



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

**KONJENİTAL OBSTRÜKTİF ÜROPATİLİ HASTALARIN
TANI VE TAKİBİNDE ÜRİNER SİSTEM
BİYOMARKERLARININ YERİ VE KONVANSİYONEL
YÖNTEMLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Doğakan YİĞİT
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Dinçer AVLAN**

MERSİN-2015



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

**KONJENİTAL OBSTRÜKTİF ÜROPATİLİ HASTALARIN
TANI VE TAKİBİNDE ÜRİNER SİSTEM
BİYOMARKERLARININ YERİ VE KONVANSİYONEL
YÖNTEMLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Doğakan YİĞİT
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Dinđer AVLAN**

Bu tez, BAP 2012/8 kodlu proje olarak

**Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
desteklenmiştir.**

MERSİN-2015

TEŞEKKÜR

Cerrahi eğitimim süresince iyi bir hekim olmam için tüm bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, hep yol gösterici olan hocalarım Prof. Dr. Ali Naycı, Prof.Dr Dinçer Avlan, Yrd. Doç. Dr. Hakan Taşkınlar, Yrd. Doç. Dr. Gökhan Berktuğ Bahadır ve Doç. Dr. Gökhan Gündoğdu'ya sonsuz teşekkürlerimi sunar, tezimin her aşamasında bana her türlü desteği veren Prof. Dr. Dinçer Avlan'a ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlık sürem boyunca birlikte çok şey paylaştığımız ve birbirimize destek olduğumuz Dr. Cankat Erdoğan, Dr. İsa Kılılı ve Dr. Özgür Ozan Karak'a, servis ve poliklinikte birlikte çalıştığım tüm hemşire ve sağlık personeline teşekkür ederim.

Bütün hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmadan hep yanımda olan, bugünlere gelmemde maddi ve manevi hiçbir desteği benden esirgemeyen çok değerli annem ve babama teşekkürlerimi sunarım.

İhtiyacım olduğunda yanımda olup bana destek olan sevgili eşimin annesi ve babasına teşekkürlerimi sunarım.

Her an yanımda olup sonsuz desteğiyle bugünlere gelmemi sağlayan çok sevgili eşime teşekkürlerimi sunarım. Belki de o olmasa bu süreci hiç tamamlayamazdım.

Hayatıma girdiği andan itibaren tüm hayatımı değiştiren, isteyken sabırsızca saatlerin geçmesini bekleyip bir an önce eve koşarak gitmeme sebep olan canım kızıma da teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Doğakan Yiğit

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa No. |
|---|-----------|
| ÖZET | 5 |
| ABSTRACT | 6 |
| GİRİŞ VE AMAÇ | 7 |
| GENEL BİLGİLER | 9 |
| Böbrekler ve İdrar Yollarının Anatomik Yapısı | 9 |
| Böbrekler | 9 |
| Üreterler | 12 |
| Mesane | 12 |
| Üretra | 14 |
| Böbrekler ve İdrar Yollarının Embriyolojik Gelişimi | 15 |
| Böbrekler | 15 |
| Üreterler | 17 |
| Mesane ve Üretra | 18 |
| Konjenital Obstrüktif Üropati | 19 |
| Üreteropelvik Bileşke Tıkanıklığı | 19 |
| Üreterovezikal Bileşke Tıkanıklığı - Megaüreter | 22 |
| Posterior Üretral Valv | 24 |
| Üreterosele | 26 |
| Görüntüleme Yöntemleri | 27 |
| Ultrasonografi | 27 |
| İşeme Sistoüreterografisi (İSÜ) | 29 |
| Pediatrik Renal Nükleer Tıp | 30 |
| Diüretik Renografi | 31 |
| Statik Kortikal Sintigrafi | 34 |
| Obstrüktif Üropati | 35 |
| Biyolojik Belirteçler | 39 |
| Nötrofil Gelatinaz Associated Lipocalin (NGAL) | 41 |

| | |
|------------------------------------|----|
| Kidney Injury Molecule – 1 (KIM-1) | 42 |
| GEREÇ VE YÖNTEM | 44 |
| BULGULAR | 49 |
| TARTIŞMA | 70 |
| SONUÇ VE ÖNERİLER | 79 |
| KAYNAKLAR | 80 |
| KISALTMALAR LİSTESİ | 92 |
| TABLolar DİZİNİ | 94 |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | 95 |

ÖZET

Konjenital obstrüktif üropati infant ve çocuklarda böbrek yetmezliğinin en önemli sebeplerindendir. Obstrüktif üropatilerin tanı ve takibinde ultrasonografi (USG) ve diüretikli renal sintigrafi (DRS) sıklıkla kullanılır. Çalışmamızda konjenital obstrüktif üropatili hastaların kan ve idrarda ölçülebilen Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1) ve Nötrofil Gelatinaz Associated Lipokalin (NGAL) sonuçlarının, obstrüktif üropatili hastaların tanı ve takibinde kullanılabilirliği ile USG'de ölçülen renal pelvis çapı (RPÇ) ve parankim kalınlığı (PK) ile DRS'de hesaplanan diferansiyel renal fonksiyon (DRF) değerleriyle korelasyon gösterip göstermediği araştırıldı.

01/Eylül/2012 – 31/Ekim/2014 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Ana Bilim Dalı'nda konjenital üriner sistem obstrüksiyonu ile izlenen 37 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Kontrol grubu 15 sağlıklı çocuktan oluşturuldu. 13 hasta ameliyat edildi. Hastaların tümünden tanı anında ve ameliyat edilen gruptan ameliyat sonrası 3. ayda kan ve idrar örnekleri alındı.

Ameliyat grubunda ilk USG'de tespit edilen RPÇ ortalama 34.4 mm takip grubunda 13.7 mm idi ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0,001$). Ameliyat grubunda ilk ölçülen parankim kalınlığı ortanca değeri 6 ($\pm 3,1$) mm iken takip grubunda ise 7,2 (± 2) mm idi ve PK değerleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,1423$). Ameliyat grubunun ilk DRF ortalaması %40,4 iken kontrol grubundaki hastaların DRF ortalaması %52.2 idi. Bu değerler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0,002$). Her üç grupta yalnızca serum NGAL değerleri arasında istatistiksel farklılık olduğu, biyomarkerların PK, RPÇ ve DRF ile korelasyon göstermediği saptandı.

Artmış RPÇ ve düşük DRF tedavi seçiminde ve hastaların takibinde etkili belirteçlerdir. Buna karşın biyolojik belirteçlerin klinik kullanıma girebilmesi için daha geniş, randomize ve prospektif çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Konjenital üriner sistem obstrüksiyonu, KIM-1, NGAL.

ABSTRACT

The Role of Urinary System Biomarkers in Diagnosis and Follow up of Patients With Congenital Obstructive Uropathy and Comparison With Conventional Diagnosis Methods

Congenital obstructive uropathy is one of the most significant reason of renal failure. Ultrasonography and diuretic renal scintigraphy are the diagnostic tools that are used commonly. Both ultrasonography and diuretic renal scintigraphy are also used for the follow up of patients with congenital obstructive uropathy. In this study Kidney injury molecule 1 (KIM-1) and neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) levels in both urine and serum are studied and investigated whether they have any correlation with renal pelvis diameter (RPD), parenchymal thickness (PT) and differential renal function (DRF).

Between 01/09/2012 – 31/10/2014 37 children with congenital urinary system obstruction were studied prospectively. 15 healthy children were included as control group. 13 patients were operated during the follow up. Blood and urine samples were collected from all patients in the beginning. Second samples were collected from patients who were operated.

In surgery group, the average of RPD detected in the first ultrasound was 34,4 mm, the mean value of PT was 6 ($\pm 3,1$) and the average of first DRF value was %40,4. In follow up group the average of RPD was 13,7 mm, the mean value of PT was 7,2 (± 2) mm and the average of first DRF value was %40,4. DRF and RPD values were statistically significant when compared between the groups. Only serum NGAL levels were statistically significant between the groups but none of the biomarkers showed any correlation with RPD, PT, DRF.

Increased RPD and decreased DRF are important indicators for follow up and treatment option. However more prospective and randomized studies with large series are needed to use biomarkers in clinical practice

Key words: Congenital urinary system obstruction, KIM-1, NGAL.

GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital obstrüktif üropatiler infant ve çocuklarda böbrek parankim hasarı ve böbrek yetmezliğinin en önemli sebeplerindendir¹ ve düzeltilemediği takdirde gelişmekte olan böbreklerin potansiyel fonksiyonlarını kısıtlayan durum olarak tanımlanmıştır². Günümüzde antenal USG ile üriner obstrüksiyon başta olmak üzere birçok konjenital üriner sistem anomalisi tanınabilmektedir. Antenatal USG ile erken tanı konulabilmesi bu hastaların böbrek hasarı gelişmeden önce tedavi edilebilmesine olanak sağlarken, aynı zamanda da gereksiz birçok ameliyatın önlenmesine de yardımcı olmaktadır. Üreteropelvik bileşke (ÜPB) darlıkları prenatal dönemde tespit edilen hidronefrozların en sık sebebi olarak öne çıkmakla birlikte üreterovezikal bileşke (ÜVB) darlığı ve posterior üretral valv (PÜV) prenatal ve postnatal dönemde üriner sistemde obstrüksiyona neden olan diğer önemli obstrüktif üropatilerdir^{3,4}.

Obstrüktif üropatinin etyolojisinde birçok faktörün etkili olduğu düşünülmele birlikte, obstrüksiyonun kritik sınırı nedir, hangi derecede obstrüksiyon böbreğin gelişimini bozar gibi soruların cevapları net değildir. Üriner sistem obstrüksiyonlarının postnatal tanı ve takiplerinde, cerrahi zamanlamasının planlanmasında USG ve radyonüklid çalışmalardan faydalanılır. Hangi hastaların cerrahiye ihtiyaç duyacağı ve cerrahi zamanlaması konusunda literatürde çalışmalar mevcut olsa da tam bir görüş birliği yoktur. Mevcut olan klinik testler, USG, radyonüklid çalışmalar, kan ve idrarda yapılan laboratuvar testleri mevcut durumun seyri ve tedavi seçiminde yetersiz kalabilmektedirler. Çeşitli böbrek hastalıklarının tanı ve takibinde kullanılan geleneksel kan ve idrar belirteçleri hassas ve özgül değildir⁵. Böbrek fonksiyonunun tespiti amacıyla yaygın olarak serumdaki üre ve kreatinin değerlerine bakılır ancak bunlar duyarlı olmadığı gibi hassas belirteçler de değildir. Ayrıca serumdaki üre ve kreatinin değerlerindeki değişimler filtrasyon kapasitesindeki fonksiyonel değişiklikleri gösterirken böbrek hasarını göstermezler⁶.

Bu nedenle hastaların klinik değerlendirilmesi ve cerrahi adayı olan

hastaların seçilmesinde yeni ve çalışılması kolay biyolojik belirteçlere ihtiyaç vardır. Çocuk ürolojisinde biyolojik belirteçlerin kullanım yeri oldukça sınırlıdır. Transforming growth factor B1 (TGF-B1), monocyte chemotactic protein 1(MCP-1), endothelin-1, N-acetyl-B-glucosaminidase (NAG), epidermal growth factor (EGF)'ün üriner obstrüksiyonu göstermede potansiyel birer biyolojik belirteç olabileceğini gösteren çalışmalar vardır^{7,8,9,10,11,12}. Adı geçen bu belirteçlere ek olarak Nötrofil Gelatinaz Associated Lipokalin (NGAL) ve Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1) son zamanlarda çalışılan belirteçlerden ikisidir. Literatürde KIM-1 ve NGAL düzeylerinin obstrüktif nefropatide, iskemi durumunda yada nefrotoksik ajanlara bağlı böbrek hasarında serumda ve idrarda düzeylerinde artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur^{13,14,15,16}.

Bu çalışmanın amacı, konjenital obstrüktif üropatili hastalarda böbrek parankim hasarının erken dönemde belirlenip, tedavinin planlanmasına katkıda bulunacağı düşünülen biyolojik belirteçlerin (NGAL ve KIM-1), bu hastalarda uygulanan konvansiyonel tetkik yöntemleri ile uyumlu olup olmadığı ve rutin klinik uygulamada klinisyene yol gösterip gösteremeyeceğini belirlemektir. Çalışmamızda hidronefroz nedeniyle poliklinikte değerlendirilen hastalardan alınan plazma ve idrar örneklerinde KIM-1 ve NGAL düzeyleri çalışılıp, bu hastaların üriner sistem USG sonuçları ve DRS sonuçları karşılaştırılmış, KIM-1 ve NGAL düzeyleri ile bu sonuçlar arasındaki korelasyon istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

GENEL BİLGİLER

Böbrekler ve İdrar Yollarının Anatomik Yapısı

Böbrekler

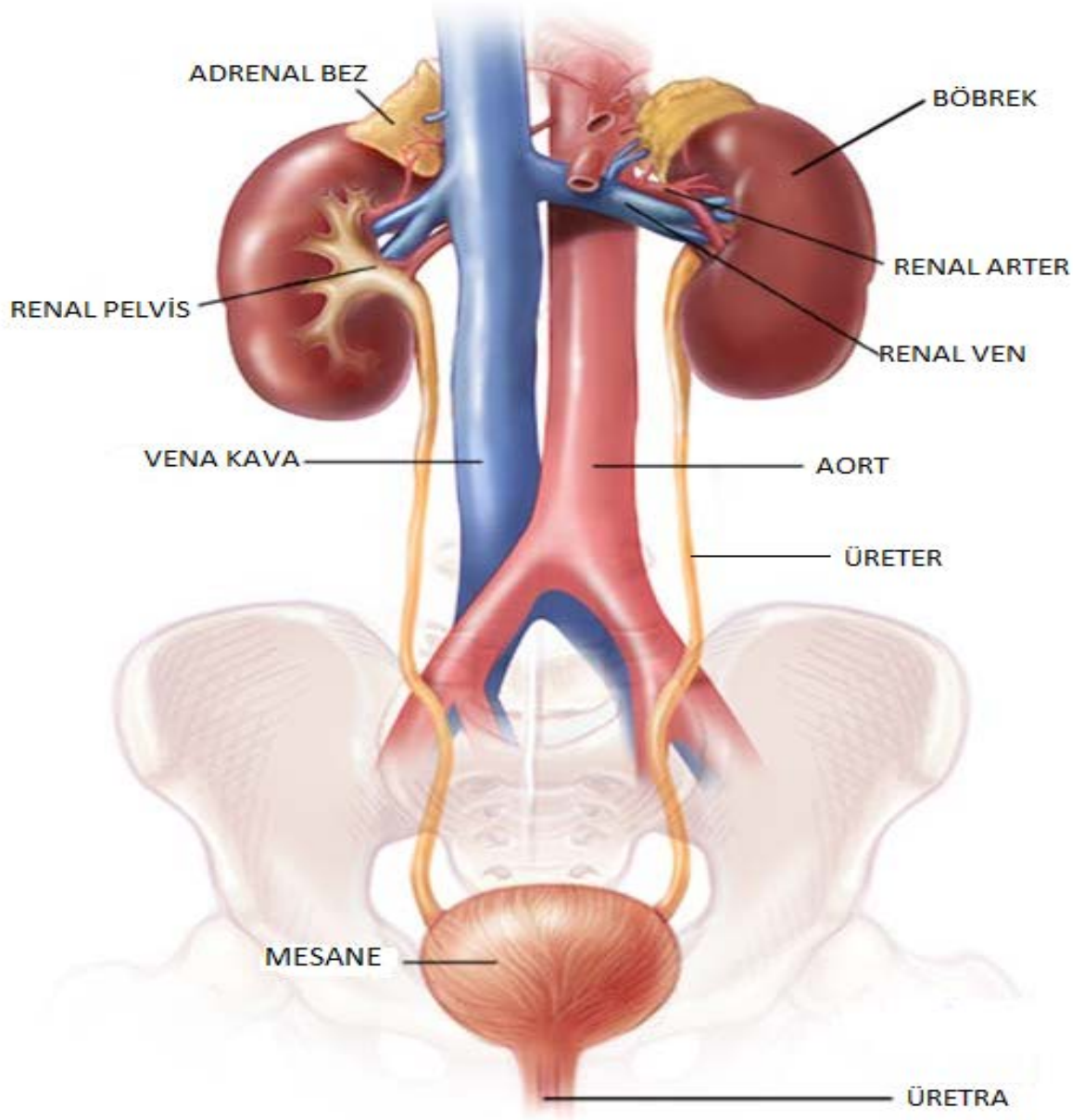
Böbrekler columna vertebralisin her iki yanında retroperitoneal konumda karın arka duvarına yaslanmış olarak yer alırlar. Her böbreğin ön ve arka iki yüzü (facies anterior ve facies posterior), konveks bir dış kenarı (margo lateralis) ve konkav bir iç kenarı vardır (margo medialis). İç kenarda hilum renale yer alır. Hilum renaleden böbreğin içine doğru sinus renalis uzanır. Hilum renalede vena renalis, arteria renalisinin dalları ve pelvis renalis yer alır (Şekil 1).

Böbrekler dıştan içe doğru facia renalis, capsula adipose ve capsula fibrosa ile sarılıdır. Böbreklerin medial yüzleri paraspinal kaslar tarafından desteklenmektedir. Facia renalis üst kutuptaki adrenal bezle birlikte böbreği sarmalar. Bu fasyanın hem iç hem de dış yüzü yağ dokusundan zengindir¹⁷.

Böbrek parankimi ile sıkı temas halindeki capsula fibrozanın genişleme yeteneği azdır. Bu fibröz kapsüsülün altındaki böbrek parankimi korteks, korteks ile toplayıcı sistem arasında kalan alan da medulla olarak adlandırılır. Korteks böbrek kitlesinin yaklaşık 1/3'ünü kaplar ve kortekste glomerüller, proksimal ve distal kıvrıntılı tübüller ile toplayıcı kanallar bulunur.

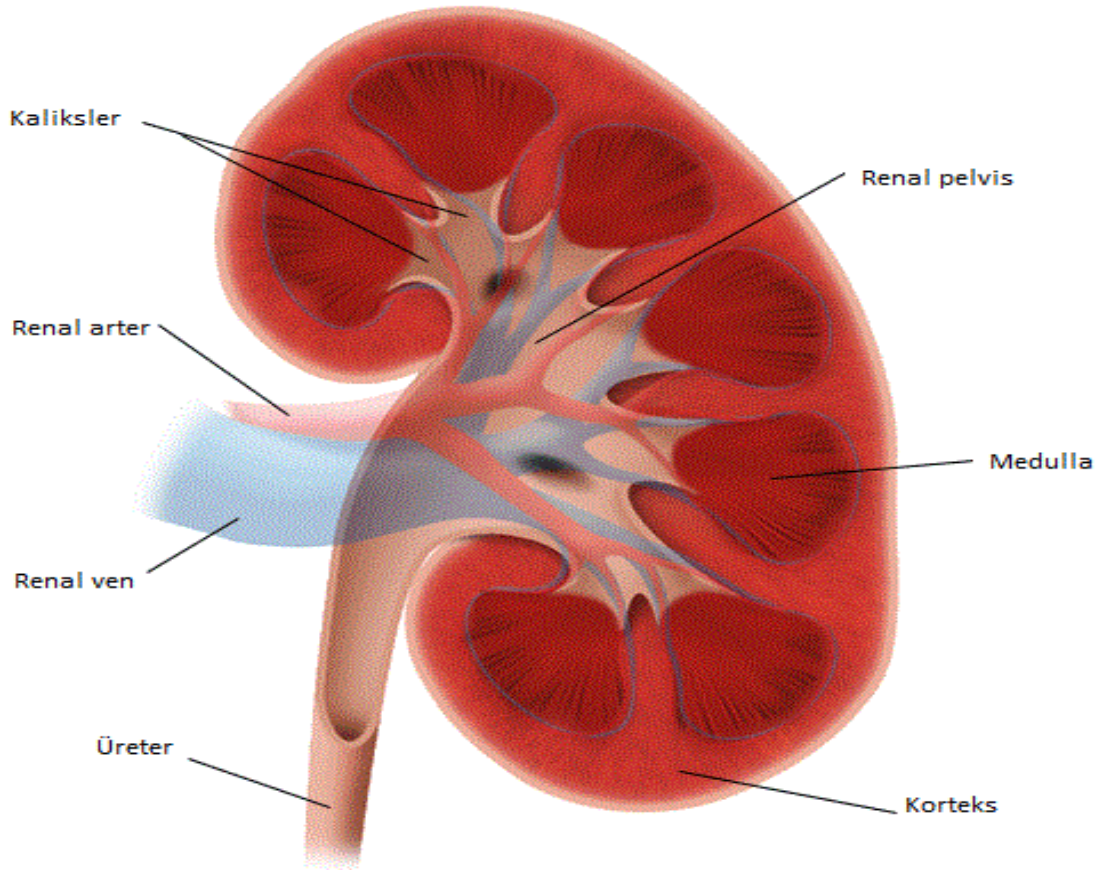
Medulla böbrek parankiminin daha derininde yer alır ve tüm böbrek kitlesinin yaklaşık 2/3'ünü oluşturur. Medulla renalis içerisinde tabanları korteks renalise tepeleri kalikslere outtan piramidal oluşumlar yer alır. Bu oluşumlara pyramis renalis (Malpighi piramidleri) denir. Pyramis renalislerin renal pelvise bakan uçlarına papilla adı verilir (Şekil 2) .

Renal pelvis tepesi hilum renaleden çıkmış üreterle uzanan ve gövdesi sinus renalis içine oturmuş olan huni şeklindeki yapıdır. Pelvisin en dışıda major ve minor kalikslar yer alır. Papillalar minor kalikslere açılır.



Şekil 1: Üriner sistem anatomisi

Böbreklerin kanlanması arteria renalisler aracılığıyla olur. Arteria renalisler arteria mesenterica superiorun hemen altında aorta abdominalisten çıkarlar ve aorta abdominalisin en büyük çift dalıdır. Her bir renal arter renal hilusta, daha sonra segmental dalları verecek olan ön ve arka dallara ayrılır. Böbreklerin arteriyel damarlarıyla ilgili varyasyonlara rastlanabilir. Renal hilusa ulaşmadan direk üst ve alt kutuplara yönelen arteriyel dalların aorta, adrenal arter veya gonadal arterden çıktığı görülebilir¹⁸. Özellikle alt kutba yönelen dallar üreterin önünden geçerek üreterde basıya ve hidronefroza neden olabilirler¹⁷. Böbreklerin venöz kanını toplayan vena renalisler arteria renalislerin önünden geçerek vena cava inferiora dökülürler. Sol renal ven daha uzun seyrlidir.



Şekil 2: Böbreğin anatomik yapısı

Üreterler

Üreterler renal pelvisteki idrarı mesaneye ileten muskuler yapılardır. Retroperitoneal yerleşim gösteren üreterler arteria illiaca communisin bifurkasyonunun önünden geçerek pelvise girerek mesaneye ulaşırlar. Üreterlerin seyri boyunca pars abdominalis ve pars pelvica olarak iki bölümü vardır. Üreteropelvik bileşkeden illiak arterleri çaprazladığı yere kadar olan bölümü pars abdominalis, bunun altında kalan bölümü de pars pelvic olarak adlandırılır. Ayrıca üreterin mesane içinde kalan kısmına pars intramuralis adı verilir.

Üreterler üç noktada anatomik olarak darlığa sahiptirler. Üst darlığın üreteropelvik bileşkede orta kesimdeki darlığın pelvis giriminde alt kesimdeki darlığın ise pars intramuraliste olduğu bilinir.

Üreter seyri boyunca renal arterden, gonadal arterlerden, arteria illiaca communisten ve arteria illiaca internadan ve vezikal arterden arteriyel dallar alır.

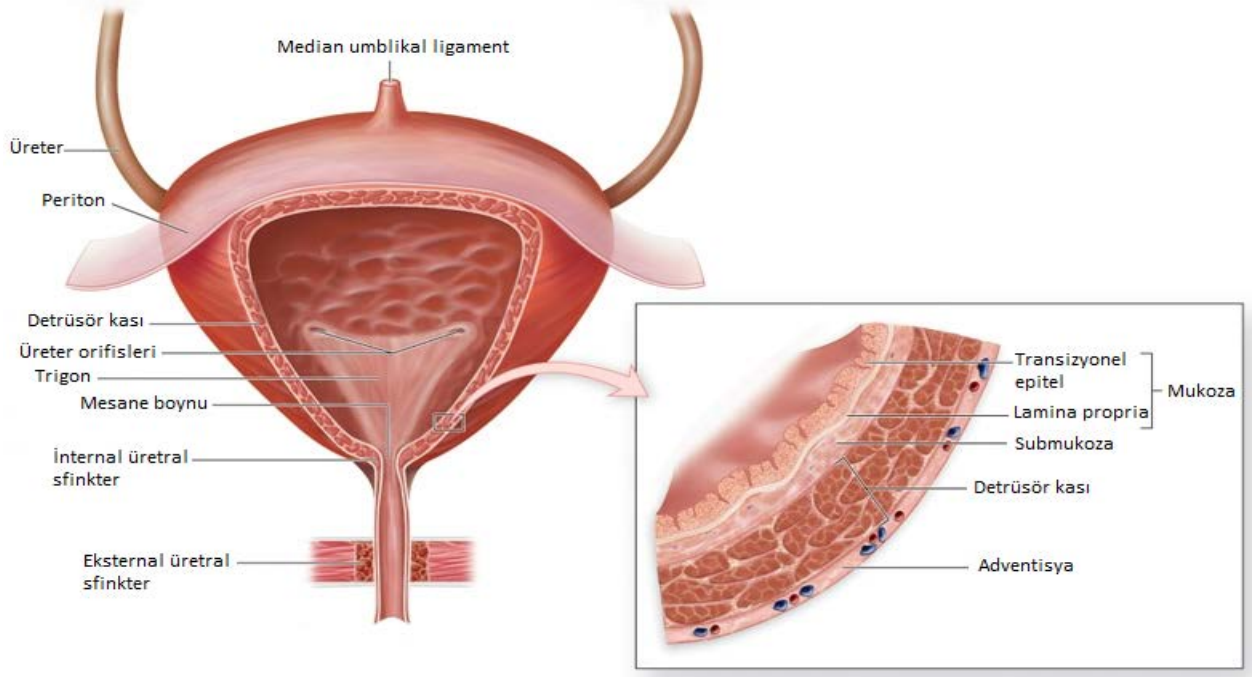
Mesane

Mesane üreterlerin börekten taşıdığı idrarın depolandığı, genişleyebilme yeteneğine sahip içi boş, muskuler bir organdır. Boyutu ve şekli yaşa, cinsiyete, dolu veya boş olup olmamasına göre değişkenlik gösterir. Tabanı fundus vesicae, boyun kısmı serviks vesicae, tavan kısmına apeks vesicae, fundus ile apeks arasındaki kısmına da korpus vesicae denir. Normal anatomide her iki tarafta mesane fundusunun üst köşelerinden üreterler mesane içerisine girer. Mesanenin superior yüzü tamamen peritonla örtülüdür ve urakus kalıntısı ligametum umblikale medianum mesane apeksini karın ön duvarına asar¹⁹.

Mesanenin iç yüzeyi değişici hücreli epitel ile döşelidir. Epitelin altında çeşitli kan damarları ve düz kas demetlerinden oluşan lamina propria ve onun da altında mesanenin düz kas tabakası mevcuttur. Bu kas demetleri içte ve dışta longitudinal ortada ise sirküler tarzda uzanım gösterirler ancak mesanenin üst kısımlarında kas demetleri birbirleriyle iç içe geçmiş şekilde bulunurlar. Mesane kas tabakasının bu durumu mesane boşalımı için ideal bir yapı oluşturmaktadır²⁰. Mesane duvarının

kas tabakası trigonum vesicae hariç topluca musculus detrusor vesicae olarak adlandırılır. Tigondaki kas tabakası musculus trigoni vesicae olarak dalandırılır. Bu kas tabakasının derin bölümü detrüör kasının uzantısı, yüzeysel bölümü ise üreter ve üretranın kas tabakasının devamı olarak kabul edilir¹⁹. Detrüör kasının sirküler lifleri mesanenin serviks kısmında internal üretral sfinkteri oluşturur (Şekil 3).

Mesanenin arteriyel kanlanması arteria vesicalis süperior ve inferior, arteria obturatoria, arteria rectalis media ve kadınlarda arteria uterine ve arteria vaginalis ile sağlanır. Venöz kanı ise vena iliaca interaya dökülür. Mesanenin lenfası ise internal iliak, eksternal iliak ve common iliak lenf nodları aracılığıyla olur.



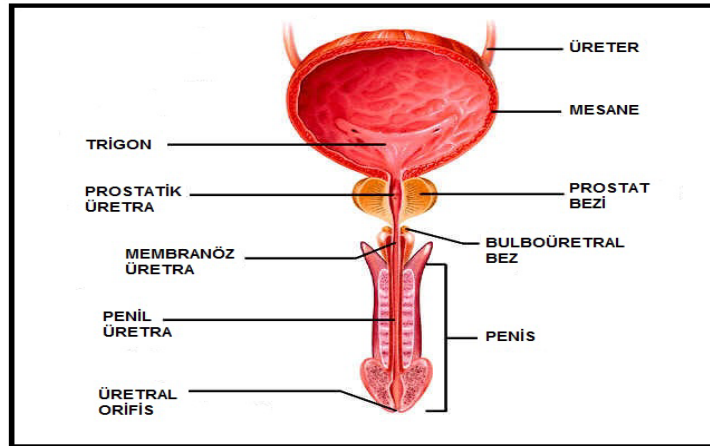
Şekil 3: Mesane, trigon ve detrüörün yapısı

Mesane nin innervasyonu otonom sinir sistemi aracılığıyla olur. Sempatik innervasyonu sağlayan lifler torakal 11–12 ve lomber 1-2 segmentlerinden çıkıp pelvik parasempatiklerden gelen pelvik pleksusla birleşerek mesane ve üretrayı inerve ederler. Sempatik innervasyon detrü sör kasta inhibisyona neden olurken internal üretral sfinkterde kontraksiyona neden olur.

Parasempatik innervasyonu sağlayan sinir lifleri ise sakral 2-3-4. medulla spinalis segmentlerinden çıkar. Parasempatik etki detrü sör kasında kontraksiyona sfinkterde ise gevşemeye neden olur.

Üretra

Mesane boynundaki ostium üretra internum ile dış genital yapıdaki ostium üretra eksternum arasında uzanan yapıdır. Erkek üretrası ile dişi üretrası arasında yapısal farklılıklar vardır. Erkeklerde ürogenital diafram anterior ve posterior segmentlere ayrılır. Posterior üretra membranöz ve prostatik üretra olarak ikiye ayrılırken anterior üretra ise bulbar ve penil üretradan oluşmaktadır. Hem dişide hem de erkekte pelvik taban anterior ve posterior üretra arasındaki temel sınırı oluşturur²¹.



Şekil 4: Üretra anatomisi

Böbrekler ve İdrar Yollarının Embriyolojik Gelişimi

Böbrekler

İnsanlarda gestasyon spermatozoondaki çekirdeğin bir oositle füzyonu sonrası başlar ve maturasyonun tam olarak tamamlandığı yaklaşık 38. haftaya kadar devam eder. Fertilizasyon sonrası zigot uterusu ulaşmak üzere fallop tüpü içindeki hareketine devam eder. Yaklaşık 5 – 6. günlerde bu yolculuk tamamlanır ve zigot bölünerek blastosisti oluşturur. Bu evrelerin ardından embriyo disk şeklini alır. Bu diskin bir tarafında amniyotik kavite diğer tarafında ise yolk sac bulunur. Amniyotik kaviteye bakan tarafı ektoderm, yolk sac tarafı ise endoderm tabakası ile döşelidir. Bu iki tabaka arasında ise mezoderm tabakası oluşur. Mezoderm tabakasının varlığına rağmen endoderm ve ektoderm embriyonun baş tarafında bukkofarengial membran, kuyruk tarafında da kloaka olarak ilişkilerini sürdürürler²².

Ürogenital sistem karın boşluğunun arka duvarında yer alan ortak bir mezodermal kabarıklıktan (intermediate mesoderm) gelişir ve her iki sisteminde boşaltım kanalları başlangıçta ortak bir boşluk olan kloakaya açılır. Gelişimin daha ileri evrelerinde de bu iki sistemin birbiriyle yakın olan ilişkisi devam eder.

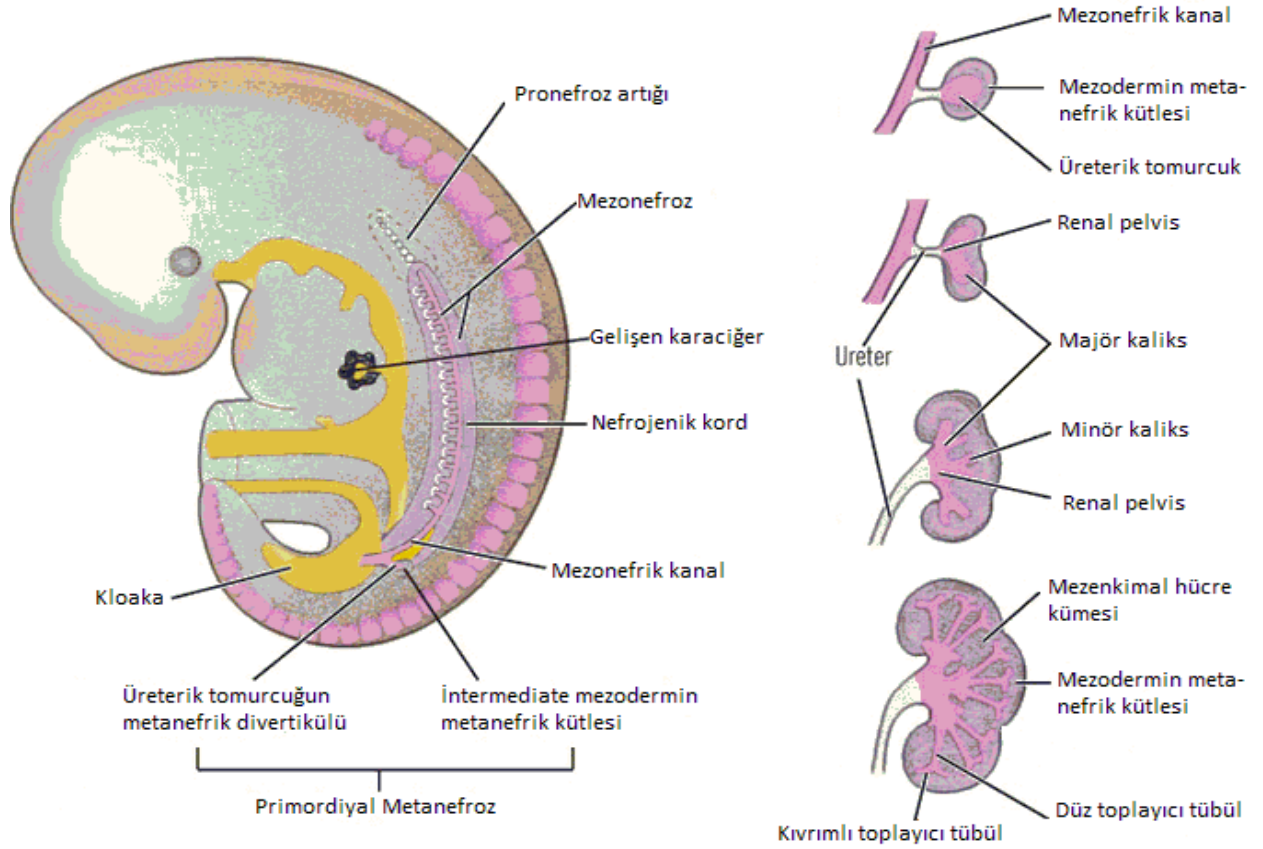
Intrauterin yaşam boyunca kraniyelden kaudale doğru üç böbrek sistemi oluşur. Bu sistemler 4. gestasyonel haftadan itibaren ortaya çıkarlar. Bunlar pronefroz, mezonefroz ve metanefrozdur. Metanefrozdan kalıcı böbrekler meydana gelir. Kalıcı böbreğin toplayıcı kanalları mezonefrik kanalın kloakaya girişine yakın noktasında yer alan çıkıntı halindeki üreter tomurcuğundan gelişir. Bu tomurcuk metanefrik doku içine penetre olur ve ardından üreter tomurcuğundan primitif renal pelvisi oluşturup ana kaliksleri oluşturacak olan kranial ve kaudal parçalara ayrılır. Kalikslerin herbiri metanefrik dokuya penetre olurken iki yeni tomurcuk oluşturur. Bu tomurcuklar 12 ve daha fazla sayıda tübül oluşturana kadar bölünmeye devam ederler. Periferde de gestasyonun 5. ayının sonuna kadar bir miktar daha tübül oluşur ve tüm bu tübüler yapılar minor kaliksleri oluştururlar. Gestasyonun 20. haftasının sonunda toplayıcı sistemin tamamı ve nefronların 1/3'ü kadarı ortaya

çıkılmış olur. Nefronların oluşumu 34. haftada tamamlanır. Gelişim sırasında her nefronun proksimal ucu Bowman kapsülünü oluştururken distal ucu ise toplayıcı kanallardan biriyle ilişki kurar. Boşaltıcı tübüllerin gelişimine devam etmesiyle birlikte proksimal kıvrıntılı tübüller, Henle halkası ve distal kıvrıntılı tübüller meydana gelir²² (Şekil 5).

Üçüncü üriner organ olan metanefroz (kalıcı böbrek) 5. haftada belirdikten sonra üreter tomurcuğu ile karşılıklı etkileşime girer. Bu etkileşim olmaz ise metanefroz kalıcı böbrek halini alamaz. Buna ek olarak metanefrik mezenşimden epitel oluşabilmesi için kollajen, fibronektin ve laminin gibi ekstraselüler matriks elemanlarının varlığı da gereklidir. Böbrek gelişimi üzerinde epidermal büyüme faktörü (EBF), Transforming Growth Faktör Alfa (TGF- α) ve İnsülin Like Growth Faktörler 1 ve 2 (İGF-1 ve İGF-2), Nöron Growth Faktörü (NGF, sinir büyüme faktörü) ve proensefalin gibi bazı büyüme faktörlerinin etkisi olduğu da gösterilmiştir. Wilms tümörü geninin de (WT-1) metanefrik mezenşimin epitele dönüşmesini ve renal progenitör hücrelerinin büyümesini düzenlediği de sanılmaktadır²³.

Başlangıçta pelviste yer alan böbrek zamanla yükselerek daha yukarıya yerleşir. Bu yükseliş sırasında böbreğin arteriyel dolaşımı aortanın daha yukarisından çıkan arterlerle sağlanır ve bir altta kalan önceki arter zamanla dejenere olup kaybolur.

Fetal idrar oluşumu 8. haftada başlar. Fetal böbreklerde üretilen idrar boşaltıcı sistem tarafından amniyotik boşluğa bırakılır ve aniyotik sıvı hacminin koruması yönünden fetal idrar önemlidir. Fetal yaşam süresince yıkım ürünlerinin atılması plasenta tarafından üstlenilmiş olduğundan böbrekler sorumlu değildir.



Şekil 5: Primordiyal metanefroz ve böbreğin embriyolojik gelişimi

Üreterler

Üreterin gelişimi 4. gestasyonel haftada mezonefrik kanaldan üreter tomurcuğunun oluşmasıyla başlar. Bu oluşum büyük oranda mezonefrik hücrelerden salınan moleküller faktörlerden etkilenir²⁴. Gestasyonun 6. haftasında solid bir kordon halinde olan üreterler zamanla bir rekanalizasyon sürecine girer. Geçici olan bu luminal tıkanıklığı 7. gestasyonel haftadaki rekanalizasyon evresi izler^{25,26}. Ortadan başlayan ve her iki uca doğru ilerleyen rekanalizasyonun en son ulaştığı bölümler ÜPB ve ÜVB'dir. Rekanalizasyon sırasında oluşan Chwalle membranları ÜPB'de yer alırlarsa geçici hidronefroza, ÜVB'de oluşurlarsa geçici hidroüreteronefroza neden olurlar²⁷. Başlangıçta fetal üreterler gerekenden daha uzun ve büklüntülüdürler. Fetusun boyunun uzaması ve böbreğin yukarı yükselmesiyle birlikte düzleşirler. Üreterlerde kas oluşumu ilk olarak 12. gestasyonel haftada görülmeye başlar, düz kas farklılaşması ilk olarak ÜVB'de görülür. Düz kas farklılaşması insan fetusunda histolojik olarak gestasyonun 7.

haftasından önce mesanede fark edilebilecek hale gelmekte ve yukarı doğru ilerleyerek 16. haftada üreterin üst kısmına ulaşmaktadır²⁸. Bu farklılaşma ÜPB yakınlarında gerçekleşmediği takdirde bu bölgede aperistaltik bir üreter segmenti olarak ortaya çıkmaktadır. Bu durum üreteropelvik bileşke tıkanıklıklarının patogeneğinde anatomik defektler yanında fonksiyonel etkenlerinde rol aldığını göstermektedir. Böyle olgularda üreteropelvik bileşkede lamina muskularis daha kalındır ve düz kas hücrelerinin dağılımı da bozuktur. Aynı zamanda düz kas demetleri arasındaki kollajen ve elastin miktarı da normalden fazladır²⁹. Ostling ve arkadaşları yaptıkları çalışmada gebeliğin ortasında fetus üreterinde doğal büklüntü, kıvrım ve valvlerin olduğunu göstermişlerdir³⁰. Fetal kıvrım ve büklüntülerin gestasyonun ileri haftalarında kaybolmayıp sebat etmesi durumunda konjenital üreteral tıkanıklıklar ortaya çıkabilir. Bu oluşumlar kas dokusu ve onu saran bir adventisya kılıfı şeklindedir ve bir kapak mekanizmasıyla tıkanıklığa yol açabilirler³¹. Hem fetusta hem de yetişkinde üreteropelvik bileşke civarındaki üreter lümeni üreterin diğer kısımlarından (ÜVB hariç) daha dardır. ÜPB'deki düz kas hücrelerinin sayısı da üreterin diğer bölümlerine kıyasla daha azdır^{32,33}. Bu nedenle klinik yakınmalara neden olan ÜPB tıkanıklıklarının normalin patolojik bir ucu olduğu düşünülmektedir.

Mesane ve Üretra

4. ve 7. Gestasyonel haftalar arasında kloaka ürorektal septum tarafından anorektal kanal ve primitif ürogenital sinus olmak üzere ikiye bölünür. İkiye bölünen kloakal membrandan da ürogenital membran ve anal membran oluşur. Primitif ürogenital sinüsten üç yapı oluşur.

1- Mesane bu yapıların en büyüğüdür. Başlangıçta mesane allantoisle ilişkilidir ve zamanla allantois oblitere olur ve urakus adı verilen fibröz bir kordon kalır.

2- Ürogenital sinüsün pelvik parçasından üretranın prostatik ve membranöz parçaları oluşur.

3- Kalıcı ürogenital sinüs ise bir diğer yapıdır ve bu yapının gelişimi her iki cinsten birbirinden farklılık gösterir.

Hem mezonefrik kanallar hem de üreterler mezodermal kaynaklı olduğundan bu kanalların birleşimi ile oluşan mesane mukozası da mezodermal kaynaklıdır. Zaman içinde trigondaki epitel endodermal epitelle yer değiştirir ve zamanla mesane içi endodermden köken alan epitelle döşenmiş olur.

Her iki cinste de üretra epiteli endodermal kaynaklıdır. Kızlarda üretranın kraniyal kısımlarından üretral ve paraüretral bezler oluşurken erkeklerde 1. trimester sonuna doğru proliferemaya başlayan ve çevredeki mezenkimal doku içine girerek tomurcuklar oluşturan prostatik üretra epitelinden prostat bezi oluşur²².

Konjenital Obstrüktif Üropati

Konjenital obstrüktif üropati (KOÜ) yada konjenital obstrüktif nefropati prenatal dönemde idrar akışında aksama olması sonucu ortaya çıkan ve böbreğin hem gelişiminde hem de fonksiyonunda patolojik değişikliklere neden olan kompleks bir hastalık sürecidir³⁴. KOÜ konjenital böbrek hastalıklarının en sık sebebiyken, son dönem böbrek hastalığının da en sık sebeplerinden bir tanesidir³⁵.

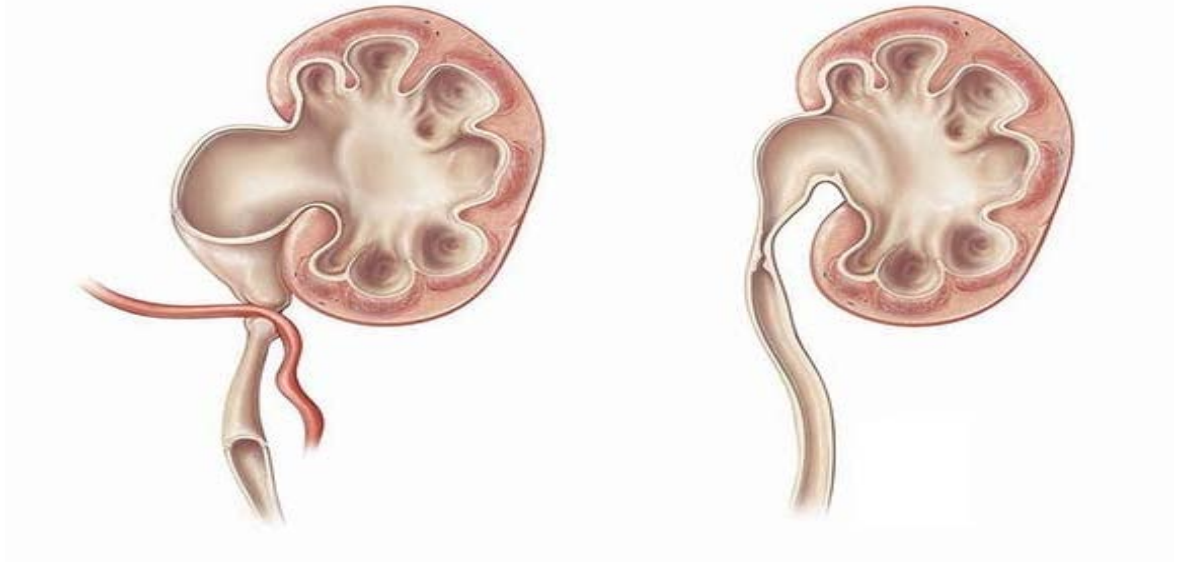
Konjenital üriner sistem obstrüksiyonları üst üriner sistem ve alt üriner sistem obstrüksiyonları olarak iki grupta incelenebilir. Üst üriner sistem obstrüksiyonuna neden olan durumlar arasında ÜPB ve ÜVB darlıkları vardır. Ayrıca üreterosel ve üreterin yapısal ve yerleşimsel diğer anomalileri de bu grupta incelenir. Konjenital alt üriner sistem obstrüksiyonlarının en bilinen nedeni PUV'dir. Diğer sebepler ise üretral atrezi, stenoz ve hipoplazi, anterior üretral valv, üretral divertikül, prolabe olan üreterosel ve kloakal anomalilerdir³⁴.

Üreteropelvik Bileşke Tıkanıklığı

Prenatal hidronefroz nedenleri arasında en sık karşılaşılanı ÜPB tıkanıklığıdır³⁶. Ailesel kalıtım gösterdiğini belirten çalışmalar olsada sıklıkla sporadiktir^{37,38}. Obstrüksiyon intrinsik ve ekstrinsik olarak sınıflandırılır. İntrinsik sebeplerin başlıcaları dar segment, üreteral valv ve pelvise yüksek giriş yapan üreter iken fibröz bantlar, aberan veya çaprazlayan alt pol damarları, üreterik katlantılar ekstrinsik sebeplerin başlıcalarıdır^{36,37} (Şekil 6). İntrinsik sebeplerin diğerleri polipler ve leiomyomdur. Ameliyat edilen ÜPB darlığı olan hastalardaki

gözlenen en sık bulgu normalde olması gereken yerin daha yukarisından renal pelvise giriş yapan üreterdeki darlıktır. Histolojik değerlendirmede ÜPB'de düz kasların normale göre daha az olduğu ya da hiç olmadığı görülmüştür. Elektron mikroskopisinde ise büyük ihtimalle tıkanıklığa sekonder gelişmiş kas lifleri arasında artmış kollajen yapıları görülmüştür. Üreterdeki embriyolojik değişimler sırasında üreter tomurcuğu üreterin uzaması ve rekanalizasyonu ile gelişir. Rekanalizasyondaki aksamanın ÜPB darlığına neden olan en sık intrinsek sebep olduğu düşünülmektedir³⁹.

ÜPB darlığı yenidoğan bebeklerin yaklaşık 1/1500'ünde görülürken erkeklerde ve sol tarafta daha sık görülür⁴⁰. ÜPB darlığı renal pelvisten üretere yetersiz idrar akışına neden olur ve bunun sonucunda renal pelvis ve kaliklerde hidrodistansiyon gelişir. Artmış intrapelvik basınç ve toplayıcı sistemdeki staz düzeltilmediği takdirde ilerleyici böbrek hasarına neden olur³⁹.



Şekil 6: ÜPB darlığının ekstrensek ve intrinsek tipleri

ÜPB tıkanıklığı prenatal dönemde yapılan ultrasonografi ile tespit edilen en sık üropatidir ve seyri değişkendir. Spontan olarak gerileyebildiği gibi ilerleyici

olarak kötüleşme ve fonksiyonel bozulmaya neden olabilir. İngiltere’de yapılan bir çalışmada prenatal ultrasonografi ile tespit edilen ve tıkanıklık olan böbreklerin %17’sinde ameliyat gerekirken %27’sinde iyileşme ve %56’sında devam eden obstrüksiyona rağmen fonksiyonel kötüleşme olmadığı görülmüştür³⁷. ÜPB tıkanıklığı olan hastalar üriner sistem enfeksiyonu, yan ağrısı, hematüri veya karında ele gelen kitle ile başvurabilirler.

Prenatal dönemde tespit edilmiş ÜPB tıkanıklığı olan hastaların ameliyat endikasyonları halen tartışmalıdır ancak hangi hastaların konservatif olarak takip edileceği konusunda yaygın bir fikir birliği mevcuttur³⁷. Prenatal hidronefroz tanısı almış fetusların neredeyse yarısında hidronefroz bir süre sonra kendiliğinden geçmektedir. Ancak hidronefrozun nasıl gerilediği ve diferansiyel böbrek fonksiyonlarındaki düzelmelerin fizyolojisi bilinmemektedir. Böbrek fonksiyonlarını gösteren diüretik renogram çalışmasının böbrek fonksiyonlarını hücresel düzeyde gösterip göstermediği tartışmalıdır. Elder JS ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada piyeloplasti yapılan çocuklarda ameliyat sırasında alınan böbrek biyopsileri incelenmiştir ve piyeloplasti öncesi çalışılan diüretik renogramların sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Olguların %25’inde böbrek biyopsi sonuçlarıyla diferansiyel renal fonksiyon sonuçları arasında bir korelasyon olmadığı görülmüştür. Buradan çıkartılması gereken sonuç obstrüksiyonu gösteren daha hassas belirteçlere ihtiyaç duyulduğudur³⁶. ÜPB darlığının tanı ve takibinde kullanılan diüretikli renogram ve ultrasonografi, obstrüksiyonun olduğu böbrekte hasar gelişip gelişmediğini gösterememektedir. Klinikte kullanılacak biyolojik belirteçlerin klinisyene, ameliyat ihtiyacı olan hastaları ayırtetmede yardımcı olmasının yanı sıra böbrek hasarını da erken dönemde gösterebilmelidir.

Antenatal tanılı hidronefrozlu olan hastaların büyük çoğunluğunu tıkanıklık olmadan üst sistem dilatasyonu olan hastalar oluşturmaktadır ve yakın ve dikkatli takip bu hastaların tedavisinde yeterli olmaktadır. Genellikle küçük bir grup hastada gerçek tıkanıklık olup böbrek fonksiyonlarında bozulma ve hidronefrozda artma olmaktadır. Bu grup hastalar piyeloplastiden oldukça fayda görmektedir. Bu hastalar tanı alır almaz yaşlarından bağımsız olarak ameliyat edilmelidir⁴¹.

Üreterovezikal Bileşke Tıkanıklığı – Megaüreter

Genişlemiş üreter anlamına gelen megaüreter etyolojik nedeni tanımlanamamaktadır. Çocuklarda üreter çapı genellikle 5mm'nin altındadır ve 7 mm'nin üzerinde çapa sahip olan üreterler megaüreter olarak adlandırılmaktadır³⁹. Smith ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada megaüreter nedenleri 4 başlık altında toplanmıştır⁴².

1. Obstrüksiyonun neden olduğu megaüreter.
2. Reflünün neden olduğu megaüreter.
3. Obstrüksiyon ve reflünün birlikte neden olduğu megaüreter.
4. Obstrüksiyon veya reflü olmadan megaüreter.

Tıkanıklığın neden olduğu üreter genişlemesi yani diğer adıyla ÜVB tıkanıklığı obstrüktif üropatinin diğer bir nedenidir (Şekil 7) . Sistoskopik olarak tıkanık olan üreter orifisi normal görünümde ve mesane trigonuna düzgün şekilde giriş yapar.

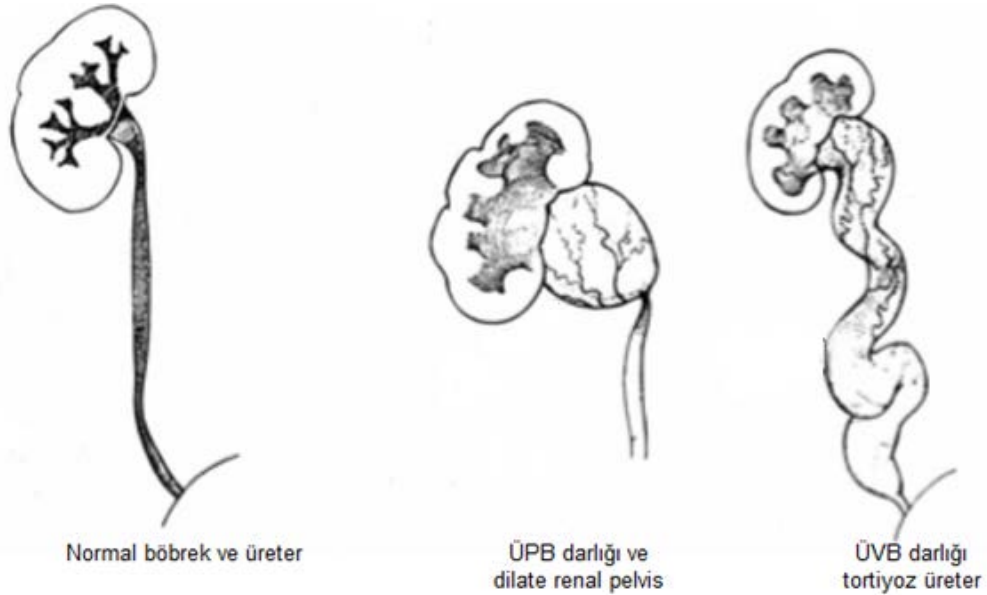
Primer tıkanıklık gösteren megaüreterde çeşitli histolojik anormallikler vardır. Üreterovezikal üreterde kas liflerinde değişiklikler saptanmıştır. Buna göre sirküler kas tabakasında hipertrofi olup tıkanıklığa neden olan adinamik distal üreter segmenti oluşmaktadır. Tanagho ve arkadaşlarının yaptığı otopsi serisinde normalde longitudinal kas liflerinin görüldüğü intramural üreterde, tıkanıklığı olan hastaların sirküler kas liflerine sahip olduğu görülmüştür. Bazı çalışmalarda distal üreterdeki kas demetleri arasında kollajen birikiminde artış olduğu görülmüştür. Aynı zamanda üreterovezikal bileşkede kas yapılarında düzensizlik ve interstisyel bağ dokusunda artış tespit edilmiştir⁴³.

Tıkanıklığın neden olduğu üreter genişlemelerinin bir kısmı kendiliğinden düzelme gösterebilmektedir. Nicotina ve arkadaşları düz kas yapılarının maturasyonunda TGF-Beta seviyelerinin etkili olabileceğini, tıkanıklık gösteren üreterin spontan iyileşmesinin ilk 2 yaş içinde azalma gösteren TGF-Beta

seviyelerine bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Yapılan bir başka çalışmada tıkanıklığın neden olduğu megaüreteri olan hastalarda anjiyotensin 2 tip 2 reseptör sayısında artış olduğu gösterilmiřtir⁴³.

Fetal ultrasonografi kullanımının yaygınlaşması megaüreter insidansını arttırmıştır. Antenatal hidroüreteronefroz tespit edilen hastaların yaklaşık %23'ünde megaüreter mevcuttur ve hidronefrozun ayırıcı tansında yaklaşık %41 oranla ÜPB darlığından sonra ikinci sırada görülür⁴³.

Prenatal tanılı üreteral dilatasyonların hangisinin tıkanıklığa bağlı olduğu veya hangisinin geçici olduğu ve ne yapılması gerektiği konusu halen tartışmalıdır. Tedavi planı hem karşı tarafın hem de aynı taraftaki böbreğin diüretik renogramlarının sonuçlarına göre yapılmaktadır. Diferansiyel fonksiyonu yeterli olan böbrekler obstrüktif patern gösterse bile profilaktik antibiyotik tedavisiyle takip edilebilmektedirler. Takip edilen hastalarda cerrahi tedavi endikasyonları böbrek fonksiyonlarında bozulma olması ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonudur⁴⁴.



Şekil 7: Normal üreter, ÜPB darlığı ve ÜVB darlığı

Posterior Üretral Valv

Posterior üretral valv alt üriner sistemdeki tıkanıklıkların en sık sebebidir. Antenatal tanı konan üropatilerin yaklaşık %10'nu oluşturur⁴⁵. Üretral valvler prostatik üretrada veromontanumla mesane boynu arasında yer alan ve eksternal sfinketere doğru uzanan doku kıvrıntılarıdır.

Fetal hayatta mesane, gelişimin erken döneminden itibaren düzenli olarak dolar ve boşalır. Bu durum gelişmekte olan mesane duvarında gerilim kuvveti yaratarak mesaneye kompians kazandırır ve bu sayede idrar düşük basınçlarda depolanıp tam olarak boşaltılabilir⁴⁶.

PÜV sıklıkla üst sistemde ikincil değişikliklere neden olur. Tıkanıklık ne kadar erken dönemde ortaya çıkarsa üst sistem daha kötü etkilenir ve fetal hayatın erken dönemlerinde ortaya çıkan tıkanıklık sıklıkla böbrek displazisine neden olur⁴⁷.

PÜV tipleri 1919 yılında Young'ın yaptığı otopsi çalışmalarıyla tanımlanmıştır⁴⁸. Young 3 tip PÜV tanımlanmıştır. En sık görülen Tip 1'dir. Tip 1 valvler üretradaki veromontanumun distalinden öne doğru uzanan ve membranöz üretra tavanına tutunan mukozal dokudur. Tüm valvlerin yaklaşık %95'ini oluşturur.

Tip 3 valvler ise ortasında değişen boyutlarda açıklık bulunan diafram görünümde, üretra lümeninde transvers planda uzanan mukozal dokulardır. Tüm valvlerin yaklaşık %5'ini meydana getirirler. Tip 2 valvlerin gerçekten var olup olmadığı tartışmalıdır⁴⁹.

Erkek üretrasında normal kabul edilen bazı çıkıntılar ve kıvrımlar mevcuttur. Valvlerin ürogenital membran artığı olduğu veya ejakülatuar kanallarla prostatik utrikulusun anormal birleşiminden kaynaklandığı düşünülmektedir⁵⁰.

Valvlerin üriner sistemin gelişimini tamamlamış olduğu ikinci trimesterden itibaren etkili olmaya başladıkları söylenebilir. Valv sebebiyle gelişimini yüksek intraluminal basınç altında yapan üriner sistemde prostatik üretranın boyu uzayıp genişlemekte, ejakulasyon kanallarının orifisleri dilate, mesane boynu hipertrofiye

olmakta ve detrüsor kası hipertrofiye ve hiperplaziye uğramaktadır. Böbreklerde diplastik değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu değişiklikler kısmen obstrüktif üropatiye bağlı olmakta birlikte esas olarak anormal embriyolojik gelişim sonucudur. Yüksek intraluminal basıncın neden olduğu vezikoüreteral reflü ve hidroüreteronefrozun böbreklerin zedelenmesinde çok önemli bir rolü vardır. Valv ablasyonunun ardından intraluminal basınç düşürülebildiği takdirde üriner sistemdeki saf obstrüktif üropatiye bağlı değişiklikler geri döndürülebilir⁵⁰.



Şekil 8: PÜV nedeniyle genişlemiş posterior üretra ve mesanede düzensizlik, bilateral vezikoüreteral reflü.

PÜV'in tanısında altın standart işeme sistoüreterografidir (İSÜ)⁵¹. İSÜ'deki karakteristik görüntü dilate bir posterior üretra, mesane duvarında trabekülasyon ve divertiküllerle karakterize düzensizlikler ve buna eşlik eden tek veya çift taraflı vezikoüreteral reflüdür (Şekil 8).

PÜV tanısı almış bir yenidoğanın tedavisine mesanenin üretral kateter ile dekompresyonu, antibiyotik uygulanması ve sıvı elektrolit dengesinin ayarlanması ile başlanır⁴⁶. Mesane dekompresyonu ile hedef serum kreatinin değerinde günlük %10 oranında bir azalma sağlamaktır. Bu başarılmıyorsa erken dönemde valv ablasyonu veya vezikostomi gündeme gelmelidir⁵⁰.

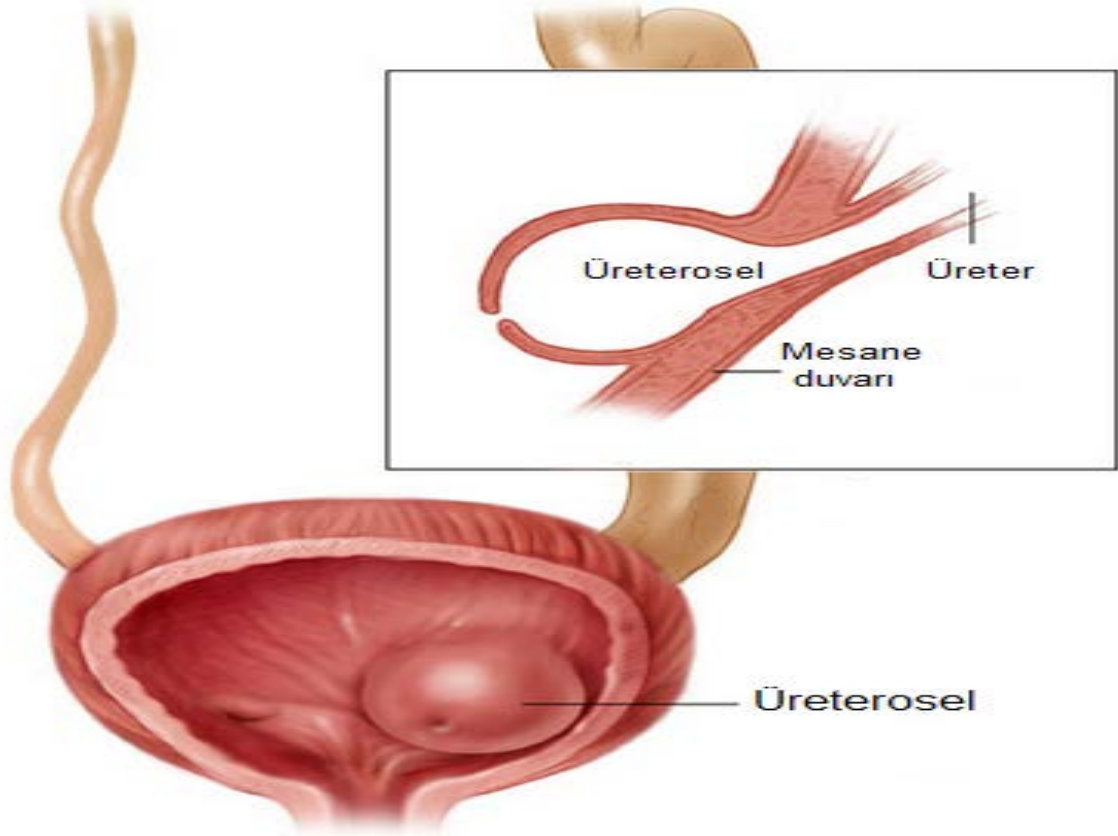
Sistoskopik uygulamanın mümkün olmadığı yenidoğanlarda veya kateterizasyona rağmen kötüleşen böbrek fonksiyonu olan ve ileri derece bilateral vezikoüreteral reflüsü olanlarda vezikostomi ile drenaj sağlanabilir. Eskiden daha sık kullanılan supravezikal diversiyon yöntemleri günümüzde daha az tercih edilmektedir⁴⁷.

Uzun dönemde valv hastalarının yaklaşık 1/3'ünde böbrek fonksiyonlarında bozulma görülebilir. Kronik böbrek yetmezliğine neden olan faktörler; renal displazi, mesane çıkış obstrüksiyonuna sekonder hasar, sıklıkla vezikoüreteral reflüyle ilişkili üriner enfeksiyon, tıkanıklığın giderilmesine rağmen devam edebilen mesane disfonksiyonuna sekonder üriner sistemdeki hasar olarak sıralanabilir⁴⁷.

Üreterosel

Üreterin submukozal yada intravezikal kısmının kistik dilatasyonudur. (Şekil 9). Üreterosel prevalansı 5000 canlı doğumda 1 'dir ve erkeklerde 3 kat daha sık görülür⁵². Sıklıkla çift toplayıcı sistem yada mesaneye ektopik giriş yapan üreterlerin olduğu durumlarda görülür. %20 – 50 oranında çift taraflı olabilirken tek taraflı üreteroseller yerleşim yerlerine, konfigürasyonlarına ve büyüklüklerine bağlı olarak iki taraflı obstrüksiyona neden olabilirler⁵³.

Özellikle tek sistem üzerinde yer alan, reflünün olmadığı ve böbrek fonksiyonlarının iyi olduğu durumlarda üreteroselin sistoskopik insizyonu kalıcı bir tedavi yöntemidir. Daha eskiden sıklıkla uygulanan açık cerrahi yöntemle üreteroselin tavanının açılması da bir başka tedavi şeklidir. Ayrıca çift toplayıcı sisteme eşlik eden üreterosellerde, eşlik ettiği böbrek kutbunun parankimal fonksiyonların durumuna göre nefroüretrektomi de bir tedavi seçeneği olarak uygulanabilir⁴⁴.



Şekil 9: Üreterosel görüntüsü

Görüntüleme Yöntemleri

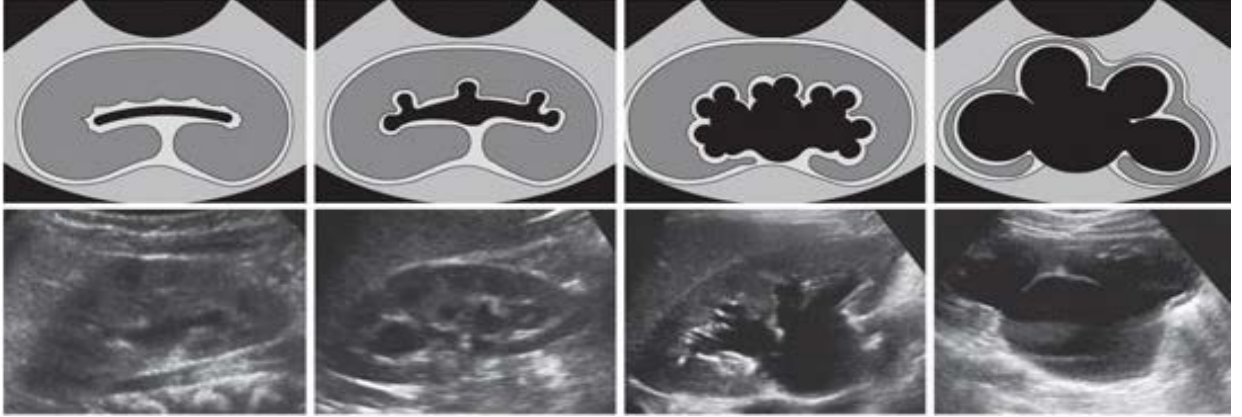
Görüntüleme yöntemlerinin ürolojik problemin çözümüne katkıları önemlidir. Üriner sistemin görüntülenmesi ile anatomi ve fonksiyon hakkında bilgi elde edilir. Tedavinin planlanmasında genellikle birden fazla görüntüleme yöntemine ihtiyaç duyulur⁵⁴.

Ultrasonografi

Son yıllarda antenatal ultrasonografinin kullanılmasıyla daha fazla sayıda hidronefroz görülmektedir. Hidronefroz antenatal dönemde ultrasonografik olarak en sık tespit edilen anomalidir. Antenetal olarak tespit edilen hidronefrozu olan

bebeklere postnatal dönemde kontrol USG yapılmalıdır. Ultrasonografik olarak tespit edilen hidronefrozun obstrüktif mi yoksa non-obstrüktif bir nedenden mi kaynaklandığı araştırılmalıdır. Ultrasonografi, güvenilir ve sensitif olup; ucuz, non invaziv ve yan etkisi olmayan bir tanı aracıdır. 14. gestasyon haftasından itibaren böbrekler ultrasonografik olarak görülebilir hal alır. Mesanenin görülebildiği 28. gestasyon haftası fetal üriner sistemin değerlendirilmesi açısından en uygun zamandır. Böbreklerdeki dilatasyonun derecesi ve önemi Fetal Üroloji Topluluğu'nun Hidronefroz Derecelendirme Sistemi ile değerlendirilebilir. Fetal Üroloji Topluluğu ultrasonografik olarak kalikslerin, renal pelvisin ve renal parankimin görünümüne göre tespit edilen hidronefrozların derecelendirildiği bir sınıflama sistemi oluşturmuştur. Bu sınıflandırmada 1.ve 2. Derecedeki genişlemeler hafif ve orta derece pelviektazi anlamına gelir ve gerçek hidronefroz olarak değerlendirilmemelidir. 3.ve 4. Derece genişlemeler ise gerçek hidronefroz olup kortikal atrofiyle birlikte olan 4. Derece genişlemeler en ağır gruptur⁵⁵.

FETAL ÜROLOJİ TOPLULUĞU HİDRONEFROZ DERECELENDİRMESİ



1. Derece

2. Derece

3. Derece

4. Derece

Şekil 10: Fetal Üroloji Topluluğu'nun hidronefroz sınıfladirması

Üreteropelvik bileşke darlığı böbreğin en sık karşılaşılan konjenital anomalisidir. ÜPB darlıklarının çoğu antenatal ultrasonografiyle saptanabilmektedir. Büyük çocuklarda ise rastlantısal olarak veya tekrarlayan üriner enfeksiyon, yan ağrısı gibi şikayetler nedeniyle tetkik edilirken saptanabilir.

Ultrasonografide böbreğin büyüklüğü, yeri ve konumunun yanı sıra, renal pelvisin ön arka uzunluğu, parankim kalınlığı ve toplayıcı sistemin genişlemesi değerlendirilir. ÜPD'ın ultrasonografik bulgusu üreterde genişleme olmadan renal pelvisin ve kaliklerin genişlemiş olmasıdır. Dilate üreterin olup olmaması megaüreter ile ÜPD ayırımında önemlidir. Mesane duvar kalınlığı, mesanenin tam olarak boşalıp boşalmaması veya işeme sonrası artık idrar kalması alt üriner sistem hakkında ultrasonografik olarak elde edilebilen önemli bilgilerdir.

Hidronefrozun derecesi tedavi kararında ve hastalığın prognozu hakkında fikir verebilir. Örneğin evre 1 – 2 hidronefroza neden olan ÜPD 'ı olan hastaların tıkanıklığı zaman içinde açılma eğiliminde olup yakın takip yeterli olabilmektedir. Evre 3-4 hidronefrozu olan hastalarda ise fonksiyonel değerlendirmenin de yapılacağı ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır⁵⁵.

Ultrasonografi üriner sistem anatomisi hakkında çok değerli bilgiler versede fonksiyonel bilgi vermek konusunda oldukça yetersizdir. Ultrasonografinin diğer dezavantajları; yapan kişiye bağımlı olması, renal skarı göstermede yetersiz kalması, kompleks malformasyonların anatomisinin netleştirilmesinde yetersiz kalması olarak sıralanabilir. Ultrasonografinin avantajları ise iyonize radyasyon içermemesi, düşük maliyetli olması, non invaziv ve ağrısız olması, anatomiye iyi tanımlaması şeklinde sıralanabilir⁵⁴. Ultrasonografi tüm bu avantajları ve dezavantajlarıyla birlikte ele alındığında çocuk ürolojisinde çoğu zaman, şüphelenilen patolojiyi tespit etmede ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ancak özellikle obstrüktif üropatisi olan hastalarda ameliyat kararı alınması konusunda tek başına yeterli olmamaktadır.

İşeme Sitoüreterografisi (İSÜ)

Vezikoüreteral reflü (VUR) idrarın mesaneden üretere retrograd akışıdır.

Böbrekte skar gelişimine, hipertansiyon ve böbrek yetmezliğine neden olabilen anatomik ve/veya fonksiyonel bir bozukluktur⁵⁶.

VUR'nün tanısında altın standart İSÜ'dür. İSÜ aynı zamanda üreterosel ve PUV gibi üriner sistemde obstrüksiyona neden olan diğer patolojilerin değerlendirilmesine de olanak sağlar⁵⁷. Üretra aracılığıyla mesane kateterize edildikten sonra suda çözünen bir kontrast maddeyle hazırlanan solüsyonla mesane doldurulup kateter çekilir ve çocuğun işemesi sağlanır. Dolum boşaltım aşamasında floroskopi yardımıyla seri görüntüler alınır. İSÜ'si VUR'nün derecelendirmesini sağlarken anatomi hakkında önemli bilgiler verir^{58,59,60}.

Pediyatrik Renal Nükleer Tıp

Çocuklarda radyonüklid çalışmalar ultrasonografi ile kombine edildiğinde böbreklerin durumunun tam olarak değerlendirilebilmesine olanak sağlar⁶¹. Nükleer görüntüleme yöntemleri ile toplam böbrek fonksiyonuna her iki böbreğin katkısı, renal korteksteki fokal fonksiyonel anormallikler, boşaltımın durumu ve vezikoüreteral reflünün varlığı değerlendirilebilir. Glomerüler filtrasyon oranının hesaplanmasında, üriner enfeksiyonlarda oluşan skar değerlendirmesinde pelvikaliksiyel sistem ve ureter dilatasyonlarının tanı ve izleminde, renovasküler hipertansiyon tanısında, transplantasyon sonrası böbreğin değerlendirmesinde ve vezikoüreteral reflü tanısında yaygın olarak kullanılırlar^{62,63,64}.

Nükleer çalışmaların güçlü tarafı fizyoloji hakkında kantitatif bilgi verirken bir parametrenin sürekli görüntülenebilmesini sağlıyor olmasıdır. Non invaziv olmaları, sedasyon veya anestezi gereksinimi olmaması gibi avantajları da vardır. Zayıf tarafı ise anatomik bilgi sağlama konusunda yetersiz kalmasıdır⁶⁵.

Hidronefrozun tanı ve takibinde nükleer tıp tetkiklerinden renal kortikal sintigrafi ve diüretik radyonüklid sintigrafi kullanılır. Bu tetkiklerde hastaya, böbreklerde tutulan radyoaktif işaretli bir madde verildikten sonra gama kamerayla radyoaktif madde sayımı yapılır⁵⁷.

Diüretik Renografi

Diüretik renogram, dinamik böbrek sintigrafisidir ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesine yönelik bir tetkiktir. Böbreklerin perfüzyon, konsantrasyon ve ekskresyon fonksiyonlarıyla ilgili sayısal bilgi veren özellikle obstrüktif üropatili hastaların izleminde kullanılan non invaziv bir görüntüleme yöntemidir⁶⁶.

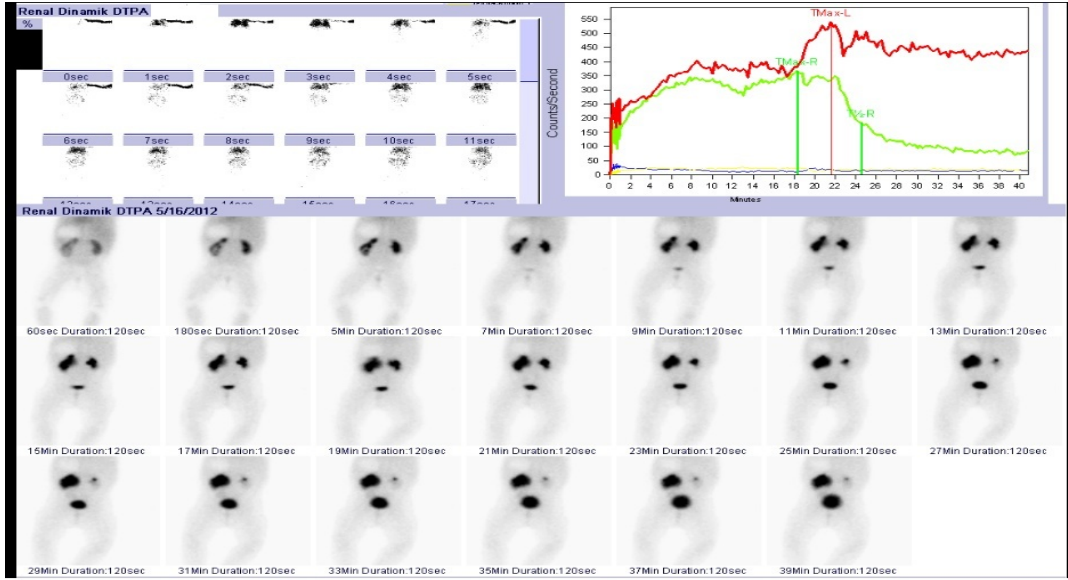
Dinamik böbrek sintigrafisinde en sık kullanılan ajanlar Tc99m işaretli DTPA (Teknesyum 99m Dietilen Triamin Penta Asetikası), ya da MAG-3 (Teknesyum 99m Merkaptopasetil-Triglisin) tür. DTPA %95 oranında glomerüllerden filtre olup tübüler reabsorpsiyona ve sekresyona uğramadan tümüyle filtre olur⁶⁷. İntravenöz olarak uygulandıktan kısa süre sonra (1-3 dakika) böbreklerde görülüyor olması renal kan akımının normal olduğunu ve verilen maddenin glomerüllerden filtre olduğunu gösterir. Filtre olduktan kısa süre sonra ekskresyona uğrayıp idrarda yüksek konsantrasyona ulaşır. Bu sayede böbrek kan akımı, böbrek fonksiyonu, obstrüksiyona bağlı hidronefroz, renovasküler hipertansiyon ve transplante böbrek disfonksiyonu hakkında bilgi vericidir⁶⁸. Küçük molekül oluşu ve düşük ekskresyon fraksiyonu nedeniyle kronik böbrek yemeziği olan hastalarda ve yenidoğanlarda Tc99m-DTPA kullanımı uygun değildir⁶⁵.

MAG-3 ise başlıca tübüler sekresyonla atılır ve ekskresyon fraksiyonu %50 civarındadır. Ekskresyon fraksiyonu DTPA'dan 2-3 kat fazla olduğu için böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda görüntü kalitesi DTPA'ya göre daha az etkilenir⁶⁸. Böbrek fonksiyonları bozuk olanlarda, küçük çocuklarda, transplantasyon sonrası böbrek fonksiyonlarının değerlendirildiği hastalarda ilk planda tercih edilmelidir⁶⁹.

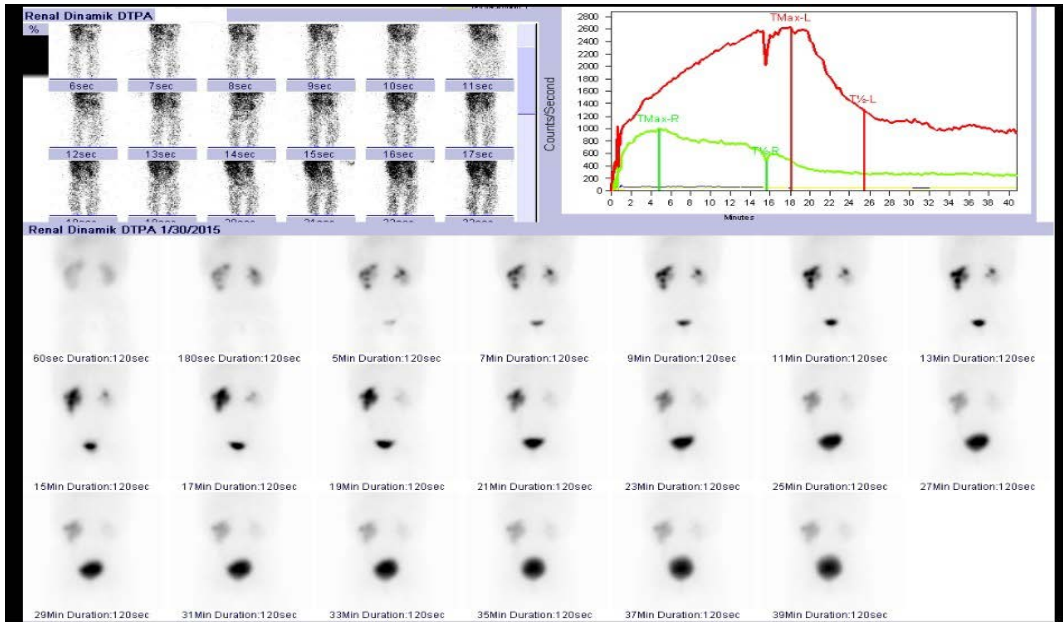
Üriner sistem obstrüksiyonu olan hastaların değerlendirilmesinde DRS non invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Diüretik renografi ile obstrüksiyonun derecesi ve DRF değerlendirilebilir. İşlem sırasında furosemid uygulanmasıyla diürez artırılır ve üriner sistemdeki obstrüksiyon değerlendirilebilir. Böbrekteki drenajın değerlendirilmesi hastanın hidrasyon durumuna, böbreğin fonksiyonuna, renal pelvis hacmine ve mesanenin durumuna bağlıdır⁶⁵. Diüretik renografi böbrek

gelişimi henüz tamamlanmadığı için genellikle 1 aylıktan küçük bebeklerde kullanılmaz. Ancak yaşamın ilk ayında mutlaka çekilmesi gerekiyorsa özellikle 4 aylıktan küçük bebeklerde ekstrasvasküler alana daha az dağılan, yüksek oranda proteinlere bağlanan ve yüksek oranda böbreklerden atılan Tc-99m MAG-3 kullanılması önerilmektedir^{68,70}.

Çalışma sonunda dinamik takip süresince alınan seri görüntüler görsel olarak değerlendirilir. Aynı zamanda zaman- aktivite eğrileri oluşturularak bu eğriler üzerinden her iki böbrekteki radyoaktivite miktarının böbrekteki zaman içindeki değişimi değerlendirilmektedir. Bu zaman-aktivite eğrilerine renogram eğrisi denir. Renogram eğrileriyle bazı kantitatif parametreler de hesaplanabilmektedir. Diferansiyel renal fonksiyonlar yani böbreklerin total fonksiyona katılım oranı statik görüntüleme olduğu gibi dinamik böbrek sintigrafisinde de elde edilebilmektedir. Normalde diferansiyel renal fonksiyon %45-%55 arasında olmalıdır. Aynı zamanda renografi sırasında diüretik uygulamasını takiben işlem sırasında radyöfarmösitik maddenin yarısının obstrüksiyon şüphesi olan bölgenin distaline ekskrete edildiği zaman T1/2 değeri olarak bilinir⁷¹. Diüretikli renografide bir taraf böbrekte T1/2'nin 20 dakikanın üzerinde bulunması ve rölatif böbrek fonksiyonunun aynı tarafta %40'ın altında olması üriner sistem obstrüksiyonu şüphesi olan hastada cerrahi seçeneğin düşünülmesi gerektiğini gösterebilir⁶⁷.



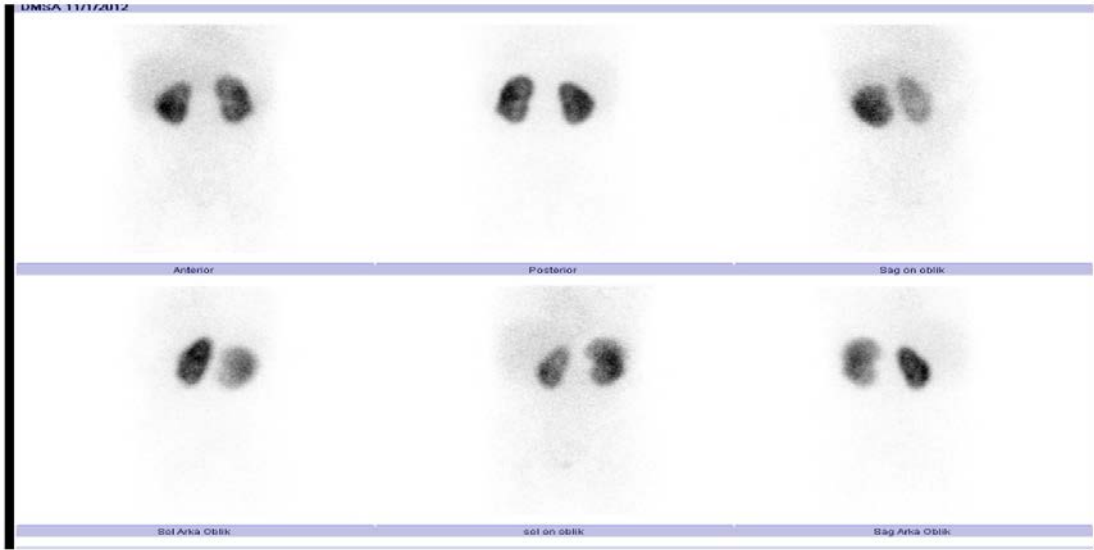
Şekil 11: Sol ÜPB darlığı olan 10 aylık hastanın ameliyat öncesi çekilen diüretikli dinamik renal sintigrafisi. Diüretiğe yetersiz yanıt veren hidronefrotik sol böbrek görülmektedir.



Şekil 12: Aynı hastanın ameliyat sonrası dönemde çekilen kontrol diüretikli renal sintigrafisi. Bu sintigrafide sol böbreğin ekskresyon fonksiyonunun düzeldiği görülmektedir.

Statik Kortikal Sintigrafi

Statik kortikal sintigrafide radyofarmösötik ajan olarak teknesyum 99m ile işaretlenmiş dimerkaptosüksinik asit (DMSA) kullanılır. Proksimal renal tübül hücrelerine bağlanır ve idrarla atılımı oldukça düşüktür. Parenteral olarak verildikten 4-6 saat sonra maddenin yaklaşık %50'si parankimde birikir ve renal parankimin değerlendirilmesini sağlar⁷². İntravenöz yolla enjeksiyon yapıldıktan 2-4 saat sonra anterior, posterior, sağ ve sol ön ve arka oblikler olmak üzere toplam 6 statik görüntü alınarak sintigrafik çekim yaklaşık 15-20 dakikalık bir sürede tamamlanmaktadır. Görüntüler görsel olarak değerlendirilirken böbreklerin yerleşimi, boyutu, şekli, korteks düzensizliği, yer kaplayan lezyon varlığı, radyoaktif madde dağılımı ve tutulumu açısından değerlendirme yapılır. Normal bir tetkikte her iki böbrekte simetrik aktivite dağılımı ve tutulumu olması beklenir. Medulla ve toplayıcı sistemlerde DMSA tutulumu izlenmez. DMSA ile yapılan kortikal renal sintigrafi tetkikinde görsel değerlendirmenin yanı sıra böbreklerin çevresinde ilgi alanları çizilerek diferansiyel renal fonksiyonlar her bir böbreğin toplam böbrek fonksiyonuna yüzde katılım oranı da hesaplanabilmektedir.



Şekil 13: 5 yaşında kız hastanın normal DMSA görüntüsü



Şekil 14: 11 aylık erkek hastanın DMSA görüntüleri. Hastanın simetriğinden küçük olan sağ böbreğinde DMSA tutulumu azalmış olup parankimal hasarın olduğu dikkati çekmiştir.

Obstrüktif Üropati

Üriner sistemdeki obstrüksiyonun üriner sistemde yaptığı bir dizi değişiklik obstrüktif üropati olarak adlandırılır. Üriner obstrüksiyon böbreklerde hidronefroza ve parankimal hasara neden olur. Antenatal USG kullanımının yaygınlaşmasıyla hidronefroz tanısı alan infantların sayısı artmıştır. Antenatal hidronefroz insidansı yaklaşık 1/100 ile 1/500 arasındadır⁷³. Orta derece dilatasyonu olan hastaların çoğunda geçici fizyolojik bir hidronefroz durumu vardır⁷⁴. Gestasyonun özellikle 3. trimesterinde fetustaki idrar üretimi normal bir yenidoğana göre 10 kat daha fazladır. Fizyolojik hidronefroza sıklıkla bu artmış idrar yükünün neden olduğu düşünülmektedir⁷⁵. Tüm yenidoğanların yaklaşık %0,5-1'inde hidronefroz tespit edilmektedir ve hidroneforuzun en sık sebebi üreteropelvik bileşke darlığıdır⁷⁶. Bu hastalar tedavi edilmediği takdirde böbrek fonksiyonlarında azalma olabileceğinden yakın takipleri önemlidir. Burada önemli ve klinisyeni zorlayıcı olan böbrek fonksiyonunun korunması için hangi hastaların ameliyat edilmesi gerektiğine karar vermektir.

Konjenital obstrüktif nefropati fetusun üriner sistemindeki gelişim bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkar. Üriner sistemdeki obstrüksiyona sekonder olarak gelişmekte olan böbrekte hücresel hasarlanma ve birtakım anatomik değişiklikler ortaya çıkar. Üriner sistemdeki kronik obstrüksiyon böbrek hasarına neden olur. Böbrek ultrasonografisi, böbreğin sintigrafik görüntülenmesi kan ve idrar kreatinin düzeyleri hastalığın seyri hakkında yeterli birer belirteç değillerdir. Geçmiş yıllarda bu hastaların takibinde kullanılabilecek potansiyel biyomarkerlar önerilmiştir ancak yeterli klinik çalışmalarla desteklenemedikleri için klinik kullanıma girememişlerdir⁷⁷.

Obstrüksiyon böbrekte glomerüler ve tübüler fonksiyonu bozarken kronik tek taraflı üreteral obstrüksiyon çeşitli yolların aktivasyonu sonucu ortaya çıkan tübüler ve interstisyel hasarlanmaya neden olur. Tubulointestisyel yaralanmanın sebat etmesi tübüler atrofi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve interstisyel fibrozise neden olur⁷⁸.

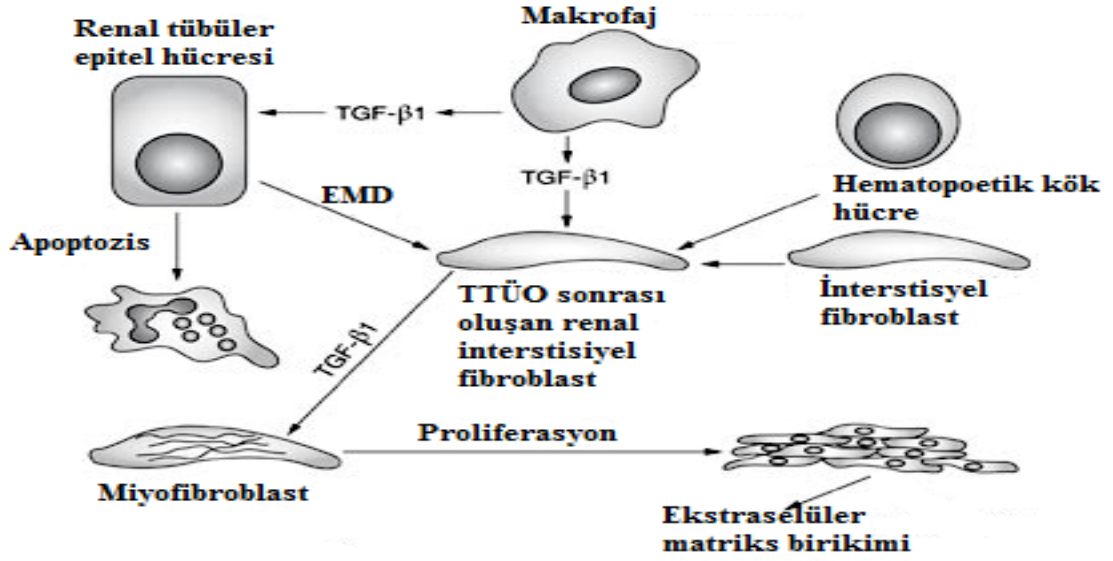
Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu olan hastaların otopsilerinde üriner sisemde düz kas düzenlenmesinde ve piyeloüreteral innervasyonda patolojik değişiklikler olduğu görülmüştür⁷⁹. Mekanik olarak gerilme, hipoksi ve artmış hidrostatik basınç, azalmış kan akımı ile artmış oksidatif stresin neden olduğu serbest oksijen radikallerine maruz kalma tübüler hasara neden olmaktadır⁸⁰. Bu tablodan sorumlu üç hücre grubu vardır; tübüler epitelyal hücreler, infiltre olan inflamatuvar hücreler ve interstisyel fibroblastlar.

Geçmiş yıllarda obstrüktif nefropatide böbrek hasarına neden olan bir dizi hücre sinyal etkileşimleri gösterilmiştir. Bunlardan en önemlisi renin anjiyotensin sistemidir. Uzun süren üriner obstrüksiyon renin üretiminin artmasına ve reninin fetal dağılım paterninin devam etmesine neden olur^{81,82}. Renal vasküler gelişimin engellendiğinin göstergesi renin üretimindeki artıştır⁸³. Anjiyotensin 2 (AT-2), Transforming Growth Factor- Beta 1 (TGF-Beta 1), Tumor Nekrozis Factor –a (TNF-a), Osteopontin, Vascular Ccell Adhezyon Molekülü-1(VCAM-1) ne NF-Kb gibi faktörlerin ekspresyonunu arttırabilir^{84,85}. Bunlar arasında TGF-Beta 1 böbrek hastalıklarında rol oynayan en güçlü profibrogenetik faktör ve tek taraflı üreteral

obstrüksiyonda böbrek hasarının en önemli mediyatörüdür⁸⁰. Anjiyotensin 2 aynı zamanda NADPH oksidaz aracılığıyla oksidatif stresi artırır ve nitrik oksit katabolizmasını artırarak serbest oksijen radikallerinin üretiminde artışa neden olur.

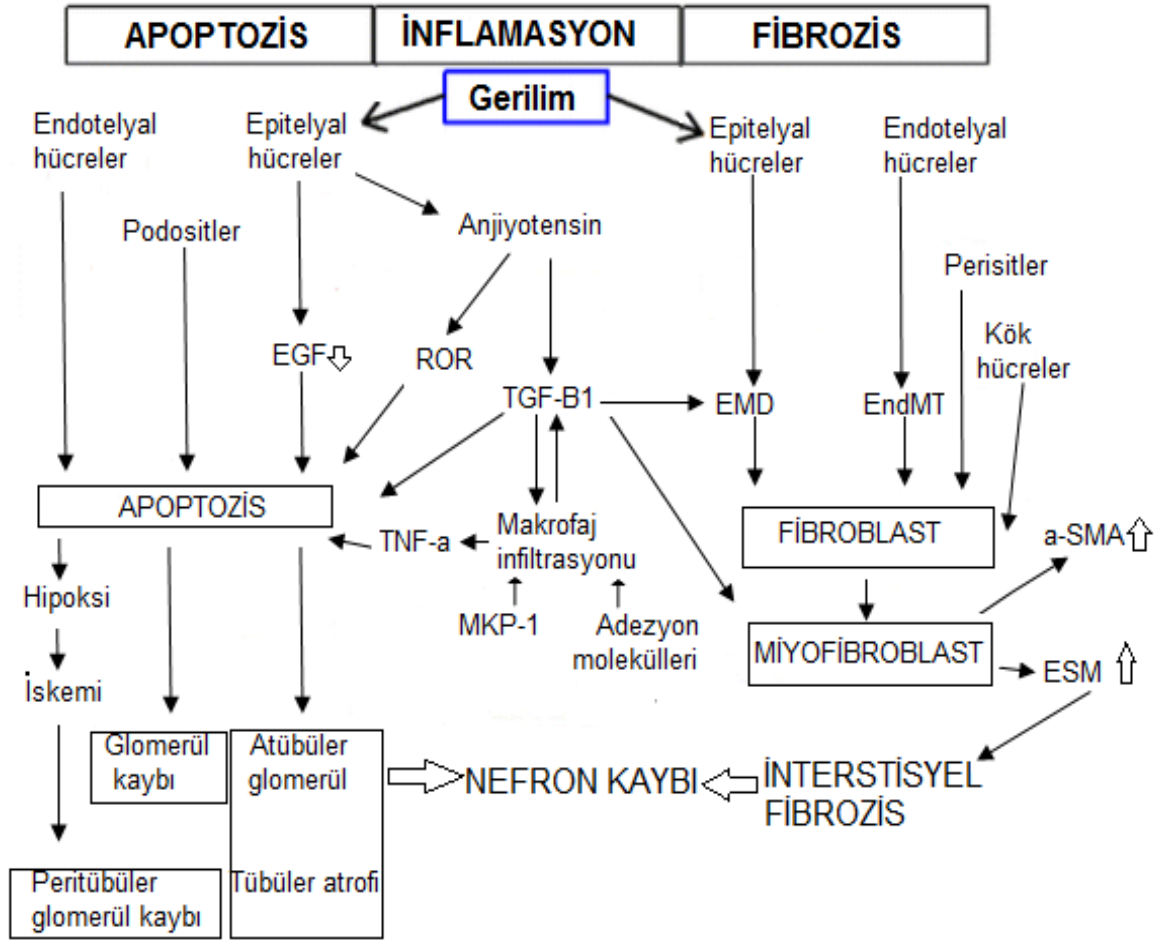
Tübüler ve interstisyel hücrelerdeki apoptozis obstrüktif nefropatide görülen tübülointerstisyel atrofinin nedenidir. Obstrüktif nefropatide apoptozise neden olan bir çok faktör vardır. İskemi, hipoksi, büyüme faktörleri, sitokinler, ANG 2, TNF-a, serbest oksijen radikalleri, ve mekanik gerilim apoptozisi tetikleyen faktörler olarak sıralanabilir⁸⁰. Tübüler hücrelerde E-Cadherin, ZO-1 ve sitokeratinler gibi epitelyal moleküller downregüle olurken Vimentin-a, Smooth Muscle Actin ve FSP-1 gibi mezenkimal proteinler upregüle olur. Ayrıca hücre adezyon moleküllerinin kaybı, bazal membran invazyonu, interstisyel alana hücre migrasyonu ile bu hücreler miyofibroblast karakteri kazanır ve miyofibroblastlar kollajen birikimine neden olur⁸⁶.

Tek taraflı üriner obstrüksiyon sonrası (TTUO) TGF - Beta1 gibi sitokinler salgılayan makrofajlar interstisyel alanda toplanmaya başlar. TGF - Beta 1'in uyarılmasıyla tübüler epitelyal hücreler ya apoptozise uğrar yada epitelyal – mezenkimal dönüşüme (EMD) uğrar. Bu dönüşüm sonrası oluşan fibroblastlar interstisyel alana göç ederler. Fibroblastların kaynağı hematopoetik kök hücreler, mevcut olan yerleşik fibroblastlar ve EMD'e uğramış tübüler epitelyum hücreler olarak görülmektedir. TGF - Beta 1'in etkisiyle fibroblastlardan stres fiberleri sentezlenir ve bu fibroblastlar myofibroblastlara dönüşürler. Kontraktıl olan bu miyofibroblastlar ekstraselüler matriks birikimine yol açar⁸⁷. Tüm bu süreçlerin aktivasyonu ekstraselüler matriks birikimine, hücre infiltrasyonuna, tübüler apoptozise ve epitelyal-mezenkimal değişimin artmasına neden olarak interstisyel fibrozis oluşumuna neden olur (Şekil 15) .



Şekil 15: İnterstisyel fibrozis oluşumu

Özetle, obstrüksiyon sonrası renal hasar gelişiminde 3 yol vardır; apoptozis, inflamasyon ve fibrozis. Obstrüksiyonun neden olduğu gerilim sonrası tübüllerde apoptozise veya epitelyal-mezenkimal dönüşüme neden olur. Hasarlanan epitel hücreleri epidermal growth factor (EGF) salınımını downregüle ederken renin anjiyotensin sistemini active ederek TGF – Beta 1 salınımını ve Reaktif Oksijen Radikalleri (ROR) oluşumunu uyarır. Bu durumu interstisyel makrofaj birikimine ve monosit kemoatraktant protein-1, adhezyon molekülleri ve TNF- α oluşumuna neden olur. Salınan bu moleküller epitel hücreleri, endotelial hücreler ve podositlerin apoptozisine katkıda bulunarak böbrekte hipoksiye ve iskemiye neden olur. Tüm bunların sonucunda peritübüler kapillerde ve glomerüllerde kayıp, proksimal tübüler yapılarda bozulma, tübüler atrofi ve atübüler glomerül oluşumu ortaya çıkar. Epitelyal – mezenkimal dönüşüm, endotelial – mezenkimal dönüşüm ile bu hücrelerden ve perisit ve kök hücrelerden fibroblastlar ve miyofibroblastlar ortaya çıkar. Miyofibroblastlar α –smooth muscle actin sentezlerle ve bunun neticesinde ekstraselüler matriks (ESM)' te genişleme ve ilerleyici interstisyel fibrozis görülür. Sonuç ise nefronun tüm komponentlerinin ilerleyici kaybıdır⁷⁸.



Şekil 16: Üriner sistemdeki darlığa sekonder gelişen mekanik gerilim kuvvetinin tetiklediği intersitiyel fibrozis ve nefron kaybı

Biyolojik Belirteçler

Biyolojik belirteçler iki veya daha fazla biyolojik durum hakkında ayırım yapmak ve durumla ilgili ileriye yönelik karar vermede yol gösterici olan testlerdir⁸⁸. Biyolojik belirteçler rutinde kullanılan standart laboratuvar testlerinden farklı özellik gösterirler. Klinik kullanıma girebilmesi için ölçülen değerlerin klinik durumla çok yakın uyumluluk göstermesi gerekir. Bir biyolojik belirtecin rutin kullanıma girmesini sağlamaktaki en büyük amaç tanı koymada yardımcı olabilmesidir. Çalışmalarda elde edilen istatistiksel anlamlılıklar bu belirteçlere güvenebilmek adına yeterli

değildir. Tanısal değerlerinin güçlendirilebilmesi amacıyla bu belirteçler sıklıkla diğer yardımcı laboratuvar testleriyle birlikte kullanılırlar. Biyolojik belirteçler hastalıkların ağırlığını ve tedaviye olan yanıtını değerlendirmek amacıyla kullanılabilir. Aynı zamanda biyolojik belirteçler hastalığın durumu ve tedaviyle ilgili karar vermede ve hastalıkları alt sınıflara ayırmada yol gösterici ve yardımcı olabilmektedir. Çeşitli böbrek hastalıklarının tanı ve takibinde kullanılan geleneksel kan ve idrar belirteçleri hassas ve özgül değildir⁵. Çocuk ürolojisi özelinde düşünmek gerekirse, özellikle hidronefrozu olan çocukların hangilerinin yapılacak cerrahi müdahaleden fayda göreceğini gösteren biyolojik belirteçlere ihtiyaç vardır.

Çocuk ürolojisinde biyolojik belirteçlerin kullanım yeri oldukça sınırlıdır. Konjenital renal obstrüksiyon ve vezikoüreteral reflü hastalarında kullanılacak noninvaziv belirteçler tanımlanmaya çalışılmış ancak bu çalışmalar yetersiz kalmıştır⁸⁹.

Tablo 1: Üriner biyolojik belirteçlerin böbrekte ekspresyona uğradıkları yerler ve görevleri

| ÜRİNER BİYOLOJİK BELİRTEÇ | BÖBREKTE BULUNDUĞU YER | BÖBREKTEKİ FONKSİYONU |
|--|---|---|
| TRANSFORMİNG GROWTH FACTOR BETA1 (TGF-Beta 1) | Renal tübüler epitel hücreleri, makrofajlar ve interstisyel fibroblastlar | Doku hasarı sonrası iyileşmenin ana düzenleyicisi |
| N-ACETYL-BETA-D-GLUCOSAMİNİDASE (NAG) | Renal tübüler epitel hücreleri | Tübüler hasar belirteci |
| MONOCYTE CHEMOTACTİC PEPTİDE-1 (MCP-1) | Renal tübüler epitel hücreleri | Monositler için kemotaktik ve aktive edici faktör |
| EPİDERMAL GROWTH FACTOR (EGF) | Renal tübüler epitel hücreleri | Hasar sonrası normal tübülogenezis ve tübüler rejenerasyonun mediatörü. |
| ENDOTHELİN – 1 (ET -1) | Glomerül, renal damarların endoteli, medüller toplayıcı sistem | Endojen vazokonstriktör. |

TGF - Beta 1, monocyte chemotactic protein-1(MCP-1), endothelin-1, N-acetyl-B-glucosaminidase (NAG), epidermal growth factor (EGF)'nin üriner obstrüksiyonu göstemedede potansiyel birer biyolojik belirteç olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Diğerlerinden farklı olarak obstrüksiyona yanıt olarak EGF düzeylerinde düşme olduğu gösterilmiştir⁸⁹. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kidney injury molecule-1 (KIM-1), neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) gibi biyolojik belirteçlerin değişik etyolojiye sahip üriner patolojilerde böbrek hasarını göstermede kullanılabileceği ileri sürülmektedir.

Nötrofil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)

NGAL (Lipocalin-2, siderocalin, uterocalin, 24p3) lipokalin ailesine ait bir proteindir. Neutrophil gelatinase'a kovalent bağ ile bağlanmıştır ve 25 kDa ağırlığındadır⁹⁰. Diğer bir çok endojen biyolojik belirteç gibi birden fazla hücre tipi tarafından üretilmekle birlikte¹³ esas olarak nötrofillerin sekonder granüllerinden izole edilen yeni nesil bir proteindir⁹¹. NGAL mRNA'sı kemik iliği, uterus, prostat, tükürük bezi, mide, kolon, trakea, karaciğer ve böbrek gibi bir çok farklı dokuda ekspresse edilir⁹². Diğer lipokalinler gibi NGAL'de namlu şeklinde tersiyer yapıda hidrofobik bir kalikse sahip olan ve küçük lipofilik molekülleri bağlayan bir proteindir⁹³.

NGAL gelişmekte olan nefronlardan da salınır ve mezenkimal epitelin glomerül ve proksimal tübüllerde metanefrik dokuya dönüşümünü indükler. Aynı zamanda böbrekteki bir hasar sonrası iyileşme döneminde proksimal tübüler epitelden NGAL salınımının arttığı görülmüştür⁹⁴.

NGAL böbreklerde distal nefronlarda sentezlenir ve Henle kulbunun çıkan kalın kolu tarafından idrara salgılanır. Küçük molekül yapısı sayesinde serbestçe filtre olur ve idrarda kolaylıkla tespit edilebilir. Üriner NGAL böbrek hasarının erken ve hassas bir belirteçidir ve çeşitli çalışmalar göstermiştir ki üriner NGAL değerleri akut böbrek hasarında, diabetik nefropatide, nefritik sendromda, tübülointerstisyel nefritte ve immunoglobulin A nefropatisi gibi hastalıklarda yükselmektedir¹³. Yapılan prelinik çalışmalarda hayvan modellerinde oluşturulan akut böbrek

hasarlanması modellerinde NGAL'in en çok upregüle olan gen olduğu gösterilmiştir⁹⁵. NGAL glomerüllerden serbestçe filtre olup proksimal tübüllerde büyük oranda reabsorbe olur. NGAL'in üriner eksreyonunun renal tübüler hasar gelişmesi sonrası NGAL reabsorbsiyonunun engellendiği durumlarda yada NGAL'in sentezinin arttığı durumlarda artış gösterdiği görülmüştür⁹⁶.

Üriner sistem hasarında üriner NGAL düzeylerindeki artışa rağmen plazma NGAL düzeyindeki değişikliklerin major kaynağı böbrekler olarak görülmemektedir. Hayvanlarda yapılan çalışmada tek taraflı iskemi oluşturulan böbreğin renal veninden alınan plazma örneklerinde böbrekte senezlenen NGAL'in etkin şekilde dolaşıma geçmediği görülmüştür⁹⁷. Akut böbrek hasarı sonrası karaciğer ve akciğer gibi uzak organlarda NGAL m-RNA ekspresyonunda artış olduğu ve dolaşıma NGAL proteinin geçtiği bilinmektedir⁹⁸. Bu uzak organlara ek olarak akut faz reaktanı gibi davranan NGAL'in nötrofil, makrofaj ve diğer immun sistem hücrelerinden salındığı da düşünülmektedir⁹⁶.

Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1)

KIM-1 müsin ve immüngobulin benzeri protein yapıları içeren bir Tip 1 transmembran proteindir⁵. Sağlıklı böbreklerde KIM-1 tespit edilemezken iskemik, toksik ve proteinürik böbrek hastalıkları yaratılan hayvan modellerinde hasta böbreklerde KIM-1 tespit edilebilmektedir^{99,100,101}. KIM-1 insanlarda toksik veya iskemik tübüler nekroz sonrası alınan böbrek biyopsilerinde de tespit edilmiştir^{102,103}. Bu çalışmalarda belirtildiği gibi dediferansiye tübüler epitel hücrelerinde KIM-1 ekspresyonunun olması bu molekülün tübüler fibrozis gelişiminde rolü olduğunu gösteriyor olabilir. In situ hibridizasyon ve immunohistokimyasal çalışmalar KIM-1'in toksik ve iskemik hasar sonrası dediferansiye olan ve rejenere olan proksimal tübüldeki epitel hücrelerinde sentezlendiğini göstermiştir^{99,100}. Yapısal olarak bir adhezyon molekülü olan KIM-1 hücrelerin ekstrasellüler matrikse tutunmasında ve birbirleriyle olan ilişkilerinde rol alırken aynı zamanda hücrelerin hareket, proliferasyon ve dediferansiyasyon fonksiyonlarındada yardımcı olmaktadır¹⁵. Dediferansiyasyon tübüler epitel hücrelerinin rejenerasyonu için gerekli iken, dediferansiyona uğrayan epitel

hücrelerinde KIM-1 ekspresyonu artmaktadır⁹⁹. Tübüler hasar ve dediferansiyasyon devam ettikçe KIM-1 ekspresyonunda devam etmektedir⁵. Ichimura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KIM-1'in apoptotik hücre yüzeyinde fosfatidilserine bağlanarak tübüler epitel hücrelerini fagositer özelliği olan hücrelere çevirdiğini ve bu sayede apoptotik ve nekrotik hücre artıklarının temizlenmesine yardımcı olduklarını göstermiştir¹⁰⁴. Bu özelliği ile KIM-1 böbrek hasarı sonrası ortaya çıkan ve intratübüler obstrüksiyona neden olan hücre artıklarının temizlenmesine katkı sağlayarak remodelinge yardımcı olmaktadır¹⁵. Üriner KIM-1 düzeyi doku KIM-1 düzeyi ile yakın ilişkilidir ve böbrek hasarının şiddetiyle korelasyon gösterir⁶. İskemi-reperfüzyon hasarı ve nefrotoksik böbrek hasarı sonrası idrar KIM-1 düzeylerinin plazma kreatinin, kan üre nitrojen düzeylerinde değişiklik olmadan ve proteinüri gelişmeden önce ileri düzeyde yükseldiğini göstermiştir^{105,106}. İskemik ve nefrotoksik böbrek hasarı sonrası KIM-1 ekspresyonu glomerüllerde, peritbuler interstisyel hücrelerde ve medüller hücrelerde olmazken proksimal tübülün apikal zarında yüksek düzeyde olmaktadır^{99,100,105}. Tübüler hasar devam ettiği sürece ekspresyonunun devam ediyor olması ve tübüler hasar durumunda ektodomain bölgesinin hızlı şekilde idrara geçmesi KIM-1 molekülünü böbrek hasarında kullanılabilir ideal bir belirteç yapmaktadır¹⁰⁷. Klinik çalışmalar idrar KIM-1 düzeyinin iskemik böbrek hasarı gelişen hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir^{5,108,109}. Çalışmalar diyabetik nefropati, fokal glomerüloskleroz ,membranoproliferatif glomerülonefrit ve IgA nefropatisi gibi böbrek hastalıklarında da KIM-1'in idrarda tespit edildiğini göstermiştir¹¹⁰. Bunun yanında obstrüktif üropatisi olan çocuklarda yapılan bir çalışmada üriner KIM-1 düzeyi obstrüksiyonu olan çocuklarda kontrol grubundakilere göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur¹³.

Bu çalışmada obstrüktif üropati şüphesi olan hastaların idrar ve plazmadaki KIM-1 ve NGAL düzeyleri ölçülmüş ameliyat olan hastaların kontrol değerleri çalışılıp ultrasonografi ve sintigrafi sonuçları karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 06.09.2012 tarih ve 2012/298 sayılı kararı ile onay alınmasını takiben 01.09.2012 – 31.10.2014 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Polikliniği'ne hidronefroz nedeniyle başvuran ve konjenital üriner sistem obstrüksiyonu şüphesi olan veya tanısı alan hastalardan çalışmaya katılmayı kabul eden 37'si prospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ailelerine çalışma hakkında detaylı bilgi verildi ve ailelerden aydınlatılmış onam alındı.

Çalışmada ultrasonografiyle ölçülen parankim kalınlığı (PK) ve renal pelvis çapı (RPÇ) ile diüretikli renal sintigrafiyle hesaplanan diferansiyel renal fonksiyon (DRF) değerleri dikkate alındı. Başvuru anında hastaların yaşı, cinsiyeti ve başvuru tarihi kaydedildi. Ultrasonografide hidronefroz ve/veya hidroüreteronefroz tespit edilen hastalardan diüretikli DTPA yada MAG-3 renal sintigrafi istendi ve hidroneforuzun durumuna ve sintigrafide tespit edilen DRF'na göre hastalara ameliyat yada takip kararı alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünün tanı anındaki renal pelvis çapları 10 mm üzerinde ve/veya üreter çapları 7 mm'nin üzerindeydi. Hastaların tümüne antibiyotik profilaksisi başlandı. Profilaktik olarak ilk 3 ayda Amoksisilin (10-20 mg/kg/gün tek doz) ve 3 aydan sonra Trimetoprim-Sulfametaksazol (2 mg/kg/gün tek doz) kullanıldı. Hastalardan biyolojik belirteçlerin düzeyini belirlemek amacıyla kan ve idrar örnekleri alındı. Kan örneklerinin tümü aynı kişi tarafından alındı. İdrar örnekleri ise poşet bağlanarak temin edildi ve hem kan hem de idrar örnekleri gerekli koşullarda çalışma gününe kadar saklandı.

Obstrüksiyon şüphesi zayıf olan ve diüretik renal sintigrafide obstrüktif patern göstermeyen hastalara takip kararı alındı ancak ultrasonografi ve diüretik renal sintigrafi ile obstrüksiyon şüphesi kuvvetli olan hastalar Çocuk Cerrahisi, Çocuk Nefrolojisi ve Nükleer Tıp bölümleri tarafından gerçekleştirilen konsey kararı sonrası ameliyat edildi. Obstrüksiyon şüphesi zayıf olduğu durumda 6 ay sonra kontrol USG ve renografi yapıldı. Halen obstrüksiyon ihtimali zayıf olmakla beraber

devam ediyorsa 6 ayda bir USG ile takibe devam edildi. Kontrol USG'lerde hidronefroza artma olmuyor ve/veya 2. renogramda obstrüksiyon tamamen dışlanmışsa USG ile takip araları 12 aya çıkartıldı. USG ve renografi tetkikleri Radyoloji ve Nükleer Tıp bölümlerinden tek bir deneyimli hekim tarafından yapıp yorumlandı.

Çalışmadaki çocuklar üç gruba ayrıldı. 1. grup ileri derece hidronefrozu veya böbrek fonksiyonlarında kötüleşmesi olan ve konjenital üriner sistem obstrüksiyonu nedeniyle ameliyat edilen gruptu. Bu grupta toplamda 13 hasta vardı ve 12 tanesi ÜPB darlığı nedeniyle 1 tanesi ise PÜV nedeniyle opere edildi. ÜPB darlığı nedeniyle opere olan 1 hastada eşlik eden ÜVB darlığı da mevcut idi ve bu sebepten ikinci kez opere edildi. 2. grup ise hidronefrozu olup, konjenital üriner sistem obstrüksiyonu şüphesiyle takip edilen ancak ameliyat edilmeden konservatif olarak izlenen takip grubuydu. Bu grupta toplam 24 hasta vardı. 3. grupta ise bilinen üriner sistem hastalığı olmayan sağlıklı 15 çocuk, aileleri detaylı olarak bilgilendirilip aydınlatılmış onam alındıktan sonra kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Ameliyat grubu ve takip grubundaki tüm hastalardan başvuru anında üriner sistem ultrasonografisi ve renal sintigrafi istendi. Aynı zamanda bu hastalardan kan ve idrar örnekleri alındı. Ameliyat grubundaki 13 hastanın 11'inden ameliyatından 3 ay sonra kontrol kan ve idrar örnekleri alındı. 1 hasta yakın tarihli ameliyat olduğu için 1 hasta ise takiplere düzenli gelmediği için kontrol örnekleri alınamadı. Yakın tarihli ameliyat olan hastanın kontrol ultrasonografisi ve sintigrafisi çalışılmazken diğer 12 hastanın hepsine ameliyat sonrası kontrol ultrasonografi ve sintigrafi çalışması yapıldı. Ultrasonografide renal pelvis ön arka çapı (RPC), sintigrafide ise hesaplanan DRF değerleri çalışmada gruplar arasında karşılaştırılan parametreler oldu.

Takip grubundaki hastalardan yalnızca tanı anında kan ve idrar örnekleri alındı. Bu gruptaki hastaların hepsine takipte kontrol ultrasonografi yapıldı ancak hidronefroza gerileme tespit edilen hastalara sintigrafi çalışması tekrarlanmadı. Bu gruptaki toplam 12 hastaya kontrol sintigrafi yapıldı.

Kontrol grubundaki çocuklardan kan ve idrar örnekleri alındı. Her üç grupta da serum ve idrarda ölçülen KIM-1 ve NGAL düzeyleri karşılaştırıldı.

Alınan tüm kan örnekleri dakikada 4.000 devirde 10 dakika santirfüj edildi ve serum kısımları alınıp -80 santigrat derecede muhafaza edildi. İdrar örnekleri de dakikada 3.000 devirde 5 dakika santrifüj edilip -80 santigrat derecede muhafaza edildi. Saklanan bu örnekler çalışma günü oda ısısına gelene kadar bekletildikten sonra analiz edildi. Bu çalışmada NGAL ve KIM-1 düzeyleri ELISA yöntemiyle saptandı.

Serum ve idrar NGAL düzeyleri, Human Lipocalin-2/NGAL ELISA kiti (BioVendor Research and Diagnostic Products, Çek Cumhuriyeti, LOT: E14-018) kullanılarak 450 nm dalga boyunda, DSX™ Four-Plate Automated ELISA Processing System mikroELISA cihazında (Dyner Technologies, Virginia, Amerika Birleşik Devletleri) analiz edildi. Standartların absorbanları ve konsantrasyonları ile oluşturulan eğriye göre örneklerin içerdiği NGAL miktarı hesaplandı. Örneklerdeki NGAL için alt ölçüm sınırı 0.3 ng/ml, üst ölçüm sınırı 10 ng/ml'dir (0.3 ng/ml, 0.6 ng/ml, 1.25 ng/ml, 2.5 ng/ml, 5 ng/ml, 10 ng/ml)

Serum ve idrar KIM-1 düzeyleri ise, SEA785Hu ELISA Kit For Kidney Injury Molecule 1 (Cloud-Clone Corp. , Amerika Birleşik Devletleri, LOT: L140522455) kullanılarak 450 nm dalga boyunda, DSX™ Four-Plate Automated ELISA Processing System mikroELISA cihazında (Dyner Technologies, Virginia, Amerika Birleşik Devletleri) analiz edildi. Standartların absorbanları ve konsantrasyonları ile oluşturulan eğriye göre örneklerin içerdiği KIM-1 miktarı hesaplandı. Örneklerdeki KIM-1 için alt ölçüm sınırı 78 pg/ml, üst ölçüm sınırı 5.000 pg/ml'dir (78 pg/ml, 156 pg/ml, 312 pg/ml, 625 pg/ml, 1.250 pg/ml, 2.500 pg/ml, 5.000pg/ml).

Tüm veriler elde edildikten sonra çalışmada;

1. Ameliyat grubundaki hastaların ilk ölçülen serum ve idrar KIM-1,NGAL değerleri ve diğer gruplardaki hastaların serum ve idrarda ölçülen KIM-1 ile NGAL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı,

2. Ameliyat grubundaki hastaların ilk ve kontrol KIM-1 ve NGAL düzeyleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığı,
3. Ameliyat grubu ve takip grubundaki hastaların ilk USG'de ölçülen renal pelvis çapları arasında anlamlı farklılık olup olmadığı,
4. Ameliyat grubu ve takip grubundaki hastaların ilk sintigrafilerinde hesaplanan diferansiyel renal fonksiyonları arasında anlamlı farklılık olup olmadığı,
5. Ameliyat grubundaki hastaların ilk ve kontrol USG'de ölçülen renal pelvis çapları arasında anlamlı farklılık olup olmadığı,
7. Ameliyat grubundaki hastaların ilk ve kontrol USG'de ölçülen parankim kalınlıkları arasında anlamlı farklılık olup olmadığı,
8. Ameliyat grubundaki hastaların ilk ve kontrol sintigrafilerinde hesaplanan diferansiyel renal fonksiyonları arasında anlamlı farklılık olup olmadığı,
9. Takip grubundaki hastaların ilk ve kontrol USG'de ölçülen renal pelvis çapları arasında anlamlı farklılık olup olmadığı,
10. Takip grubundaki hastaların ilk ve kontrol USG'de ölçülen parankim kalınlıkları arasında anlamlı farklılık olup olmadığı,
11. Takip grubundaki hastaların ilk ve kontrol sintigrafilerinde hesaplanan diferansiyel renal fonksiyonları arasında anlamlı farklılık olup olmadığı,
12. Serum ve idrarda çalışılan KIM-1 ve NGAL sonuçlarının renal pelvis çapı, parankim kalınlığı ve diferansiyel renal fonksiyon sonuçlarıyla korelasyon gösterip göstermediği araştırıldı.

Verilerin istatistiksel analizi için Mersin Üniversitesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı ile birlikte çalışıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları Shapiro Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım varsayımı sağlayan değişkenler $\text{ort} \pm \text{sd}$ cinsinden özetlenirken, varsayımı sağlamayan değişkenler medyan[min.-max.] şeklinde ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde cinsinden

özetlendi. İki bağımsız grup karşılaştırmalarında varsayım sağlandığı durumda Independent sample t testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney U testinden, iki bağımlı grup karşılaştırmalarında varsayım sağlanırsa Paired sample t test, sağlanmadığı durumda Wilcoxon signed rank testinden yararlanıldı. İki den fazla grup karşılaştırmalarında dağılım varsayımı sağlandığı durumda ANOVA, sağlanmadığı durumda Kruskal Wallis testi ile analiz edildi. Gruplar arasında farklılık olduğu durumda ANOVA testi uygulanmışsa ardından post hoc testlerden Bonferroni, Kruskal Wallis testi uygulanmışsa ardından post hoc testlerden Dunn testi uygulandı. İki sürekli değişken arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla Spearman korelasyon katsayısından yararlanıldı. Analizler SPSS v.11.5 ve MedCalc v.11.5.0 programlarıyla yapıldı. $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi. . Varsayım sağlanmadığı durumda Box-whisker, sağlandığı durumda Error bar grafiği çizildi. Ayrıca bağımlı değişkenler için dot line grafiği çizildi.

Çalışma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Yerel Etik Kurulunun 06.09.2012 tarih ve 2012/298 sayılı onayı, Bilimsel Araştırmalar Projeleri biriminin 09.01.2013 tarih ve 2012/8 protokol numaralı onayı alındı.

BULGULAR

Toplam 37 hasta prospektif olarak incelendi. Çalışmamızda ameliyat grubundaki 13 hastanın 11 tanesinin, takip grubundaki 24 hastanın ise tamamının antenatal tanısı mevcuttu. Ameliyat olan hastaların 9'u erkek (%69,2), 4'ü kızdı (%30,8). Bu gruptaki hastaların ameliyat tarihindeki yaş aralığı 1 – 84 (median 4) ay arasında değişiyordu. Hastaların 9'u (%70) sol ÜPB darlığı nedeniyle, 3'ü (%23) sağ ÜPB darlığı nedeniyle, 1'i (%7) ise PUV nedeniyle opere edildi. Sol ÜPB darlığı nedeniyle opere olan hastalardan birisinde eşlik eden aynı taraflı ÜVB darlığı mevcut idi ve önce ÜPB darlığı için, yaklaşık 1 ay sonra da ÜVB darlığı için ameliyat edildi. ÜPB darlığı olan hastalara dismembered piyeloplasti yapılırken, ÜVB darlığı olan hastaya intravezikal yaklaşımla üreteroneosistostomi yapıldı. PÜV'i olan hastaya ise sistoskopi ve valv ablasyonu yapıldı. 12 hastanın tanı anında ve ameliyat sonrasında kontrol ultrasonografi ve sintigrafisi olup 1 hasta yakın tarihli ameliyat edildiği için kontrol ultrasonografisi ve sintigrafisi mevcut değildi. PÜV'i olan hastaya DMSA diğer hastalara ise diüretikli renal DTPA yada MAG-3 sintigrafisi yapıldı. Tüm hastalardan tanı anında kan ve idrar örnekleri alınırken 1 hasta yakın tarihli ameliyat edildiği için 1 hasta ise düzenli kontrollere gelmediği için kontrol kan ve idrar örnekleri alınamadı. Tablo 2 'de gruplara göre hasta karakteristikleri verilmiştir.

2. grup olan takip grubunda ise toplam 24 hasta vardı. Hastaların 22'si (%91,7) erkek, 2'si (%8,3) kız idi. Hastaların tanı anındaki yaş aralığı 1 – 36 (median 3) ay arasında değişiyordu. 21 (%87,5) hastada tanı anında hidronefroz, 3 (%12,5) hastada ise hidroüreteronefroz (HÜN) tespit edildi. 1 hastada sağ, 1 hastada sol, 1 hastada ise bilateral HÜN mevcuttu. 13 (%54,1) hastanın sol tarafta hidronefrozu olup, 8 (%33,3) hastada sağ tarafta hidronefroz mevcuttu. Sol tarafta hidronefrozu olan hastalardan birinin karşı böbreği fonksiyon görmüyordu (kistik displastik böbrek). İki taraflı HÜN'u mevcut olan hastanın tanı anında sağ üreter çapı 9, sol üreter çapı 8,5 mm idi. Takiplerinde hastanın sağ üreter çapı normale gelirken sol üreter çapının 10 mm olduğu görüldü. Sol HÜN'u olan hastanın tanı anında sol üreter çapı 14 mm iken, kontrol USG'de üreter çapının 6 mm'ye

gerilediği görüldü. Sağ tarafta HÜN'u olan hastanın ise tanı anında sağ üreter çapı 8 mm iken kontrol USG'de 6 mm'ye gerilediği görüldü. HÜN'u olan tüm hastalara takiplerinde işeme sistografisi ile diüretikli dinamik renal sintigrafi çekildi ve reflü yada tıkanıklık olmadığı doğrulandı. Takiplerinde profilaktik antibiyotikleri kesilen hastalar idrar yolu enfeksiyonu geçirmedi. Hastaların tümüne tanı anında ultrasonografi ve diüretikli renal sintigrafi yapıldı. Tüm hastalara kontrol ultrasonografi yapılırken ultrasonografik olarak hidronefrozunda belirgin gerileme olan 12 hastaya kontrol sintigrafi yapılmadı.

Kontrol grubunda ise toplam 15 çocuk vardı. Bu hastaların 11'i (%73.3) erkek, 4'ü (%26.7) kız hastalardı. Hastaların yaşları 3 ay ile 15 yaş (median 72 ay) arasında değişiyordu. Bu çocuklar bilinen üriner sistem hastalığı olmayan sağlıklı çocuklardı ve bu hastalardan kan ve idrar örnekleri alındı.

Tablo 2: Gruplara göre hasta karakteristikleri.

| Hasta Karakteristikleri | Ameliyat Grubu Sayı (%) | Takip Grubu Sayı (%) | Kontrol Grubu Sayı (%) |
|-------------------------|-------------------------|----------------------|------------------------|
| Cinsiyet | | | |
| Erkek | 9 (%69,2) | 22 (%91,7) | 11 (%73,3) |
| Kız | 4 (%30,8) | 2 (%8,3) | 4 (%26,7) |
| Tanı | | | |
| Hidronefroz(HN) | - | 21 (%87,5) | - |
| Hidroüreteronefroz(HUN) | - | 3 (%12,5) | - |
| ÜPBD | 12 (%92,4) | - | - |
| ÜVBD | 1 (%7,6) | - | - |
| PÜV | 1 (%7,6) | - | - |
| Taraf | | | |
| Sol | 9 (%69,2) | 14 (%58,3) | - |
| Sağ | 3 (%23,1) | 9 (%37,5) | - |
| Bilateral | 1 (%7,7) | 1 (%4,2) | - |
| Yaş (ay - median) | 4 | 3 | 72 |
| Takip süresi (ay) | 20,6 ± 8,8 | 19,6 ± 12,5 | - |

Tüm gruptaki çocukların serum ve idrardaki KIM-1 ve NGAL düzeyleri çalışıldı. Buna göre ameliyat olan gruptaki hastaların 2'si hariç diğerlerinin ameliyat sonrası 3. ayda alınan kontrol KIM-1 ve NGAL değerleri de mevcut idi. Bu gruptaki ilk ve kontrol KIM-1 ve NGAL değerleri arasındaki farkın normal dağılıma uygun olmadığı görüldü. Bu sebeple nonparametrik testten yararlanıldı ve medyan değerler hesaplandı. Buna göre ameliyat öncesi ve sonrası hesaplanan serum NGAL, serum KIM-1, idrar NGAL ve idrar KIM-1 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. (Sırasıyla p değerleri 0.062, 1, 0.929, 0.859). (Tablo 3) .

Tablo 3: Ameliyat grubundaki hastaların ilk ve son NGAL ve KIM-1 değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması. Grubun fark değerleri normal dağılıma uygunluk göstermediği için nonparametrik testlerden yararlanılıp medyan değerleri verilmiştir.

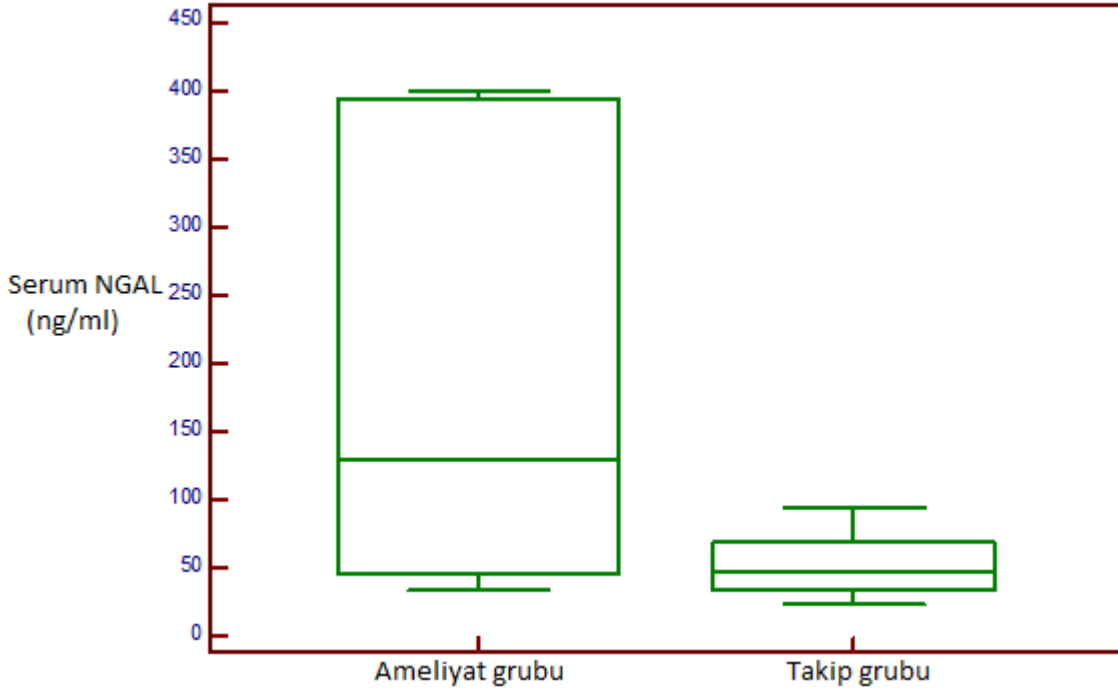
| Biyolojik belirteç | Serum NGAL (ng/ml) | Serum KIM-1 (pg/ml) | İdrar NGAL (ng/ml) | İdrar KIM-1 (pg/ml) |
|---------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Örnek sayısı | 11 | 11 | 11 | 11 |
| Median | 73,74 | -1,73 | 0,31 | 16,14 |
| Minimum fark | -78,24 | -327,41 | -48,70 | -923,80 |
| Maksimum fark | 368,43 | 1867,01 | 30,02 | 569,12 |
| p Değeri | 0,062 | 1 | 0,929 | 0,859 |

Ameliyat grubu ve takip grubunun ilk serum NGAL, serum KIM-1, idrar NGAL ve idrar KIM-1 düzeyleri karşılaştırıldığında bu iki grup arasında serum NGAL değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0.011) (Tablo 4, Şekil 17).

Serum KIM-1, idrar NGAL ve idrar KIM-1 değerleri karşılaştırıldığında bu değerlerin her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı görüldü (p değerleri sırasıyla 0.340, 0.564, 0.291). Takip grubundaki hastaların hem idrar hem de serum KIM-1 median değerlerinin, ameliyat grubundaki hastaların KIM-1 median değerleriyle karşılaştırıldığında sayısal olarak daha düşük olduğu görülsede bu farkın istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı görülmektedir (Tablo4).

Tablo 4: Ameliyat grubu ve kontrol grubundaki hastaların ilk llen NGAL ve KIM-1 değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.* Her iki grup arasında serum NGAL değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu görülmektedir.

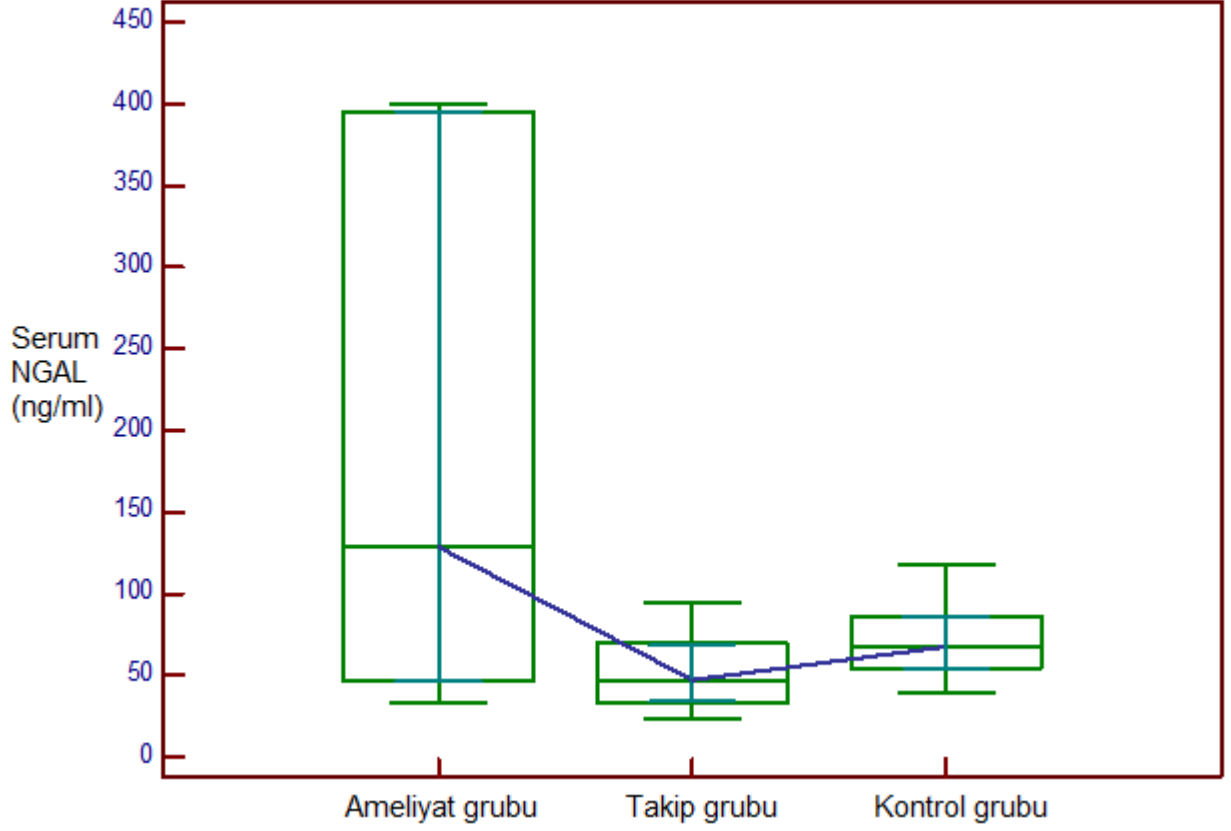
| Grup | Değer | Serum NGAL (ng/ml) | Serum KIM-1 (pg/ml) | İdrar NGAL (ng/ml) | İdrar KIM-1 (pg/ml) |
|----------------|----------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|
| Ameliyat grubu | Median | 128,91 | 3,91 | 1,7 | 248,42 |
| | Minimum | 33,15 | 1,48 | 1,07 | 6,56 |
| | Maksimum | 400,02 | 1880,23 | 31,58 | 1200,67 |
| Takip grubu | Median | 46,815 | 2,635 | 1,95 | 37,98 |
| | Minimum | 22,83 | 1,22 | ,80 | 6,74 |
| | Maksimum | 147,60 | 1672,22 | 49,72 | 1153,05 |
| p Değeri | | 0,011* | 0,340 | 0,564 | 0,291 |



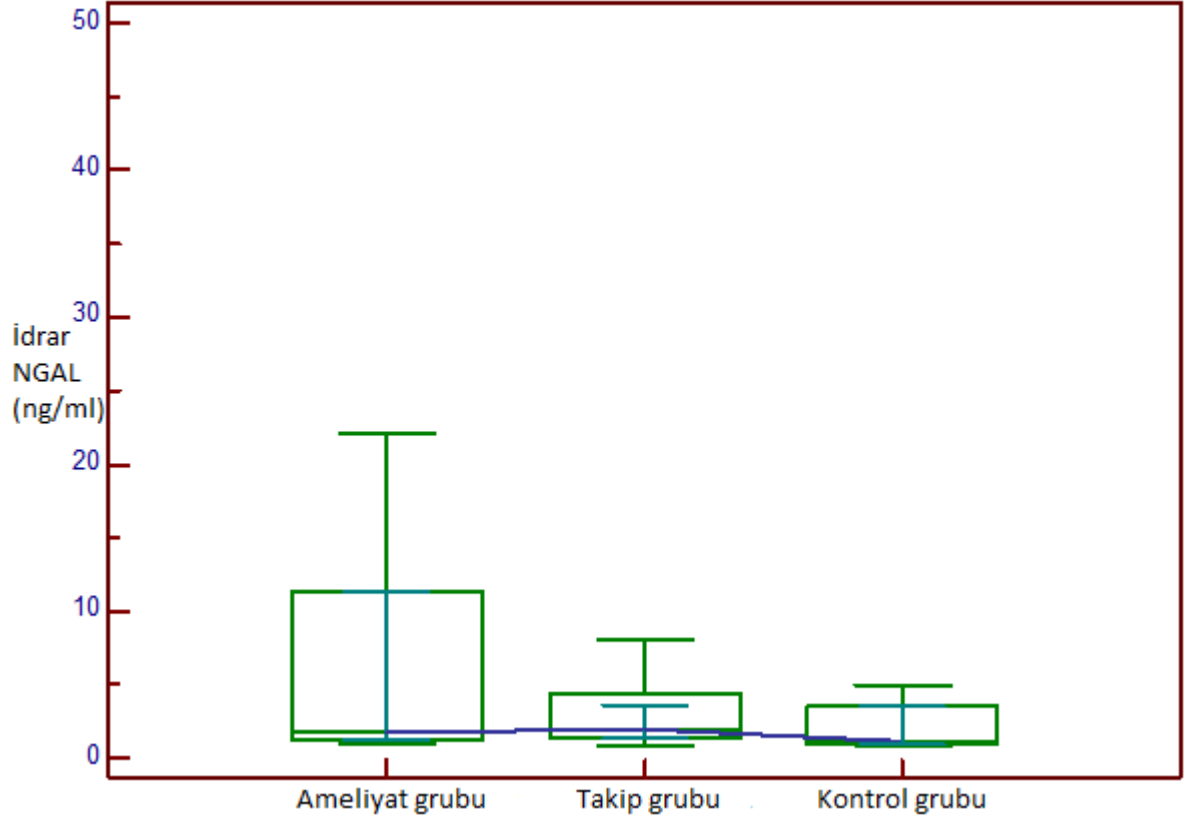
Şekil 17: Ameliyat grubu ve kontrol grubunun serum NGAL değerlerinin gösterildiği grafik. İki grup arasında serum NGAL değerleri karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çalışmada bilinen üriner sistem hastalığı olmayan sağlıklı 15 çocuktan da kan ve idrar örnekleri alınıp KIM-1 ve NGAL değerleri çalışıldı. Bu değerler diğer iki gruptaki hastalarda hesaplanan KIM-1 ve NGAL değerleriyle karşılaştırıldı. Ameliyat edilen gruptaki hastaların ilk değerleri karşılaştırmaya dahil edildi. Buna göre her üç grup arasında yalnızca serumda ölçülen NGAL değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ($p = 0,015$) (Şekil 18). Serum KIM-1, idrar NGAL ve idrar KIM-1 değerleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p değerleri sırasıyla 0.135, 0.147, 0.052) (Şekil 19,20 ve 21). Buna göre ameliyat edilen hastaların ilk serum NGAL değerleri ortalaması diğer iki grubun serum NGAL ortalamasından daha yüksekti. Takip grubundaki hastaların serum NGAL değeri ortalaması da kontrol grubunun serum NGAL ortalamasından daha yüksekti. Serum NGAL değerinin yukarıda da belirtildiği üzere ameliyat grubu ve takip grupları arasında da anlamlı olarak farklı olduğu

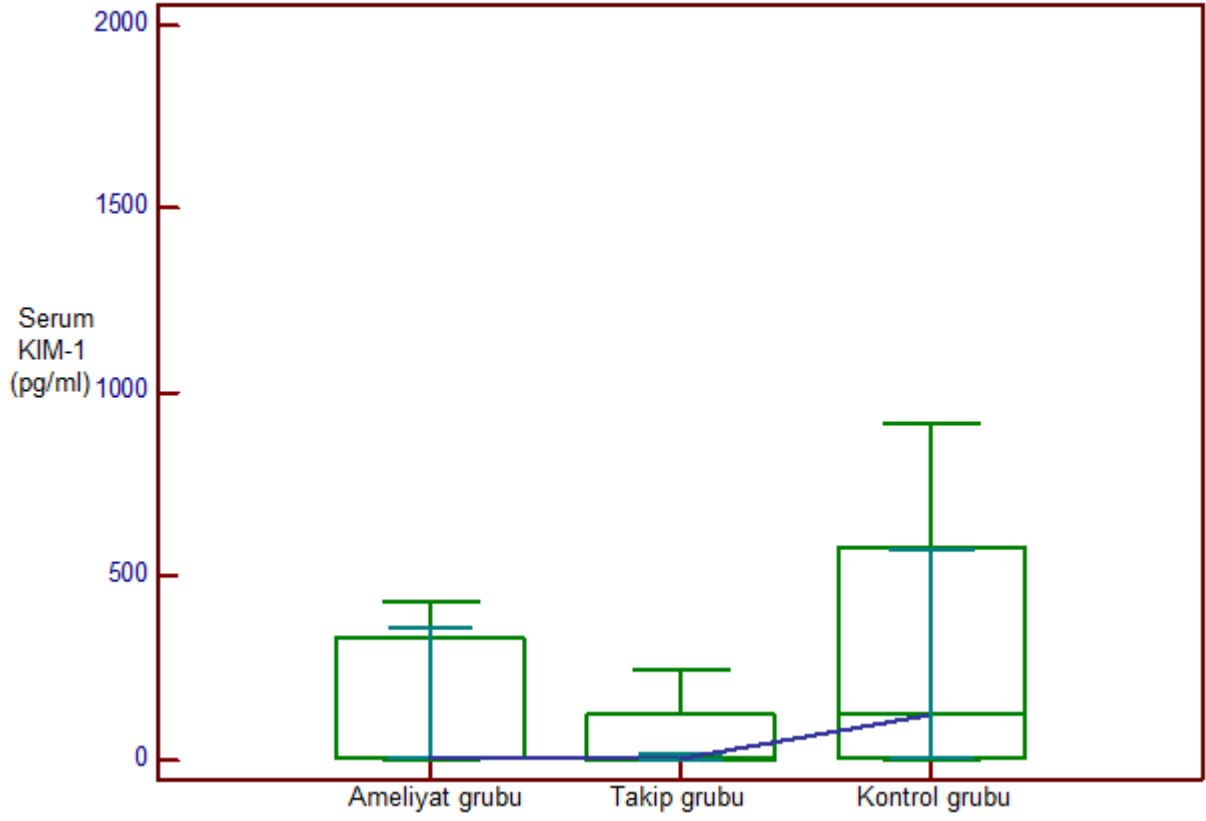
tespit edildi. Bu analizler serum NGAL'ini idrar NGAL'i ve serum ve idrar KIM-1'inden farklı kılmaktadır.



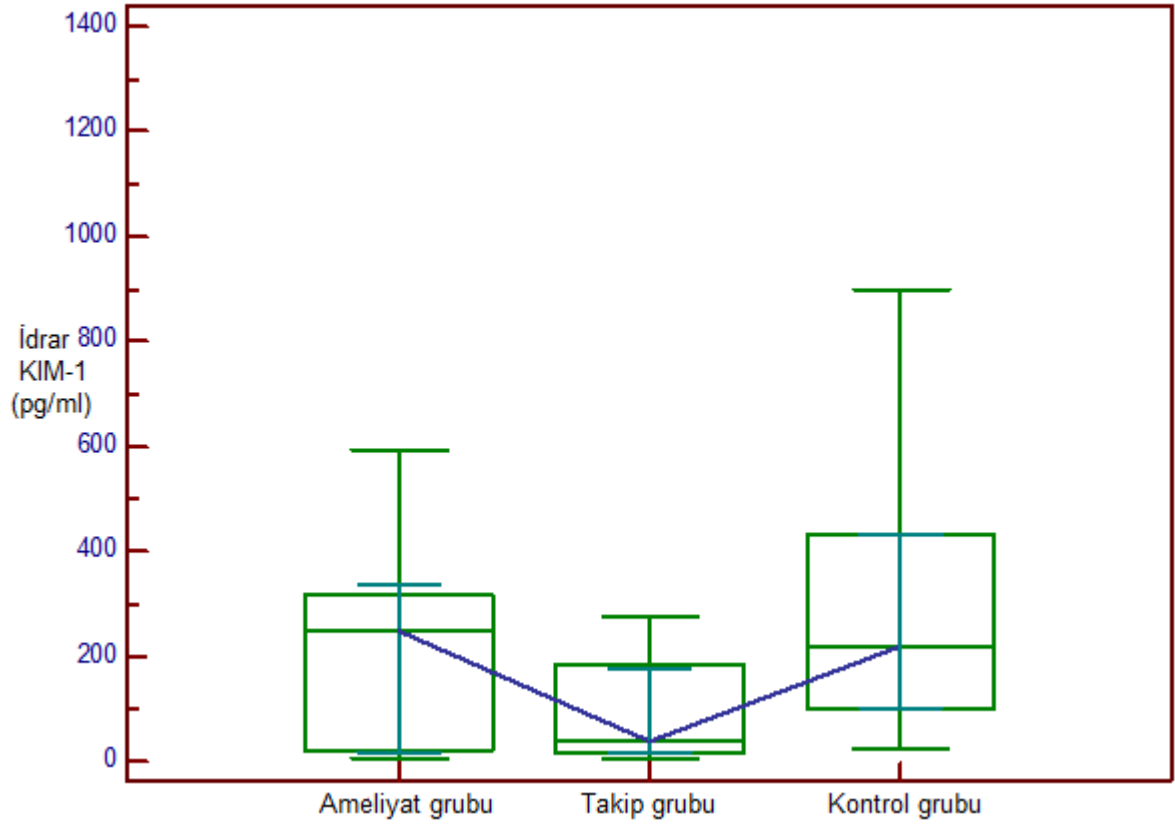
Şekil 18: Her üç grubun serum NGAL değerlerinin karşılaştırıldığı grafik. Çalışılan biyolojik belirteçlerden yalnızca serum NGAL değerinin üç grup arasında anlamlı farklı olduğu tespit edildi.



Şekil 19: Her 3 gruptaki hastaların idrar NGAL düzeylerinin karşılaştırıldığı grafik. İdrar NGAL düzeylerinin her 3 grupta anlamlı olarak farklı olmadığı görüldü.



Şekil 20: Her 3 gruptaki hastaların serum KIM-1 düzeylerinin karşılaştırıldığı grafik. Serum KIM-1 düzeylerinin her 3 grupta anlamlı olarak farklı olmadığı görüldü.

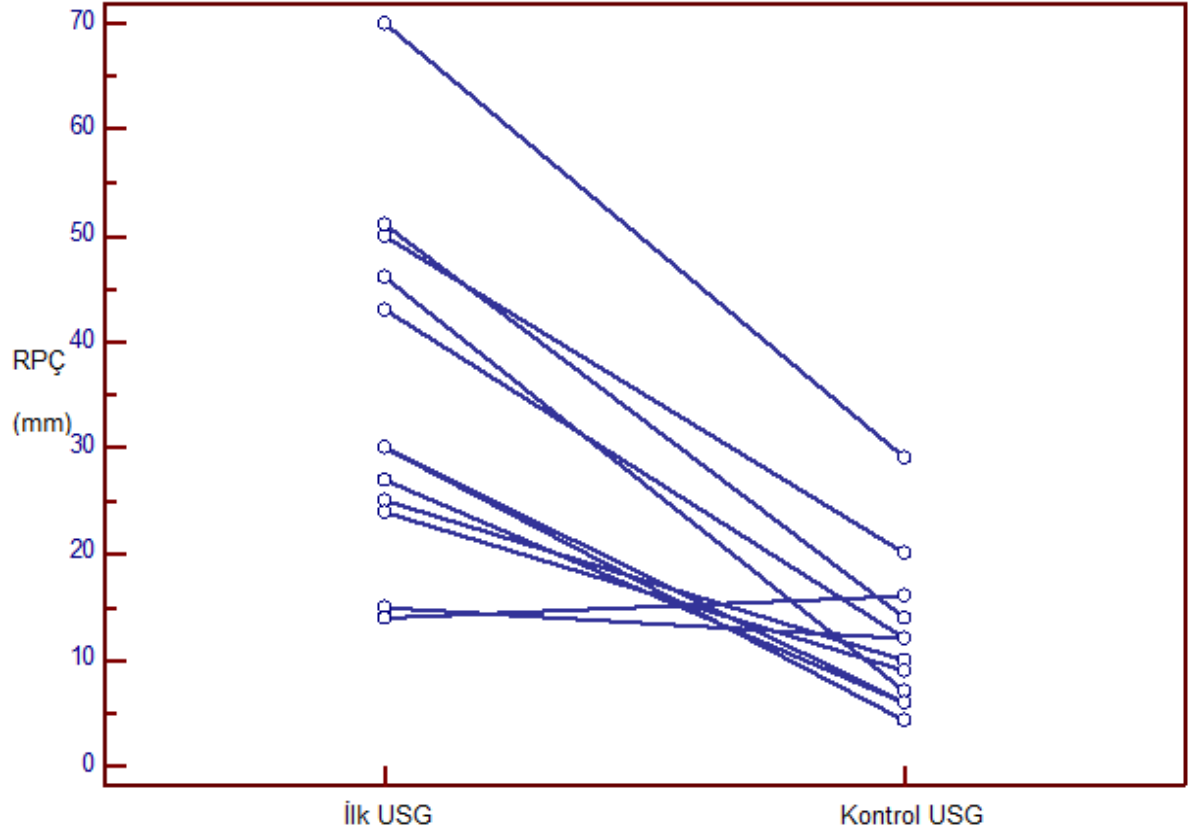


Şekil 21: Her 3 gruptaki hastaların idrar KIM-1 düzeylerinin karşılaştırıldığı grafik. İdrar KIM-1 düzeylerinin her 3 grupta anlamlı olarak farklı olmadığı görüldü.

Ameliyat olan gruptaki hastaların ameliyat öncesi ultrasonografide ölçülen renal pelvis çapları ameliyat sonrası ölçülen renal pelvis çapları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ($p<0.001$). Ameliyat sonrası ölçülen renal pelvis çaplarında ortalama 23,3 ($\pm 13,6$) mm'lik düşüş olduğu görüldü. Bu grupta 12 hastaya kontrol ultrasonografi yapıldı (Tablo 5, Şekil 22).

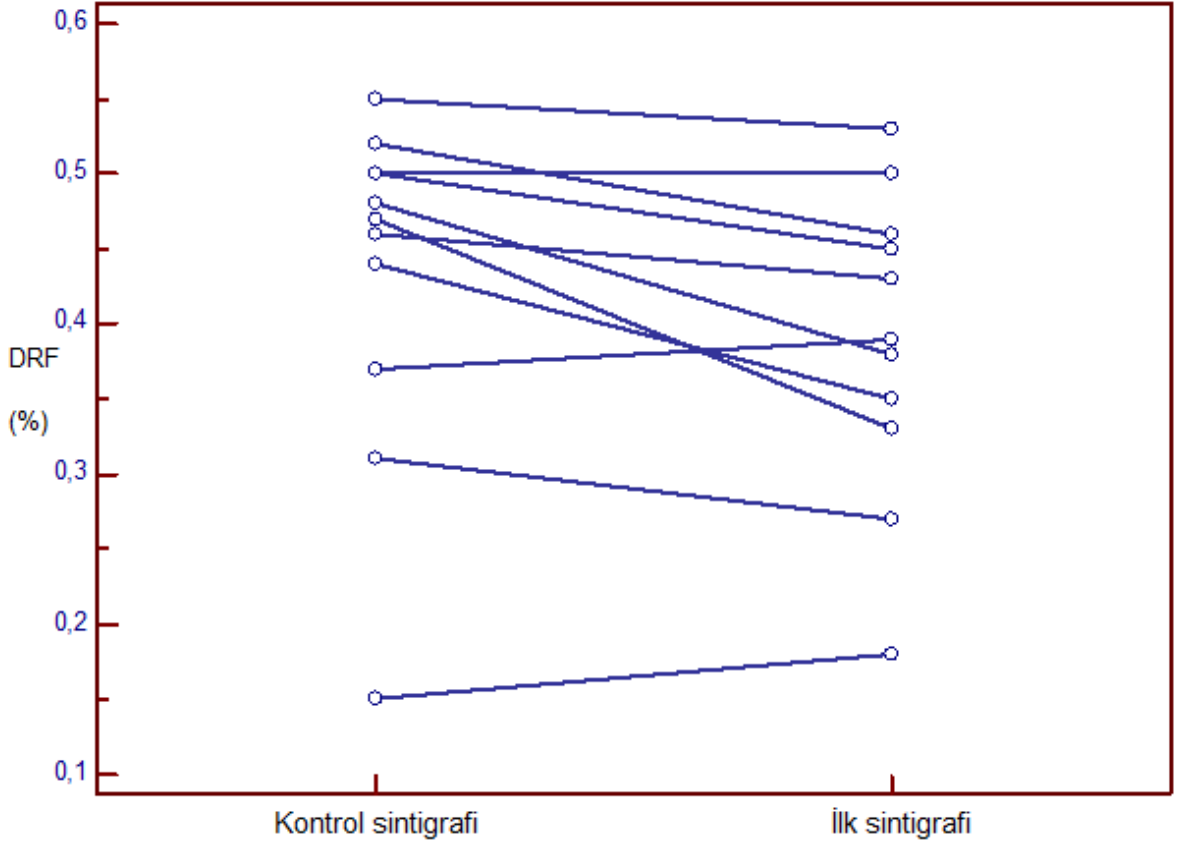
Tablo 5: Ameliyat grubundaki hastaların ilk ve kontrol RPÇ ve DRF değerleri. Hem RPÇ hemde DRF değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

| Hasta | İlk PK(mm) | Kontrol PK (mm) | İlk DRF (%) | Son DRF (%) | Ortalama fark RPÇ (mm) | Ortalama fark DRF (%) |
|-------|------------|-----------------|-------------|-------------|---|---|
| 1 | 70 | 29 | 46% | 52% | 23,3 ($\pm 13,6$) p<0,001 | 3,4% ($\pm 5,1$) p=0,022 |
| 2 | 46 | 7 | 45% | 50% | | |
| 3 | 25 | 10 | 53% | 55% | | |
| 4 | 15 | 1 | 43% | 46% | | |
| 5 | 30 | 4,3 | 18% | 15% | | |
| 6 | 27 | 6 | 50% | 50% | | |
| 7 | 50 | 20 | 38% | 48% | | |
| 8 | 30 | 6 | 50% | 50% | | |
| 9 | 14 | 16 | 27% | 31% | | |
| 10 | 24 | 9 | 35% | 44% | | |
| 11 | 51 | 14 | 39% | 37% | | |
| 12 | 43 | 12 | 33% | 47% | | |
| 13 | 23 | - | 49% | - | | |



Şekil 22: Ameliyat grubunun ilk ve kontrol USG’de hesaplanan RPCÇ değerlerinin karşılaştırıldığı grafik.

Ameliyat olan 13 hastanın 12’sinin kontrol sintigrafisi mevcuttu. Ameliyat öncesi diüretikli renal sintigrafide hesaplanan DRF değerlerinin ortalaması %40,4 iken ameliyat sonrası DRF ortalamasının %43,7 olduğu görüldü. Sintigrafide hesaplanan DRF’deki bu iyileşmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,022$) (Tablo 5, Şekil 23) .

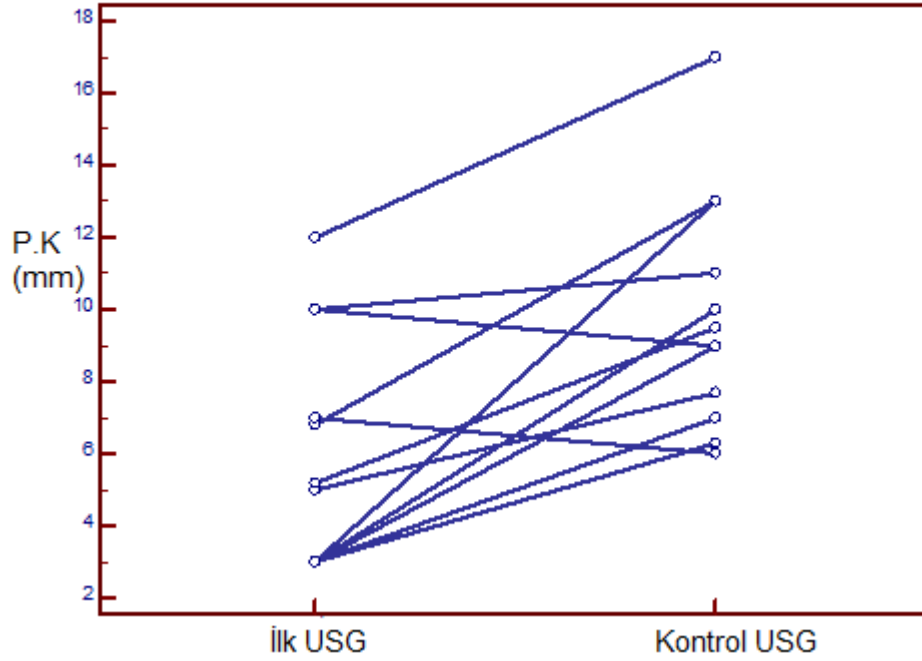


Şekil 23: Ameliyat grubunun kontrol sintigrafisi ve ilk sintigrafilerinde hesaplanan DRF değerlerinin karşılaştırmalı grafiği.

Ameliyat grubundaki hastaların ilk ve kontrol USG'de ölçülen PK'ları karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmada T-test'ten faydalanıldı. Buna göre ilk USG'de hesaplanan P.K ortalaması $5.9 (\pm 3,2)$ mm iken kontrol USG'de bu değer $9,8 (\pm 3,2)$ mm idi. Ameliyat sonrası ortaya çıkan bu $3,9 (\pm 3,2)$ mm'lik farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,0014$) (Tablo 6, Şekil 24).

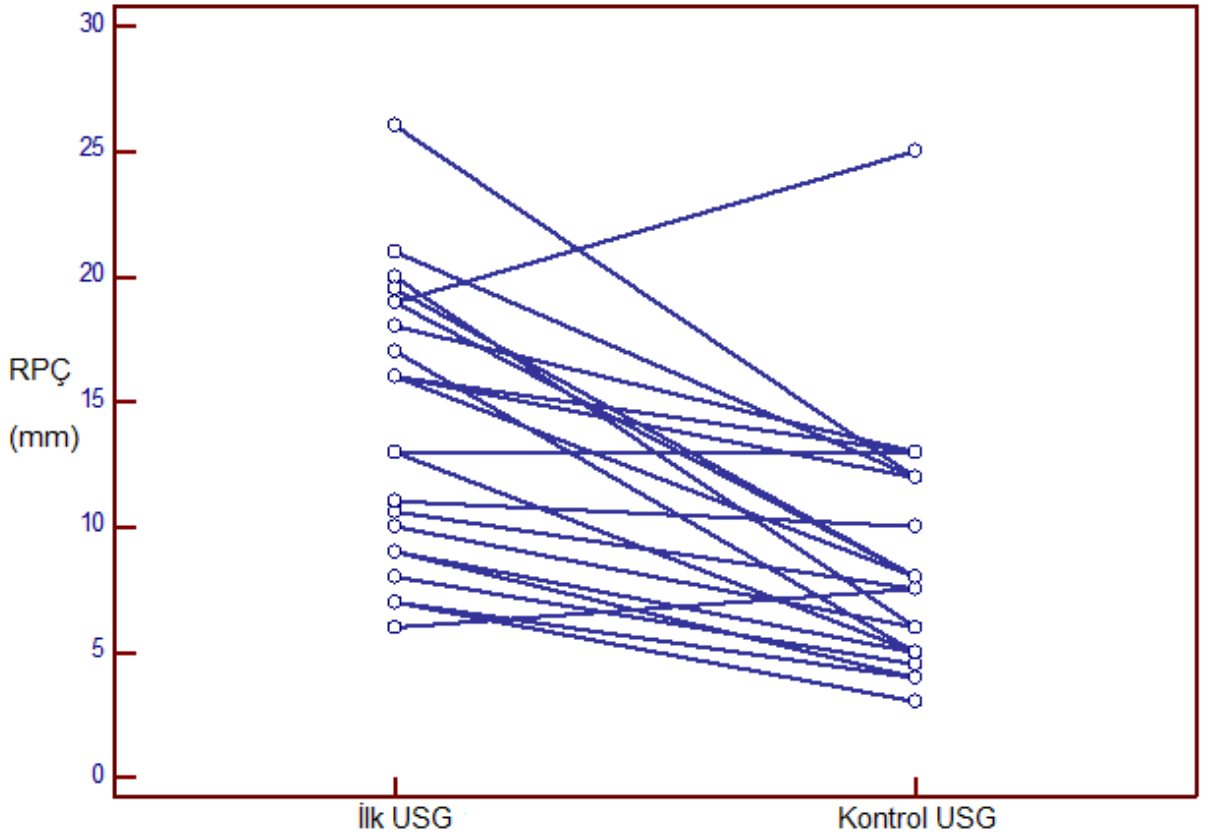
Tablo 6: Ameliyat grubundaki hastaların ilk ve kontrol USG'de hesaplanan PK değerlerinin tablosu. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

| Hasta | İlk PK (mm) | Kontrol PK (mm) | Ortalama fark (mm) |
|-------|----------------|--------------------|---|
| 1 | 12 | 17 | 3,9 (\pm3,2) p=0,0014 |
| 2 | 10 | 11 | |
| 3 | 10 | 9 | |
| 4 | 3 | 7 | |
| 5 | 3 | 6,3 | |
| 6 | 3 | 9 | |
| 7 | 3 | 10 | |
| 8 | 6,8 | 13 | |
| 9 | 5 | 7,7 | |
| 10 | 3 | 13 | |
| 11 | 7 | 6 | |
| 12 | 5,2 | 9,5 | |
| 13 | 7 | - | |



Şekil 24: Ameliyat grubundaki hastaların ilk ve kontrol USG’de hesaplanan PK değerlerinin gösterildiği grafik.

Takip grubundaki hastaların tanı anında ölçülen renal pelvis çapları ile kontrol ultrasonografilerinde ölçülen renal pelvis çapları karşılaştırıldığında RPÇ’da ortalama 5,3 mm’lik azalma olduğu görüldü. RPÇ ‘daki bu iyileşmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.001$) (Şekil 25) .

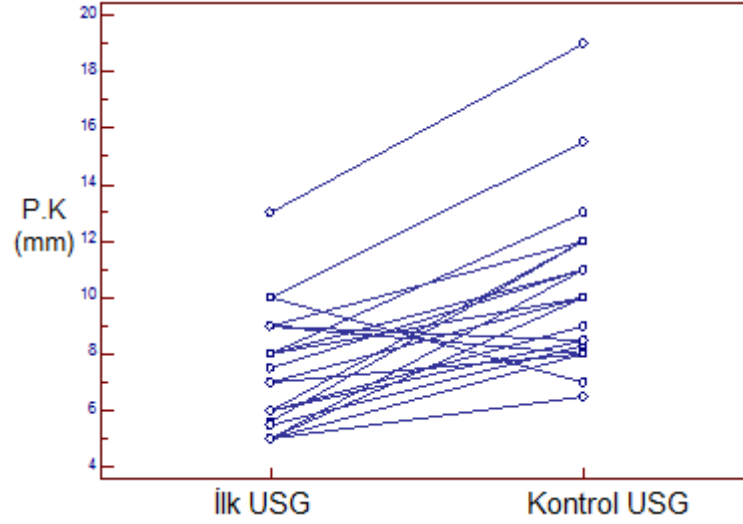


Şekil 25: Takip grubunun ilk ve kontrol USG’de ölçülen RPCÇ değerlerinin karşılaştırıldığı grafik.

Takip grubundaki hastaların ölçülen PK’ları Wilcoxon test kullanılarak karşılaştırıldı. Buna göre ilk USG’de ölçülen PK median değeri 7 mm iken kontrol USG’de ölçülen PK’nın median değerinin 10 mm oluşu görüldü. Aradaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p = 0,0001$) (Tablo 7, Şekil 26).

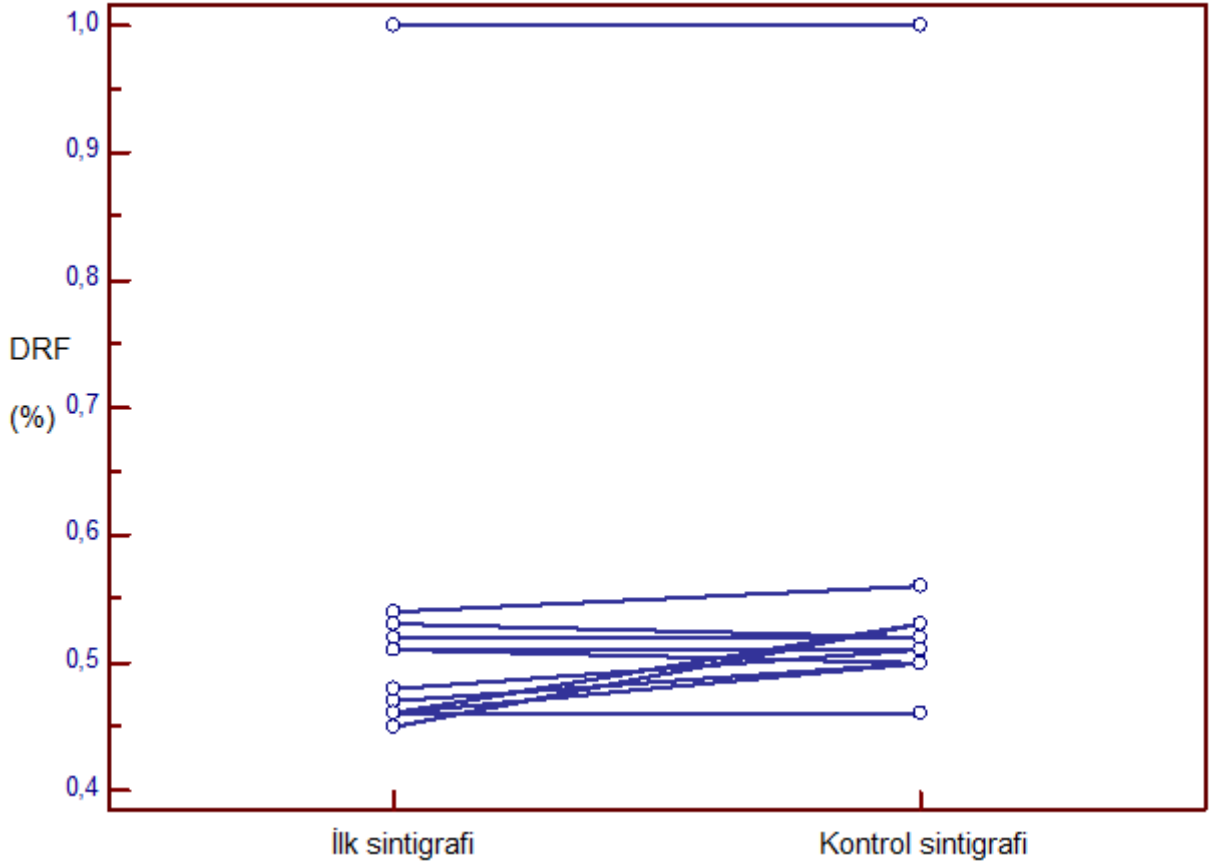
Tablo 7: Takip grubundaki hastaların USG’de ölçülen P.K’nın en düşük, en yüksek ve median değerlerinin gösterildiği tablo.

| | İlk USG – PK | Kontrol USG – PK |
|-----------------|--------------|------------------|
| Hasta sayısı | 24 | 24 |
| En düşük değer | 5 mm | 6,5 mm |
| En yüksek değer | 13 mm | 19 mm |
| Median | 7 mm | 10 mm |



Şekil 26: Takip grubunun ilk ve kontrol USG’de ölçülen P.K değerlerinin karşılaştırıldığı grafik.

Takip grubundaki hastaların 12 tanesinin kontrol sinigrafisi olup sintigrafide ölçülen DRF’lar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ($p=0.036$). Takiplerde hastaların DRF’da aritmetik ortalaması %2,08 olan bir artış olduğu ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0.036$) (Şekil 27) .



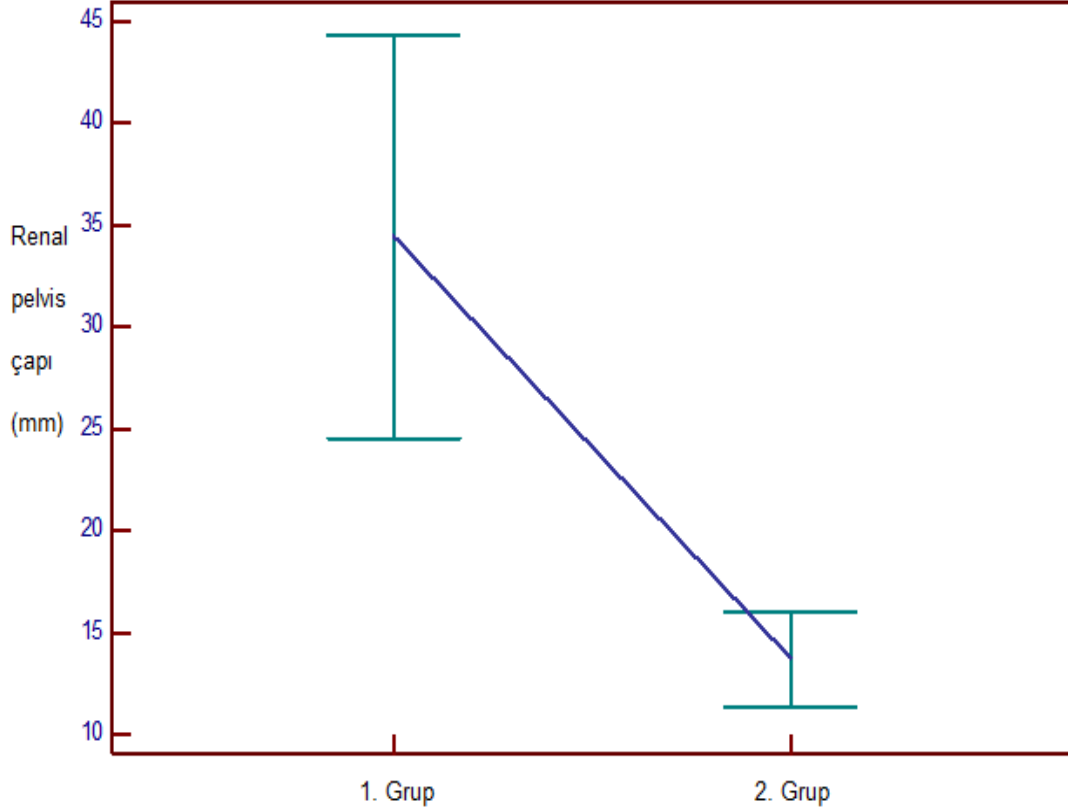
Şekil 27: Takip grubundaki hastaların ilk ve kontrol sintigrafide hesaplanan DRF değerlerinin karşılaştırmalı grafiği. DRF değerindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

Ameliyat grubundaki hastaların ve takip grubundaki hastaların ilk ultrasonografilerinde ölçülen renal pelvis çapları ve parankim kalınlıkları birbirleriyle karşılaştırıldı. Ameliyat olan grupta ilk ultrasonografide tespit edilen renal pelvis çapı ortalama 34.4 mm takip grubunda 13.7 mm idi. Bu değerler karşılaştırıldığında p değeri 0.001 olarak hesaplandı ve bu değerler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Bu hastaların kontrol ultrasonografilerinde ölçülen renal pelvis çapları da karşılaştırıldı. Ameliyat edilen hastalardan 12'sinin kontrol ultrasonografilerinde ölçülen renal pelvis çapı ortalaması 12.1 mm, takip grubundaki hastaların kontrol ultrasonografilerinde ölçülen renal pelvis çapı ortalaması 8.4 mm idi. Bu değerlerin yapılan istatistiksel analizlerinde anlamlı bir

farklılık tespit edilmedi ($p= 0,083$) (Tablo 8, Şekil 28) . Her iki grubun ilk ultrasonografilerinde ölçülen parankim kalınlıkları karşılaştırıldığında ise ameliyat grubundaki hastaların ilk ultrasonografilerindeki PK ortalama değeri $6 (\pm 3,1)$ mm iken takip grubundaki hastaların PK ortalama değeri $7,2 (\pm 2)$ mm olarak hesaplandı. Bu değerlerin istatistiki analizi yapıldığında her iki grupta PK arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Tablo 9) .

Tablo 8: Ameliyat grubu ve takip grubunun USG’de ölçülen ilk ve kontrol RPÇ’nin karşılaştırılması. İlk ölçülen RPÇ’leri arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür.

| RPÇ | Grup | Ortalama değer (mm) | Standart Sapma (mm) | p Değeri |
|-------------|----------------|---------------------|---------------------|------------------|
| İlk RPÇ | Ameliyat grubu | 34,4615 | 16,34837 | p = 0,001 |
| | Takip grubu | 13,7125 | 5,47256 | |
| Kontrol RPÇ | Ameliyat grubu | 12,1083 | 7,02042 | p = 0,083 |
| | Takip grubu | 8,4565 | 4,95872 | |



Şekil 28: Ameliyat ve kontrol gruplarının ölçülen ilk RPÇ değerlerinin karşılaştırmalı grafiği.

Tablo 9: Ameliyat grubu ve takip grubundaki hastaların ilk USG'lerinde ölçülen P.K'nın aritmetik ortalamalarının gösterildiği tablo.

| | Ameliyat grubu | Takip grubu |
|----------------|----------------|-------------|
| Hasta sayısı | 13 | 24 |
| Aritmetik mean | 6 mm | 7,2 mm |
| Standard sapma | 3,1 | 2 |

İki grubun tanı anındaki ilk sintigrafilerinde hesaplanan DRF'ları birbirleriyle karşılaştırıldı. Ameliyat olan gruptaki hastaların ilk sintigrafilerinde hesaplanan DRF ortalaması %40,46 iken kontrol grubundaki hastaların DRF ortalaması %52.2 idi. Bu değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu

görüldü ($p=0,002$). Her iki grupta da kontrol sintigrafisi yapılan 12'şer hasta vardı. Hastaların yapılan kontrol sintigrafilerinde ameliyat edilen grubun DRF ortalaması %43.7, kontrol grubun DRF ortalaması ise %55.3 olarak hesaplandı. Kontrol DRF değerlerinin de, her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yarattığı görüldü ($p=0.038$) (Tablo 10).

Tablo 10: Ameliyat grubu ve takip grubunun sintigrafide hesaplanan ilk ve kontrol DRF'nin karşılaştırılması. Hem ilk hem de kontrol değerlerinde ameliyat ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür.

| DRF | Grup | Ortalama değer (%) | Standart Sapma (%) | p Değeri |
|-------------|----------------|--------------------|--------------------|------------------|
| İlk DRF | Ameliyat grubu | 40,46 | 10,203 | p = 0,002 |
| | Takip grubu | 52,29 | 10,593 | |
| Kontrol DRF | Ameliyat grubu | 43,75 | 11,202 | p = 0,038 |
| | Takip grubu | 55,33 | 14,266 | |

Çalışmada KIM-1 ve NGAL değerlerinin konjenital üriner obstrüksiyonu olan hastalarda ameliyat kararı alınmasına yardımcı olup olamayacağı ve bu değerlerin renal pelvis çapı, parankim kalınlığı ve DRF değerleriyle korele edilip edilemeyeceği de araştırıldı. Bu amaçla her iki gruptaki hastaların tanı anında tespit edilen ilk renal pelvis çapları, parankim kalınlıkları ve DRF'ları hesaplanan serum NGAL, serum KIM-1, idrar NGAL ve idrar KIM-1 değerleriyle karşılaştırıldı. Yapılan korelasyon testlerinde biyolojik belirteçlerin hiçbirinin ultrasonografi ve sintigrafi sonuçlarıyla anlamlı bir korelasyon göstermediği görüldü (Tablo 11).

Tablo 11: Ameliyat grubu ve takip grubunun ilk RPÇ, DRF ve PK değerleriyle biyomarkerların korelasyon tablosu. Sonuçların korelasyon göstermediği tespit edilmiştir.

| Grup | Biyomarker | | RPC | DRF | PK |
|----------------|-------------|--------|--------|---------|---------|
| Ameliyat grubu | Serum NGAL | r | 0,080 | -0,338 | 0,3437 |
| | | p | 0,796 | 0,258 | 0,2502 |
| | Serum KIM-1 | r | 0,322 | -0,011 | 0,1111 |
| | | p | 0,284 | 0,972 | 0,7179 |
| | İdrar NGAL | r | 0,117 | -0,415 | 0,4318 |
| | | p | 0,703 | 0,159 | 0,1406 |
| İdrar KIM-1 | r | -0,072 | 0,655 | 0,2919 | |
| | p | 0,816 | 0,015 | 0,3332 | |
| Takip grubu | Serum NGAL | r | 0,104 | 0,033 | 0,1268 |
| | | p | 0,627 | 0,879 | 0,5548 |
| | Serum KIM-1 | r | 0,119 | -0,098 | 0,03635 |
| | | p | 0,580 | 0,647 | 0,8661 |
| | İdrar NGAL | r | -0,030 | -0,035 | 0,1196 |
| | | p | 0,893 | 0,874 | 0,5868 |
| İdrar KIM-1 | r | 0,161 | 0,018 | 0,03148 | |
| | p | 0,451 | 0,932 | 0,8839 | |

TARTIŞMA

Bu çalışmada çoğunluğu antenatal dönemde tespit edilmiş olan hidronefroz nedeniyle polikliniğimize başvuran ve klinik ve radyolojik olarak değerlendirilip konjenital obstrüktif üropati şüphesiyle ameliyat edilen ya da konservatif olarak izlenen toplam 37 hasta prospektif olarak değerlendirildi. 37 hastanın 13'ü (%35) ameliyat edilirken 24'ü (%65) konservatif olarak takip edildi.

Antenatal hidronefrozların çoğunluğu geçici olup klinikte bir soruna neden olmaz. Geçici olan bu hidronefroz durumu antenatal hidronefrozların yaklaşık %50 – 70'ini oluştururken üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu %10 - 30 sıklıkla en sık ikinci sebeptir. Antenatal hidronefroz hikayesi olan hastaların takip ve tedavi şekli halen tam olarak net değildir. Geçen birkaç dekadla birlikte bu hastaların yönetiminde konservatif izlem daha ağırlık kazanmaktadır ancak bu yaklaşımın uzun dönem sonuçları henüz bilinmemektedir¹¹¹. Böbrek hasarının engellenebilmesi için üriner sistem obstrüksiyonu olan hastada ameliyat zamanlamasının endikasyonları net değildir. Prenatal olarak tespit edilen üropatilerin yaklaşık %35 – 50'sini ÜPB darlığı oluştururken çalışmalar prenatal dönemde tanı konan ÜPB darlığı olan hastaların sadece %19 – 29 'unun cerrahiye ihtiyaç duyduğunu göstermektedir^{112,113}.

Ulman ve arkadaşlarının yaptığı ve 2000 yılında yayınlanan çalışmada antenatal tanılı tek taraflı ileri derece hidronefrozu olan toplam 104 yenidoğan ameliyat edilmeden takip edilmiştir. Bu takip sırasında 23 (%22) hastada böbrek fonksiyonlarında kötüleşme olması üzerine ameliyat ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Yazarlar tek taraflı yenidoğan hidronefrozlarının göreceli olarak benign seyirli olduğunu ve zamanla dilatasyonun gerileyip böbrek fonksiyonlarının düzeldiğini ancak yine de piyeloplasti gereksinimi olacak hastalara erken dönemde müdahale edip böbrek fonksiyonlarında kötüleşmenin önüne geçebilmek için yakın takibin önemini vurgulamışlardır.

Çalışmamızda ameliyat grubundaki 13 hastanın 11 tanesinin, takip grubundaki 24 hastanın ise tamamının antenatal tanısı mevcuttu. Antenatal tanılı

35 hastanın 11'i (%31) opere edilirken 24 'ü (%69) ameliyat ihtiyacı olmadan takip edildi. Antenatal tanısı olup piyeloplasti yapılan 10 hastanın ortalama yaşı 5 aydı. ameliyat kararı alınan hastaların tümünde böbrek fonksiyonlarında kötüleşme ve renal pelvis çapında artış mevcuttu. Ameliyat olan hastaların tamamında ameliyat sonrası böbrek fonksiyonlarında iyileşme olduğu görüldü.

Yenidoğan döneminde obstrüksiyona bağlı hidronefroz gelişen hastalarda kullanılan ultrasonografi ve diüretikli renogram gibi testler hasta tedavi edilemediği takdirde hangi böbreğin fonksiyonlarında ilerde bozulma olacağını göstermekte yetersizdirler¹¹⁴.

Ultrasonografi en sık kullanılan, en az invaziv olan ve kolay uygulanabilen bir tanı yöntemidir. Radyasyona maruz kalma riski yoktur ancak yalnızca anatomik bilgi verir. Fonksiyonel değerlendirme yapamaz ve yapan kişiye, hidrasyon durumuna ve mesanenin dolu olup olmamasına göre sonuçlar değişkenlik gösterebilir¹¹¹.

Obstrüksiyon şüphesi olan hastalarda DTPA veya MAG-3 ile diüretikli renogram çekilmelidir¹¹⁵. Renogramlarda DRF ve t ½ değerleri göz önüne alınmalıdır. Diüretik renogramın daha iyi sonuç vermesi için genellikle hastanın 1 aylık olduktan sonra çekilmesi önerilmektedir¹¹¹.

Diüretik renogram ve ultrasonografi klinisyene yardımcı olsa da hangi hastaların ameliyat edilmesi gerektiği ve ameliyatın zamanlaması konusunda yol gösterici olan ve obstrüktif üropatiyi ve böbrek fonksiyonlarındaki kötüleşmeyi erken dönemde gösterebilecek biyolojik belirteçlere ihtiyaç vardır. Günümüzde böbrek fonksiyonunun tespiti amacıyla rutin olarak serumdaki üre ve kreatinin değerlerine bakılır ancak bunlar duyarlı olmadığı gibi hassas belirteçler de değildir. Ayrıca serumdaki üre ve kreatinin değerlerindeki değişimler filtrasyon kapasitesindeki fonksiyonel değişiklikleri gösterirken böbrek hasarını göstermezler⁶.

Boris Chertin ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınlanan çalışmasında 1988 ve 2003 yıllarında antenatal hidronefroz tanısı olup takiplerinde ÜPB darlığı tanısı almış olan 343 hasta araştırılmıştır¹¹². Bu hastalardan 179'u (%52.2) ameliyat

edilmiştir. Yazarlar SFU evrelemesine göre evre 3-4 hidronefrozun ve %40'ın altındaki DRF'nun ameliyat endikasyonu için bağımsız belirleyici faktörler olduğunu belirtmiştir.

Yunanistan'da yapılan bir çalışmada ise ÜPB darlığı olan ve konservatif olarak izlenen bir grup çocuk hasta ile UPB darlığı nedeniyle ameliyat edilen bir başka çocuk hasta grubu karşılaştırılmıştır¹¹⁶. Çalışma 1996 ile 2003 yılları arasında yapılmış olup toplam 64 hasta incelenmiştir. Hastaların tümünün postnatal ultrasonografilerinde SFU kriterlerine göre evre 3-4 hidronefrozu olup diüretikli renogramlarında obstrüktif patern gösteren hastalar olduğu belirtilmiştir. Hastaların 47'si takipleri sonrası ameliyat edilmiş olup 17'si konservatif olarak izlenmiştir. Tüm hastalara tanı anında profilaktik antibiyotik başlanmış olup konservatif olarak izlenen hastaların hiçbirinde idrar yolu enfeksiyonu gelişmemiştir. Ameliyat edilen gruptaki hastaların hepsinin ameliyat öncesi en az bir diüretikli renogramında DRF değeri %40 altında tespit edilmiş olup ameliyat olmayan grupta DRF değerinde düşüş olan hastalar olsa da hiçbir hastada DRF değerleri takipleri sırasında %40'ın altına düşmemiştir. Yazarlar takipler sırasında birbirini takip eden en az iki diüretikli renogramda böbrek fonksiyonlarında kötüleşme olmasının ve DRF'nin kritik değer olan %40'ın altına düşüyor olmasının cerrahi karar aşamasında değerli olduğunu belirtmişlerdir.

Buna karşın Hafez ve arkadaşlarının 2002 senesinde yayınlanan çalışmasında 1996 ve 1998 yılları arasında antenatal hidronefrozu tespit edilen 153 hastadan VUR'su olmayan ve ileri derecede hidronefrozu olan 45 hasta araştırılmıştır¹¹⁷. Ultrasonografik olarak hidronefroza kötüleşme tespit edilen 16 hastaya (%36) piyeloplasti yapılmıştır. Yapılan lojistik regresyon analizleri ne başlangıçtaki hidronefrozun derecesinin ne de diüretikli renogramdaki drenaj – fonksiyonel paterninin piyeloplasti ihtiyacını göstermediğini, bu hastaların seri ultrasonografilerle izlenmesi ve takip eden iki ultrasonografi ile tespit edilen hidronefroz derecesindeki artışın ameliyat kararının alınmasında önemli olabileceğini belirtmişlerdir. Diüretikli renogramların ne sıklıkta ultrasonografi tekrarına ihtiyaç olabileceğini belirlemede önem arz edebileceğini belirtmişlerdir.

Yukarıda bahsedilen çalışmaların sonuçları bizim çalışmamızla benzerlikler göstermektedir. Çalışmamızda, ameliyat edilen gruptaki hastaların renal pelvis ön arka çapının konservatif olarak izlenen hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu, DRF değerlerinin ise anlamlı derecede düşük olduğu gösterildi. Antibiyotik profilaksisi ile konservatif olarak takip ettiğimiz grupta hiçbir hastada idrar yolu enfeksiyonu gelişmediği görüldü. Yukarıdaki çalışmalarda ameliyat edilen hastaların oranının fazla olması çalışmaların başlangıç tarihinin daha eskiye dayanıyor olmasıyla açıklanabilir. Antenatal hidronefrozu olan ve sonrasında ÜPB darlığı tanısı konan hastalar geçmiş yıllarda daha sık oranda ameliyat edilirken bu hastaların konservatif olarak izlenebileceği fikri özellikle son yıllarda ağırlık kazanmıştır. Çalışmamızda hidronefrozu olup ameliyat edilen hastalarla konservatif olarak izlenen hastaların tanı anındaki ultrasonografilerinde ölçülen renal pelvis ön-arka çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Ameliyat olan gruptaki hastaların renal pelvis ön-arka çap ortalaması 34,4 (\pm 16,3) mm, konservatif olarak izlenen grupta ise 13,7 (\pm 5,4) mm olarak hesaplandı. Bu iki grup arasında renal pelvis ön-arka çapının istatistiksel olarak anlamlı farklılığının olduğu görüldü ($p=0,001$).

Ameliyat edilen gruptaki hastaların ameliyat sonrası kontrol ultrasonografilerinde ölçülen renal pelvis ön-arka çap ortalaması 12,1 (\pm 7) mm, ilk ve son ultrasonografilerinde ölçülen renal pelvis ön-arka çapları arasında da ortalama 23,3 (\pm 13,6) mm'lik bir fark olduğu görüldü. Bu farkın ameliyat olan gruptaki hastaların ultrasonografi ile ölçülen ilk ve son renal pelvis çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,001$). Konservatif olarak izlenen hasta grubunda ise kontrol ultrasonografisinde ölçülen renal pelvis çap ortalaması 8 (\pm 4,9) mm olarak hesaplandı. İlk ve son ultrasonografi arasında ki 5,7 (\pm 4,9) mm'lik farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. ($p<0,001$)

Çalışmamızda ameliyat edilen ve konservatif olarak takip edilen gruplardaki hastaların sintigrafik çalışmalarında hesaplanan DRF'ların ortalamaları sırasıyla %40,6 (\pm %10) ve %52,2 (\pm %10) olduğu görüldü. Aradaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. ($p=0.002$). Ameliyat sonrası DRF ortalamasının

%43,7'ye (\pm %11,2) yükseldiği, konservatif olarak izlenen grupta ise %55,3'e (\pm %14,2) yükseldiği görüldü. Bu sonuçlar literatürde de açıkça görüldüğü gibi sintigrafide tespit edilen böbrek fonksiyonlarının ameliyat kararı almada oldukça yardımcı ve objektif bir kriter olduğunu göstermektedir.

KIM-1 immunglobulin ve musin bölümleri içeren Tip1 transmembran glikoproteinidir. KIM-1 ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmaların çoğu akut böbrek hasarı sonrası idrarda KIM-1 düzeylerindeki artışı gösteren hayvanlarda yapılmış çalışmalardır. Farelerde iskemi ve anjiyotensin aracılı yaralanma, sisplatin, S-(1,1, 2, 2- tetrafluoroethyl)-l-sistein, folik asit¹⁰⁰, gentamisin, civa, krom¹¹⁸, kadmiyum¹¹⁹, iyonize kontrast ajanlar¹²⁰, vankomisin, okratoksin A, siklosporin¹²¹, d- serine gibi ajanların neden olduğu nefropati ile protein overload nefropati ve yaşa bağlı nefropatinin¹⁰¹ araştırıldığı çalışmalarda KIM-1 düzeyleri incelenmiştir.

KIM-1'in nefrotoksik böbrek hasarının çok iyi bir belirteci olduğunu gösteren prelinik çalışmalar mevcuttur¹²². Nefrotoksik böbrek hasarı yada böbrek iskemisi sonrası proksimal böbrek tübüllerinde KIM-1 üretildiği gösterilmiştir^{5,13,104,123}.

13 farklı akut böbrek hasarının oluşturulduğu hayvan çalışmalarında KIM-1 düzeylerinin farklı düzeylerdeki tubüler hasar ile korelasyon gösterdiği ve KIM-1 'in tubüler hasarı göstermede serum kreatinin ve üre değerlerine kıyasla daha hassas bir belirteç olduğu gösterilmiştir¹²⁴.

Vaidya ve arkadaşları tarafından yapılan, akut böbrek hasarı olan ve olmayan toplam 204 hastanın karşılaştırmalı çalışmasında KIM-1, NGAL, Interleukin-18 (IL-18), hepatocyte growth factor (HGF), cystatin C(Cys), NAG, vascular endothelial growth factor (VEGF), chemokine interferon inducible protein 10 (IP-10;CXCL10) ve total protein düzeyleri araştırılmış. Her bir belirtecin idrardaki düzeylerinin arttığı görülmüştür¹²⁵.

2002 yılında yapılan başka bir çalışmada akut böbrek hasarı (ABH) olan akut tübüler nekroz (ATN) tablosundaki hastalardan alınan böbrek biyopsilerinde KIM-1 ekspresyonunun artmış olduğu ayrıca bu hastaların idrar örneklerinde de

KIM-1 miktarının artmış olduğu görüldü¹²⁶. Daha sonraki yıllarda yılında yapılan başka bir çalışmada KIM-1 molekülünün kardiyak cerrahi sonrası gelişen ABH'ni erken dönemde göstermede duyarlı bir belirteç olabileceği gösterildi¹²⁷. Van Timmeren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da çeşitli nedenlerle böbrek biyopsisi yapılan hastaların doku örneklerinde tubülointerstisiyel fibrozis ve inflamasyonun olduğu dediferansiye proksimal tubul hücrelerinde KIM-1'in boyandığı gösterilmişti¹¹⁰. Bir başka çalışmada ise akut böbrek yetmezliğine neden olan akut tubüler nekrozla seyreden birkaç farklı hastalık grubunda idrar KIM-1 düzeyleri araştırılmış ve tüm hastalarda idrar KIM-1 düzeylerinin artmış olduğu saptanmıştır⁵. Aynı çalışmada iskemik ATN'u olan hastalardaki idrar KIM-1 artışının diğer hastalara kıyasla daha fazla olduğu görüldü. Ayrıca bilinen böbrek hastalığı olmayan gönüllülerde düşük düzeyde KIM-1 ekspresyonunun görülmüş olması aynı çalışmanın yazarları tarafından ELISA tekniği ile çalışılmış olmasına bağlanmış. Western Blot yöntemiyle çalışılan örneklerde idrar KIM-1 proteini gösterilememiş.

A. Wasilewska ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise üreteropelvik bileşke darlığı olan çocukların ameliyat sonrası idrar KIM-1 ve NGAL düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü görülmüştür. Bu çalışmada cerrahi gerektiren ÜPB darlığı olan ve cerrahi gereksinimi olmadan takip edilen hidronefrozu olan hastalardan alınan idrar KIM-1 ve NGAL sonuçları karşılaştırılmış. Ameliyat olan grupta ameliyat öncesi alınan KIM-1 değerlerinin belirgin olarak yüksek olduğu ve ameliyat sonrası belirgin olarak gerilediği görülmüş ancak KIM-1 değerinin ortalamasının ameliyat sonrası dahi kontrol grubu ve takip grubundaki hastaların KIM-1 değerlerinden daha yüksek seyrettiği izlenmiştir¹³. 2009 yılında yayınlanan bir çalışmada KIM-1 ekspresyonunun hasarlanan hücreler tamamen iyileştikten sonra da devam ettiğini göstermektedir¹²⁸.

KIM-1'in bahsedildiği üzere böbrek tubüllerindeki apoptotik ve nekrotik hücreleri fagosite edici özelliği bilinmektedir¹⁰⁴. Yaralanma sonrası remodelling aşamasında KIM-1 bu fonksiyonuyla görevine devam etmektedir. Çalışmamızda KIM-1 değerlerinin ameliyat edilen ve konservatif olarak izlenen gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir farkının olmadığı görüldü. Ameliyat sonrası 3. ayda

ilk değere göre daha yüksek tespit edilen idrar KIM-1 değerleri olduğu görüldü. Ameliyat sonrası 3. ayda halen yüksek seyreden KIM-1 düzeyleri KIM-1'in remodelling aşamasında da aktif olarak rol almasıyla açıklanabilir.

Polonya'da yapılan bir çalışmada idrar KIM-1 düzeyleri ile diüretik renogramda hesaplanan DRF arasında negatif bir korelasyon olduğu görülmüş. İstatistiksel olarak yapılan analiz sonrası İdrar KIM-1 düzeyi ne kadar yüksekse sintigrafide hesaplanan DRF'nin o derece düşük olduğu tespit edilmiş¹³. Çalışmamızda ise KIM-1 ile DRF arasındaki benzer negatif korelasyon tespit edilmedi.

Çalışmamızda araştırmış olduğumuz diğer biyolojik belirteç olan NGAL'in çeşitli böbrek hastalıklarında artmış olduğunu gösteren çeşitli klinik ve deneysel çalışmalar mevcuttur. Akut böbrek yetmezliği, diyabetik nefropati, IgA nefropatisi, kontrast maddelerin neden olduğu nefropati gibi hastalıklarda yapılan çalışmalarda idrar NGAL'inin potansiyel bir biyolojik belirteç olabileceği gösterilmiştir^{129,130,131}.

NGAL lipokalin ailesine ait olup farklı sistemlere ait dokulardan salgılanan bir proteindir. İnflamasyon, sepsis, iskemi , renal hasar ve kanser gibi durumlarda NGAL salınımının arttığı gösterilmiştir⁸⁰. Supavekin ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı çalışmada fare böbreğinde iskemi sonrası upregüle olan en hızlı genlerden birinin NGAL olduğu gösterilmiştir. 2 saat içerisinde idrarda tespit edilebilir hale gelirken iskemi süresi uzadıkça seviyelerinde artış olduğu görülmüştür¹³².

2009 yılında yayınlanan bir çalışmada tek taraflı üreter obstrüksiyonun oluşturulduğu farelerde serumda ve idrarda NGAL düzeylerindeki değişiklikler araştırılmıştır. Üreter bağlandıktan 1 gün sonra Henlenin çıkan kolunda NGAL proteini sentezinin belirgin olarak arttığı ve bu durumun hasar gören epitelden NGAL sentezlendiğininin kanıtı olduğu gösterilmiştir¹³³.

Aynı çalışmada obstrüksiyon olan böbreğin distal nefronlarında NGAL sentezlendiği ve serumda geçici süreliğine yüksek düzeylere ulaştığı ve karşı böbrekte hem filtre edildiği hemde reabsorbe edildiği gösterilmiştir.

Obstrüktif nefropatinin oluşturulduğu hayvan modellerinde NGAL düzeyinin dilate renal pelvisen alınan idrar örneklerinde arttığı gösterilmişken¹³³ çocuklarda yapılan bir klinik çalışmada üreteropelvik bileşke darlığı olan hastalarda üriner NGAL

düzeylerindeki artışın kötüye gitmekte olan obstrüksiyonu işaret ettiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada idrar NGAL düzeylerinin ÜPB darlığı nedeniyle opere edilen hastalarda hem sağlıklı çocukların olduğu gruptan hem de konservatif olarak izlenen hidronefrozu olan hastaların olduğu gruptan daha yüksek düzeylerde olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı çocukların idrarında da ölçülebilir düzeyde NGAL değerleri olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada idrar NGAL düzeyleri ile DRF arasında ters korelasyon olduğu gösterilmiştir. Hem idrar NGAL hem de idrar KIM-1 düzeylerinin kötüleşmekte olan obstrüksiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir¹³.

2014 yılında yayınlanan bir çalışmada obstrüktif nefropati nedeniyle opere edilen 18 yaşın üzerindeki hastalar akut böbrek hasarı gelişenler ve gelişmeyenler olarak iki gruba ayrılmış. Her iki grupta da idrarda hem NGAL hem de KIM-1 düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca iki grup karşılaştırıldığında akut böbrek hasarı gelişen hastalardaki idrar NGAL ve KIM-1 artışının daha belirgin olduğu gösterilmiştir. 1 yıl sonunda böbrek fonksiyonları normale gelen hastaların başlangıçta daha düşük idrar KIM-1 düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir. Böbrek fonksiyonlarının uzun dönemde nasıl seyredebileceği konusunda idrar KIM-1 düzeylerinin yol gösterici olabileceği söylenebilir¹²⁴.

2007 yılında yayınlanan bir çalışmada kronik böbrek hastalığı olan 45 çocuk hastada NGAL düzeyleri araştırılmıştır¹³⁴. Bu çalışmadaki hastaların %67'sindeki hastalık sebebinin renal displazi yada obstrüktif üropati olduğu gösterilmiş ve kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda belirgin olarak NGAL düzeylerinin yüksek olduğu ancak NGAL düzeylerinin yaş, kilo, uzunluk, cinsiyet, ırk yada vücut kitle endeksiyle korelasyon göstermediği belirtilmiştir.

Öte yandan yapılan bir başka çalışmada ÜPB darlığı nedeniyle piyeloplasti yapılan çocukların ameliyat sırasında mesaneden ve renal pelvisten alınan idrarlarında NGAL düzeyleri araştırılmış ve her iki yerden alınan idrardaki NGAL düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda her iki yerden alınan idrardaki NGAL düzeylerinin etkilenen böbreğin diüretikli renogramıda hesaplanan DRF ile ters korelasyon gösterdiği gösterilmiştir¹⁴. Benzer bir ters korelasyon çalışmamızda tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda hesaplanan serum NGAL ve idrar NGAL değerlerinin istatistiksel analizleri yapıldığında serum NGAL değerinin her üç grup arasında anlamlı düzeyde farklı olduğu görüldü. Buna göre ameliyat grubundaki hastalardan alınan ilk kan örneğinde çalışılan serum NGAL değerinin takip ve kontrol grubundaki hastaların NGAL değerleriyle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. İdrar NGAL, serum KIM-1 ve idrar KIM-1 değerlerindeki farkın ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Hem KIM-1'in hem de NGAL'in farklı etyolojilere bağlı olarak ortaya çıkmış akut böbrek hasarı tablosunda serum ve idrardaki düzeylerinde artış olduğu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Ancak bu biyolojik belirteçlerin çocuklardaki obstrüktif üropati tablosunda düzeylerindeki değişimleri gösteren çok kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda idrar NGAL'i hariç diğer biyokimyasal parametrelerin aritmetik ortalamalarının diğer çalışmalarla benzer şekilde ameliyat olan grupta daha yüksek olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmamasının sebebi örnek sayılarımızın azlığı olabilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Antenatal dönemde USG kullanımı sıklığının artmasıyla tespit edilen hidronefroz sıklığı da artmış ve bunun sonucu olarak hidronefrozu olan bebeklere yaklaşım ve tedavi stratejileri zaman içerisinde değişmeye başlamıştır.
2. Bu çalışmada konjeital obstrüksiyon şüphesi olan 37 hastadan 13'ü (%35) ameliyat edilirken 24'ü (%65) konservativ olarak takip edildi. Takip grubundaki hastaların tümünün hidronefrozu takip süresinde geriledi. Hidronefrozu olup konjenital üriner sistem obstrüksiyonu şüphesi olan hastaların önemli çoğunluğunun ameliyat gereksinimi olmayacağı akılda tutulmalıdır.
3. Konjenital üriner sistem obstrüksiyonu olan hastaların tanı ve takibinde en sık USG ve DRS kullanılmaktadır.
4. Bu çalışmada, rutinde kullanılan USG ve DRS'nin obstrüksiyon olan böbrekteki üropati durumu hakkında bilgi vermesinde ameliyat kararı alınmada ve takiplerde güvenilir testler olduğu görülmüştür.
5. Çalışmamızda idrar NGAL değeri hariç diğer parametrelerin aritmetik ortalamalarının ameliyat grubunda takip grubundan daha yüksek olduğu görülmüştür ancak bu farkın yalnızca serum NGAL değerinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Bunun en önemli nedeni hasta sayısındaki azlık olabilir.
6. Çalışmada hesaplanan serum NGAL, idrar NGAL, serum KIM-1 ve idrar KIM-1 değerleriyle RPÇ, PK ve DRF değerleri arasında korelasyon olmadığı görüldü.
7. Çalışmamızdaki istatistiksel verilerin sonuçlarına göre ameliyat kararı alınmasında RPÇ ile DRF değerlerinin daha önemli olduğu ön plana çıkmıştır.

KAYNAKLAR

- 1.Kohaut EC, Tejani A. The 1994 annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 422
- 2.Peters CA. Urinary tract obstruction in children.*J Urol* 1995;154: 1874.
- 3.Lebowitz RL, Griscom NT. Neonatal hydronephrosis: 146 cases. *Radiol Clin North Am* 1977;15:49 Flashner SC.
- 4.Carr MC. Ureteropelvic junction obstruction and multicystic dysplastic kidney: surgical management. In: Kelalis PP, King LR, Belman AB, (eds). *Clinical Pediatric Urology*. 5th ed. Philadelphia: Informa:2007:479-486
- 5.Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al. Kidney injury molecule -1: Anovel biomarker for human renal proximal tubule injury.*Kidney Int* 2002; 62:237-44.
- 6.Boventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3265-68.
- 7.El-Sherbiny MT, Mousa OM, Shokeir AA, et al. Role of urinary transforminggrowth factor-beta1 concentration in the diagnosis of upper urinary tract obstruction in children. *J Urol* 2002; 168:1798–1800.
- 8.Furness PD 3rd, Maizels M, Han SW, et al. Elevated bladder urine concentration of transforming growth factor-beta1 correlates with upper urinary tract obstruction in children. *J Urol* 1999; 162:1033–36.
- 9.Grandaliano G, Gesualdo L, Bartoli F, et al. MCP-1 and EGF renal expression and urine excretion in human congenital obstructive nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58:182–92.
- 10.Taha MA, Shokeir AA, Osman HG, et al. Diagnosis of ureteropelvic junction obstruction in children: role of endothelin-1 in voided urine. *Urology* 2007; 69:560–64.
- 11.Taha MA, Shokeir AA, Osman HG, et al. Obstructed versus dilated nonobstructed kidneys in children with congenital ureteropelvic junction narrowing: role of urinary tubular enzymes. *J Urol* 2007; 178:640–46.

- 12.Carr MC, Peters CA, Retik AB, et al. Urinary levels of the renal tubular enzyme N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in unilateral obstructive uropathy. J Urol 1994; 151:442–45.
- 13.Wasilewska A, Katarzyna TJ, Dębek W, Zoch-Zwierz W, Kuroczycka-Saniutycz E. KIM-1 and NGAL: new markers of obstructive nephropathy. Pediatr Nephrol 2011; 26:679-86.
- 14.Cost NG, Noh PH, Devarajan P, et al. Urinary NGAL levels correlate with differential renal function in patients with ureteropelvic junction obstruction undergoing pyeloplasty. J Urol 2013; 190:1462-7.
- 15.Huo W, Zhang K, Nie Z, Li Q, Jin F. Kidney injury molecule – 1 (KIM-1): a novel kidney-specific injury molecule playing potential double-edged functions in kidney injury. Transplant Rev 2010; 24:143-6.
- 16.Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. Curr Opin Pediatr 2011; 23:194-200.
- 17.Y.Mehmet. Retroperitoneum Yapıları.In: Topografik Anatomi. 1. baskı. İstanbul: Alemdar Ofset, 2000: 258-62.
- 18.Başaklar C. Böbrek ve Üreterin Konjenital Malformasyonları, In: Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006: 1199-1257.
- 19.Y.Mehmet. Pelvis ve Perine. In: Topografik Anatomi. 1. baskı. İstanbul: Alemdar Ofset, 2000: 289-340.
- 20.Elbadawi A. Functional anatomy of the organs of micturition. Urol Clin North Am 1996; 23:177-210.
- 21.Pichler R, Fritsch H, Skardski V, et al. Diagnosis and management of pediatric urethral injuries. Urol Int 2012; 89:136-42.
- 22.Sadler TW. Ürogenital sistem. In: Sadler TW (eds). Medikal Embriyoloji. 7. baskı. Ankara: Özkan Matbaacılık,1996: 260-297.
- 23.Başaklar C. Böbrek ve Üreterin Konjenital Malformasyonları. In: Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006: 1199-1257.

24. Akbal C, Kaefer M. The Ureter. In: Docimo S, Canning A, Khoury A (eds). The Kelalis-King-Belman Textbook of Clinical Pediatric Urology. 5th ed. United Kingdom: Informa Healthcare, 2007:541-53.
25. Ruano-Gil D, Coca-Payeras A, Tejedo-Mateu A. Obstruction and normal recanalization of the ureter in the human embryo. Its relation to congenital ureteral obstruction. *Eur Urol* 1975; 1:287-93.
26. Alcaraz A, Vinaixa F, Tejedo-Mateu A et al. Obstruction and recanalization of the ureter during embryonic development. *J Urol* 1991; 145:410-16.
27. Athey PA, Carpenter RJ, Hadlock FP, Hedrick TD: Ultrasonic demonstration of ectopic ureterocele. *Pediatrics* 1983; 71:568-71.
28. Matsuo T, Tokunaka S, Koyanagi T. Muscular development in the urinary tract. *J Urol* 1984; 132:148-52.
29. Stnarr NT, Maizels M, Chou P, Brannigan R, Shapiro E. Microanatomy and morphometry of the hydronephrotic obstructed renal pelvis in asymptomatic infants. *J Urol* 1992; 148: 519-524.
30. Ostling K. The genesis of hydronephrosis particularly with regard to the changes at the ureteropelvic junction. *Acta Chir Scand* 1942; 86:72.
31. Maizels M, Stephens FD. Valves of the ureter as a cause of primary obstruction of the ureter: Anatomic, embryologic and clinical aspects. *J Urol* 1980; 123:742-7.
32. Cussen LJ. Dimensions of the normal ureter in infancy and childhood. *Invest Urol* 1967; 5:164-78.
33. Cussen LJ. The structure of normal human ureter in infancy and childhood: A quantitative study of the muscular and elastic tissue. *Invest Urol* 1967; 5:179-94.
34. Ingraham SE, McHugh KM. Current perspectives on congenital obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:1453-61.
35. Collins AJ, Foley R, Herzog C, et al. Excerpts from the united states renal data system 2007 annual data report. *Am J Kidney Dis* 2008;51:1-320.
36. Başaklar C. Konjenital üreteropelvik tıkanıklık. In: *Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları*. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006: 1259-1287.

37. Thomas D. Upper tract obstruction. In: Thomas D, Duffy P, Rickwood A (eds). *Essentials of Paediatric Urology*. 2nd ed. United Kingdom: Informa, 2008:73-92.
38. Bernard M, Churchill F, Waldo F. Ureteropelvic junction anomalies: Congenital ureteropelvic junction problems in children. In: Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand P (eds). *Pediatric Urology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier, 2010:248-71.
39. Christensen T, Coplen DE. Ureteral obstruction and malformations. In: Holcomb GW, Murphy JP (eds). *Aschcraft's Pediatric Surgery*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2010: 703-15.
40. Joseph DB. Megaureter. In: Docimo S, Canning A, Khoury A (eds). *The Kelalis-King-Belman Textbook of Clinical Pediatric Urology*. 5th ed. United Kingdom: Informa, 2007:577-92.
41. Jayanthi VR, Koff SA. Upper tract dilatation. In: Stringer MD, Oldham K, Mouriquand P (eds). *Pediatric Surgery and Urology*. 2nd ed. New York: Cambridge, 2006:533-539.
42. Report of working party to establish an international nomenclature for the large ureter. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1977; 13:3-8
43. Joseph DB. Ureterovesical junction anomalies: Megaureters. In: Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand P (eds). *Pediatric Urology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier, 2010:248-71.
44. Başaklar C. Böbrek ve üreterin konjenital malformasyonları. In: *Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları*. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006: 1199-1257.
45. Cuckow PM. Posterior Urethral Valves. In: Stringer MD, Oldham K, Mouriquand P (eds). *Pediatric Surgery and Urology*. 2nd ed. New York: Cambridge, 2006:540-54.
46. Close CE, Mitchell ME. Infravesical urine flow impairments. In: Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand P (eds). *Pediatric Urology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier, 2010:437-45.

- 47.Desai D, Duffy PG. Posterior urethral valves and other urethral abnormalities. In: Thomas D, Duffy P, Rickwood A (eds). Essentials of Paediatric Urology. 2nd ed. United Kingdom: Informa, 2008:109-20.
- 48.Young H.H, Frontz W.A, Baldwin JC. Congenital obstruction of the posterior urethra. J Urol 1919; 3:289-365.
- 49.Cassale AJ: Posterior urethral valves and other obstructions of the urethra. In: Gonzales ET, Bauer SB (eds). Pediatric Urology Practice. Philadelphia: Lippincott, 1999:223-44.
- 50.Başaklar C.Üretra anomalileri ve hastalıkları. In: Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006: 1353-72.
- 51.Riedmiller H, Androulakakis P, Beurton D, et al. EAU guidelines on paediatric urology. Eur Urol 2001; 40:589-99.
- 52.Woodward M, Frank D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis. BJU Int 2002; 89:149-56.
- 53.Pohl HG, Joyce GF, Wise M, et al.Vesicoureteral reflux and ureteroceles. J Urol 2007; 177:1659-66.
- 54.Hiorns MP. Diagnostic imaging. In: Thomas D, Duffy P, Rickwood A (eds). Essentials of Paediatric Urology. 2nd ed. United Kingdom: Informa, 2008:25-42
- 55.Elmore J, Kirsch AJ. Assessment of renal obstructive disorders: ultrasound, nuclear medicine, and magnetic resonance imaging. In: Docimo S, Canning A, Khoury A (eds). The Kelalis-King-Belman Textbook of Clinical Pediatric Urology. 5th ed. United Kingdom: Informa, 2007:447-460.
- 56.Tekgöl S, Riedmiller H, Hoebeke P, et al. EAU Guidelines on Vesicoureteral Reflux in Children. Eur Urol 2012; 62:534-42.
- 57.Mesrobian HO, Pan CG. Recent advances in Pediatric Urology and Nephrology. Pediatric Clinics 2006, 53; 3:339-63.
- 58.Darge K, Riedmiller H. Current status of vesicoureteral reflux diagnosis. World J Urol 2004;22:88–95.,

59. Westwood ME, Whiting PF, Cooper J, et al. Further investigation of confirmed urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr* 2005; 15:2.
60. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, et al. International reflux study in children: international system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediatr Radiol* 1985;15:105–9.
61. Charron M. Pediatric renal nuclear medicine. In: Docimo S, Canning A, Khoury A (eds). *The Kelalis-King-Belman Textbook of Clinical Pediatric Urology*. 5th ed. United Kingdom: Informa, 2007:53-60.
62. Shalaby-Rana E, Lowe LH, Blas AN, et al. Imaging in pediatric urology, *Pediatr Clin North Am* 1997;44:1065-89.
63. Craig JC, Irwig L, Ford M, et al. Reliability of DMSA for the diagnosis of renal parenchymal abnormality in children. *Eur J Nucl Med* 2000; 27:1610-16.
64. Avni FE, Hall M, Diagnostic Imaging. In: Avner ED, Harmon WE, Niaduet P (eds). *Pediatric Nephrology*, 5th ed. Philadelphia: Lipincott, 2004: 449-72.
65. Biassoni L, Gordon I. Radioisotope imaging of the kidney and urinary tract. In: Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand P (eds). *Pediatric Urology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier, 2010:108-26.
66. Elder JS. Antenatal hydronephrosis. Fetal and neonatal management. *Pediatr Clin North Am* 1977; 44:1299-321.
67. Rossleigh MA. Renal cortical scintigraphy and diuresis renography in infants and children. *J Nucl Med* 2001; 42:91-5.
68. Öktem F. Çocuk üroloji ve nefrolojide nükleer görüntüleme teknikleri. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2005; 3:33-8.
69. Hilton SVW, Kaplan GW. Imaging of common problems in pediatric urology. *Urol Clin North Am*. 1995; 22:1-20
70. Piepsz A. Radionuclide studies in paediatric nephrourology. *Eur J Radiol* 2002; 43:146-53
71. Sfakianakis GN, Sfakianakis ED. Nuclear medicine in pediatric Urology and nephrology. *J Nucl Med* 1988; 29:1287-1300.

72. Clarke SEM, Smellia JM, Prescod N, et al. Tc-99m DMSA studies in pediatric urinary tract infections. *J Nucl Med* 1996; 37: 823-28.
73. Roth JA, Diamond DA. Prenatal hydronephrosis. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:138-41.
74. Woodward M, Frank D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis. *BJU Int* 2002; 89:149-56.
75. Shokeir A, Nijman R. Antenatal hydronephrosis: changing concepts in diagnosis and subsequent management. *BJU Int* 2000; 85:987-94.
76. Cortes D, Jorgensen TM, Rittig S, et al. Prenatal diagnosed hydronephrosis and other urological anomalies. *Ugeskr Laeger* 2006; 168:2544-50.
77. Madsen MG, Norregaard R, Frokiaer J, et al. Urinary biomarkers in prenatally diagnosed unilateral hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 2001; 7:105-12.
78. Chevalier RL, Thornhill BA, Forbes MS, et al. Mechanisms of renal injury and progression of renal disease in congenital obstructive nephropathy. *Pediatric Nephrology* 2010; 25:687-97.
79. Decramer S, Bascands JL, Schanstra JP. Non-invasive markers of ureteropelvic junction obstruction. *World J Urol* 2007; 25:457-65
80. Lucarelli G, Mancini V, Galleggiante V, et al. Emerging urinary markers of renal injury in obstructive nephropathy. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:303298.
81. Chung KH, Chevalier RL. Arrested development of the neonatal kidney following chronic ureteral obstruction. *J Urol* 1996; 155:1139-44.
82. El-Dahr SS, Gomez RA, Gray MS, et al. In situ localization of renin and its mRNA in neonatal ureteral obstruction. *Am J Physiol* 1990; 258:854-62.
83. Lopez MLSS, Pentz ES, Robert B, et al. Embryonic origin and lineage of juxtaglomerular cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281: 345-56.
84. Mezzano SA, Ruiz-Ortega M, Egido J. Angiotensin II and renal fibrosis. *Hypertension* 2001; 38:635-38.
85. Ruster C, Wolf G. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2985-91.

- 86.Liu Y. New insights into epithelial-mesenchymal transition in kidney fibrosis. . J Am Soc Nephrol 2010; 21:212-22.
- 87.Chevalier RL. Obstructive nephropathy: towards biomarker discovery and gene therapy. Nat Clin Pract Nephrol 2006; 2:157-68.
- 88.LaBaer J. So, you want to look for biomarkers (introduction to the special biomarkers issue). J Proteome Res 2005; 4:1053-59
- 89.Lee RS. Biomarkers for pediatric urological disease. Curr Op in Urol 2009; 19:397-401.
- 90.Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. J Biol Chem 1993;286:10425-432.
- 91.Xu SY, Carlson M, Engström A, et al. Purification and characterization of a human neutrophil lipocalin (HNL) from the secondary granules of human neutrophils. Scand J Clin Lab Invest 1994;54:365-76.
- 92.Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. Genomics 1997;45:17-23.
- 93.Flower DR. Experimentally determined lipocalin structures. Biochim Biophys Acta 2000;1482:46-56.
- 94.Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real time indicator of active kidney damage. Kidney Int 2007; 71:967.
- 95.Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R, et al. Differential gene expression following early renal ischemia-reperfusion. Kidney Int 2003;63:1714-24.
- 96.Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. Biomark Med 2010;4:265-80.
- 97.Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. J Am Soc Nephrol 2007;18:407-13.
- 98.Radhakrishnan J, Kiryluk K. Acute renal failure outcomes in children and adults. Kidney Int 2006; 69):17-9.
- 99.Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel

- immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem* 1998; 273:4135-42
100. Ichimura T, Hung CC, Yang SA, et al. Kidney injury molecule -1 (Kim-1): a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 286:552-563.
101. Van Timmeren MM, Bakker SJ, Vaidya VS, et al. Tubular kidney injury molecule-1 in protein-overload nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291:456-64.
102. Mutti A, Lucertini S, Valcavi P, et al. Urinary excretion of brush-border antigen revealed by monoclonal antibody: Early indicator of toxic nephropathy. *Lancet* 1985; 26:914-17.
103. Gatta A, Bazzera G, Amodio P, et al. Detection of the early steps of cadmium nephropathy-comparison of light- and electron-microscopical patterns with the urinary enzymes excretion. *Nephron* 1989; 51:20-4.
104. Ichimura T, Asseldonk EJP, Humphreys BD, et al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest* 2008; 118:1657-68
105. Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, et al. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006;290: 517-29.
106. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, et al. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008; 73:1008-16.
107. Lim AI, Tang SCW, Lai KN, Leung JCK. Kidney injury molecule-1: more than just an injury marker of tubular epithelial cells? *Journal of Cellular Physiology* 2013;228:917-24
108. Han WK, Wagener G, Zhu Y, et al. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2009; 4:873-82.
109. Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, et al. Urinary N-acetyl- β -(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated

- with adverse outcomes in acute renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology* 2007; 18:904-12.
- 110.van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Bailly V, et al. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *Journal of Pathology* 2007; 212:209-17.
- 111.Yamaçake KGR, Nguyen HT. Current management of antenatal hydronephrosis. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:237-43
- 112.Chertin B, Pollack A, Koulikov D, et al. Conservative treatment of ureteropelvicjunction obstruction in children with antenatal diagnosis of hydronephrosis: lessons learned after 16 years of follow-up. *Eur Urol* 2006; 49:734-38
- 113.Madden NP, Thomas DF, Gordon AC, et al. Antenatally detected pelviureteric junction obstruction. Is non-operation safe? *Br J Urol* 1991; 68:305-10.
- 114.Koff SA. Requirements for accurately diagnosing chronic partial upper urinary tract obstruction in children with hydronephrosis *Pediatr Radiol* 2008; 38:41-48.
- 115.Conway JJ, Maizels M. The well tempered diuretic renogram: a Standard method to examine the asymptomatic neonate with hydronephrosis or hydroureteronephrosis. A report from combined meetings of The Society for Fetal Urology and members of The Pediatric Nuclear Medicine Council – The Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med* 1992; 33:2047-51
- 116.Papouis G, Grigoriadis G, Klokkaris A, et al. Pattern of renal function deterioration as a predictive factor of unilateral ureteropelvic junction obstruction treatment *Europ Urol* 2007;51:551-55.
- 117.Hafez AT, McLoire G, Bagli D, et al. Analysis of trends on serial ultrasound for high grade neonatal hydronephrosis.*J Urol* 2002; 168:1518-21.
- 118.Zhou Y, Vaidya VS, Brown RP et al. Comparison of kidney injurymolecule-1 and other nephrotoxicity biomarkers in urine and kidney following acute

- exposure to gentamicin, mercury, and chromium. *Toxicol Sci* 2008; 101:159-70.
119. Prozialeck WC, Vaidya VS, Liu J et al. Kidney injury molecule-1 is an early biomarker of cadmium nephrotoxicity. *Kidney Int* 2007; 72:985-93.
120. Jost G, Pietsch H, Sommer J et al. Retention of iodine and expression of biomarkers for renal damage in the kidney after application of iodinated contrast media in rats. *Invest Radiol* 2009; 44:114-23.
121. Perez-Rojas J, Blanco JA, Cruz C et al. Mineralocorticoid receptor blockade confers renoprotection in preexisting chronic cyclosporin nephrotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292:131-39.
122. Vaidya VS, Ozer JS, Dieterle F et al. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. *Nat. Biotechnol* 2010; 28:478–85
123. Takaharu I, Shan M. Kidney injury molecule-1 in acute kidney injury and renal repair: a review. *J Chin Integr Med* 2008; 6:533-8.
124. Xue W, Xie Y, Wang Q, et al. Diagnostic performance of urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in an obstructive nephropathy patient., *Nephrology* 2014;19 186-94.
125. Vaidya VS, Waikar SS, Ferguson MA, et al. Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans. *Clin Translat Sci* 2008;1:200–8.
126. Zhang Z, Humphreys BD, Bonventre JV. Shedding of the urinary biomarker kidney injury molecule-1 (KIM-1) is regulated by MAPkinases and juxtamembrane region. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2704-14.
127. HanWK, Waikar SS, Johnson A et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008; 73:863-69.
128. Chaturvedi S, Farmer T, Kapke GF. Assay validation for KIM-1: human urinary renal dysfunction biomarker. *Int J Biol Sci* 2009; 5:128-34.

129. Ding H, He Y, Li K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an early biomarker for renal tubulointerstitial injury in IgA nephropathy. *Clin Immunol* 2007; 123:227-34.
130. Brunner HI, Mueller M, Rutherford C, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2577-84.
131. Bolignano D, Coppolino G, Campo S. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007; 27:373-78.
132. Urbschat A, Obermüller N, Haferkamp A. Biomarkers of kidney injury. *Biomarkers* 2011; 16:22-30.
133. Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons. *Kidney International* 2009; 75: 285-94
134. Mitsnefes M, Kathman TS, Mishra J, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:101-8).

KISALTMALAR LİSTESİ

ABH: Akut Böbrek Hasarı
ANG-2: Angiopoietin-2
AT-2: Anjiyotensin 2
ATN: Akut Tübüler Nekroz
DMSA: Dimerkaptosüksinik Asit
DRF: Diferansiyel Renal Fonksiyon
DRS: Diüretik Renal Sintigrafi
DTPA: Dietilen Triamin Penta Asetikası
EGF: Epidermal Growth Factor
EMD: Epitelyal – Mezenkimal Dönüşüm
ESM: Ekstraselüler Matriks
ET -1: Endothelin – 1
HGF: Hepatocyte Growth Factor
HÜN: Hidroüreteronefroz
İGF-1: İnsülin Like Growth Faktör 1
İGF-2: İnsülin Like Growth Faktör 2
İSÜ: İşeme Sistoüretrografisi
KIM-1: Kidney Injury Molecule- 1
KOÜ: Konjenital Obstrüktif Üropati
MAG-3: Merkuptoasetil-Triglisin
MCP-1: Monocyte Chemotactic Protein 1
m-RNA: Mesajcı Ribonükleik Asit
NADPH : Azaltılmış Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NAG: N-acetyl-B-glucosaminidase
NGAL: Nötrofil Gelatinaz Associated Lipokalin
NGF: Nöron Growth Faktörü
PK: Parankim Kalınlığı
PÜV: Posterior Üretral Valv
ROR: Reaktif Oksijen Radikalleri

RPÇ: Renal Pelvis Çapı
SFU: Society for Fetal Urology-Fetal Üroloji Topluluğu
TGF: Transforming Growth Factor
TGF-B1: Transforming Growth Factor B1
TGF- α : Transforming Growth Faktör Alfa
TNF-a:Tumor Nekrozis Factor –a
TTUO: Tek Taraflı Üriner Obstrüksiyon
USG: Ultrasonografi
ÜP: Üreteropelvik
ÜPB: Üreteropelvik Bileşke
ÜVB: Üreterovezikal Bileşke
VCAM-1: Vascular Cell Adhezyon Molekülü-1
VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor
VUR: Vezikoüreteral Reflü
WT-1: Wilms Tümörü Geni 1

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

| | |
|---|----|
| Tablo 1: Üriner biyolojik belirteçlerin böbrekte ekspresyona uğradıkları yerler ve görevleri | 40 |
| Tablo 2: Gruplara göre hasta karakteristikleri | 50 |
| Tablo 3: Ameliyat grubundaki hastaların ilk ve son NGAL ve KIM-1 değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması | 51 |
| Tablo 4: Ameliyat grubu ve kontrol grubundaki hastaların ilk ölçülen NGAL ve KIM-1 değerlerinin istatistiksel karşılaştırması | 52 |
| Tablo 5: Ameliyat grubundaki hastaların ilk ve kontrol RPÇ ve DRF Değerleri | 58 |
| Tablo 6: Ameliyat grubundaki hastaların ilk ve kontrol USG'de hesaplanan PK değerlerinin tablosu | 61 |
| Tablo 7: Takip grubundaki hastaların USG'de ölçülen P.K'nın en düşük, en yüksek ve median değerlerinin gösterildiği tablo | 64 |
| Tablo 8: Ameliyat grubu ve takip grubunun USG'de ölçülen ilk ve kontrol RPÇ karşılaştırması | 66 |
| Tablo 9: Ameliyat grubu ve takip grubundaki hastaların ilk USG'lerinde ölçülen P.K'nın aritmetik ortalamalarının gösterildiği tablo | 67 |
| Tablo 10: Ameliyat grubu ve takip grubunun sintigrafide hesaplanan ilk ve kontrol DRF'nin karşılaştırıldığı tablo | 68 |
| Tablo 11: Ameliyat grubu ve takip grubunun ilk RPC, DRF ve PK değerleriyle biyomarkerların korelasyon tablosu | 70 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | Sayfa No |
|---|-----------------|
| Şekil 1: Üriner sistem anatomisi | 10 |
| Şekil 2: Böbreğin anatomik yapısı | 11 |
| Şekil 3: Mesane, trigon ve detrüsrün yapısı | 13 |
| Şekil 4: Üretra anatomisi | 14 |
| Şekil 5: Primordiyal metanefroz ve böbreğin embriyolojik gelişimi | 17 |
| Şekil 6: ÜPB darlığının ekstrensek ve intrinsek tipleri | 20 |
| Şekil 7: Normal ureter, ÜPB darlığı ve ÜVB darlığı | 23 |
| Şekil 8: PÜV nedeniyle genişlemiş posterior uretra ve mesanede düzensizlik, bilateral vezikoüreteral reflü | 25 |
| Şekil 9: Üreterosel görüntüsü | 27 |
| Şekil 10: Fetal Üroloji Topluluğu'nun hidronefroz sınıflaması | 28 |
| Şekil 11: Sol ÜPB darlığı olan 10 aylık hastanın ameliyat öncesi çekilen diüretikli dinamik renal sintigrafisi | 33 |
| Şekil 12: Aynı hastanın ameliyat sonrası dönemde çekilen kontrol diüretikli renal sintigrafisi | 33 |
| Şekil 13: 5 yaşında kız hastanın normal DMSA görüntüsü | 34 |
| Şekil 14: 11 aylık erkek hastanın DMSA görüntüleri | 35 |
| Şekil 15: İnterstisyel fibrozis oluşumu | 38 |
| Şekil 16: Üriner sistemdeki darlığa sekonder gelişen mekanik gerilim kuvvetinin tetiklediği intersitisyel fibrozis ve nefron kaybı | 39 |

| | |
|---|----|
| Şekil 17: Ameliyat grubu ve kontrol grubunun serum NGAL değerlerinin gösterildiği grafik | 53 |
| Şekil 18: Her üç grubun serum NGAL değerlerinin karşılaştırıldığı grafik | 54 |
| Şekil 19: Her üç gruptaki hastaların idrar NGAL düzeylerinin karşılaştırıldığı grafik | 55 |
| Şekil 20: Her üç gruptaki hastaların serum KIM-1 düzeylerinin karşılaştırıldığı grafik | 56 |
| Şekil 21: Her üç gruptaki hastaların idrar KIM-1 düzeylerinin karşılaştırıldığı grafik | 57 |
| Şekil 22: Ameliyat grubunun ilk ve kontrol USG'de hesaplanan RPÇ değerlerinin karşılaştırıldığı grafik | 59 |
| Şekil 23: Ameliyat grubunun kontrol sintigrafi ve ilk sintigrafilerinde hesaplanan DRF değerlerinin karşılaştırmalı grafiği | 60 |
| Şekil 24: Ameliyat grubundaki hastaların ilk ve kontrol USG'de hesaplanan PK değerlerinin gösterildiği grafik | 62 |
| Şekil 25: Takip grubunun ilk ve kontrol USG'de ölçülen RPÇ değerlerinin karşılaştırıldığı grafik | 63 |
| Şekil 26: Takip grubunun ilk ve kontrol USG'de ölçülen PK değerlerinin karşılaştırıldığı grafik | 64 |
| Şekil 27: Takip grubundaki hastaların ilk ve kontrol sintigrafide hesaplanan DRF değerlerinin karşılaştırmalı grafiği | 65 |
| Şekil 28: Ameliyat ve kontrol gruplarının ölçülen ilk RPÇ değerlerinin karşılaştırmalı grafiği | 67 |