fonksiyonları genellikle uzun süre korunur, fakat diyaliz ihtiyacı olan vakalar bildirilmiştir. Bu nedenle hayat boyu belirli aralıklarla kan basıncı, TİT ve böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir. Tek böbreğin kompensatuar hipertrofi gösterip göstermemesi böbrek fonksiyonunun belirleyicilerindendir (29).

2.4.1.b. Renal hipoplazi

Renal hipoplazi, azalmış dallanma morfogenezine bağlı olarak azalmış nefron sayısına sahip ve kaliks içeren küçük ancak displastik olmayan böbrek olarak tanımlanır. Gestasyonel 14. ve 20. haftalarda metanefrik renal blastemin oluşmamasından kaynaklanır. Böbrek boyutları yaşlarına göre 2 standart deviasyon (SD)'un altındadır (30).

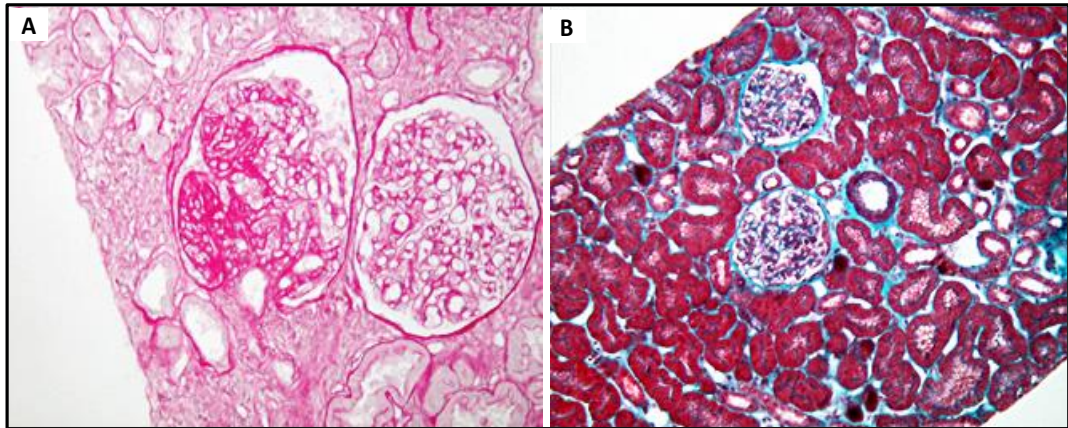
Tek taraflı hipoplazi 1/1000 insidansa sahipken, iki taraflı vakalar daha az görülür (1/4000). Genelde tek taraflıdır ve asemptomatiktir. Bilateral hipoplazili hastaların çoğunda orta veya geç çocukluk döneminde son dönem böbrek hastalığı (SDBY) gelişir ve hipertansiyon gelişme olasılığı daha yüksektir. Genellikle üriner sistemle ilişkili problemler veya hipertansiyon araştırılırken tanı konur. Basit tek taraflı hipoplazinin klinik bir bulgusu olmayabilir. Hipoplazi renal arter hipoplazisine eşlik edebilir (28).

Renal hipoplazi idrar yolları anomalilerinin eşlik etmediği ancak genetik bir sendromun komponenti olabilen doğumsal bir anomalidir. Makroskopik olarak oligomeganefroni, azalmış böbrek lobları ve sekonder glomerüloskleroz sergileyebilirler (30).

Renal hipoplazi, aşağıdaki histopatolojik özelliklerle karakterizedir.

- Daha küçük böbrekler - Yaşa uygun normal ölçümlerin % 50'sinden daha az böbrek ağırlığı.
- Düşük nefron sayısı - Renal hipoplazili hastaların böbreklerinde normal böbreklerdeki toplam nefron sayısının sadece % 20 ila 25'i bulunur.
- Hipertrofik glomerüller - Glomerüllerin çapı normal glomerüler boyutun iki katıdır (100 ila 150 mikron karşısında 250 ila 325 mikron).
- Hipertrofik tübüller - Etkilenen tübüller normalden daha uzun (normal uzunluğun dört katı) ve daha büyüktür (yaş için normal hacmin 15 katı) (30).
- Diğer bulgular - Bowman kapsülünün kalınlaşması ve glomerüler bazal membranın (GBM) değişken anormallikleri görülür. Elektron mikroskobu aynı zamanda epitelyal hücrelerin podoistlerinde düzensiz kalınlaşma ve füzyonu ortaya çıkarmaktadır. Zamanla, bu hastalarda interstisyel fibroz ve tübüler atrofi içeren histolojik değişikliklerle son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişir (30).

Renal hipoplazi genetik bir sendromun komponenti olabilir (Renal koloboma sendromu, Brankio-Oto- Renal sendrom, renal disgenezi gibi) (31).



Şekil 2.4. Renal hipoplazi (A) ve normal böbreğin(B) mikroskopik görünümü (30)

2.4.1.c. Renal hipodisplazi

Displastik özelliklere sahip doğuştan nefron sayısı az küçük böbrek olarak tanımlanabilir. Böbrek displazisi gibi farklılaşmamış stroma, metaplastik kıkırdakla çevrili ilkel tübüleri böbrek parenkiminde displastik elemanların varlığı ve kistik tübül dilatasyonu ile karakterizedir. Renal hipodisplazi renal hipoplaziden daha sık görülmektedir. Patolojik özellikleri benzerdir. Böbrek hipodisplazisinin, fetal yaşamın ilk üç ayında metanefrik renal blastema'nın gelişimsel olarak tutulması sonucu olduğuna inanılmaktadır. Böbrek hipodisplazisi, idrar yolu malformasyonları ile ilişkili genetik bir sendromun (örn. Renal-koloboma ve brakio-oto-renal [BOR] sendromları) izole edilmiş bir bulgusu veya bir bileşeni olabilir. Renal hipodisplaziye neyin neden olduğu bilinmemekle birlikte, iki olası mekanizma utero vasküler anormallikleri ve genetik gelişim bozukluklarını içerir (32). Posterior üretral kapaklar (PUV), vezikoüreteral reflü (VUR) ve üreteropelvik bileşke tıkanıklığı (UPJO) gibi üriner sistem bozuklukları olan hastalarda böbrek hipodisplazisi görülebilir (33). Renal hipodisplazi, diğer organları içeren anomalilerin bulunduğu 200'den fazla sendromik bozuklukta görülür. Bu sendromik bozuklukların çoğunda, böbrek yolu gelişimine katılan genlerin mutasyonları tanımlanmıştır (30).

Renal tübüler disgenezi: Otozomal resesif renal tübüler disgenezi (RTD), embriyonik böbreğin hipoperfüzyonuna sekonder renal tübüler gelişim bozukluğudur (34).

Branchio-oto-renal sendrom: Branchio-oto-renal (BOR) sendrom (EYA1), boyunda lateral servikal fistüller veya kistler, kulak malformasyonları, işitme kaybı ve böbrek anomalileri ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır (35).

Böbrek-kolobom sendromu: Böbrek-kolobom sendromu (PAX2) papillorenal sendrom olarak da bilinir, böbrek malformasyonları ve optik sinir kolobom ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. Böbrek malformasyonları arasında renal hipodisplazi, VUR ve daha az sıklıkla multikistik displazi ve UPD bulunur (36).

HNF1b geni ile ilişkili hastalık (böbrek kistleri ve diyabet sendromu) : *HNF1b* geninin heterozigot mutasyonları, böbrek kistleri ve diyabet (RCAD) sendromu olarak da adlandırılan otozomal dominant bir hastalıktan sorumludur. Prenatal ultrason muayenesinde, genişlemiş hiperekojenik böbrekler, böbrek kistleri, renal displazi, tek taraflı veya bilateral multikistik böbrek hastalığı (MKDB) veya tek taraflı renal agenezi içeren karakteristik bulgular içerir (37).

DiGeorge sendromu : DiGeorge sendromu, 22 no'lu kromozomun (22q11.2) de novo silinmesi nedeniyle sıklıkla sporadik olan bir mikrodelesyon sendromudur. Kardiyak malformasyonlar, hipoparatiroidizm, immün yetmezlik ve gelişme geriliği ile karakterizedir. BÜSDA, DiGeorge sendromlu hastaların %30'unda görülür (38).

Townes-Brocks sendromu: Anüs-el-kulak sendromu olarak da adlandırılan Townes-Brocks sendromu (TBS), (*SALL1* geni) anüs problemleri, preaksiyal polidaktili ve trifalangeal başparmak, dış kulak anomalileri, renal ve kardiyak anomaliler ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. Böbrek malformasyonları tek taraflı veya bilateral hipoplastik veya displastik böbrekler, renal agenezi, multikistik böbrek, at nalı böbrek, VUR ve PUV'den oluşur (39).

Kallmann sendromu: Kallmann sendromu (*KAL1*, *FGFR1*, *FGF8*, *CHD7*, *PROK2*, *PROKR2*), hipogonadotropik hipogonadizm ile anozmi veya hipozmi birlikteliği olarak tanımlanır. Bazı hastalar ayrıca böbrek anomalileri, yarı dudak, kalp defekti, obezite ve bilişsel bozukluk ile başvururlar. Böbrek malformasyonları arasında tek taraflı böbrek agenezisi ve daha az sıklıkla hidronefroz veya VUR bulunur (40).

Fraser sendromu : Fraser sendromu (*FRAS1* ve *FREM2*) kriptoftalmi, kutanöz sindaktili, belirsiz genital organlarla genital malformasyonlar, kraniyofasiyal anomaliler ve böbreklerin malformasyonları ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Kriptoftalmus, iki taraflı veya daha az sıklıkla tek taraflıdır. Diğer oküler malformasyonlar arasında kolobom, mikroftalmi veya anoftalmi bulunur. 117 olgunun yüzde 23'ünde bilateral renal agenezi bildirilmiştir. Hayatta kalan hastalarda tek taraflı renal agenezi ve / veya renal kistik displazi olabilir (41).

CHARGE sendromu: CHARGE sendromlu bebeklerde retinanın veya irisin kolobomu, kalp anomalileri, koanal atrezi, zihinsel gerilik, genital ve kulak anomalileri, sıklıkla tek taraflı böbrek agenezisi, böbrek hipoplazisi, çift toplayıcı sistem, UP bileşke darlığı veya VUR gibi böbrek veya ürolojik anomalileri vardır. CHARGE sendromu vakalarının çoğu, kromozom 8q12 üzerinde kromozom helisaz DNA bağlayıcı protein-7'yi (CHD7) kodlayan genin mutasyonları ile ilişkilidir (42).

2.4.1.d. Renal displazi

Displazi terimi, histopatolojik bir tanımlamadır. Böbrek lojunda fokal, diffüz veya segmental olarak düzenlenmiş primitif yapıların, anormal metanefrik farklılaşması sonucu dokudaki değişikliği gösterir. Böbrek lojunda böbrek parankimi dışında kıkırdak gibi ekstrarenal oluşumlar da bulunabilir. Eğer böbreğin tamamı displastik veya kistlerle dolu ise “multikistik displastik böbrek” denilir. Birçok sendromla birlikteliği görülmektedir. Renal displazide görülme sıklığı unilateralde ise 1/1000, K/E oranı 1.9/1’dir (25)

Renal displaziye eşlik eden sendromlar Tablo 2.4’de verilmiştir.

Tablo 2.4. Renal displaziye eşlik eden sendromlar (27)

Renal Displaziye Eşlik Eden Sendromlar		
Akro-renal-mandibular sendrom	Fraser sendromu	Potter dizisi
Alagille sendromu (arterio-hepatik displazi)	Glutarik asidemi tip 2	Prune Belly sendromu
Bardet-Biedl sendromu	Ivemark sendromu	Renal adisplazi
Beckwith- Wiedemann sendromu	Joubert sendromu	Konjenital Rubella sendromu
Brakio-oto-renal sendrom	Limb body wall complex	Smith Lemly Opitz sendromu
CHARGE sendromu	Marfan Sendromu	Talidomid embriyopatisi
Cloakal extropi	Marshall Smith sendromu	Trizomi 8,9,13,18,21,22
Cornelia de Lange sendromu	Meckel Grubel sendromu	Tuberoskleroz
Diabetik anne bebeği	Noonan sendromu	VATER (VACTERL) bozukluğu
Fankoni anemi sendromu	Omfalosel - mesane extrofisi - imperfore anüs- spinal disrafizm kompleksi (OEIS)	Von-Hippel-Lindau hastalığı
Fetal alkol sendromu		Zellweger – pseudo Zellweger sendromu

Renal displazi tanısı genellikle antenatal taramada veya dismorfik yenidoğanda tarama amaçlı yapılan USG’de görülür. Oligohidroamnios varlığında araştırmak akla gelmelidir. Parankimde bozukluk, kortikomedüller hattın ayrılamaması veya zor ayrılması, parankimal kistler ultrasondaki bulgularıdır. Konjenital hidronefroz, çift toplayıcı sistem, megaüreter, üreteral darlık ve VUR eşlik eden malformasyonlardır (28).

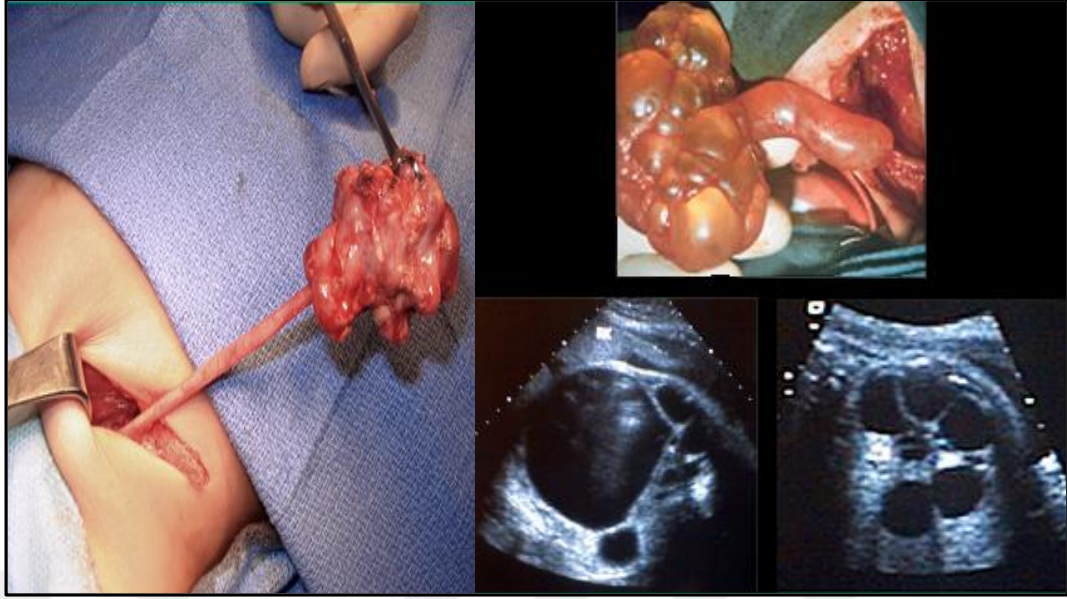
2.4.1.e. Multikistik displastik böbrek hastalığı (MKDB)

MKDB ise nefroenezisde görev alan genlerin morfolojik değişikliğe uğraması sonucu böbrek korteksinde çok sayıda ve farklı boyutlarda kistik yapıların görüldüğü, displastik değişiklikler içeren konjenital bir gelişim bozukluğudur. 4300 canlı doğumda 1 görülmektedir. Sıklıkla sol böbreği tutar ve erkek cinsiyette daha sık görülür. Prenatal ultrasonda en sık tespit edilen anomalilerdendir. Böbrek parankiminin yerini alan, değişken boyutta, geniş kistlerin varlığının USG’de gösterilmesi ile tanı koyulur. (43).

MKDB polikistik böbrek hastalığı ile karıştırılmamalıdır. MKDB kortekste birbiri ile ilişkisiz değişen boyutta böbrek kistlerinden ve normal pelvikaliksiyel sistemin olmaması ile karakterize anormal bir metanefrik farklılaşma şeklidir. MKDB’de, genellikle böbrek boyutu doğumdan önce veya sonra giderek küçülmektedir ve görüntüleme tetkiklerinde sonraki kontrollerde displastik böbrek artık görülmeyebilir. Küçülme oranı genellikle yaşamın ilk iki ya da üç yılında en yüksektir ve ortalama 5.5 yaşında tamamlanmıştır (44).

Normal böbrek dokusunun yerini immatür ve düzensiz nefronların alması olarak da tanımlanabilir. Normal nefronlar etkilenir. Böbrek atrofik ve kistik bir yapı halini alır. Böbreğin mikroskobik görüntüsü konnektif doku yığını şeklindedir. Multikistik displastik böbrekler belirgin bir değişikliğe uğramadan da devam edebilir. (45).

Kontralateral böbrek, genellikle anne karnında başlayan yaklaşık üç yaş civarında gözlenebilen ve ortalama uzunluğu iki standart sapmadan daha büyük bir böbrek boyutuyla sonuçlanan telafi edici hipertrofiye de uğrayabilmektedir (46).



Şekil 2.5. Multikistik displastik böbrek makroskopik ve ultrasonografik görünümü (10)

MKDB infantlarda en sık görülen konjenital üriner sistem anomalilerinden birisidir. Hastalar batında ele gelen kitle, iştahsızlık, kusma, idrar yolu enfeksiyonu hematüri, hipertansiyon kliniği ile gelebilirler. MKDB’de ağrı ve enfeksiyon çok nadirdir. Bazen de USG yapılırken tesadüfen saptanabilmektedir. Ultrasonografide genellikle renal parankimi olmadan periferik büyük kistler ile hidronefroza kolayca ayırt edilir. Komplikasyonları çok nadir olması nedeniyle, palpe edilebilir bir kitle yoksa veya başka bir nedenden ötürü böbreğin radyolojik görüntülenmesi yapılmadıkça tanı koyulamaz.

UPD, VUR, üreterosel, üreteral ektopi gibi üriner sistem anomalileri %50’sinden fazlasına eşlik eder. Bunlardan en sık VUR görülür. Bu nedenle miksiyon sistoüretrogram (MSUG) tetkiki tüm MKDB’li hastalara yapılmalıdır. MKDB nadiren sendromlarla ilişkilendirilmiştir. Ekstrarenal malformasyonlar da görülebilir (örn. Kardiyak anomaliler, meningomyelosel, özefagus atrezisi veya intestinal atrezi)(47).

Spontan küçülme daha çok hayatın ilk yılında olmakla beraber 20 yıla kadar uzayan vakalar bildirilmiştir. Doğumdan önce olabilen bu durumlar bazen renal agenezi olarak tanı alabilirler. MKDB’deki böbrek küçülmesi; programlanmış

hücre ölümü ve çoğalma arasındaki dengenin programlanmış hücre ölümü yani apoptozis lehine bozulmasından kaynaklanmaktadır (43).

Displastik böbrek epitelindeki proliferasyon kist oluşumuna, bağ dokudaki aşırı hücre ölümü de involüsyona neden olmaktadır. Bu durum birçok büyüme ve transkripsiyon faktörlerinin aşırı salınımı ile ilişkilendirilmiş olup hepatosit nükleer faktör (HNF-1 β) bunlardan bir tanesidir. HNF-1 β pankreas, böbrek ve karaciğer başta olmak üzere birçok dokudan salınan bir transkripsiyon faktörüdür. Bu faktör böbrekte renal tübüller ve toplayıcı kanaldan salınır. HNF-1 β 'yı kodlayan gendeki mutasyon sonucunda otozomal dominant kalıtılan “maturity-onset diabetes of the young, type 5 (MODY tip 5)” ve renal kistler (renal kist ve diabet birlikteliği) oluşmaktadır (48).

Hipertansiyon ve neoplazinin eşlik ettiği olgular bildirilmiştir. Maligniteye dönüşüm riski vardır fakat çocuklarda risk düşüktür. Nadiren Wilms tümörü ile ilişkilidir. Bununla birlikte, 29 çalışmadan oluşan sistematik bir derlemede, 1115 hastanın altısında hipertansiyon saptanmış ve bu durumun genel pediatrik popülasyonda bulunandan daha düşük olduğu bildirilmiştir. (49)

Tek taraflı MKDB hastaları için mevcut yaklaşım şunları içerir:

- Karşı böbrek büyümesi ve MKDB'deki değişimi izlemek için doğumda, 4. haftada, 2 yaşında, 5 yaşında ve 10 yaşında seri ultrasonografik değerlendirmeler yapılır. Ayrıca seri ultrasonlar tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle karşı taraf böbrekte gelişebilecek herhangi bir böbrek skarını da tespit edebilir.

- Özellikle kronik böbrek hastalığı gelişme riski nedeni ile karşı böbrek anomalileri olan çocuklarda kan basıncı ölçümü , proteinüriyi saptamak için idrar tahlili ve böbrek fonksiyon testlerini (örn. serum kreatinin) içeren rutin takipler yapılır (50).

MKDB genellikle asemptomatiktir. Hastalar tümör ve hipertansiyon açısından yakın takip edilmelidir. Hastalarda kontralateral böbrekte VUR görülmektedir. Bu nedenle miksiyon sistoüretrogram tetkiki tüm multikistik böbrekli hastalarda yapılması önerilmektedir. Sık ve uzun vadeli renal ultrasonografi ile takip gereklidir (43).

2.4.1.f. Böbreğin yerleşim, rotasyon ve füzyon anomalileri

Böbreğin migrasyon defektlerindendir. Pozisyon kusurları, böbrekler karnın ön-arka eksenini boyunca veya orta hatta normal konumlarına göre mediolateral olarak yer değiştirdiğinde ortaya çıkar. Büyüyen böbreklerin füzyonu veya yerleşimi pozisyon kusurları ile ortaya çıkabilir ve reflü nefropatisine yol açabilir. Çoğu füzyon, böbreklerin arka ucunun yakınında görülür. Genellikle asemptomatiktirler (51).

Atnalı böbrek

Böbreğin en sık rastlanan füzyon anomalisidir ve 10000 canlı doğumda 0,4-1,6 görülür. Sağ ve sol metanefrik blastem yükselirken birbirlerine dokunur pozisyonadadır daha sonra her iki blastemin birbirinden ayrılması gerekir. Fakat böbreklerin arteriyel çataldan geçerken birbirlerine doğru itilmeleri yüzünden bu ayrılma gerçekleşmez ve alt kutuplarda birbirine yapışık kalmaya devam ederler (52).

Böbrekler arasındaki bağlantıyı normal böbrek parankimi veya fibrotik bir doku sağlar. Böbrekler rotasyonunu tamamlamadığı için renal pelvis genellikle önde ve ekstrarenaldır. Üreterler böbreğin ön yüzünden çıkarlar ve istmusun önünden inerler. Atnalı böbreğe en sık VUR ve UP darlık eşlik eder. Çift toplayıcı sistem, ektopik üreter, üreterosel, eşlik edebilen diğer anomalilerdir (52).

Ektopik böbrek

Böbreğin nefrogenezis döneminde kaudalden yukarı doğru yükselmesi aşamasında meydana gelen aksaklık sonucu oluşur. Böbrek torasik, pelvik, iliak alanda olabilir; en sık (%55) pelvik kavitede yerleşim gösterir. Basit veya füzyonsuz çapraz ektopi şeklinde görülebilir. Genellikle tek taraflı ve asemptomatiktir; ancak üreteral obstrüksiyona bağlı komplikasyonlar, enfeksiyon ve böbrek taşı sık görülür. Ektopik böbrekli hastaların çoğu tesadüfen antenatal ultrasonografi ile tanı alır. VUR başta olmak üzere diğer anomalilerin görülme sıklığı artmıştır (28).

2.4.1.g. Böbrek pelvisi ve üreter anomalileri

VUR

VUR üriner sistemin en sık konjenital hastalığıdır, mesanenin boşalması esnasında idrarın üretere ve böbreğe geri kaçıışı olarak tanımlanır, böbrekte ciddi sorunlara yol açan yapısal ve fonksiyonel bir bozukluktur. VUR birincil veya ikincil olabilir. Birincil VUR, üreterovezikal bileşkedeki kapakta doğumsal bir defekt olmasından kaynaklanır. İkincil VUR'da ise nörojenik mesane veya posterior üretral valv (PUV) gibi mesanede yüksek basınç oluşturan bir olaya bağlı kapakta kazanılmış bir yetersizlik vardır, çocuklarda daha az görülür. VUR genelde 5 yaş altında tekrarlayan İYE sonucu saptanır. Tanı voiding sistoüretrografi (VCUG) ile idrarın mesaneden üst üriner sisteme geri kaçışının gösterilmesi ile konur. VUR'u 5 dereceye ayıran bir sınıflandırma sistemi mevcuttur. VUR geri kaçı nedeni ile bakteri geçişine zemin hazırlayıp, piyelonefrite neden olduğu için böbrekte kalıcı hasar oluşumunda büyük bir risk faktörüdür. Böbrekte kalıcı hasar nedeniyle hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliğine (KBY) gidiş görülebilmektedir (53).

Üreteropelvik bileşke darlığı

Çocukluk çağı hidronefrozunun en sık nedeni olan UP bileşke darlığı insidansı yaklaşık 1500 doğumda birdir (54). UP bileşke darlığı çoğunlukla pelvis ve üreter düz kasındaki anormalliklerden kaynaklanan fonksiyonel bir darlık olarak kabul edilir. Genellikle proksimal üreterin intrinsik darlığı ve daha az yaygın olarak UP bileşkeye yakın seyreden aberran böbrek damarlarının ekstrinsik kompresyonu neden olur. UP bileşkede darlık sonucu idrar renal pelvisden üretere geçemez ve böbrek pelvisinde artan basınç böbrekte hidronefroz ve ilerleyici bir hasar oluşturur. Ciddi VUR'a bağlı da sekonder UP bileşke darlığı gelişebilir (55).

Erkeklerde iki kat daha sık, çoğunlukla tek taraflı ve solda görülmektedir. UP bileşke darlığı CHARGE (kolobom, kalp anomalisi, koanal atrezi, gerilik, genital ve kulak anomalileri) gibi bir sendromun bir bileşeni veya bununla ilişkili olabilir, diğer doğuştan gelen anomalilere eşlik edebilir, at nalı böbreği gibi diğer genitoüriner anomalilerle ilişkili olabilir (42). Ayrıca konjenital böbrek anomalileriyle de beraberlik gösterir; bunların en sık olanı MKDB ve renal

displazidir (55). Genellikle antenatal veya postnatal rastlantısal olarak bakılan USG’de hidronefroz saptanması üzerine araştırılarak saptanır (54).

UP darlık her yaş grubunda görülebilir. Çoğu asemptomatik olup, yenidoğan döneminde fizik muayenede ele gelen karında kitle ve emmeme, süt çocuğu ve daha büyük çocukta tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, karın ağrısı ile konulabilir. Tanıda ultrasonografi, işeme sistoüretrografisi, sintigrafi, böbrek fonksiyon testleri kullanılır. Tedavi klinik izlem veya cerrahi düzeltme şeklindedir (56). Çoğu UP darlık doğumdan sonra kendiliğinden düzelmektedir. Cerrahi müdahale; ciddi renal hasara yol açan tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ve ilerleyici bir şekilde böbrek fonksiyonlarının bozulması durumunda yapılır. UP darlığın en önemli komplikasyonu tedavi edilmediği takdirde son dönem böbrek yetmezliğine neden olmasıdır. Uzun dönem prognoz tedavi edilen olgularda oldukça iyidir (57).

Üreterovezikal bileşke darlığı (UVB) darlığı 6500 canlı doğumda 1 görülen bir anomali olup, UP darlıktan daha az görülmektedir. Üreterin mesaneye girdiği bölgede darlık; üreterin üst kısmında genişleme ile karakterlidir. Primer megaüreter olarak da adlandırılır. Çoğu UVB darlığı zamanla kendiliğinden kaybolur. Hastalar genellikle tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, bazen karın ağrısı ve iştahsızlık şikayetleri ile gelebilirler. Tanıda ultrasonografi, işeme sistoüretrografisi kullanılır. Ancak ciddi hidronefroz olan olgularda (üreter çapı >10 mm ise) cerrahi uygulanır (58).

2.5. Son Dönem Böbrek Yetmezliği ve BÜSDA

BÜSDA, çocuklarda KBH’nın en sık nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri’nde 1994’ten beri KBH erken evreleriyle ilgili veriler toplayan North American Pediatric Renal Transplantation Cooperative Study (NAPRTCS) 21 yaş altı 7000’den fazla hastayı içeren verilerine göre böbrek ve idrar yollarının doğuştan anormallikleri (%48) en sık KBH nedeni olarak belirtilmektedir (59). Türkiye’de ise 2009 yılında 29 merkezde 282 hastada Bek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çocuklarda KBH’nın %44.3’ü böbrek ve idrar yollarının doğuştan anormalliklerine bağlı geliştiği gösterilmiştir (60). Çocuklarda böbrek replasman tedavisi gerektiren kronik böbrek hastalığı vakalarının %30 ila

50'sinde nedensel bir rol oynadığından, bu anomalileri teşhis etmek ve renal hastalığı en aza indirmek için tedaviyi başlatmak önemlidir (61).

Kronik böbrek yetmezliği, böbrek hasarı nedeni ile glomerüler filtrasyon hızının (GFH) azalması sonucunda böbreğin solüt ve sıvı yükünü ayarlayamaması, metabolik fonksiyonlarda geri dönüşümsüz bozulma olması ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme durumudur (62).

KDIGO pediatrik KBH'yı aşağıdaki kriterlerden birinin varlığı olarak kabul eder (62);

- 3 aydan daha uzun süre GFH'nın 60 ml/dk/1.73m²'den az olması
- Yapısal bir hasar veya proteinüri, albuminüri, renal tübüler bozukluklar, patolojik anormallikler gibi fonksiyonel böbrek anormallikleri varlığında GFH'nın > 60 ml/dk/1.73 m² olması.

KDIGO 2012 kılavuzuna göre 2 yaş ve üzeri çocuklar için KBH'nın sınıflaması;

Tablo 2.5. Kronik böbrek hastalığının KDIGO 2012 Kılavuzuna göre sınıflaması

GFH kategorisi	GFH (ml/dk/1.73 m ²)	Açıklama
Evre 1	≥90 (+ böbrek hasarı)	Normal veya yüksek
Evre 2	60-89 (+ böbrek hasarı)	Hafif azalmış
Evre 3a	45-59	Hafif orta azalmış
Evre 3b	30-44	Orta şiddetli azalmış
Evre 4	15-29	Şiddetli azalmış
Evre 5	<15	Böbrek yetmezliği

Not: Böbrek hasarı olmadan E1 ve E2, KBH tanı kriterlerini karşılamamaktadır (62).

Bu evreler 2 yaş ve üzeri çocuklarda uygulanabilmektedir. Her evrede farklı takip ve tedavi protokolleri uygulanır.

Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) glomerüler filtrasyon hızı azalır ve buna bağlı olarak kan üre azotu, kreatinin yükselir. Hastaların kliniği böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızına göre değişmektedir. KBY tüm organ ve sistemleri etkilemektedir. GFH 50 ml/dk/1.73 m²'nin altına inince semptomlar

başlar ve 10 ml/dk/1.73 m²'nin altına inince de son dönem böbrek yetmezliği gelişir ve diyaliz, böbrek nakli gündeme gelir (63).

Fonksiyon gören tek böbreği olan çocuklar, uzun süreli glomerüler hiperfiltrasyona maruziyete bağlı olduğu düşünülen nefron hasarı sonucunda KBH riski altındadır (4).

Bunun sonucunda afferent arteriollerde direnç oldukça düşmekte ve glomerül içi basınç ve plazma akımı artmaktadır. Fazla miktarda plazma süzülüp yine fazla miktarda protein geri emilimi olmaktadır; bu da tubulointerstisiyal inflamasyona yol açmaktadır.

Hastalarda ilk olarak böbreğin idrarı konsantre etme özelliği bozulur, elektrolit dengesizliği gelişir, hastalar aldıkları fazla miktardaki sıvıları vücuttan atamazlar ve hipervolemi gelişir. KBY tüm sistemleri etkiler ancak kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri mortalite üzerinde birinci sırada yer alır. Hipertansiyon, kalp yetmezliği, aritmi, miyokard enfarktüsü, koroner arter hastalığı bunlardan bazılarıdır. Bunların dışında; bulantı, kusma, iştahsızlık, peptik ülser, gastrit, gastrointestinal sistem kanamaları, anemi, kanamaya yatkınlık, immünitede bozukluklar, baş ağrısı, periferik nöropati, konvülsiyon, koma, sekonder hiperparatiroidizm, renal osteodistrofi gibi sistem bulguları görülebilir. Erken evrede hastalar asemptomatiktir. Bu evrede hastaların GFH'leri normal değerlerin %50-75'i kadardır. Erken evredeki hasta sayısı belirgin olarak daha fazladır. İlk iki evrede hastalara uygun takip ve tedavi yapılırsa altta yatan nedene de bağlı olarak bu hastaların GFH'leri korunabilir. KBY'nin çocuklardaki en önemli komplikasyonları; büyüme geriliği, osteodistrofi, rikets, anemi, insülin rezistansı, tiroid ve diğer endokrinolojik problemlerdir (64).

Önemli olan hastanın klinik olarak takibi, komplikasyonların tespiti ve önlenmesidir. KBY'nin nedenleri çocukta erişkinden farklıdır. Çocukta KBY'nin en önemli nedenleri BÜSDA, glomerülonefritler ve herediter nefropatilerdir. Bu nedenler yaş gruplarına göre farklılık gösterir; küçük yaştaki çocuklarda KBY nedeni daha çok BÜSDA iken; 12 yaş üzeri çocuklarda ise genellikle neden glomerülonefritlerdir. BÜSDA alt gruplarından da ilk sırayı üropatiler, sonrasında hipodisplaziler almaktadır. Bu hastaların son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) gidiş hızları diğer nedenli KBY hastalarına göre daha yavaştır.

Tablo 2.6. Yaş'a göre normal GFH değerleri (65)

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

Tablo 2.7. Yaş grubuna göre normal kan kreatinin değerleri (63)

Yaş	Kan Kreatinin Değerleri (mg/dl)
(<34 hafta)	
<2 hafta	0.7-1.4
$\geq$ 2 hafta	0.7-0.9
(>34 hafta)	
< 2 hafta	0.4-0.6
$\geq$ 2 hafta	0.3-0.5
2 hafta- 5 yaş	0.2-0.5
5 yaş-10 yaş	0.3-1.0
>10 yaş	0.6-1.4

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

Bu daha çok obstrüktif tipte olan BÜSDA alt türlerinde olmaktadır; ayrıca darlığın derecesi ile doğru orantılıdır. Birçok hayvan modellerinde toplayıcı sistemde darlık oluşturularak obstrüktif üropati meydana getirilmektedir. Eğer bu darlık erken dönemde ortadan kaldırılırsa renal hasar durmakta ve geriye dönebilmektedir. Ancak darlık devam ederse sonradan cerrahi düzeltme yapılsa

bile renal hasar devam etmektedir. BÜSDA'da KBY'e gidişin temel nedeni; hasarlı böbreğin karşısındaki böbrekte kompensasyon yapabilmek için hiperfiltrasyon olması ve sonrasında da skleroza kadar olayların ilerlemesidir. Hastaların %82'sinde ilk üç yıl içinde böbrek fonksiyonları iyiye doğru gider; bunların %52'sinde 11 yaşına kadar böbrek fonksiyonları düzelir ancak geriye kalan %48'lik kısmın böbrek fonksiyonları kötüleşir; %43'ünde KBY'e gidiş gözlenirken; %57'sinde böbrek fonksiyonları sabit kalır. BÜSDA'da KBY nedenleri; obstrüktif üropati nedenleri (%22), aplazi, hipoplazi ve displazi (%18), VUR (%8)'dir. BÜSDA'da KBY'e hızlı gidişin göstergeleri; böbrek fonksiyonlarının bozulmaya başladığı yaş (ne kadar küçükse risk fazla), proteinüri varlığı, hipertansiyon, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının varlığıdır.

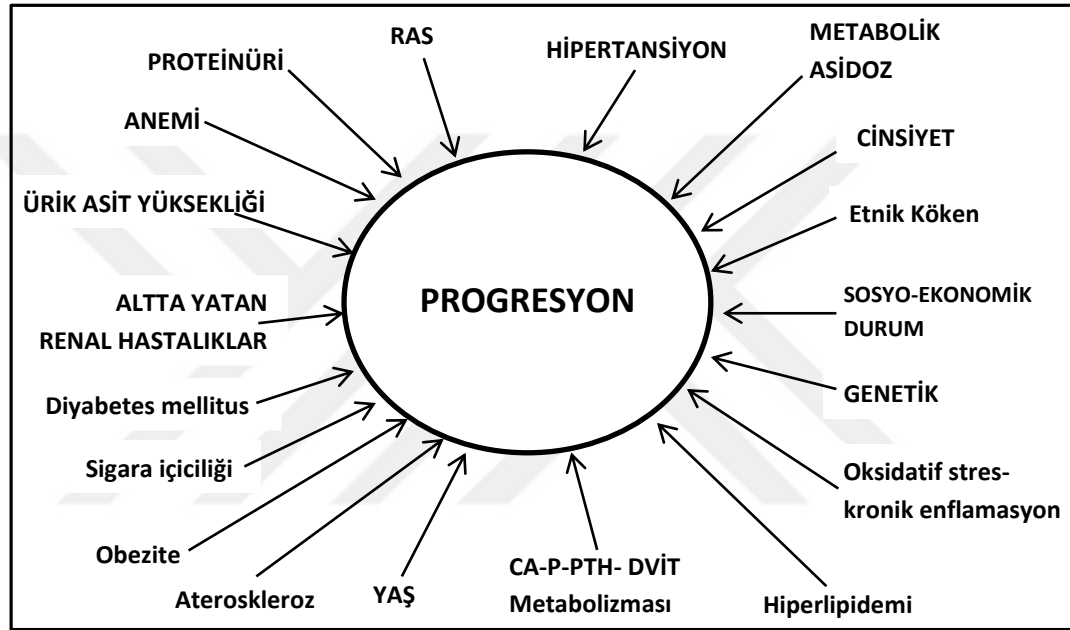
Prognoz; eğer BÜSDA tek taraflı ise genellikle iyi olmaktadır. Özellikle iki taraflı ve oligohidramnionoz da eşlik ediyorsa prognoz kötüdür. Genellikle bu durumun nedeni obstrüktif üropatilerdir (tüm BÜSDA'ların %60'ının nedenidir). Bunların içinden de en sık neden UP darlığıdır. Diğer nedenler PUV,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

Gebeliklerde bebekte anomali gelişme riski %1-2 oranındadır. Bunların da 1/4'ünden azı ürogenital anomalilerdir. BÜSDA'da birçok üriner sistem anomalisini kapsamaktadır ve her 600 gebelikte 1 oranında görülür (66).

BÜSDA alt gruplarından da en sık obstrüktif üropatiler görülmektedir. Genel olarak anomali tek taraflıysa, ciddi hidronefroz ve oligohidramnionoz yoksa prognoz iyidir. Fakat özellikle ciddi oligohidramnionozda; pulmoner hipoplazi, mesane disfonksiyonu ve renal yetmezlik görülebilmektedir. Antenatal dönemde ciddi oligohidramnionoz ve pulmoner hipoplazi geliştiren hastaların %30'u intrauterin hayatta, %17'si doğduktan sonra kaybedilmektedir. Hayatta kalanların

hepsi KBY sürecine girmekte olup, %50'sine böbrek nakli yapılması gerekmektedir (67).

Hayatın ilk 2 yılında 3 ayda bir, 5 yaşına kadar 6-12 ayda bir kontrol US bakılmalıdır. Hastalarda eğer UPD, kompansatuar hipertrofi görülmüş ise daha yakın takip gerekir. MKDB'li hastalar yıllık 24 saatlik idrar proteini ve idrarda hematüri açısından tetkik edilmelidir. Şüpheli büyüme mevcutsa cerrahi işlem düşünülebilir. Hastaların çoğu medikal izlemle takip edilirler (44).



Şekil 2.6. Böbrek hasarı progresyonunu etkileyen risk faktörleri (Elke Wuehl'in 'Factors Influencing Kidney Disease Progression' adlı çalışmasından yararlanılmıştır.)

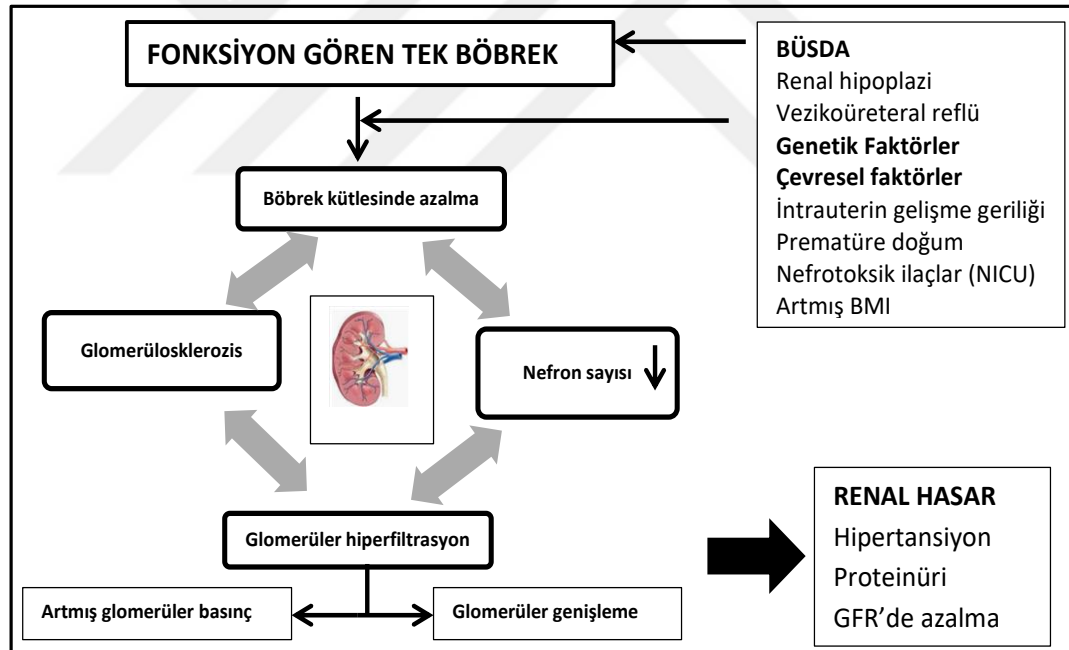
2.6. Renal Hasarın İlerlemesini Etkileyen Faktörler

FTB'li çocuk hastaların klinik sonuçları, bu hastalarda konjenital ve edinilmiş FTB'li gruplarında renal hasar açısından ilişkili risk faktörlerini değerlendiren tartışmalar devam etmektedir. Fonksiyonel böbrek kitlesindeki kritik kayıp gerçekleşikten sonra böbrek hasarını başlatan olayın etkisinden bağımsız olarak ikincil nedenlerin katkısı ile böbrek hasarlanması artarak SDBY'ne yol açmaktadır. Kazanılmış böbrek hastalıklarının doğumsal böbrek hastalıklarına göre daha hızlı ilerlediğini gösteren çalışmalar olsa da, çocuk hastalarda KBH'nın ilerlemesini etkileyen değiştirilebilir ve değiştirilemez risk

faktörlerinin olduğu bilinmektedir. Değiştirilebilir risk faktörlerinin erken dönemde tanımlanması ile böbrek fonksiyon bozukluğunun geri dönüşümlü herhangi bir nedenini erken dönemde tedavi etme ve böbrek hastalığının ilerlemesini önleme veya yavaşlatma fırsatı sağlanabilmektedir. Hipertansiyon ve proteinürinin kronik böbrek hastalığının ilerleme hızını arttıran, tedavi ile düzeltilebilir risk faktörleri olduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir.

2.6.1. İntraglomeruler Hipertansiyon ve Glomerüler Hiperfiltrasyon

Yapılan hayvan çalışmalarında böbrek kütlelerinde azalma olması kalan nefronlarda total GFH'ı sürdürebilmek için oluşan kompensatuar yanıt sonucu intraglomeruler basınçta ve glomerüler filtrasyonda artış meydana gelir. Bunun sonucunda ise glomerüler hasar, glomerüloskleroz, proteinüri ve hipertansiyonun geliştiği varsayılan bir hipotezdir (3,66). Ayrıca kalan böbrekte glomerüler hipertrofi sonucu kompensatuar hipertrofi saptanmıştır (69).

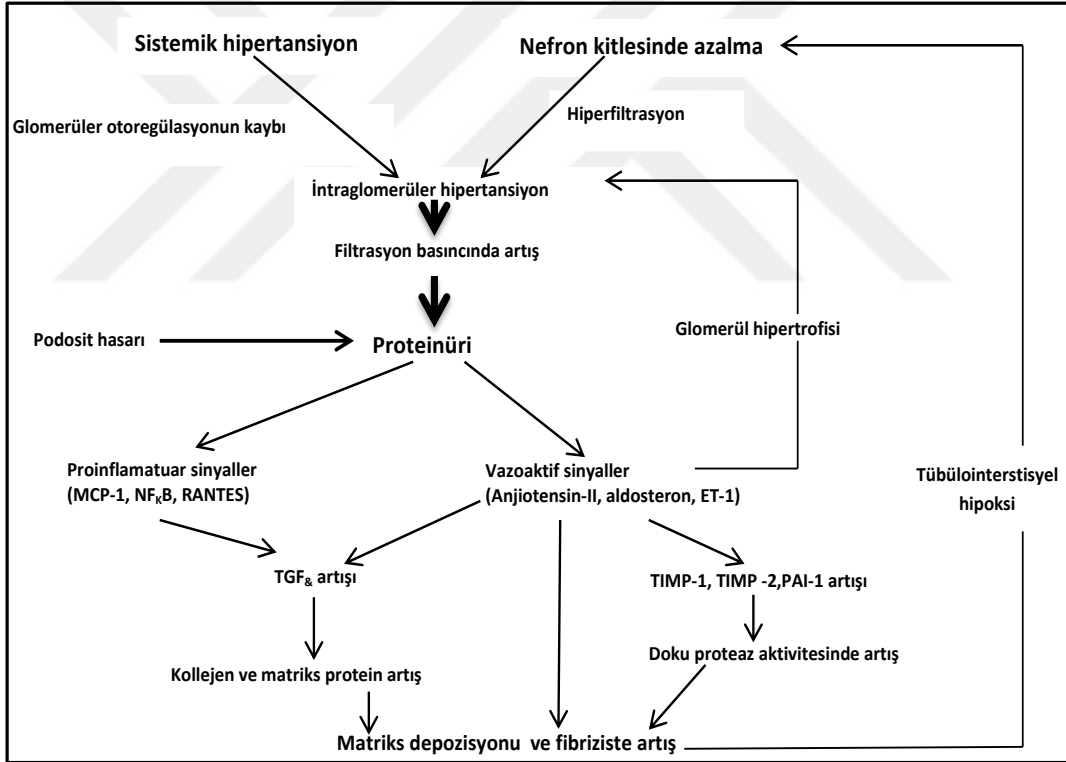


Şekil 2.7. Fonksiyon gören tek böbrekli hastalarda renal hasara yol açan muhtemel mekanizma (4)

2.6.2. Hipertansiyon ve Proteinürinin SDBY'ne İlerleyişe Etkisi

Hipertansiyonun renin-anjiyotensin sistemi üzerine etki ederek böbrek arteriollerinde otoregülasyonda bozukluğa ve böbreklerde hasarlanmaya yol açtığı düşünülmektedir. Glomerül basıncının otoregülasyonunda bozulma ve glomerüle kan basıncındaki artışın etkisinin olması sonucu glomerül içi basınç artışı meydana gelmektedir. Bu da glomerüller ve tübüler hipertrofiye yol açarak proteinürinin ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Proteinürinin derecesi böbrek hastalığının ilerleme hızıyla ilişkilidir.

Böbrekte başlayan hasarlanma interstisiyel fibrozis ile sonuçlanmaktadır. İnterstisiyel fibrozis tüm böbrek hastalıkları için böbrek yetmezliğinin ortak sonucudur.



Şekil 2.8. Hipertansiyon ve proteinürinin SDBY'ne ilerleyişe etkisi (64)

Çocuklarda hipertansiyon kılavuzları 1977, 1987, 1996 ve 2004 yıllarında National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) tarafından ve son olarak 2017 yılında American Academy of Pediatrics (AAP) tarafından yayımlanmıştır. Son kılavuzda HT tanısını doğrulamak için 24 saatlik ambulator kan basıncı

monitorizasyonu (ABPM) kullanımı vurgulanmıştır. Hipertansiyon; 3 ayrı ölçümde sistolik ve diyastolik KB (SKB ve DKB) değerlerinin yaş, cins ve boya göre 95. persentil değerinin üzerinde olmasıdır.

Proteinürinin SDBY gelişimi ve mortalite için bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olduğu pek çok çalışma ile ortaya konmuştur. Normal böbrek fonksiyonuna sahip çocuklarda bile nefrotik düzeyde proteinürinin böbrek hasarının ilerlemesine yol açtığı ve mutlaka erken tespit edilip tedavi edilmesi gerektiği bildirilmiştir (70).

Podosit fonksiyon kaybı proteinüri ile ilişkili olabilir. Ayrıca podosit hasarı FSGS'de glomeruloskleroz gelişiminde önemli olabilir (71)(71).

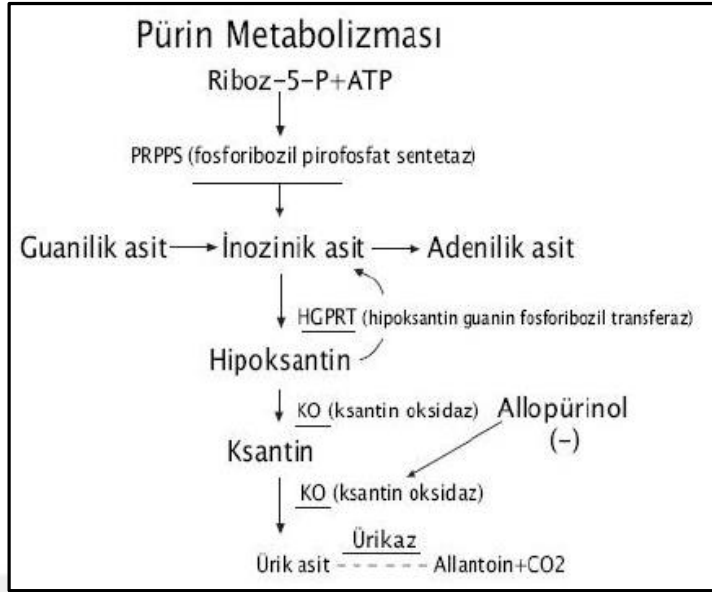
Çocuklarda protein atılımı günlük 100 mg/m² veya 150 mg/gün'den veya <4 mg/m²/saat'den azdır (72).

Nefrotik proteinüri (ağır proteinüri) aralığı günlük ≥ 1000 mg/m² ya da saatte 40 mg/m² olarak tanımlanmıştır.

2.6.3. Hiperürisemi

Pürin nükleik asitlerin hipoksantin ve ksantine katabolizması sonucu oluşur. Ürik asit suda az çözünür, daha çok distal ve toplayıcı tübüllerdeki asidik çevre ile bir miktar çözünür. Fazla üretilmesi veya fazla ekskresyonu renal tübüllerde kristalleşmeye ve depolanmaya neden olarak akut böbrek hasarı yapar. Ksantin oksidaz inhibitörü kullanımı ile GFH'da anlamlı yükselme, sistolik diastolik kan basıncında anlamlı düşme olduğunu gösteren çalışmalar vardır (73). Son yıllardaki çalışmalarda hiperürisemi ile esansiyel hipertansiyon arasında güçlü bir patogenetik ilişki olduğu öne sürülmüştür (74). Japonya'dan yapılan bir çalışmada hiperüriseminin son dönem böbrek hastalığı gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (75).

Rodenbach ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hiperürisemi, çocuklarda esansiyel hipertansiyon ile ilişkili değerlendirilmiş olup çocuklarda ve ergenlerde KBH'nın daha hızlı ilerlemesi için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve urat düşürücü tedavi ile tedavisinin çocuk ve ergenlerde hastalığın ilerlemesini yavaşlatmasının mümkün olduğu gösterilmiştir (76).



Şekil 2.9. Pürin metabolizması (77)

2.6.4. Hiperfosfatemi

Hiperfosfatemi kalsiyum fosfat depolanmasına yol açar. Kalsiyum x fosfat çarpımı $60 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ 'yi aştığı zaman renal tübüllerde kalsiyum fosfat presipite olur ve akut böbrek hasarına yol açar. Bunun sonucunda hiperfosfatemiye sekonder hipokalsemiye neden olur. Ayrıca kalpte birikerek kardiyak aritmilere sebep olur. Kalsiyum x fosfat $70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ 'yi aştığı zaman renal replasman tedavisi gerekebilir. Hiperfosfatemi, hiperparatiroidizm, D vitamini yetersizliği veya eksikliği böbrek hasarını arttırmaktadır. NAPRTCS verilerine göre serum kalsiyumunun 9.5 mg/dl 'nin altında olması veya fosforun 5.5 mg/dl 'nin üzerinde olmasının SDBY'ne ilerlemede risk faktörleridir. SDBY'de GFH'nın düşmesiyle beraber fosfat retansiyonu ortaya çıkar. Fosfat artışı kemik bozukluğuna yol açmanın yanında SDBY progresyonunu tetikleyebilir (78).

2.6.5. Renal Hasarın İlerlemesini Önleyici Yaklaşımlar

Böbrek kütlelerinin 5/6'sının cerrahi olarak ablasyona uğratıldığı bir hayvan çalışmasında sıçanlarda hipertansiyon, proteinüri ve hızla ilerleyen böbrek yetersizliği görülmüştür. Bu sıçanlarda, intraglomerüler hipertansiyonu anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörü tedavisi ile azaltarak, son dönem böbrek yetersizliği gelişmesinin geciktirilebileceği gösterilmiştir. Bu önemli gelişmeyi takiben, özellikle intraglomerüler hipertansiyon ve hiperfiltrasyonun

önlenmesine yönelik renoproteksiyon amacıyla tedaviler ile ilgili araştırmalara ağırlık verilmiştir (79).

Ayrıca düşük proteinli diyet, hipertansiyonun tedavisi, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin inhibisyonu, proteinürinin tedavisi, hiperlipideminin tedavisi, endotelin reseptör antagonistler, antiinflamatuvar tedavilerin renoproteksiyon sağladığı gösterilmiştir. Bu ilaçlara ilave olarak ürik asit düşürülmesi için allopürinol, metabolik asidozu düzeltmek için antiasidoz tedavisi verilmesi, D vitamini düzeyini yükseltmek için D vitamini verilmesinin de progresyonu önlemede etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.

2.6.6. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS)

Böbrekte jukstaglomerüler aparat hücrelerine giden sempatik sinirlerin uyarılması, böbrek kan akımının azalması, tübüllerden geçen sodyum miktarının azalması sonucu renin salınımı artmaktadır. Renin plazmada bulunan renin substratı (anjiyotensinojen) üzerine etki yaparak anjiyotensin-2 (A-2) oluşumunu artırır (45).

Anjiyotensinojen üzerine reninin etkisi sonucu anjiyotensin-1 (A-1) oluşur. A-1, büyük kısmı itibariyle akciğerlerde bulunan, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE, kininaz-2, peptidil dipeptidaz) adı verilen bir enzim tarafından A-2'ye dönüştürülür. ACE bir plazma kinini olan bradikinini inaktive eder (45).

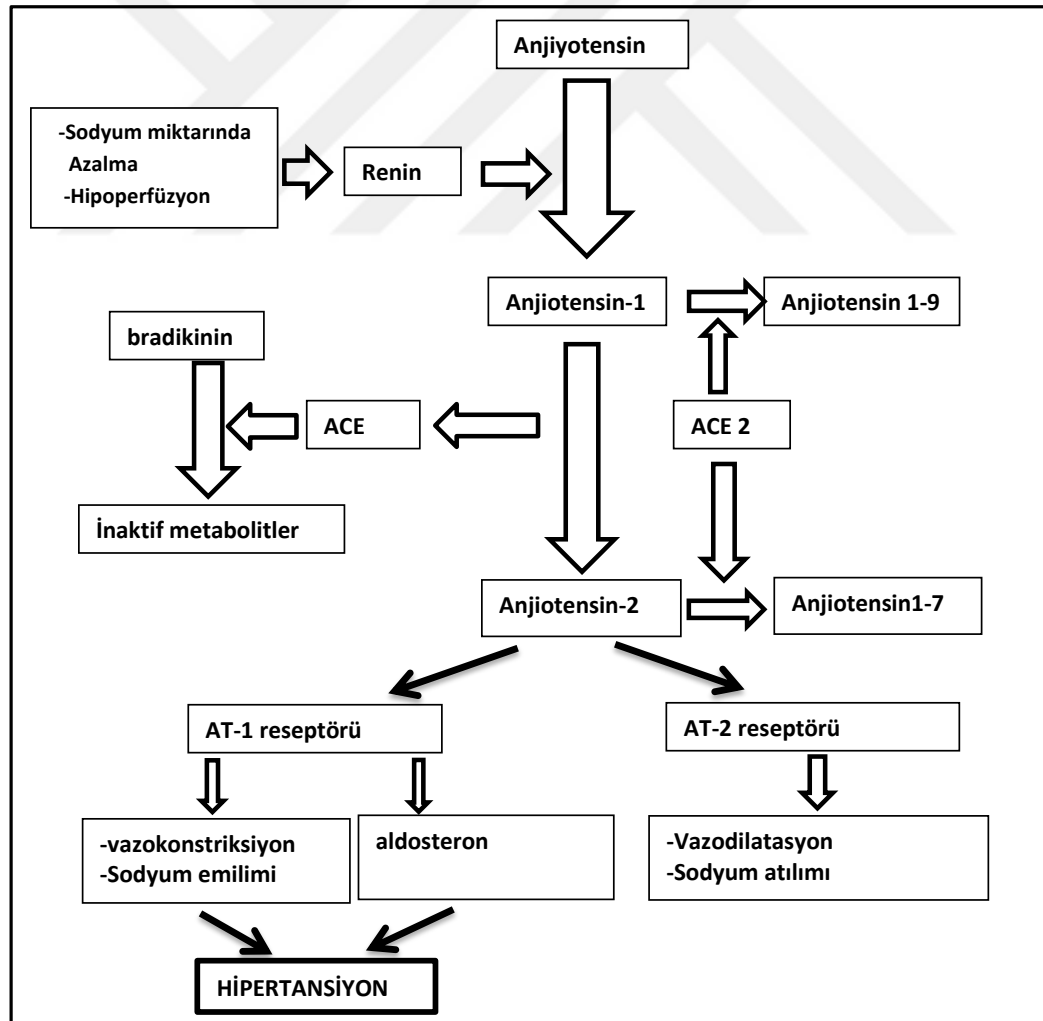
Kininaz-2 adı verilmesinin nedeni de budur. Plazma ve bazı dokularda bulunan α aminopeptidaz enzimi, A-2'yi anjiyotensin-3'e (A-3) dönüştürür. Adrenal korteks hariç diğer yapılar üzerinde, A-3'ün etkinliği A-2'ninkine göre oldukça düşüktür. Anjiyotensinler içinde farmakolojik etkileri en fazla inceleneni A-2'dir. En önemli etkisi kardiyovasküler sistem ve adrenal korteksin aldosteron sentezi üzerindeki etkileridir(80).

Anjiyotensin; bilinen en güçlü vazokonstrüktörlerden biridir. Özellikle arteriyolları ve prekapiller sfinkterleri kasmak suretiyle total periferik damar rezistansını artırır. Kan basıncını yükseltir. Venler ve venüller üzerindeki kasıcı etkisi zayıftır. Böbreklerdeki aferent ve eferent arteriyollar, kasıcı etkisine en duyarlı damar segmentleridir. Eferent arteriyollar bazı koşullarda (renal arter

stenozu gibi) anjiyotensine aferent arteriyollerden daha duyarlıdır. Kapiller permeabiliteyi artırır (80).

Sonuçta dolaşan plazma hacmini azaltır. Anjiyotensin-2 ve anjiyotensin-3, KB'yi etkileyemeyecek kadar ufak dozlarda bile aldosteron sentezini ve salgılanmasını artırır. Böylece sodyum ve su dengesinin düzenlenmesinde rol oynarlar (45).

Renoprotektif tedavide kullanılan ACE inhibitörleri ise renin anjiyotensin sistemi blokajı yaparak intraglomerüler basıncı düşürür, proteinüriyi azaltır, sitokin kemokin salınımını azaltır, enflamatuar süreci baskılar ancak glomerüler hipertrofi, glomeruloskleroz, tubulointerstiyel inflamasyon ve fibrozise de yol açabilmektedir. Renal sağkalımda etkili olup, antiproteinürik etkisi uzun sürelidir (45)(80).



Şekil 2.10. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (45).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgular

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Nefroloji Polikliniğinde fonksiyon gören tek böbrek nedeni ile düzenli olarak takipleri devam eden 20 yaşından küçük hastaların hastane tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir.

Tıbbi kayıtlarına ulaşılabilen, ultrasonda ve/veya renal sintigrafide fonksiyon gören tek böbrek saptanmış olan, en az 1 yıldır fonksiyon gören tek böbrek nedeni ile izlemi bulunan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir.

Hastaların klinik ve demografik özellikleri, yaş, cinsiyet, başvuru semptomları, izlem süresi, etkilenen böbrek, etyolojik neden, ilaç kullanım öyküsü, renoprotektif ilaç kullanımı, geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu varlığı, eşlik eden üriner malformasyonların varlığı, ek anomalilerin varlığı, özgeçmiş ve soy geçmiş bilgileri, prenatal ve perinatal süreçteki ayrıntılı öyküleri, gebelikte yaşanan sorunlar, doğum ağırlığı, prematürite varlığı, varsa antenatal USG sonucu, antropometrik ölçümler (boy, kilo, boy ve kilo persentil, büyüme geriliği, VKI), böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin, sistatin C), hipertansiyon, proteinüri ve mikroalbüminüri varlığı, anemi varlığı, folat eksikliği, hiperürisemi varlığı, ultrasonografi (böbrek boyutu, kompensatrik hipertrofi varlığı), DMSA ve MSUG sonuçları hastane tıbbi kayıt sisteminden retrospektif olarak elde edildi.

Fonksiyon gören tek böbreği olan hastalar öncelikle 2 alt gruba ayrıldı:

- Primer FTB: Tek taraflı renal agenezi, multikistik displastik böbrek
- Sekonder FTB: Diğer ürolojik anomalilerin seyri sırasında veya tümör/travma nedeni ile yapılan nefrektomiden sonra ortaya çıkan fonksiyonel tek böbrek olguları

Hastalar daha sonra fonksiyon gören tek böbrek etyolojisine göre gruplandırıldı:

- Tek taraflı renal agenezi olguları,
- Multikistik displastik böbrek olguları,

- Diğer ürolojik anomalilerin seyri sırasında ortaya çıkan nonfonksiyonel tek böbrek olguları,
- Diğer ürolojik anomalilerin seyri sırasında GFH $<10 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ olması nedeni ile ortaya çıkan fonksiyon gören tek böbrek olguları
- Diğer ürolojik anomalilerin seyri sırasında veya tümör/travma nedeni ile nefrektomi den sonra ortaya çıkan fonksiyonel tek böbrek olguları.

Hipertansiyon için >5 y: 24 saatlik TA monitorizasyon verisi, <5 y: son 3 kontrolde ölçülmüş TA değerleri alındı. Yaş, cinsiyet ve boya göre yapılan değerlendirme ile kan basıncının 95. persentilin üzerinde olması hipertansiyon olarak kabul edildi. Kan basıncı eşik değerleri için referans olarak “American Academy of Pediatrics, 2017 Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents” tarafından çocuklar için bildirilen normal değerler kullanıldı (81).

USG’de böbrek boyutu, kompensatrik hipetrofi varlığı açısından bakıldı. Konuş ve arkadaşlarının 279 hastadan oluşan Türk çocukları için hazırlanan böbrek uzunluğu ölçümü değerleri referans alındı. $2 \text{ SD} <$ üstü uppermost, $-2 \text{ SD} >$ altı lowermost olarak tanımlanan değerlere göre uppermost üstü değerlerde kompensatuar hipertrofi var kabul edildi (82).

Proteinüri, uygun şekilde toplanmış 24 saatlik idrarda 50 mg/m^2 veya $4 \text{ mg/m}^2/\text{sa}$ üzerinde proteinin atılımı olarak değerlendirildi. İdrar toplanamayanlarda, spot idrar protein/ kreatinin oranı değerlendirilerek 2 yaş altında 0.5 mg/mg , 2 yaşından büyük olanlarda 0.2 mg/mg ’ın üstünde olanlar, tam idrar tetkikinde dansitesi >1015 üzerinde olan idrarda $+2$ protein saptananlar proteinürik olarak tanımlandı. $30 - 300 \text{ mg/g}$ albüminüri varlığı mikroalbüminüri olarak tanımlandı (62).

Glomerül filtrasyon hızı (GFH) Schwartz formülü ve sistatin C-kreatinin temelli CKID formülleri kullanılarak hesaplandı. Hiperfiltrasyon yaşa göre normal sınırların üstünde GFH değerine sahip olunması olarak tanımlandı (83)(83).

Schwartz formülü ve sistatin C-kreatinin temelli CKiD formülü Tablo 3.1’de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Schwartz formülü ve sistatin C-kreatinin temelli CKiD formülü (83)

Schwartz formülüne göre eGFH
$eGFH \text{ (ml/dk/1.73/m}^2\text{)} = 0.413 \times L \text{ (cm değerinden boy) / plazma Cr (kreatinin değeri) (mg/dl)}$
Sistatin C ve Serum Cr bazlı eGFH formülü (CKiD formülü)
$eGFH = 39.8 \times [ht/Scr]^{0.456} \times [1.8/cysC]^{0.418} \times [30/BUN]^{0.079} \times [1.076\text{male}] [1.00\text{female}] \times [ht/1.4]^{0.179}$ $eGFH = \text{mL/min/1.73 m}^2$, BUN = mg/dl, cysC (cystatin C) = mg/L, ht (boy) = metre, Scr (serum Cr) =mg/dL

Hastalar doğum ağırlığına göre < 2500 gr, 3000-3500 gr, 3500-4000 gr ve >4000 gr gruplandırılarak değerlendirildi.

Vücut kitle indeksi (VKİ) vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplandı ve Türk çocukları için belirlenmiş referanslar kullanılarak değerlendirildi. VKİ persentili <15 düşük kilolu, 15-85 normal, 85-95 kilo fazlalığı, > 95 obez olarak tanımlandı. VKİ SDS'ne göre ise <-2 düşük kilolu, >2 obez ve -2 ile 2 arası normal kilolu olarak kabul edildi.

Çocuklarda ürik asit referans aralığı 2,0-5,5 mg/dl olup, 5,5 mg/dl üstünde saptanması hiperürisemi olarak değerlendirildi.

Fosforun referans düzeyleri yaşlara göre değişmektedir. Yaşa göre normalin üst sınırının üstündeki değerler hipefosfatemi olarak değerlendirildi.

2012 KDIGO Kılavuzuna göre KBH'da Hb değeri yaşa göre eşik değerinin altında kalan hastalar anemisi var kabul edildi (84).

Çalışmamızda renal hasar varlığı; hipertansiyon, proteinüri, renoprotektif ilaç kullanımı, hiperfiltrasyon varlığı, GFH da <60 mL/dk/1.73 m² düşme parametrelerinden en az birinin görülmesi olarak tanımlandı.

Hastaların Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü ve/veya Angiotensin II reseptör blokeri (ARB) grubu ilaçlar alıyor olması “renoprotektif ilaç kullanımı” olarak tanımlandı.

Araştırma grubunda böbrek fonksiyonlarının seyrini değerlendirmek için hastaların 6. ay, 1. yaş, 3. yaş ve 5. yaştaki serum kreatinin, sistatin C ve antropometrik ölçümleri (boy, cm) kullanılarak GFH düzeyleri hesaplandı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler n(%) ve ortalama±standart sapma (min-maks) ve medyan(min-maks) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Pearson ki-kare testi ve Fisher's Exact test kullanılmıştır. Normallik varsayımının analizinde gruptaki örneklem sayısı 50'den küçük olduğunda Shapiro Wilks, büyük olduğunda Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi, uyduğu durumda ise Student's t testi kullanılmıştır. Ölçümlerin zamana göre değişimlerinin analizinde, normal dağılıma uymadığı durumda Friedman testi ve ölçümler arasındaki farklar anlamlı çıktığında ikili karşılaştırmalarda Bonferroni-Dunn testi kullanılmıştır. GFH ve genişletilmiş GFH arasındaki ilişkinin analizinde Pearson korelasyon testi yapılmıştır. GFH ve genişletilmiş GFH arasındaki uyumun değerlendirilmesinde Bland-Altman yöntemi kullanılmıştır. Renal hasar oluşumunu belirlemede hastaları GFH ve genişletilmiş GFH değerlerine göre ayırt etmek ve kesim noktası belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmış ve sonuçlar Eğri Altında Kalan Alan (AUC), kesim (cut-off) noktaları, duyarlılık ve seçicilik değerleri ile sunulmuştur. Hastalarda renal hasar oluşumunu etkileyen risk faktörlerini belirlemek için tek değişkenli analizde $p<0,05$ çıkan faktörler ile çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler SPSS 23.0 paket programı ile yapılmıştır. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

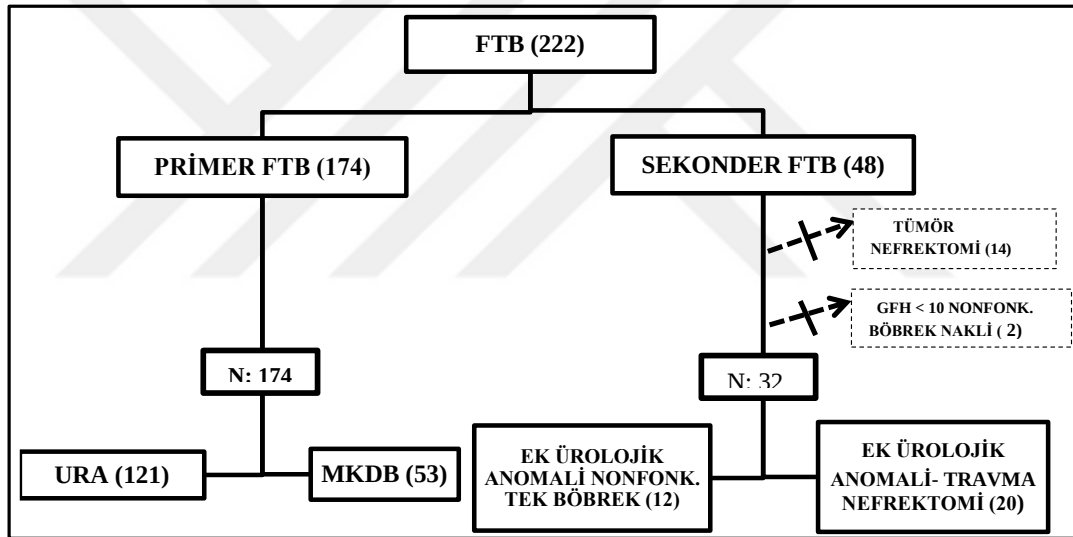
3.3. Etik Kurul Onayı

Çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra (11.12.2019 tarih, 1168 numara, Ek-1)) Helsinki Deklarasyonu Kurallarına uygun olarak yapılmıştır. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekimliğinden tıbbi kayıtlara erişim için veri kullanım izni alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmada yer alan 222 hastadan 174'ü doğumsal nedenli primer fonksiyon gören tek böbrek (pFTB), 48'inin de edinilmiş nedenli sekonder fonksiyon gören böbrek (sFTB) olduğu görüldü. Tümör/travma nedeni ile nefrektomi sonrası fonksiyon gören tek böbreği olan 14 olgu ve böbrek nakli olan 2 olgu çıkarıldıktan sonra kalan 206 olgunun verileri değerlendirildi.

Hastalar dört tanı grubuna ayrıldı. FTB'li hastaların dağılımında tek taraflı renal agenezi (%58,7), MKDB (%25,7), ek ürolojik anomali, travma nedeni nefrektomi (%9,7), ek anomali nonfonksiyonel böbrek (%5,8) görülmekte idi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Fonksiyonel tek böbrek (FTB) etyolojik nedenlerine göre dağılımı.

Araştırma grubunda yer alan 206 hastanın 125'i erkek (%60,7), 81'i kız (%39,3), ortalama yaşı $9,36 \pm 5,27$ yıl, izlem süresi ortalama $56,14 \pm 46,52$ ay idi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1'de görülmektedir. 87 hasta (%42,2) prenatal ve 119 hasta (%57,8) postnatal zamanda tanı almıştır. Hastaların %51,5'inde sağ böbrek etkilenirken %48,5'inde sol böbrek etkilenmiştir. 82 hastada (%39,8) ek ürolojik anomali, 26 hastada (%12,6) ek anomali, 59 hastada (%28,6) kronik hastalık, 20 hastada (%9,7) nefrektomi, 36 hastada (%17,5) ailede akrabalık, 40 hastada (%19,4) ailede böbrek hastalığı ve 94 hastada ise (%45,6)

geçirilmiş ateşli İYE ve piyelonefrit öyküsü olduğu belirlenmiştir. Hastaların %12,6'sında prematüre doğum gözlenirken, %12,6'sının doğum ağırlığının <2500 gr, %33'ünün 2500-4000 gr arası ve %1,9'unun >4000 gr olduğu görülmüştür. Hastane tıbbi veri kayıt tabanından alınan hasta verilerine göre 38 hastanın (%18,4) antihipertansif ilaç kullandığı, ilaç kullananların %57,9'u hipertansiyon, %28,9'u antiproteinürik ve %13,2'sinin her iki nedenle de ilaç kullandığı belirlendi. 32 hastada (%15,5) hipertansiyon, 22 hastada (%11,5) hiperfiltrasyon, 22 hastada (%10,7) proteinüri, 49 hastada (%23,8) renoprotektif ilaç kullanımı ve 143 hastada (%69,8) kompansantrik hipertrofi tespit edilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Değişken	n:206
Başvuru yaşı	4,74±5(0-16,92)
Tanı yaşı	2,74±4,52(0-16,92)
Yaş	9,36±5,27(0,33-20,25)
İzlem süresi (Ay)	56,14±46,52(1-240)
Cinsiyet (K/E)	81(39,3) / 125(60,7)
Tanı zamanı	
Prenatal	87(42,2)
Postnatal	119(57,8)
Etkilenen böbrek	
Sağ	106(51,5)
Sol	100(48,5)
Ek ürolojik anomali	82(39,8)
Ek anomali	26(12,6)
Kronik hastalık	59(28,6)
Kronik böbrek hastalığı	30(14,6)
Nefrektomi	20(9,7)
Ailede Akrabalık	36(17,5)
Ailede Böbrek Hastalığı	40(19,4)
Geçirilmiş ateşli İYE, piyelonefrit öyküsü	94(45,6)
Prematürite	26(12,6)
Doğum Ağırlığı	98(47,5)
<2500 gr	26(12,6)
2500-4000 gr	68(33)
>4000 gr	4(1,9)
Antihipertansif ilaç kullanımı	38(18,4)
Antihipertansif ilaç kullanım nedeni	
Hipertansiyon	22(57,9)
Antiproteinürik	11(28,9)
Her ikisi de	5(13,2)
Hipertansiyon	32(15,5)
Hiperfiltrasyon	22(11,8)
Proteinüri	22(10,7)
Renoprotektif ilaç kullanımı	49(23,8)
Kompansantris hipertrofi	143(69,8)

Tablo 4.2’de çalışmaya dahil edilen hastaların en son poliklinik kontrollerindeki ağırlık, boy ve VKİ değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler sunulmuştur. Buna göre, hastaların medyan ağırlıkları 25 (5,15-100) kg, ortalama boyları 124,59±31,42 cm ve ortalama VKİ değerleri 17,69±4,03 olarak hesaplanmıştır. 34 hastanın (%18,1) ağırlıklarının <3 persentil olduğu görülürken, 10 hastanın (%5,3) ise >97 persentil olduğu belirlenmiştir. Hastaların %13,9’unun boyları 3 persentilden düşük iken %2,1’inin 97 persentilden yüksek olduğu gözlenmiştir. Hastaların VKİ değerlerine bakıldığında, 20 hastanın (%10,7) VKİ’nin <5 persentil, 151 hasta ile çoğunluğun (%80,7) 5-94 persentil ve 16 hastanın (%8,6) ≥95 persentilde olduğu görülmüştür.

Tablo 4.2. Hastaların son poliklinik kontrolündeki ağırlık, boy ve VKİ değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler

Değişken	n:206
Son kontroldeki vücut ağırlığı (kg)	31,1±20,41(5,15-100)
<3 p	34(18,1)
3-10 p	22(11,7)
10-25 p	40(21,3)
25-50 p	26(13,8)
50-75 p	34(18,1)
75-90 p	14(7,4)
90-97 p	8(4,3)
>97 p	10(5,3)
Son kontroldeki boy (cm)	124,59±31,42(57-187)
<3 p	26(13,9)
3-10 p	30(16)
10-25 p	37(19,8)
25-50 p	35(18,7)
50-75 p	26(13,9)
75-90 p	16(8,6)
90-97 p	13(7)
>97 p	4(2,1)
VKI	17,69±4,03(11,81-35,43)
<5 p	20(10,7)
5-94 p	151(80,7)
≥95 p	16(8,6)

Tablo 4.3’te hastaların böbrek ultrason bulgularına ait bulguları özetlenmiştir. Hastaların ortalama sağ böbrek boyutu 92,47±27,16 ve sol böbrek boyutu 94,64±29,14 olarak hesaplanmıştır. 73 hastanın (%35,6) sağ böbrek boyutunun >+2 SD, 36 hastanın (%17,6) +2 SD - -2 SD arası ve 14 hastanın (%6,8) <-2 SD olduğu görülmüştür. 77 hastanın (%37,6) sol böbrek boyutunun

>+2 SD, 39 hastanın (%17,6) +2 SD - -2 SD arası ve 13 hastanın (%6,3) <-2 SD olduğu belirlenmiştir. Hastaların %8,3'ünün sağ böbrek boyutunun <5 persentil olduğu ve %8,4'ünün ise sol böbrek boyutunun <5 persentil olduğu görülmüştür. Hastaların medyan DMSA sağ böbrek ölçümü 74,73 (0-100) ve sol böbrek ölçümü 34,54 (0-100) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.3. Hastaların ultrason bulguları

Değişken	n:206
Sağ böbrek boyutu	92,47±27,16(0-151)
Sağ böbrek boyutu SD	
>+2 SD	73(35,6)
+2 SD - -2 SD	36(17,6)
<-2 SD	14(6,8)
Yok	82(40)
Sağ böbrek boyutu persentil	
<5 p	17(8,3)
5 p -95 p	21(10,2)
>95 p	88(42,9)
Yok	79(38,5)
Sol böbrek boyutu	94,64±29,14(0-165)
Sol böbrek boyutu SD	
>+2 SD	77(37,6)
+2 SD - -2 SD	39(19)
<-2 SD	13(6,3)
Yok	76(37,1)
Sol böbrek boyutu persentil	
<5 p	17(8,4)
5 p -95 p	26(12,8)
>95 p	88(43,3)
Yok	72(35,5)

Tablo 4.4'te hastaların laboratuvar bulguları özetlenmiştir. 37 hastada (%19,1) hiperürisemi ve 9 hastada (%4,5) hiperfosfatemi görülmüştür. 64 hastada (%32,5) anemi görülmüştür. Tit protein bulgularına göre hastaların %8,7'sinde 1+, %1,5'inde 2+ ve %14,6'sında eser miktarda gözlenirken, 155 hastanın (%75,2) tit protein bulgusunun negatif olduğu tespit edilmiştir. Hastaların medyan proteinüri değeri 7,58 (2,9-70), spot protein değeri 6,22 (0,2-111), spot kreatinin değeri 53,42 (3,67-291,84), spot idrar protein/kreatinin değeri 0,1(0,02-3,73), mikroalbumin değeri 4,23 (0,49-4218,79) ve spot mikroalbumin/cr değeri 0,07 (0,01-38,3) bulunmuştur. Mikroalbuminüri bakılan 44 hastanın 6'sında pozitif bulgu görülmüştür. Son poliklinik kontrolünde hastaların %95,1 ile büyük

bölümünün idrar kültürünün steril olduğu görülürken %2,9’unda E.coli ve %0,5’inde Providencia spp. tespit edilmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların laboratuvar özellikleri

Değişken	n:206
BUN (mg/dl)	14,7±8,87(3-72)
Kreatinin (mg/dl)	0,61±0,49(0,15-3,88)
Sistatin C (mg/L)	1,13±0,61(0,55-4,59)
Ürik asit (mg/dl)	4,92±1,46(2,19-9,7)
Hiperürisemi var	37(19,1)
Hiperürisemi yok	157(80,9)
Sodyum (mEq/L)	145,19±86(131,5-1361)
Potasyum (mEq/L)	4,47±0,4(3,42-5,78)
Klor (mmol/L)	105,24±2,8(97,7-114,8)
Kalsiyum (mg/dl)	9,57±0,48(8,03-10,96)
Fosfor (mg/dl)	4,81±0,76(2,24-7,06)
Hiperfosfatemi var	9 (4,5)
Hiperfosfatemi yok	191 (95,5)
Albümin (mg/dl)	4,47±0,31(3,29-5,27)
Total protein (gr/dl)	6,95±0,47(5,95-7,93)
Hemoglobin (g/dl)	12,51±1,58(8,1-17,8)
Hematokrit (%)	37,54±4,36(24,7-51,1)
Anemi var	64 (32,5)
Anemi yok	21 ((%24,7)
İdrar kültürü	7 (3,4)

Tablo 4.5. Hastalarda proteinüri değerlendirilmesi

Değişken	n
Proteinüri	22(10,7)
Mikroalbuminüri (n:44/206)	6(13,6)
Tam idrar tetkiki	6(13,6)
2+	3(1,5)
Eser	30(14,6)
Negatif	155(75,2)
mg/m ² /saat proteinüri	17,04±19,48 7,58(2,9-70)
Spot protein	12,06±16,63 6,22(0,2-111)
Spot kreatinin	69,06±54,72 53,42(3,67-291,84)
İdrar protein/kreatinin (mg/mg)	0,29±0,56 0,1(0,02-3,73)

Tablo 4.6’da hastaların renal hasar belirteçlerine ait bulgular sunulmuştur. 81 hastada (%44,5) renal hasar görülürken, 32 hastada (%15,5) hipertansiyon, 49 hastada (%23,8) renoprotektif ilaç kullanımı, 22 hastada (%11,8) hiperfiltrasyon ve 22 hastada (%10,7) proteinüri gözlenmiştir.

183 hastanın (%88,8) sistolik basınç ölçüm değeri <90 persentilde, 6 hastanın (%2,9) 90-95 persentil arasında, 15 hastanın (%7,3) >95 persentilde ve 2 hastanın ise (%1) >95 persentil+12 mmHg'de olduğu görülmüştür. 182 hastanın (%88,3) diastolik basınç ölçüm değeri <90 persentilde, 4 hastanın (%1,9) 90-95 persentil arasında, 18 hastanın (%8,7) >95 persentilde ve 2 hastanın ise (%1) >95 persentil +12 mmHg'de olduğu belirlenmiştir. 145 hastada AKBİ verisi elde edilemedi, elde edilen hastaların %17,5'inin normotansif, %11,7'sinin hipertansiyon ve %0,5'inin ise nokturnal diping olduğu saptanmıştır. Hastaların ortalama GFH değeri 100,21±32,26, geniş GFH değeri 82,21±21,52 ve medyan idrar protein/kreatinin değeri 0,1 (0,02-3,73) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.6. Hastalarda saptanan renal hasar ve ilişkili faktörler

Değişken	n:206
Renal hasar	81(44,5)
Hipertansiyon	32(15,5)
Sistolik kan basıncı persentil	
<90p	183(88,8)
90-95p	6(2,9)
>95p	15(7,3)
>95p+12 mmHg	2(1)
Diastolik kan basıncı persentil	
<90 p	182(88,3)
90-95p	4(1,9)
>95p	18(8,7)
>95p+12 mmHg	2(1)
AKBİ	
Normotansif	36(17,5)
Hipertansiyon	24(11,7)
Nokturnal diping	1(0,5)
Yok	145(70,4)
Renoprotektif ilaç kullanımı	49(23,8)
Hiperfiltrasyon	22(11,8)
CKID GFH (ml/dk/1.73 m²)	100,21±32,26(13,43-239,86)
≥90 (normal veya yüksek)	135(72,6)
60-89 (hafif azalmış)	30(16,1)
45-59 (hafif- orta derece azalmış)	10(5,4)
30-44 (orta ve ağır azalma)	4(2,2)
15-29 (ağır azalma)	5(2,7)
<15 (böbrek yetmezliği)	2(1,1)
CKID GFH (ml/dk/1.73 m²)	82,21±21,52(14,94-140,84)
≥90 (normal veya yüksek)	67(38,5)
60-89 (hafif azalmış)	82(47,1)
45-59 (hafif- orta derece azalmış)	13(7,5)
30-44 (orta ve ağır azalma)	6(3,4)
15-29 (ağır azalma)	5(2,9)
<15 (böbrek yetmezliği)	1(0,6)
Proteinüri	22(10,7)

Tablo 4.7’de primer ve sekonder FTB gruplarına göre hastaların demografik ve klinik özellikleri karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda, primer ve sekonder FTB gruplarına göre hastaların başvuru ve tanı yaşı, cinsiyet dağılımı, etkilenen böbreği, tanı zamanı, VKİ değerleri, BUN ve sistatin C değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Sekonder FTB grubundaki hastaların son kontrol yaşının ve izlem süresinin primer FTB grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Kompansantuar hipertrofi ve hiperürisemi görülme yüzdesi sekonder FTB grubunda istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Hastaların FTB gruplarına göre laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında sekonder FTB grubunda kreatinin ve ürik asit değerlerinin daha yüksek olduğu görülürken, primer FTB grubunda fosfor değerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Sekonder grubunda hiperfosfatemi görülmezken primer FTB grubunun %5,4’ünde hiperfosfatemi gözlenmiş, bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,360$).

Tablo 4.7. Primer ve sekonder FTB gruplarına göre hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Primer FTB (n:174)	Sekonder FTB (n:32)	p
Başvuru Yaşı (yıl)	2,54(0-16,92)	4,63(0-15,67)	0,203
Tanı Yaşı (yıl)	0(0-16,92)	0,46(0-14,75)	0,236
Yaş (yıl)	8,88(0,33-20,25)	12,75(2,25-20)	0,010
Cinsiyet (K/E)	67(38,5)/107(61,5)	14(43,8)/18(56,3)	0,577
İzlem Süresi (Ay)	36,5(1-240)	62(10-192)	0,017
Etkilenen Böbrek (Sağ/Sol)	89(51,1)/85(48,9)	17(53,1)/15(46,9)	0,837
Tanı zamanı (Prenatal/Postnatal)	74(42,5)/100(57,5)	13(40,6)/19(59,4)	0,841
VKİ	16,33(11,81-33,03)	17,71(13,82-35,43)	0,091
VKİ persentil			
<5 persentil	19(12,1)	1(3,3)	0,358
5- 94 persentil	125(79,6)	26(86,7)	
95 persentil ve üstü	13(8,3)	3(10)	
Kompansantrik hipertrofi	116(67,1)	27(84,4)	0,049
BUN (mg/dl)	12,59(3-72)	14,1(7-28)	0,119
Kreatinin (mg/dl)	0,48(0,15-3,88)	0,59(0,24-1,7)	0,003
Sistatin C (mg/L)	0,93(0,58-4,59)	1,01(0,55-2,03)	0,251
Ürik asit (mg/dl)	4,56(2,19-9,5)	5,2(2,82-9,7)	0,011
Hiperürisemi varlığı	25(15,4)	12(37,5)	0,004
Fosfor (mg/dl)	4,86±0,76(2,24-7,06)	4,57±0,7(3,1-5,94)	0,044
Hiperfosfatemi varlığı	9(5,4)	0(0)	0,360

Tablo 4.8’de primer ve sekonder FTB gruplarına göre hastaların renal hasar belirteçleri karşılaştırılmıştır. Primer ve sekonder FTB gruplarında renal hasar görülme, SKB ve DKB >95 persentil olma, hipertansiyon, proteinüri ve hiperfiltrasyon görülme yüzdelерinin istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p>0,05$). Bunun yanı sıra, hastaların gruplara göre GFH, genişletilmiş GFH ve idrar protein/kreatinin değeri arasında da anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Primer FTB hastalarının %10,3’ünde GFH <60 ml/dk/1.73 m², sekonder FTB hastalarının %16,7’sinde GFH <60 ml/dk/1.73 m² olarak bulunurken istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir ($p=0,344$). Primer FTB hastalarının %13,7’sinde genişletilmiş GFH <60 ml/dk/1.73 m², sekonder FTB hastalarının %17,9’unda genişletilmiş GFH <60 ml/dk/1.73 m² olarak bulunurken istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir ($p=0,561$). Primer ve sekonder FTB gruplarına göre AKBİ gruplarının dağılımı gözellere düşen veri sayısı yetersiz olduğu için istatistiksel açıdan değerlendirilememiştir. Sekonder FTB grubunda renoprotektif ilaç kullanım yüzdesinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,047$).

Tablo 4.8. Primer ve sekonder FTB gruplarına göre hastaların renal hasar belirteçleri

	Primer FTB (n:174)	Sekonder FTB (n:32)	p
Renal hasar	65(42,5)	16(55,2)	0,207
Sistolik KB (persentil)			
≤95p	159(91,4)	30(93,8)	0,999
>95p	15(8,6)	2(6,3)	
Diastolik KB (persentil)			
≤95p	157(90,2)	29(90,6)	0,999
>95p	17(9,8)	3(9,4)	
AKBİ			NA
Normotansif	28(16,1)	8(25)	
Hipertansiyon	20(11,5)	4(12,5)	
Nokturnal diping	0(0)	1(3,1)	
Yok	126(72,4)	19(59,4)	
Hipertansiyon	24 (13,8)	8(25)	0,116
Proteinüri	19 (10,9)	3(9,4)	0,999
İdrar protein/kreatinin (mg/mg)	0,1(0,02-3,73)	0,11(0,03-1,31)	0,791
GFH (ml/dk/1.73 m ²)	103,33 (13,43-239,86)	93,9(45,43-137,39)	0,142
<60 ml/dk/1.73 m ²	16(10,3)	5(16,7)	0,344
Geniş GFH (ml/dk/1.73 m ²)	85,59 (14,94-140,84)	84,37 (38,51-107,3)	0,655
<60 ml/dk/1.73 m ²	20(13,7)	5(17,9)	0,561
Renoprotektif İlaç Kullanımı	37(21,3)	12(37,5)	0,047
Hiperfiltrasyon	19(12,2)	3(10)	0,999

Tablo 4.9’da tek taraflı renal agenezi ve MKDB gruplarına göre hastaların demografik ve klinik özellikleri karşılaştırılmıştır. Buna göre, tek taraflı renal agenezi grubunda başvuru, tanı ve son görülme yaşının MKDB grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). MKDB grubunda kadın hasta yüzdesi renal agenezi grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,004$). Renal agenezi ve MKDB gruplarına göre hastaların izlem süresi, etkilenen böbrek, ek ürolojik anomali varlığı, ekanomali varlığı, geçirilmiş ateşli İYE öyküsü, ailede akrabalık olması, ailede böbrek hastalığı olması ve VKİ persentil dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Prenatal tanı alan hasta yüzdesinin MKDB grubunda daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p=0,013$). Prematüre doğum yüzdesinin MKDB grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,026$). Kronik hastalık görülme yüzdesi tek taraflı renal agenezi grubunda daha yüksek olduğu görülse de bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,071$). MKDB grubunda anemi görülme yüzdesinin daha yüksek olduğu görülse de bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,097$). Renal agenezi hastalarının VKİ değerlerinin MKDB grubuna göre istatistiksel açıdan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,011$). Renal agenezi grubunda kreatinin değerlerinin istatistiksel açıdan daha yüksek olduğu görülürken ($p=0,009$), MKDB grubunda fosfor değerlerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,020$). Grupların BUN, sistatin C, ürik asit değerleri, kompensantuar hipertrofi, hiperürisemi ve hiperfosfatemi varlığı açısından anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.9. Tek taraflı renal agenezi ve multikistik displastik böbrek gruplarına göre hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Renal agenezi (n:121)	MKDB (n:53)	P
Başvuru Yaşı (yıl)	3,92(0-16,92)	0,5(0-14,92)	<0,001
Tanı Yaşı (yıl)	0(0-16,92)	0(0-14,67)	<0,001
Yaş (yıl)	9,75(0,33-20,25)	6,5(0,33-18)	<0,001
Cinsiyet (K/E)	38(31,4)/ 83(68,6)	29(54,7)/ 24(45,3)	0,004
İzlem Süresi (Ay)	36(1-240)	38(3-120)	0,547
Etkilenen Böbrek (Sağ/Sol)	60(49,6)/ 61(50,4)	29(54,7)/ 24(45,3)	0,533
Tanı zamanı (Prenatal/Postnatal)	44(36,4)/ 77(63,6)	30(56,6)/ 23(43,4)	0,013
Ek ürolojik anomali	36(29,8)	14(26,4)	0,654
Ekanomali	19(15,7)	4(7,5)	0,144
Geçirilmiş Ateşli İYE	47(38,8)	24(45,3)	0,603
Prematürite			0,026
Var	12(9,9) ^a	12(22,6) ^b	
Yok	83(68,6) ^a	36(67,9) ^a	
Bilinmiyor	26(21,5) ^a	5(9,4) ^a	
Kronik hastalık	39(32,2)	10(18,9)	0,071
Ailede akrabalık			0,121
Var	17(14)	11(20,8)	
Yok	92(76)	41(77,4)	
Bilinmiyor	12(9,9)	1(1,9)	
Ailede böbrek hastalığı			0,374
Var	25(20,7)	8(15,1)	
Yok	81(66,9)	41(77,4)	
Bilinmiyor	15(12,4)	4(7,5)	
Anemi	33(29,2)	22(42,3)	0,097
VKİ	17(11,81-33,03)	15,6(12,99-28,63)	0,011
VKİ percentil			0,151
<5 percentil	12(11,1)	7(14,3)	
5- 94 percentil	84(77,8)	41(83,7)	
95 percentil ve üstü	12(11,1)	1(2)	
Kompansantrik hipertrofi	84(70)	32(60,4)	0,214
BUN (mg/dl)	12,81(5-72)	11,15(3-61)	0,141
Kreatinin (mg/dl)	0,5(0,15-3,27)	0,39(0,16-3,88)	0,009
Sistatin C (mg/L)	0,92(0,58-4,59)	0,95(0,71-4,21)	0,245
Ürik asit (mg/dl)	4,46(2,19-9,5)	4,73(2,4-8,6)	0,445
Hiperürisemi varlığı	18(16,4)	7(13,5)	0,633
Fosfor (mg/dl)	4,8±0,75(2,24-6,35)	5,06±0,75(3,8-7,1)	0,020
Hiperfosfatemi varlığı	4(3,5)	5(9,6)	0,139

Tablo 4.10’da renal agenezi ve MKDB gruplarına göre hastaların renal hasar belirteçleri karşılaştırılmıştır. Buna göre, renal agenezi grubunda sistolik KB ve diastolik KB percentilinin >95 olma yüzdesinin MKDB grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p<0,05). Benzer şekilde,

renal agenezi grubunda hipertansiyon görülme yüzdesi MKDB grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek çıkmıştır (p=0,011).

Gruplara göre AKBİ gruplarının dağılımı incelendiğinde normotansif görülme yüzdeleri açısından fark görülmezken, hipertansiyon görülme yüzdesinin renal agenezi grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,036). Renal agenezi ve MKDB gruplarının idrar protein/kreatinin, GFH ve genişletilmiş GFH değerlerinin istatistiksel açıdan farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p>0,05). Renal agenezi hastalarının %9,3'ünde GFH <60 ml/dk/1.73 m², MKDB hastalarının %12,2'sinde GFH <60 ml/dk/1.73 m² olarak bulunurken istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir (p=0,580). Renal agenezi hastalarının %13,1'inde genişletilmiş GFH <60 ml/dk/1.73 m², MKDB hastalarının %14,9'unda genişletilmiş GFH <60 ml/dk/1.73 m² olarak bulunurken istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir (p=0,772).

Tablo 4.10. Renal agenezi ve MKDB gruplarına göre hastaların renal hasar belirteçleri

	Renal agenezi (n:121)	MKDB (n:53)	p
Renal hasar	45(42,9)	20(41,7)	0,890
Sistolik KB (persentil)			
≤95p	106(87,6)	53(100)	0,006
>95p	15(12,4)	0(0)	
Diastolik KB (persentil)			
≤95p	104(86)	53(100)	0,004
>95p	17(14)	0(0)	
AKBİ			
Normotansif	22(18,2) ^a	6(11,3) ^a	0,036
Hipertansiyon	18(14,9) ^a	2(3,8) ^b	
Yok	81(66,9) ^a	45(84,9) ^b	
Hipertansiyon	22(18,2)	2(3,8)	0,011
Proteinüri	13(10,7)	6(11,3)	0,911
İdrar protein/kreatinin (mg/mg)	0,1(0,02-3,36)	0,12(0,02-3,73)	0,310
GFH (ml/dk/1.73 m²)	104,1(13,43-239,86)	96,84(15,67-165,2)	0,637
GFH <60 ml/dk/1.73 m²	10(9,3)	6(12,2)	0,580
Geniş GFH (ml/dk/1.73 m²)	87,65(14,94-140,84)	84,02(17,62-110)	0,094
GFH <60 ml/dk/1.73 m²	13(13,1)	7(14,9)	0,772
Renoprotektif ilaç Kullanımı	27(22,3)	10(18,9)	0,609
Hiperfiltrasyon	11(10,3)	8(16,3)	0,284

Tablo 4.11’de renal agenezi ve MKDB gruplarına göre hastaların ek ürolojik anomali türlerinin dağılımı verilmiştir. Tüm hastaların 82’sinde (%39,8) ek ürolojik anomali görülmüştür. Renal agenezi hastalarının %33,3’ünde ve MKDB hastalarının %35,7’sinde vezikoüreteral reflü gözlenmiştir. Üreteropelvik darlık renal agenezi hastalarının %16,7’sinde ve MKDB hastalarının ise %28,6’sında tespit edilmiştir. Renal agenezi hastalarının birinde çift toplayıcı sistem görülürken MKDB hastalarında bu anomali tespit edilmemiştir. Renal agenezi hastalarının %33,3’ünde ve MKDB hastalarının %21,4’ünde hidronefroz olduğu görülmüştür. Renal agenezi hastalarının %8,3’ünde ve MKDB hastalarının %14,3’ünde üreterosel olduğu belirlenmiştir. Renal agenezi hastalarının %5,6’sında ektopik böbrek görülürken MKDB hastalarında bu anomali gözlenmemiştir.

Tablo 4.11. Renal agenezi ve MKDB gruplarına göre ek ürolojik anomali olan hastaların anomali türleri

Ek ürolojik anomali	Renal agenezi (n:36)	MKDB (n:14)
Vezikoüreteral reflü	12(33,3)	5(35,7)
Üreteropelvik darlık	6(16,7)	4(28,6)
Çift toplayıcı sistem	1(2,8)	0(0)
Hidronefroz	12(33,3)	3(21,4)
Üreterosel	3(8,3)	2(14,3)
Ektopik böbrek	2(5,6)	0(0)
Ek ürolojik anomali total (n:206)	82 (%39,8)	

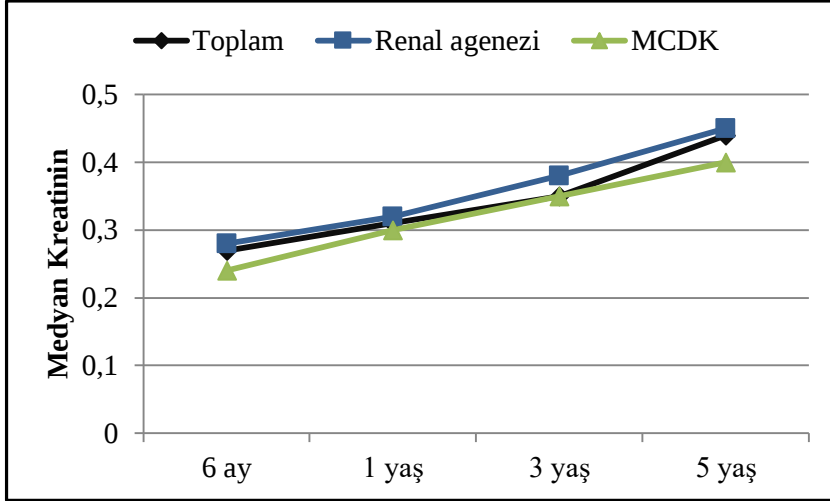
Tablo 4.12’de primer FTB hastalarının zamana göre kreatinin, GFH ve sistatin C ölçümlerinin değişimi gösterilmiştir.

Tüm primer FTB hastalarında kreatinin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olduğu görülürken, 6 aylıkken olan değerlerin 3 ve 5 yaştaki değerlere göre, 1 yaştaki değerlerin ise 5 yaştaki değerlere göre anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$, Şekil 4.2). Renal agenezi hastalarında ise 6 aylıkken olan kreatinin değerlerinin 3 ve 5 yaştaki değerlere göre ve 1 yaştaki değerlerin ise 5 yaştaki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). MKDB hastalarında 6 aylıkken olan kreatinin değerlerinin 3 ve 5 yaştaki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu görülmüştür ($p=0,002$). Primer FTB

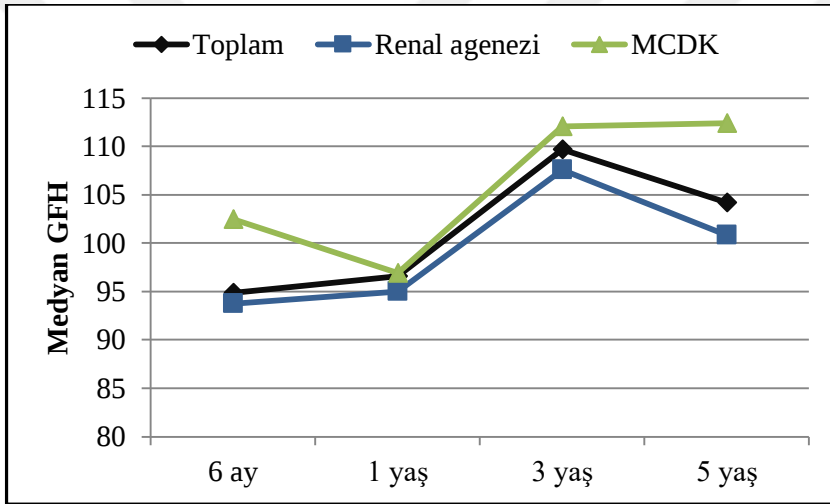
hastalarının Sistatin C ölçümlerinin zamana göre değişimine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$, Şekil 3). Primer FTB hastalarında GFH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olduğu belirlenirken, 6 ay ve 1 yaş ölçümlerinin 3 ve 5 yaş ölçümlerine göre anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p=0,002$, Şekil 2). Benzer şekilde renal agenezi hastalarında da 6 ay ve 1 yaş GFH ölçümlerinin 3 ve 5 yaş ölçümlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu gözlenmiştir ($p=0,009$). Renal agenezi ve MKDB hastalarının tüm zamanlardaki kreatinin, GFH ve sistatin C ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.12. Primer FTB hastalarının zamana göre böbrek fonksiyonlarının değişimi

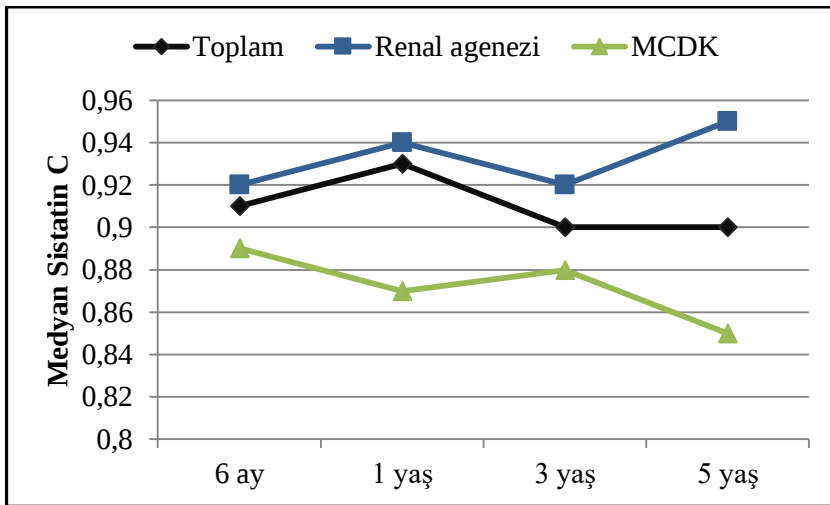
	Zaman	Toplam	Renal agenezi	MKDB	p
Kreatinin (mg/dl)	6 ay	0,27(0,19-0,9) ^a	0,28(0,23-0,9) ^a	0,24(0,19-0,66) ^a	0,092
	1 yaş	0,31(0,22-1) ^{a,b}	0,32(0,22-1) ^{a,b}	0,3(0,24-0,7) ^{a,b}	0,290
	3 yaş	0,35(0,24-0,74) ^{b,c}	0,38(0,24-0,74) ^{b,c}	0,35(0,26-0,62) ^b	0,387
	5 yaş	0,44(0,24-111,33) ^c	0,45(0,26-111,33) ^c	0,4(0,24-0,54) ^b	0,124
	p	<0,001	<0,001	0,002	
GFH (ml/dk/1.73 m ²)	6 ay	94,84(25,47-146,7) ^a	93,72(25,47-125,7) ^a	102,49(32,54-146,72)	0,183
	1 yaş	96,59(26,4-137,04) ^a	94,99(26,43-137,04) ^a	96,92(37,17-125,55)	0,581
	3 yaş	109,7(45,96-160,4) ^b	107,6(47,79-142,96) ^b	112,1(45,96-160,4)	0,393
	5 yaş	104,19(49,9-154,1) ^b	100,85 (49,88-154,08) ^b	112,39(64,24-151,43)	0,108
	p	0,002	0,009	0,086	
SistatinC (mg/L)	6 ay	0,91(0,63-2,27)	0,92(0,69-2,27)	0,89(0,63-1,74)	0,279
	1 yaş	0,93(0,59-2,2)	0,94(0,78-2,2)	0,87(0,59-1,7)	0,256
	3 yaş	0,9(0,62-1,9)	0,92(0,66-1,9)	0,88(0,62-1,59)	0,187
	5 yaş	0,9(0,61-1,59)	0,95(0,68-1,59)	0,85(0,61-1,36)	0,102
	p	0,896	0,735	0,896	



Şekil 4.2. Primer FTB hastalarının kreatinin değerlerinin zamana göre değişimi



Şekil 4.3. Primer FTB hastalarının GFH değerlerinin zamana göre değişimi



Şekil 4.4. Primer FTB hastalarının Sistatin C değerlerinin zamana göre değişimi

Tablo 4.13’de renal hasar varlığına göre hastaların klinik özellikleri karşılaştırılmıştır. Buna göre, renal hasar varlığına göre hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken ($p=0,870$), renal hasar olanlarda erkek hasta yüzdesinin olmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,020$). Renal hasar varlığına göre hastalarda ek anomali ve anemi görülme yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Renal hasar olan hastalarda ek ürolojik anomali, prematürite, İYE öyküsü, hiperürisemi görülme yüzdesinin ve doğum ağırlığı <2500 gr olma yüzdesinin olmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Tablo 4.13. Tüm hastalarda renal hasar varlığına göre demografik ve klinik özellikleri

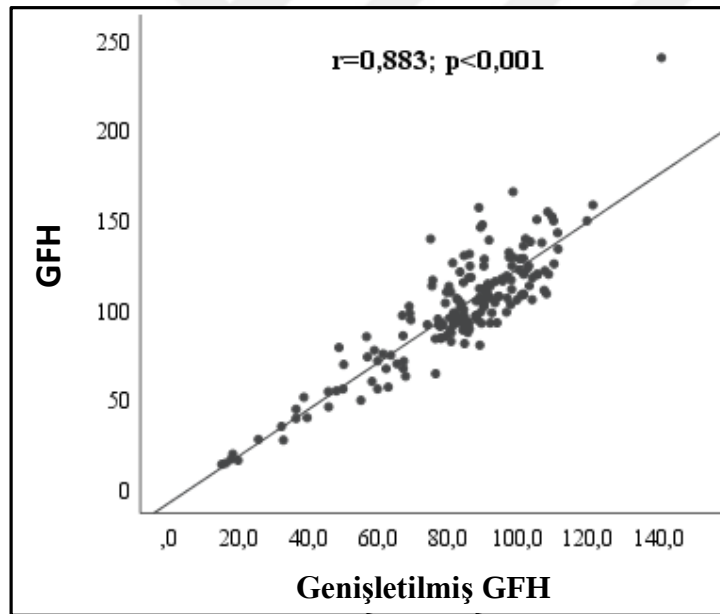
	Renal hasar Var (n=81)	Renal hasar Yok (n=101)	P
Yaş (yıl)	9,3(0,33-20,25)	9,1(0,42-20)	0,870
Cinsiyet (K/E)	24(29,6)/57(70,4)	47(46,5)/54(53,5)	0,020
Kompansantris hipertrofi	55(67,9)	73(72,3)	0,521
Ek anomali	14(17,3)	11(10,9)	0,213
Ek ürolojik anomali	41(50,6)	36(35,6)	0,042
Prematüre doğum	17(25)	8(9,2)	0,008
Doğum ağırlığı <2500 gr	16(40)	9(18)	0,021
İYE öyküsü	44(54,3)	40(39,6)	0,048
Anemi	31(39,2)	27(27,6)	0,100
Hiperürisemi	28(36,4)	7(7,2)	$<0,001$

Çalışmaya dahil edilen hastalarda renal hasar varlığını bağımsız olarak etkileyen risk faktörleri Binary Lojistik Regresyon analizi ile incelenmiş ve Tablo 4.14’de sunulmuştur. Yapılan analiz sonucunda, cinsiyet, FTB grubu, ek ürolojik anomali, kompansantuar hipertrofi, İYE öyküsü ve anemi varlığı renal hasar oluşumunda bağımsız risk faktörü olarak bulunmamıştır. Prematüre doğum olan hastalarda oral renal hasar gelişimi riskinin olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (OR:3,026; %95 CI: 1,103-8,303; $p=0,032$). Hiperürisemi olan hastalarda oral renal hasar gelişimi riskinin olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (OR:4,835; %95 CI: 1,752-13,346; $p=0,002$).

Tablo 4.14. Tüm hastalarda renal hasar varlığını etkileyen risk faktörleri

	OR(%95GA)	p
Cinsiyet (Ref:E)	0,47(0,206-1,073)	0,073
FTB (Ref:Primer)	0,85(0,264-2,743)	0,786
Ek ürolojik anomali	1,338(0,542-3,301)	0,528
Kompansantris hipertrofi	0,912(0,391-2,131)	0,832
Prematüre doğum	3,026(1,103-8,303)	0,032
İYE öyküsü	1,758(0,76-4,066)	0,187
Anemi	1,967(0,861-4,496)	0,109
Hiperürisemi	4,835(1,752-13,346)	0,002

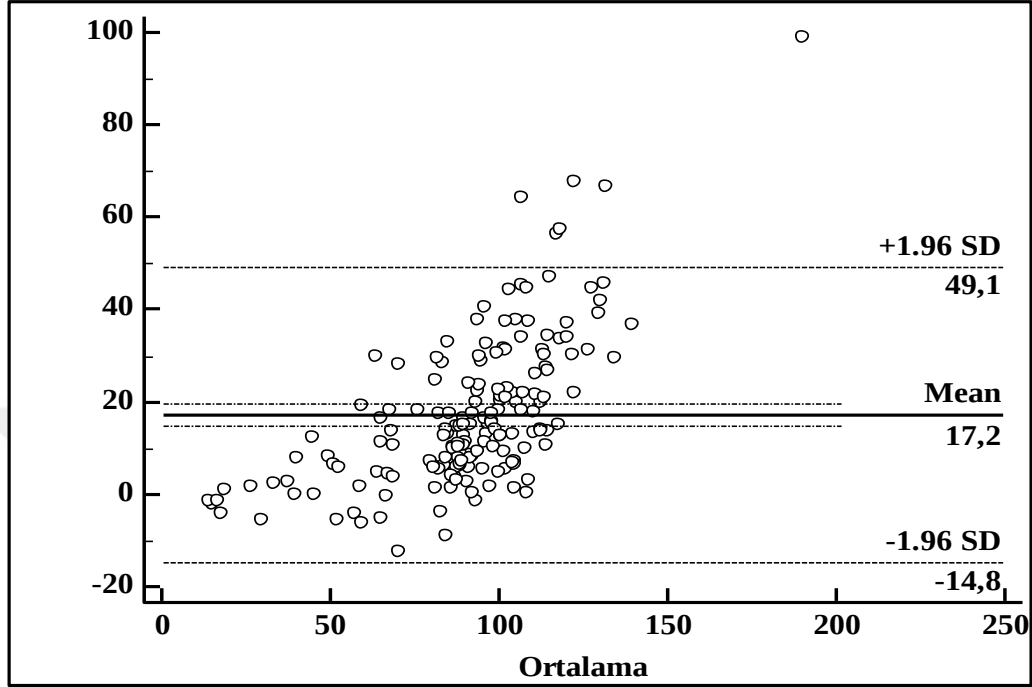
Şekil 4.5'te GFH ve genişletilmiş GFH ölçümleri arasındaki korelasyon analizi bulgusu sunulmuştur. Buna göre, GFH ve genişletilmiş GFH arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif güçlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur ($r=0,883$; $p<0,001$).



Şekil 4.5. GFH ve genişletilmiş GFH arasındaki korelasyon

Şekil 4.6'da Bland-Altman yöntemi ile GFH ve genişletilmiş GFH arasındaki uyum değerlendirilmiştir. Ölçüm değerlerinin farklarına ilişkin ortalama değerleri 17,2 ve standart sapması 16,3'tür. Bu ölçümlerin fark değerlerine ilişkin ortalama ve standart sapma değerleri kullanılarak hesaplanan %95 güven düzeyindeki uyum sınırları -14,8 ve 49,1'dir. GFH ve genişletilmiş

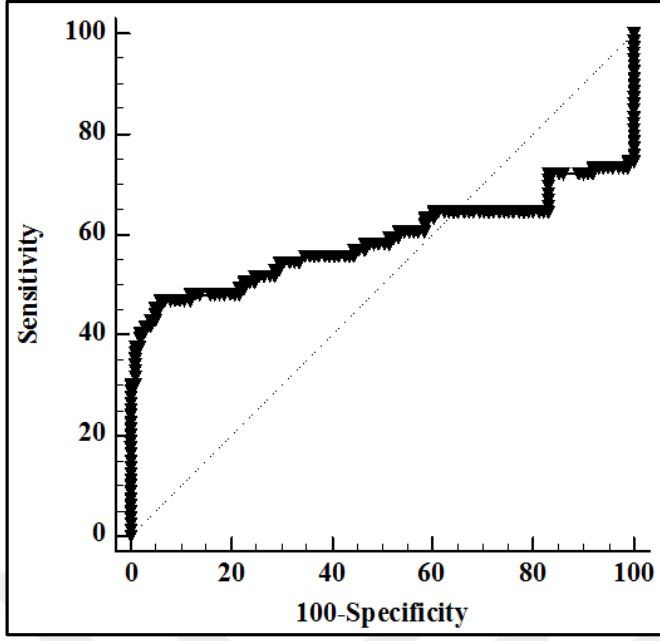
GFH ölçüm değerlerinin farkları ve GFH ile genişletilmiş GFH ortalamasına ilişkin noktaların çoğunluğu uyum sınırları arasında olduğu görülmüştür.



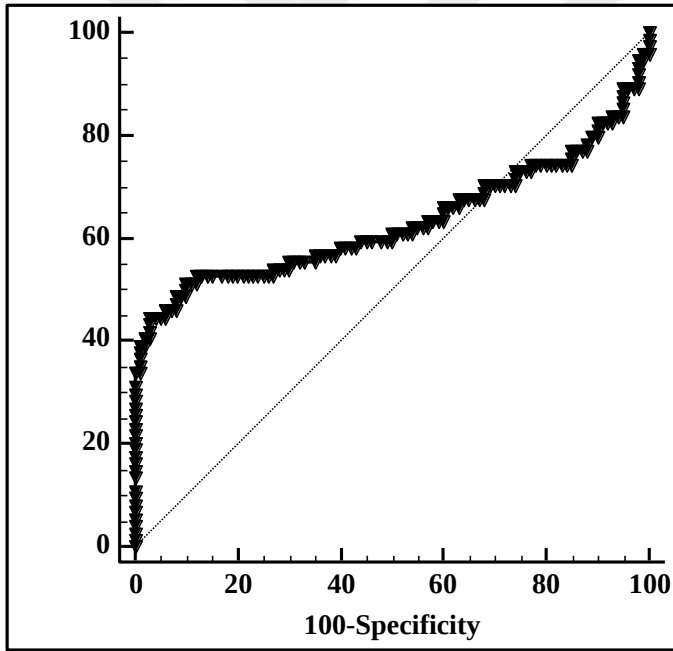
Şekil 4.6. GFH ve genişletilmiş GFH arasındaki uyum analizi

Şekil 4.7’de renal hasar varlığını belirlemede GFH değerlerinin ayırt edici özelliğinin tespit edilmesi için yapılan ROC analizi sonucunda elde edilen grafik sunulmuştur. Analiz bulgularına göre, optimal GFH $\leq 85,03$, eğri altında kalan alan (AUC) 0,586 (%95GA=0,510-0,659; $p=0,086$), duyarlılık %46,84 ve seçicilik %94,06 olarak hesaplanmıştır.

Şekil 4.8’de renal hasar varlığını belirlemede genişletilmiş GFH değerlerinin ayırt edici özelliğinin tespit edilmesi için yapılan ROC analizi sonucunda elde edilen grafik sunulmuştur. Analiz bulgularına göre, optimal genişletilmiş GFH $\leq 68,62$, eğri altında kalan alan (AUC) 0,630 (%95GA=0,553-0,702; $p=0,008$), duyarlılık %44,59 ve seçicilik %97 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.7. GFH için ROC eğrisi



Şekil 4.8. Genişletilmiş GFH için ROC eğrisi

Tablo 4.15’de GFH ve genişletilmiş GFH sınıflandırmalarının dağılımı verilmiştir. GFH ≥ 90 olan 126 (%72,4) hasta olduğu görülürken bu hastaların 67’sinde (%53,2) genişletilmiş GFH değerinin ≥ 90 olduğu ve 59’unda (%46,8) 60-89 arası olduğu görülmüştür. GFH 60-89 arası olan hasta sayısı 28 (%16,1) olarak belirlenirken bu hastaların 22’sinde (%78,6) genişletilmiş GFH değerinin 60-89 arasında olduğu ve 6’sında (%21,4) 45-59 arasında olduğu saptanmıştır.

GFH 45-59 arasında olan hasta sayısı 9 (%5,2) olarak gözlenirken bu hastaların 1'inde (%11,1) genişletilmiş GFH değerinin 60-89 arasında, 7'sinde (%77,8) 45-59 arasında ve 1 hastada ise (%11,1) 30-44 arasında olduğu tespit edilmiştir. 4 hastanın (%2,3) GFH değeri 30-44 arasında iken bu hastaların tamamında genişletilmiş GFH değeri de 30-44 arasında hesaplanmıştır. 5 hastanın (%2,9) GFH değeri 15-29 arasında iken bu hastaların 4'ünde (%80) genişletilmiş GFH değeri de 15-29 arasında ve 1 kişide ise (%20) 30-44 arasında olduğu bulunmuştur. GFH <15 olan 2 (%1,1) hasta olduğu görülürken bu hastaların 1'inde (%50) genişletilmiş GFH değerinin 15-29 arasında olduğu ve 1'inde (%50) <15 olduğu görülmüştür.

Tablo 4.15. GFH ve genişletilmiş GFH sınıflandırmalarının dağılımı

		GFH						Total
		≥90	60-89	45-59	30-44	15-29	<15	
Genişletilmiş GFH	≥90 n	67	0	0	0	0	0	67
	CKID GFH %	100	0	0	0	0	0	100
	GFH %	53,2	0	0	0	0	0	38,5
	60-89 n	59	22	1	0	0	0	82
	CKID GFH %	72	26,8	1,2	0	0	0	100
	GFH %	46,8	78,6	11,1	0	0	0	47,1
	45-59 n	0	6	7	0	0	0	13
	CKID GFH %	0	46,2	53,8	0	0	0	100
	GFH %	0	21,4	77,8	0	0	0	7,5
	30-44 n	0	0	1	4	1	0	6
	CKID GFH %	0	0	16,7	66,7	16,7	0	100
	GFH %	0	0	11,1	100	20	0	3,4
	15-29 n	0	0	0	0	4	1	5
	CKID GFH %	0	0	0	0	80	20	100
	GFH %	0	0	0	0	80	50	2,9
	<15 n	0	0	0	0	0	1	1
	CKID GFH %	0	0	0	0	0	100	100
	GFH %	0	0	0	0	0	50	0,6
	Total n	126	28	9	4	5	2	174
	CKID GFH %	72,4	16,1	5,2	2,3	2,9	1,1	100
	GFH %	100	100	100	100	100	100	100

5. TARTIŞMA

Fonksiyon gören tek böbreği olan hastalarda renal hasar görülme sıklığı ve ilişkili risk faktörlerini değerlendirdiğimiz araştırmamızda 81 hastada renal hasar olduğunu gördük. Araştırmamızda renal hasar görülme sıklığı ile ilişkili en önemli risk faktörleri prematürite ve hiperürisemi varlığı olarak saptandı.

Fonksiyon gören tek böbrekli çocuk hastalar artmış hipertansiyon ve albuminüri nedeni ile ileri yaşamlarında kronik böbrek hasarı açısından risk altındadırlar. Yapılan çalışmalar FTB'li çocukların büyük bir bölümünde çocukluk döneminde renal hasar geliştiğini göstermektedir (85).

Araştırmamızda fonksiyon gören tek böbrek nedeni ile takip edilen hastalarda böbrek kütleindeki azalmaya bağlı renal hasarın değerlendirilmesinde hipertansiyon, proteinüri, albuminüri, mikroalbuminüri, GFH'da azalma, kompensatuar hipertrofi, renoprotektif ilaç kullanımı gibi ilişkili risk faktörlerinin sıklığı değerlendirildi.

Bizim çalışmamızda renal hasar görülme sıklığı %44,5 olup, hipertansiyon %15,5, renoprotektif ilaç kullanımı %23,8, GFH <60 ml/dk/1.73 m² görülme sıklığı %10,2, geniş GFH <60 ml/dk/1.73 m² görülme sıklığı %12,1, glomerüler hiperfiltrasyon %11,8 ve proteinüri %10,7 saptanmıştır. Ayrıca hastalarımızda renal hasar gelişimi yapılan çalışmalarla uyumlu olarak FTB çeşidinden bağımsızdır.

Renal hasar olan hastalarda prematürite, İYE öyküsü, hiperürisemi görülme yüzdesinin ve doğum ağırlığı <2500 gr olma yüzdesinin olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Hastalarımızda postnatal tanı oranı daha yüksekti. %12,6 'sında eşlik eden sendromik anomaliler mevcuttu. %14,6'sında KBH saptandı. Hastalarımızda erkek cinsiyet ve sağ böbrekte görülme oranı daha yüksekti. Geçirilmiş ateşli idrar yolu enfeksiyonu öyküsü hastaların %45,6'sında mevcuttu. Hiperürisemi ve kompensantrik hipertrofi görülme sıklığı sekonder FTB grubu hastalarımızda daha yüksek saptandı.

Edgüti ve arkadaşlarının yapmış olduğu genelleştirilmiş tahmini denklem analizine dayanan bir çalışmada, ergenliğin başlangıcından itibaren geç ergenliğe doğru yavaş ilerleyen bir seyrinde böbrek fonksiyonlarında hafif bir düşüş

gösterilmiştir. Bu her iki FTB grubuyla da ilgilidir (86). Yapılan çalışmalar bu eğilimin yetişkinlikte devam ettiğini ve bu nedenle daha sonraki yaşamda kronik böbrek hastalığına neden olabileceğini göstermektedir (87). Bu çalışmalarla birlikte değerlendirildiğimizde sonuçlarımız çocukluk döneminde FTB olmanın zararsız bir malformasyon olmadığını, çocukluktan itibaren düzenli olarak klinik takip gerektirdiğini göstermektedir.

FTB’li çocuklarda glomerüler hiperfiltrasyon hakkında bilgi sahibi olmak adına daha çok hayvanlar üzerinde olmak üzere çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Ancak GFH FTB’in çeşidine, dahil edilme kriterlerine, kan basıncına, albüminüri ve GFH’yı ölçen yöntemlere göre farklılıklar göstermektedir.

Yapılan çalışmalar, FTB’li çocukların daha sonraki yaşamda hiperfiltrasyon hasarına eğilimli olup olmadıkları hakkında devam eden tartışmaları da beraberinde getirmiştir. Nefron sayısının glomerüler hiperfiltrasyonla doğrudan bağlantısını kurmak için FTB’li hastalarda henüz yöntemler belirlenmemektedir. Otopsi çalışmaları nefron sayılarının oldukça değişken olduğunu göstermiştir(88). Ayrıca, FTB’li çocuklar ile tek taraflı nefrektomi uygulanan sağlıklı yetişkinler arasında uzun dönem sonuçlarda nefron yeterliliği, genetik ve intrauterin ortamın etkisi açısından da temel farklılıklar olduğu ileri sürülmektedir (89).

BÜSDA çocukluk dönemindeki SDBY’nin ana nedenidir. Sanna-Cherchi ve ark.larının çocukluktan itibaren 312 BÜSDA’lı hastayı inceledikleri 71 hastanın pFTB’li olduğu çalışmada 30 yaşında, pFTB’li hastaların böbrek replasman tedavisine ihtiyaç duyma olasılığı yaklaşık %50 saptanmıştır (90). Bu nedenle çocukluk boyunca dikkatli izlem renal hasarın daha ciddi komplikasyonlara ilerlemesini önlemek ve hiperfiltrasyonun erken belirtilerini tespit etmek için önemlidir.

Westland ve ark.larının renal hasarı göstermek için ortalama yaşın 9.5 (SD 5.6) olduğu FTB’li 206 çocukta yapmış olduğu KİMONO çalışmasında hipertansiyon, albüminüri varlığı, renoprotektif ilaç kullanımından en az biri olarak tanımlanan renal hasar görülme sıklığı çalışmamızla uyumlu olarak tüm çocukların %32’sinde yüksek oranda saptanmıştır (85).

Yine Westland ve arkadaşlarının yayınlamış olduğu 43 çalışmadan oluşturdıkları sistematik bir derleme kohortunda ise 2684 unilateral renal agenezili hastada hiperfiltrasyon sıklığı incelenmiş, tanımlanmış hipertansiyon sıklığı %16, albuminüri sıklığı %21 ve GFH'da azalma sıklığı %16 saptanmıştır (29). Abou Jaudê ve ark. ise konjenital FTB'lilere göre edinilmiş FTB'li bireylerde GFH'nın belirgin düzeyde düşük olduğunu göstermiştir (20).

Westland ve ark.'nın bir diğer çalışmasında ise olası tüm risk faktörleri ile ilgili verileri tamam olan 407 hasta analize dahil edilmiş. %37'sinde renal hasar saptanmış. Edinilmiş FTB grubunda, konjenital FTB grubuna göre renal hasar insidansını çalışmamızla uyumlu olarak daha yüksek bulunmuş. Tek değişkenli analizde, artan yaş, edinilmiş FTB, aynı tarafa ait BÜSDA, prenatal tanı, doğum ağırlığının 2500 gr altı olması, İYE öyküsü ve renal uzunluk SDS'si ile renal hasar gelişim riski arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Artan yaş ve aynı tarafa ait BÜSDA varlığının renal hasar için bağımsız risk faktörleri olduğu bulunmuştur. Ek olarak, renal uzunluk SDS'si de renal hasar gelişimi ile negatif riskli olarak saptanmıştır. Renal hasarı gösteren belirteçlerin indirekt ve sensitivitesi beklenildiğinden daha düşük olduğu, erken dönem renal hasar için FGF-23 ve Sistatin C gibi belirteçlerin FTB için umut verici belirteçler olduğu öne sürülmektedir (5).

Urisarri ve ark.'ları ise neonatal renal ultrasonla görüntülemeye BÜSDA saptanan hastalarda kronik böbrek hastalığı risk faktörlerini tanımlamak için ortalama takip yaşının 6,3 yaş (1-10 yaş) olduğu retrospektif çalışmalarında 128 hastanın 57'sinde antenatal, 60'ında doğumun ilk 7 gününde, 11'inde postnatal dönemde BÜSDA tespit edilmiş. Neonatal ultrason hastalarda %100 spesifiteye, %92,1 sensitiviteye sahip bulunmuş. %35,2'sinde ipsilateral BÜSDA tespit edilmiş olup ilişkili olarak değerlendirilmiş ve bunlardan en yaygını %75,5 oranında üriner toplayıcı sistem anomalileri imiş. Kompansatuar renal hipertrofi %63,7'sinde, albüminüri ve mikroalbüminüri %3,1'inde, hipertansiyon %5'inde saptanmış (7).

Yapılan çalışmanın sonucunda BÜSDA, kronik böbrek hastalığı ile ilişkili bulunduğu için morbidite açısından önemli olduğu, erişkin döneme kadar fark

edilmediği için de neonatal ultrason ile görüntülemenin erken tanıda faydalı olacağını belirtilmiştir (7).

Ülkemizde çocuklarda FTB ve BÜSDA ile ilgili yapılan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Evrengül ve ark.'nın yaptığı 50 hastadan oluşan çalışmada tek taraflı renal agenezisi ve hipoplazisi olan hastaların serum kreatinin düzeyi normal bulunmuş. Ancak bu hastaların 29 (%58)'unda hiperfiltrasyon tespit edilmiştir (3).

Bizim hastalarımızda ise renal agenezi hastalarının %42,9'unda, MKDB hastalarının %41,7'sinde renal hasar saptanmış olup hiperfiltrasyon açısından aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Yapılan bir diğer retrospektif çalışmada Elmacı ve ark.'nın BÜSDA tanısı alan 232 vakanın %13,8'inde böbrekte skar ve %3'ünde kronik böbrek hastalığı (KBH) olduğu gösterilmiştir (91).

Poggiali ve ark.'nın 162 hastadan oluşan çalışmalarında ise ortalama takip süresi 8,5 yıl olup, %5.6 hastada renal fonksiyonlarda bozulma saptanmıştır. Analize alınan hastaların 10'unda persistan orta düzeyli proteinüri, 11'inde hipertansiyon, 9'unda Evre III ve üstü KBY ve 18'inde renal hasarın tüm belirteçleri tespit edilmiş. Orta ve uzun dönem klinik sonuçlarında 17 yaşında proteinüri, hipertansiyon, KBY ve tüm belirteçlerin görülme sıklığı sırasıyla, %89.2, 90.8, 91.1 ve 84.2 olarak saptanmıştır. 17 yaşındaki bir bireyin renal hasar ve renal fonksiyonlarda tamamen bozulma olmaması ihtimali ise sırasıyla %91.1 ve 84.2 saptanmıştır (92).

Retrospektif çok merkezli bir çalışma olan Le Scola ve ark.'nın çalışmasında, konjenital FTB'li 0-18 yaş arası 210 hastanın 146'sı dahil edilmiştir. Vakaların 6/121 (5%) sistemik hipertansiyon, 5/134 (4%) proteinüri ve %12'sinde GFH'da azalma görülmüştür. Böbrek boyutu/uzunluğu ile GFH'da azalma arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olup, KBY riski yüksektir. Bu vakaların yaş ortancası ise 2.2'dir. On yıllık hastalıksız sağkalım oranı ise %82 olarak saptanmıştır (93).

Güncel bir çalışma olan Marzuillo ve ark.'nın çalışmasında, prenatal dönemde FTB tanısı konulmuş 306 hasta değerlendirilmiştir. Ortalama takip süresi 7.2 yıl olup, renal hasar 12'sinde (%3.9) görülmüştür. Kaplan Meier

analizine göre ise 17 yaşındaki bir bireyin renal fonksiyonlarında herhangi bir hasar olmama ihtimali %93.7 olarak saptanmıştır (94).

Hastalarımızda primer ve sekonder FTB grupları arasında renal hasar görülme, hipertansiyon, proteinüri ve hiperfiltrasyon açısından anlamlı bir fark saptamadık. Sekonder FTB grubumuzda ise renoprotektif ilaç kullanımının daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tüm primer FTB hastalarının kreatinin, GFH ve sistatin C ölçümlerinin 6 aylıkken, 1 yaş, 3 yaş ve 5 yaştaki zamana göre değişimine bakıldı. Tüm primer FTB hastalarında kreatinin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olduğu görülürken, 6 aylıkken olan değerlerin 3 ve 5 yaştaki değerlere göre, 1 yaştaki değerlerin ise 5 yaştaki değerlere göre anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu belirlenmiştir. Primer FTB hastalarının Sistatin C ölçümlerinin zamana göre değişimine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olmadığı tespit edilmiştir. Primer FTB hastalarında GFH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olduğu belirlenirken, 6 ay ve 1 yaş ölçümlerinin 3 ve 5 yaş ölçümlerine göre anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu belirlenmiştir. Renal agenezi ve MKDB hastalarının tüm zamanlardaki kreatinin, GFH ve sistatin C ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir.

Araştırmamızda prematüre doğum ve hiperürisemi olan hastalarda renal hasar gelişimi riskinin olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Araştırmamızın retrospektif dizaynından dolayı hastaların bazı verilerine ulaşılamamıştır. Sistatin C değeri yalnızca 190 hastada, mikroalbüminüri 44 hastanın 6'sında değerlendirilmiştir. Bulgularımız bu iki parametrenin FTB hastalarının izleminde önemli olduğunu düşündürmektedir. En önemli kısıtlılığımız sekonder hasta grubundaki sayısal azlıktır. Üçüncü kısıtlılığımızda izlem süresi 10. yıla ulaşılan hastalardaki sayısal azlıktır. Bu nedenle KBH progresyonu değerlendirilmesinde 10. yıl verileri kullanılamamıştır.

Fonksiyon gören tek böbreği olan çocuklarda renal hasar görülme sıklığı yüksektir. Bu hastaların böbrek fonksiyonları erken dönemden başlayarak yıllar içinde bozulmaktadır. Bu nedenle risk faktörlerinin tanımlanması, kan basıncı, proteinüri ve GFH'nın düzenli takibi önem kazanmaktadır. Bu çocukların

izleminde böbrek koruyucu önlemler alınmalı, yüksek riskli hastalar erişkin dönemde belirlenmelidir.



6. SONUÇLAR

1. Hastalarımızın %58,7'si tek taraflı renal agenezi, %25,7'si MKDB, %9,7'si ek ürolojik anomali, travma nedenli nefrektomili hasta ve %5,8'i ek ürolojik anomali nedenli nonfonksiyonel tek böbrek saptandı.
2. Çalışmaya dahil edilen hastaların %60,7'si erkek, %39,3'ü kızdır. Hastaların %42,2'si prenatal ve %57,8'i postnatal zamanda tanı almıştır. Hastaların %51,5'inde sağ böbrek daha fazla etkilenmiştir. Hastaların %39,8'sinde ek ürolojik anomali, %12,6'sinde ek anomali saptandı.
3. Hastaların %19,4'ünün ailesinde böbrek hastalığı, %28,6'sında kronik hastalık ve %45,6 hastanın ise geçirilmiş ateşli İYE ve piyelonefrit öyküsü olduğu belirlenmiştir. Hastaların %12,6'sında prematüre doğum gözlenirken, %12,6'sının doğum ağırlığının <2500 gr olduğu saptandı.
4. GFH <60 ml/dk/1.73 m² %11,5'inde, kreatinin-sistatin C temelli CKiD GFH <60 ml/dk/1.73 m² (%14,4), %15,5'inde hipertansiyon, %11,5'inde hiperfiltrasyon, %10,7'sinde proteinüri, %23,8'inde renoprotektif ilaç kullanımı ve %69,8'inde kompensantuar hipertrofi, %32,5'inde anemi tespit edildi. Hastaların son kontrolde bakılan renal ultrasonograflerinde sağ ve sol böbrek boyutlarının dağılımı açısından aralarında anlamlı fark saptanmadı.
5. Kompansantrik hipertrofi, renoprotektif ilaç kullanımı, hiperürisemi varlığı görülmesi, son kontrol yaşı ve izlem süresinin sekonder FTB grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir.
6. Tek taraflı renal agenezi grubunda MKDB grubuna göre başvuru, tanı ve son görülme yaşı, hipertansiyon görülme sıklığının daha yüksek olduğu bulunmuştur.
7. Prenatal tanı alma, kız cinsiyet ve prematüre doğum öyküsünün MKDB grubunda daha yüksek olduğu bulundu.
8. Tek taraflı renal agenezisi olan hastalar ile Multikistik displastik böbrek hastaları karşılaştırıldığında GFH ve genişletilmiş GFH değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı.

9. Tüm hastaların 82'sinde (%39,8) ek ürolojik anomali görülmüştür. Renal agenezi hastalarının %33,3'ünde ve MKDB hastalarının %35,7'sinde vezikoüreteral reflü gözlenmiştir. Üreteropelvik darlık renal agenezi hastalarının %16,7'sinde ve MKDB hastalarının ise %28,6'sında tespit edilmiştir. Renal agenezi hastalarının birinde çift toplayıcı sistem görülürken MKDB hastalarında bu anomali tespit edilmemiştir. Renal agenezi hastalarının %33,3'ünde ve MKDB hastalarının %21,4'ünde hidronefroz olduğu görülmüştür. Renal agenezi hastalarının %8,3'ünde ve MKDB hastalarının %14,3'ünde üreterosel olduğu belirlenmiştir. Renal agenezi hastalarının %5,6'sında ektopik böbrek görülürken MKDB hastalarında bu anomali gözlenmemiştir.
10. Tüm primer FTB hastalarının kreatinin, GFH ve sistatin C ölçümlerinin 6 aylıkken, 1 yaş, 3 yaş ve 5 yaştaki zamana göre değişimine bakıldı. Tüm primer FTB hastalarında kreatinin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olduğu görülürken, 6 aylıkken olan değerlerin 3 ve 5 yaştaki değerlere göre, 1 yaştaki değerlerin ise 5 yaştaki değerlere göre anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu belirlenmiştir. Primer FTB hastalarının Sistatin C ölçümlerinin zamana göre değişimine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olmadığı tespit edilmiştir. Primer FTB hastalarında GFH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olduğu belirlenirken, 6 ay ve 1 yaş ölçümlerinin 3 ve 5 yaş ölçümlerine göre anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu belirlenmiştir. Renal agenezi ve MKDB hastalarının tüm zamanlardaki kreatinin, GFH ve sistatin C ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir.
11. Renal hasar olanlarda erkek hasta yüzdesinin ve primer FTB yüzdesinin olmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir.
12. Renal hasar olan hastalarda ek ürolojik anomali, prematürite, İYE öyküsü, hiperürisemi görülme yüzdesinin ve doğum ağırlığı <2500 gr olma yüzdesinin olmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Prematüre doğum ve hiperürisemi olan hastalarda renal hasar

gelişimi riskinin olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

13. Çalışmamızda cinsiyet, FTB grubu, ek ürolojik anomali, böbrek dışı ek anomali, kompansantrik hipertrofi, İYE öyküsü ve anemi varlığı renal hasar oluşumunda bağımsız risk faktörü olarak bulunmamıştır.



7. ÖZET

Tek Böbrekli Çocuk Hastalarda Böbrek Fonksiyonları ve İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi

Fonksiyon gören tek böbrekli çocuk hastalar artmış hipertansiyon ve albüminüri nedeni ile ileri yaşamlarında kronik böbrek hasarı açısından risk altındadırlar. Bu araştırmanın amacı fonksiyon gören tek böbrek nedeni ile takipli çocuk hastaların böbrek fonksiyonları ve ilişkili risk faktörlerinin değerlendirilmesi, bu çocuklarda klinik özelliklerin, proteinüri ve hipertansiyon sıklığının incelenmesi, etyolojik nedenlerine göre sınıflanan hasta gruplarının ilişkili komplikasyonların görülme sıklığı açısından değerlendirilmesidir.

Çocuk Nefroloji Polikliniğimizde fonksiyon gören tek böbrek nedeni ile izlemi olan hastalar araştırmaya dahil edildi. Hastaların tıbbi kayıtlarından BUN, serum kreatinin, sistatin C, GFH, sistatin C ve kreatinin temelli GFH ve 6 aylık, 1 yaş, 3 yaş, 5 yaşındaki serum kreatinin, sistatin C, GFH düzeyleri değerlendirildi. Hastalar etyolojik nedenlerine göre doğumsal (primer) ve edinilmiş (sekonder) nedenli fonksiyon gören tek böbrek grupları olmak üzere 2 alt grupta incelendi. Araştırmaya dahil edilen hastalar toplamda dört gruba ayrıldı. Primer fonksiyon gören tek böbrek grubu tek taraflı renal agenezi (URA) ve multistikistik displastik böbrek (MKDB) hastalarından oluşmakta idi. Sekonder fonksiyon gören tek böbrek grubuna ise ek anomali nedeni ile nonfonksiyonel tek böbrek (12), ek ürolojik anomali - travma nedeni ile nefrektomili tek böbrek (20) hastaları dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen 206 hastanın 125'i (%60,7) erkek, 81'i (%39,3) kız; hastaların ortalama yaşı $9,36 \pm 5,27$ yıl, izlem süresi $56,14 \pm 46,52$ ay idi.

20 hastada GFH <60 ml/dk/1.73 m² (%11,5), 25 hastada geniş GFH <60 ml/dk/1.73 m² (%14,4), 32 hastada (%15,5) hipertansiyon, 22 hastada (%11,5) hiperfiltrasyon, 22 hastada (%10,7) proteinüri, 49 hastada (%23,8) renoprotektif ilaç kullanımı ve 143 hastada (%69,8) kompansantrik hipertrofi, %32,5'inde anemi saptandı.

GFH <60 ml/dk/1.73 m² olan 20 hasta idi, FTB grupları arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,344$, $p=0,561$). Renoprotektif ilaç kullanımı ve kompensatuar hipertrofi görülme sıklığının sekonder FTB grubunda daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$).

Tek taraflı renal agenezisi olan hastalar ile Multikistik displastik böbrek hastaları karşılaştırıldığında GFH ve genişletilmiş GFH değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Renal agenezisi olan hastalarda Multikistik displastik böbreği olan hastalara göre hipertansiyon görülme yüzdesi daha yüksekti ($p=0,011$).

Renal agenezi hastalarının %33,3'ünde ve multikistik displastik böbrek hastalarının %35,7'sinde vezikoüreteral reflü gözlenmiştir. Üreteropelvik darlık renal agenezi hastalarının %16,7'sinde ve MKDB hastalarının ise %28,6'sında tespit edilmiştir. Renal agenezi ve MKDB hastalarının 6 aylıkken, 1 yaş, 3 yaş, 5 yaşındaki tüm zamanlarda kreatinin, GFH ve sistatin C ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Renal hasar olan hastalarda ek ürolojik anomali varlığı, prematürite, İYE öyküsü, hiperürisemi görülme yüzdesinin ve doğum ağırlığı <2500 gr olma yüzdesinin olmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$).

Tek değişkenli analizde erkek cinsiyet, primer FTB grubu olma, ek ürolojik anomali varlığı prematüre doğum, İYE öyküsü, hiperürisemi varlığı, doğum ağırlığı <2500 gr olması renal hasar oluşumu ile ilişkili bulunmuştur. Ancak çok değişkenli analizde sadece hiperürisemi ve prematüritenin [OR: 3,026 GA: 1,103-8,303] renal hasar ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Araştırmada yer alan hastaların ilk beş yıldaki böbrek fonksiyonlarının seyri değerlendirildiğinde 6. ay, 1. yıl ve 5. yıl kreatinin, sistatin c ve GFH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$). Hastalar etyolojik nedenlere göre ayrılarak böbrek fonksiyonlarının seyri tekrar değerlendirildiğinde tek taraflı renal agenezi ve multikistik displastik hastalarının kreatinin, GFH ve sistatin C değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (tüm $p>0,05$).

Fonksiyon gören tek böbreği olan çocuklarda renal hasar görölme sıklığı yüksektir. Bu hastaların böbrek fonksiyonları erken dönemden başlayarak yıllar içinde bozulmaktadır. Bu çocukların izleminde böbrek koruyucu önlemler alınmalı, yüksek riskli hastalar erişkin dönemde belirlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Fonksiyon Gören Tek Böbrek, GFH, Renal Hasar, Sistatin C



8. ABSTRACT

Evaluation of Kidney Functions and Related Factors in Children with Solitary Functioning Kidney

Children with a Solitary Functioning Kidney (SFK) have an increased risk of developing hypertension, albuminuria and chronic kidney disease in later life. The aim of this study is to evaluate kidney function and related risk factors of pediatric patients due to single kidney function, examination of clinical features, frequency of proteinuria and hypertension in these children, It is the evaluation of patient groups classified according to their etiological causes in terms of incidence of related complications.

Patients who were followed up due to the SFK in our Child Nephrology outpatient clinic were included in the study. From the medical records of patients BUN, serum creatinine, cystatin C, GFR, extended GFR and serum creatinine, cystatin C, GFR levels were evaluated at 6 months, 1 year, 3 years, 5 years. Patients were analyzed in 2 subgroups as single kidney groups that function as congenital (primary) and acquired (secondary) for etiological reasons. The patients included in our study were divided into four groups in total. The primary renal function group consisted of unilateral renal agenesis (URA) and multicystic dysplastic kidney (MKDB) patients. The only kidney group with secondary function was included non-functional single kidney (12) due to additional anomaly, and single kidney (20) patients with nephrectomy due to additional urological anomaly - trauma.

206 patients included in the study, 125 (60.7%) were boys and 81 (39.3%) were girls. The mean age of the patients was 9.36 ± 5.27 years, and the follow-up period was 56.14 ± 46.52 months.

20 patients GFH <60 ml/min / 1.73 m^2 (11.5%), 25 patients GFH <60 ml/min / 1.73 m^2 (14.4%), 32 patients (15.5%) hypertension, 22 patients (11,5%) hyperfiltration, proteinuria in 22 patients (10.7%), use of renoprotective drugs in 49 patients (23.8%), and compensatory hypertrophy in 143 patients (69.8%) and anemia in 32.5% were detected.

There were 20 patients with $GFR < 60 \text{ ml/min /1.73 m}^2$, the difference between SFK groups was not significant ($p=0,344$, $p=0,561$). Renoprotective drug use and frequency of compensatory hypertrophy were higher in the secondary SFK group ($p<0,05$).

When patients with unilateral renal agenesis and multicystic dysplastic kidney patients were not statistically different between GFR and extended GFR values ($p> 0.05$). Hypertension was higher in patients with renal agenesis compared to patients with multicystic dysplastic kidney ($p= 0.011$).

Vesicoureteral reflux was observed in 33.3% of unilateral renal agenesis patients and 35.7% of multicystic dysplastic kidney patients. Ureteropelvic stenosis was detected in 16.7% of unilateral renal agenesis patients and 28.6% of multicystic dysplastic kidney patients. When unilateral renal agenesis and multicystic dysplastic kidney patients were 6 months old, 1 years, 3 years old, 5 years old, there was no statistically significant difference when creatinine, GFR and cystatin C measurements were compared ($p> 0.05$).

In patients with renal damage, the incidence of additional urological anomaly, prematurity, UTI history, hyperuricemia, and birth weight $<2500 \text{ g}$ were found to be statistically higher than those without ($p <0.05$).

In univariate analysis, male gender, primary SFK group, presence of additional urological anomaly, premature birth, UTI history, presence of hyperuricemia, birth weight $< 2500 \text{ g}$ were found to be associated with renal damage formation. However, in multivariate analysis, only hyperuricemia and prematurity [OR: 3,026 GA: 1,103-8,303] were associated with renal injury.

When the prognosis of kidney function in the first five years of the patients included in the study was evaluated, a statistically significant decrease was observed in creatinine, cystatin c and GFR values in the 6th month, 1st year and 5th year ($p< 0.001$). When patients were separated according to etiological reasons and the course of renal function was reevaluated, there was no significant difference in creatinine, GFR and cystatin C values of patients with unilateral renal agenesis and multicystic dysplastic kidney (all $p > 0.05$).

The frequency of renal injury is high in children with a solitary functioning kidney. Kidney functions of these patients start to deteriorate over the years

starting from the early period. Kidney protective measures should be taken in the follow-up of these children, and high-risk patients should be identified in adulthood.

Key Words: Solitary Functioning Kidney, GFR, Renal Injury, Cystatin C



9. KAYNAKLAR

1. Aytaç B, Şehitoğlu I, Vuruskan H. Multikistik displastik böbrek: Dört yıllık inceleme. *Türk Patoloji Dergisi/Turkish J Pathol.* 2011;27(3):210–4.
2. Uy N, Reidy K. Developmental Genetics and Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *J Pediatr Genet.* 2015;05(01):051–60.
3. Brenner BM, Garcia DL. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens.* 1988;1(4_Pt_1):335–47.
4. Westland R, Schreuder MF, van Goudoever JB, Sanna-Cherchi S, van Wijk JAE. Clinical implications of the solitary functioning kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(5):978–86.
5. Westland R, Kurvers RAJ, Van Wijk JAE, Schreuder MF. Risk factors for renal injury in children with a solitary functioning kidney. *Pediatrics.* 2013;131(2).
6. Wühl E, van Stralen KJ, Verrina E, Bjerre A, Wanner C, Heaf JG, et al. Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(1):67–74.
7. Urisarri A, Gil M, Mandiá N, Aldamiz-Echevarría L, Iria R, González-Lamuño D, et al. Retrospective study to identify risk factors for chronic kidney disease in children with congenital solitary functioning kidney detected by neonatal renal ultrasound screening. *Med (United States).* 2018;97(1).
8. Bertram JF, Douglas-denton RN, Diouf B, Hughson MD, Hoy WE. Human nephron number : implications for health and disease. 2011;1529–33.
9. Carlton Bates, Jacqueline Ho and SS-L. Embryonic Development of the Kidney. In: Harmon EDA• WE, Yoshikawa PN• N, Goldstein FE• SL, editors. *Pediatric Nephrology.* Seventh Ed. 2016. p. 4.
10. Tülin özcan. Renal agenesis: Prenatal diagnosis.
11. Sandler TW. Urogenital system. 13 th. edd. *Langman’s medical embryology.* 2014. 321–360 p.
12. Yıldırım M., Okar İ. DH. Urogenital sistem. 10. th. ed. Moore KL PT, editor. 2016. 241 p.
13. AL. M. Junguira’s Temel Histoloji Atlas Kitabı. S. S, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2014. 108-127. p.
14. Robert M. Kliegman M. Anatomy of the Glomerulus ; 508.1. In: Avner CGP and ED, editor. *Nelson Textbook of Pediatrics* 20th edition. Nelson Tex. 2016. p. 2491.
15. Cohen JN, Ringer SA. Congenital Kidney Abnormalities : Diagnosis , Management , and Palliative Care. 2015;11(5).
16. Moorthy AV, Blichfeldt TC. Anatomy and Physiology of the Kidney. *Pathophysiol Kidney Dis Hypertens.* 1998;68(5):1–15.
17. A. M. R. Agur AFD. *Grants Atlas of Anatomy.* 2008. 12: 320.
18. F. GG. *Sistematik Anatomi.* İzmir: İzmir Güven Kitapevi; 2008. 531–537 p.
19. M. Y. İnsan Anatomisi. 6. Baskı. İstanbul: , Nobel Tıp Kitapevleri Ltd Şti; 2006. 153–154, 157-160. p.

20. Jaoudé PA, Dubourg L, Bacchetta J, Berthiller J, Ranchin B, Cochat P. Congenital versus acquired solitary kidney: Is the difference relevant? *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(7):2188–94.
21. Nicolaou N, Renkema KY, Bongers EMHF, Giles RH, Knoers NVAM. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nat Publ Gr [Internet]*. 2015;1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2015.140>
22. Palacios Loro ML, Segura Ramírez DK, Ordoñez Álvarez FA, Santos Rodríguez F. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract. A vision for the paediatrician. *An Pediatr (English Ed)*. 2015;83(6):442.e1-442.e5.
23. Capone VP, Morello W TF. Genetics of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: The Current State of Play. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6).
24. Sanna-Cherchi S, Caridi G, Weng PL, Scolari F, Perfumo F, Gharavi AG, et al. Genetic approaches to human renal agenesis/hypoplasia and dysplasia. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(10):1675–84.
25. Limwongse C CSS and malformations of the urinary tract. Syndromes and malformations of the urinary tract. In: Avner ED, Harmon WE, Naudet P (ed) *Pediatric Nephrology*, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2004. p. 11.
26. Vassilios Fanos MZ and MM. Diagnosis and Treatment of Renal and Urinary Tract Malformations. In: et al. (eds.) *NAPA to ND 1040*, ©, editors. *Neonatology: A Practical Approach to Neonatal Diseases*. 2012. p. 1040–60.
27. Sanna-Cherchi S, Caridi G WP. Genetic approaches to human renal agenesis/hypoplasia and dysplasia. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(25):1675.
28. Jain S, Chen F. Developmental pathology of congenital kidney and urinary tract anomalies. *Clin Kidney J*. 2019;12(3):382–99.
29. Westland R, Schreuder MF, Ket JCF, Van Wijk JAE. Unilateral renal agenesis: A systematic review on associated anomalies and renal injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(7):1844–55.
30. Patrick Naudet M. Renal hypodysplasia. uptodate. 2018.
31. Harris J, Robert E, Källén B. Epidemiologic characteristics of kidney malformations. *Eur J Epidemiol*. 2000;16(11):985–92.
32. Foster SV HE. Deficient metanephric blastema--a cause of oligomeganephronia? *Pediatr Pathol*. 1994;14:935.
33. Kerecuk L, Schreuder MF WA. Renal tract malformations: perspectives for nephrologists. *Nat Clin Pr Nephrol*. 2008;(4):312.
34. Gubler MC. Renal tubular dysgenesis. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:51.
35. Fraser FC, Ling D, Clogg D NB. Genetic aspects of the BOR syndrome--branchial fistulas, ear pits, hearing loss, and renal anomalies. *Am J Med Genet*. 1978;2:241.
36. Weaver RG, Cashwell LF LW. Optic nerve coloboma associated with renal disease. *Am J Med Genet*. 1988;29:597.
37. Lebrun G, Vasiliu V B-CC. kidney disease, chromophobe renal cell carcinoma and TCF2 (HNF1 beta) mutations. *Nat Clin Pr Nephrol*. 2005;1:115.
38. Lopez-Rivera E, Liu YP VM. No Title Genetic Drivers of Kidney Defects in the DiGeorge Syndrome. *N Engl J Genet Med*. 2017;376:742.
39. Powell CM MR. Townes-Brocks syndrome. *J Med Genet*. 1999;36:89.
40. Karstensen HG TN. Isolated and syndromic forms of congenital anosmia. *Clin*

Genet. 2012;81:210.

41. Slavotinek AM TC. Fraser syndrome and cryptophthalmos: review of the diagnostic criteria and evidence for phenotypic modules in complex malformation syndromes. *J Med Genet.* 2002;39:623.
42. Jongmans MC, Admiraal RJ van der DK. CHARGE syndrome: the phenotypic spectrum of mutations in the CHD7 gene. *J Med Genet.* 2006;43:306.
43. Cardona-grau D, Kogan BA. Update on Multicystic Dysplastic Kidney. 2015;1–5.
44. Hayes WN, Watson AR T& A. MCDK Study Group. Unilateral multicystic dysplastic kidney. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:1335.
45. Seeman T, John U BK. Ambulatory blood pressure monitoring in children with unilateral multicystic dysplastic kidney. *Eur J Pediatr.* 2001;160(6):78–83.
46. Gaither TW, Patel A PC. Natural History of Contralateral Hypertrophy in Patients with Multicystic Dysplastic Kidneys. *J Urol.* 2018;199:280.
47. Patrick Niaudet M. Renal cystic diseases in children. 2019.
48. Edghill EL, Oram RA OM. Hepatocyte nuclear factor-1beta gene deletions--a common cause of renal disease. *Nephrol Dial Transpl.* 2008;23:627.
49. Narchi H. Risk of hypertension with multicystic kidney disease: A systematic review. *Arch Dis Child.* 2005;90(9):921–4.
50. Aslam M, Watson AR, Ahluwalia J, Nelson C, Houtman P, MacKinnon E, et al. Unilateral multicystic dysplastic kidney: Long term outcomes. *Arch Dis Child* [Internet]. 2006 Oct [cited 2020 Jul 28];91(10):820–3. Available from: /pmc/articles/PMC2066018/?report=abstract
51. Li ZY, Chen YM, Qiu LQ, Chen DQ, Hu CG, Xu JY, et al. Prevalence, types, and malformations in congenital anomalies of the kidney and urinary tract in newborns: A retrospective hospital-based study. *Ital J Pediatr.* 2019;45(1):1–8.
52. Weizer AZ, Silverstein AD AB. Determining the incidence of horseshoe kidney from radiographic data at a single institution. *J Urol* 2003. 2003;170:1722.
53. Chand DH, Rhoades T PS. Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *J Urol.* 2003;170:1548.
54. Klein J, Gonzalez J, Miravete M, Caubet C, Chaaya R, Decramer S, et al. Congenital ureteropelvic junction obstruction: Human disease and animal models. *Int J Exp Pathol.* 2011;92(3):168–92.
55. Vieira M, Ferreira A, Nolasco F. Congenital kidney and urinary tract anomalies : a review for nephrologists. 2019;32(January):362–8.
56. González R SC. Ureteropelvic junction obstruction in infants and children. *Pediatr Clin North Am.* 2001;48:1505.
57. Ö.Abdurrahman. Üreteropelvik bileşke darlığı. *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 30(Ek sayı 2):55-79, 2016.
58. de Waard D, Dik P LM. Hypertension is an indication for surgery in children with ureteropelvic junction obstruction. *J Urol.* 2008;179:1976.
59. Rockville M. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) 2008 Annual Report. EMMES Corp. 2008;
60. Bek K, Akman S, Bilge I. Chronic kidney disease in children in Turkey. 2009;797–806.
61. Seikaly MG, Lea PLH, Fine RN, Tejani A. Chronic renal insufficiency in

- children : The 2001 Annual Report of the NAPRTCS. 2003;796–804.
62. Journal O, Society I. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2013;3(1).
 63. Williams DM, Roth KS. Kidney Failure in Infants and Children. *Pediatr Rev.* 2015;23(2):47–60.
 64. Wühl E, Schaefer F. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. 2008;705–16.
 65. Hogg RJ, Furth S, Lemley K V., Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, et al. National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: Evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics.* 2003;111(6 I):1416–21.
 66. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. *BMC Public Health.* 2008;8.
 67. Robyr R, Benachi A, Daikha-Dahmane F, Martinovich J, Dumez Y, Ville Y. Correlation between ultrasound and anatomical findings in fetuses with lower urinary tract obstruction in the first half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(5):478–82.
 68. Brenner BM, Lawler EV MH. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int.* 1996;(49):1774–1777.
 69. Hostetter TH, Rennke HG BB. Compensatory renal hemodynamic injury: a final common pathway of residual nephron destruction. *Am J Kidney Dis.* 1982;(1):310–314.
 70. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley K V., Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: Recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation Conference on Proteinuria, Albuminuria, Risk, Assessment, Detection, and Elimination. *Pediatrics.* 2000;105(6):1242–9.
 71. Kriz W, Gretz N LK. Progression of glomerular diseases: is the podocyte the culprit? *Kidney Int.* 1998;54:687.
 72. Olivia Gillion Boyer. Evaluation of proteinuria in children [Internet]. Up to date. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-proteinuria-in-children?search=proteinuria in children&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-proteinuria-in-children?search=proteinuria%20in%20children&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
 73. Weaver DJ. Uric acid and progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(5):801–9.
 74. Richard A Larson, MDChing-Hon Pui M. Tumor lysis syndrome: Definition, pathogenesis, clinical manifestations, etiology and risk factors [Internet]. Available from: www.uptodate.com
 75. Filiopoulos V, Hadjiyannakos D, Vlassopoulos D. New insights into uric acid effects on the progression and prognosis of chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2012;34(4):510–20.
 76. Rodenbach KE, Schneider MF, Furth SL, Moxey-Mims MM, Mitsnefes MM, Weaver DJ, et al. Hyperuricemia and progression of CKD in children and adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) cohort study. *Am J Kidney Dis [Internet].* 2015;66(6):984–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.06.015>

77. Becker BF. Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med*. 1993;14:615–31.
78. Loghman-Adham M. Role of phosphate retention in the progression of renal failure. *Lab Clin Med*. 1993;122:16.
79. Anderson S, Rennke HG BB. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest* 77. 1986;; 1993-2000.
80. Simeoni M, Armeni A, Summaria C, Cerantonio A, Fuiano G. Current evidence on the use of anti-raas agents in congenital or acquired solitary kidney. *Ren Fail* [Internet]. 2017;39(1):660–70. Available from: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2017.1361840>
81. Flynn JT, Falkner BE. New clinical practice guideline for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Hypertension*. 2017;70(4):683–6.
82. Konuş et al. Normal Liver, Spleen, and Kidney Dimensions in Neonates, Infants, and Children: Evaluation with Sonography. *AJR*. 1998;171(December):1693–8.
83. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):629–37.
84. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Available from: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-Anemia-Guideline-English.pdf>
85. Westland R, Schreuder MF, Bökenkamp A, Spreeuwenberg MD, Van Wijk JAE. Renal injury in children with a solitary functioning kidney-the KIMONO study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(5):1533–41.
86. Errez EDGUTI, Orales ENM, Andez EDHERN, Ndres AMA, Ello IGB, Afael RD. Factors influencing the progression of renal damage in patients with unilateral renal agenesis and remnant kidney. 2005;68:263–70.
87. Luis R. Argueso, Michael L. Ritchey, Emmett T. Boyle Jr., Dawn S. Milliner EJB& SAK. Prognosis of patients with unilateral renal agenesis. *Pediatr Nephrol*. 1992;(6):412–416.
88. Schreuder MF, Nauta J. Prenatal programming of nephron number and blood pressure. *Kidney Int*. 2007;72(3):265–8.
89. Chevalier RL, Chevalier CRL. When is one kidney not enough ? *Kidney Int*. 2009;76(5):475–7.
90. Sanna-cherchi S, Ravani P, Corbani V, Parodi S, Haupt R, Piaggio G, et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. 2009;76(5):528–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.220>
91. Elmacı AM. Konjenital böbrek ve üriner kanal anomalisi bulunan çocukların klinik ve demografik özellikleri. *Dicle Med J / Dicle Tıp Derg*. 2014;41(2):309–12.
92. Poggiali I V., Simões e Silva AC, Vasconcelos MA, Dias CS, Gomes IR, Carvalho RA, et al. A clinical predictive model of renal injury in children with congenital solitary functioning kidney. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(3):465–74.
93. La Scola C, Ammenti A, Puccio G, Lega MV, De Mutiis C, Guiducci C, et al. Congenital Solitary Kidney in Children: Size Matters. *J Urol* [Internet]. 2016;196(4):1250–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2016.03.173>
94. Marzuillo P, Guarino S, Grandone A, Di Somma A, Della Vecchia N, Esposito T,

et al. Outcomes of a Cohort of Prenatally Diagnosed and Early Enrolled Patients with Congenital Solitary Functioning Kidney. J Urol [Internet]. 2017;198(5):1153–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2017.05.076>



10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
2019**

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Elif ÇOMAK	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tek Böbrekli Çocuk Hastalarda Böbrek Fonksiyonları ve İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 1168	Tarih: 11.12.2019
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Prof.Dr. Arda YASATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Dr.Öğr.Üyesi M. Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr. Veli YAZISIZ
Üye (İzinli)

Doç.Dr. Gökhan Özge BAYSAL
Üye

Doç.Dr. Mehmet TÜRKAY
Üye

Prof.Dr. Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr. Dilara İNAN
Üye

Prof.Dr. İlge KARSLI
Üye

Doç.Dr. Dile KILIMEN KORGUN
Üye

Dr. Ünal HÜLÜR
Üye (İzinli)

Turgut ALTUN
Üye (İzinli)

Av. Mustafa AÇIKEL
Üye