



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

**DOĞUMSAL ÜRİNER SİSTEM ANOMALİSİ OLAN  
ÇOCUKLARDA MikroRNA OLUŞUM YOLAĞINDA GÖREVLİ  
GEN POLİMORFİZMLERİ**

**DR. ÖZLEM TEZOL  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. ALİ DELİBAŞ**

**MERSİN – 2013**



T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DOĞUMSAL ÜRİNER SİSTEM ANOMALİSİ OLAN  
ÇOCUKLARDA MikroRNA OLUŞUM YOLAĞINDA GÖREVLİ  
GEN POLİMORFİZMLERİ

DR. ÖZLEM TEZOL  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
PROF. DR. ALİ DELİBAŞ

Bu tez BAP-TF DTB (ÖT) 2012-3 TU kodlu proje olarak  
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi  
tarafından desteklenmiştir.

MERSİN – 2013

## TEŞEKKÜR

*"...Anladım ki; insan kendi çabasıyla değil, sevgi ile yaşar. Yine anladım ki; her ne kadar insanlar kendileri için kaygı çekmekle yaşadıklarını zannederlerse de, hakikatte yalnız sevgiyle yaşarlar. "*

Sevgi ve emeği paylaştığım canım aileme, çalışma arkadaşlarıma, tez danışmanım Prof. Dr. Ali DELİBAŞ başta olmak üzere MEÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD'nın değerli öğretim üyelerine, Yrd. Doç. Dr. Özlem İZCİ AY ve diğer Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD çalışanlarına ve tüm çocuklara teşekkür ederim.

Dr. Özlem TEZOL

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b>	<b>5</b>
<b>İNGİLİZCE ÖZET</b>	<b>6</b>
<b>GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>7</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b>	<b>9</b>
<b>Nefrogenesis</b>	<b>9</b>
<b>Bozulmuş Nefrogenesis</b>	<b>13</b>
<b>Böbrek Gelişiminde Moleküler Mekanizmalar</b>	<b>15</b>
<b>Böbrek Gelişiminde mikroRNA'lar</b>	<b>26</b>
<b>MikroRNA (miRNA) Yapısı ve Keşfi</b>	<b>26</b>
<b>MikroRNA Oluşumu</b>	<b>27</b>
<b>MikroRNA Fonksiyonu</b>	<b>28</b>
<b>Erken Böbrek Gelişiminde miRNA</b>	<b>30</b>
<b>Böbrek Progenitör Hücrelerinde miRNA</b>	<b>31</b>
<b>Üreter Tomurcuğunda miRNA</b>	<b>32</b>
<b>Olgun Nefron Yapısında miRNA Fonksiyonu</b>	<b>34</b>
<b>MikroRNA'lar ve Böbrek Hastalıkları</b>	<b>35</b>
<b>Doğumsal Üriner Sistem Anomalileri</b>	<b>36</b>
<b>Renal Parankimal Malformasyonlar</b>	<b>37</b>
<b>Böbreğin yerleşim, rotasyon, füzyon anomalileri</b>	<b>41</b>
<b>Böbrek pelvisi, üreter, mesane ve üretra anomalileri</b>	<b>42</b>
<b>GEREÇ ve YÖNTEMLER</b>	<b>45</b>
<b>BULGULAR</b>	<b>51</b>
<b>TARTIŞMA</b>	<b>61</b>
<b>SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	<b>68</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>69</b>
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ</b>	<b>87</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>88</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	<b>89</b>

## ÖZET

Doğumsal böbrek ve idrar yolu anomalileri çocuklarda kronik böbrek hastalıklarının en sık nedenidir. Doğumsal üriner sistem anomalilerinin (DÜSA) patogenezi net olarak bilinmemekle beraber etyolojide güçlü bir genetik yatkınlık vurgulanmaktadır. Çalışmamızda mikroRNA sentez yolağında görevli gen polimorfizmlerinin doğumsal üriner sistem anomalilerine yatkınlık oluşturup oluşturmadığı araştırılmıştır.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Polikliniği'nde Haziran 2007-Ekim 2012 tarihleri arasında izlenen toplam 147 DÜSA tanılı hasta (85 erkek, 62 kız) çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubunu 51 sağlıklı çocuk (17 erkek, 34 kız) oluşturmuştur. Hastalar üreteropelvik darlık (n:39, %26.5), vezikoüreteral reflü (n:37, %25.1), renal parankimal malformasyonlar (n:43, %29.2) ve böbrek yerleşim, rotasyon, füzyon anomalileri (n:28, %19) olarak 4 ana gruba ayrıldı. Hasta ve kontrol grubundan alınan periferik kan örneğinden DNA izolasyonu gerçekleştirilip RNASEN, DGCR8, XPO5, RAN, DICER1, GEMIN3 gen polimorfizmleri için genotipleme çalışması yapıldı.

Hasta ve kontrol grubunda RNASEN, DGCR8, XPO5, RAN, DICER1, GEMIN3 gen polimorfizmleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Üreteropelvik darlık, vezikoüreteral reflü, renal parankimal malformasyon ve böbrek yerleşim, rotasyon, füzyon anomalisi tanılı hasta grupları ile kontrol grubu tek tek karşılaştırıldığında genotip ve allel dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Vezikoüreteral reflü (VUR) grubunda GEMIN3 geni mutant allellerinin, renal parankimal malformasyon grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunduğu saptandı ( $p=0,05$ ). Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş bakımından anlamlı fark gözlemlendi ( $p=0,003$ ,  $p<0,001$ ).

Sonuç olarak mikroRNA sentez yolağında görevli genlerden GEMIN3 geni mutant allelleri DÜSA spektrumu içinde VUR ile ilişkili olabilir. Hasta sayımızın az olması nedeniyle DÜSA'da mikroRNA gen polimorfizmlerinin patogenezi açıklayabilmesi için daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Anomali, mikroRNA, Polimorfizm, Üriner sistem

## ABSTRACT

### **MicroRNA gene polymorphisms in Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract**

Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT) are commonest cause of chronic kidney disease in children. Pathogenesis of CAKUT is unknown, a strong genetic contribution is emphasizing. In this study we investigated the role of microRNA gene polymorphism in congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT).

147 patients with CAKUT (85 male, 62 female) have been followed in Mersin University Department of Pediatric Nephrology in the period of June 2007– October 2012. Control group consist of 51 healthy children (17 male, 34 female). Patients are divided into 4 groups: Ureteropelvic junction obstruction (n:39 %26.5), vesicoureteral reflux (VUR) (n:37, %25.1), renal parenchymal malformations (RPM) (n:43, %29.2) and anomalies of renal embryonic migration (renal ectopi, fusion anomalies) (n:28, %19). RNASEN, DGCR8, XPO5, RAN, DICER1, GEMIN3 gene polymorphisms studied by peripheral blood samples of the patients after DNA isolation.

When the patient and control group compared by polymorphism of the gene RNASEN, DGCR8, XPO5, RAN, DICER1, GEMIN3 a statistically significant difference was not found ( $p>0,05$ ) and there is no statistically difference between the control group and the Ureteropelvic junction obstruction, VUR, renal parenchymal malformation and anomalies of renal embryonic migration group. GEMIN3 mutant allele frequency is statistically higher at VUR group then renal parenchymal malformation group ( $p=0,05$ ). The patient and control group showed a statistically significant difference with sex and age ( $p=0,003$ ,  $p<0,001$ ).

Consequently, one might argue that among the genes that are part of the microRNA synthetic pathway, the mutant alleles of the GEMIN3 gene might be related to VUR within the context of the CAKUT spectrum. Due to the insufficiency of the number of our patients, studies including a higher number of patients are required so that pathogenesis in CAKUT can be attributed to microRNA gene polymorphisms.

**Key words:** Anomaly, MicroRNA, Polymorphism, Urinary tract

## GİRİŞ ve AMAÇ

Doğumsal anomaliler çocukluk çağı hastalıklarının önemli bir kısmını oluştururlar. Doğumsal böbrek ve idrar yolu anomalileri canlı doğumlarda yaklaşık 1:500 oranında görülen ve yenidoğan ölümlerine 1:2000 oranında yol açan bir hastalık grubudur<sup>1</sup>.

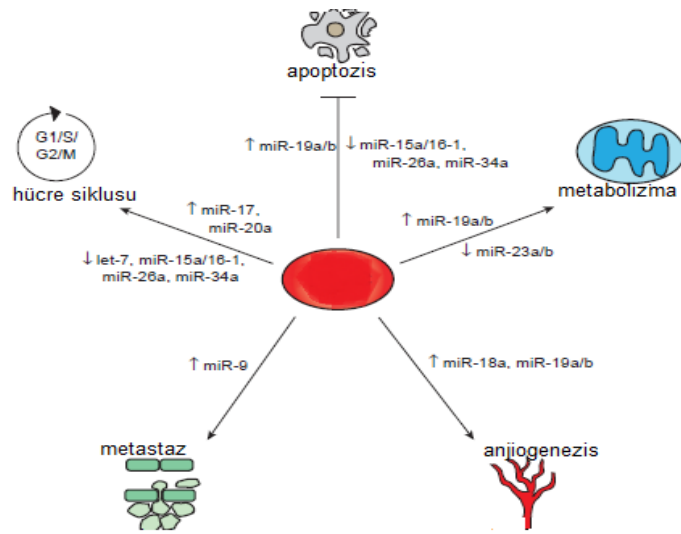
Doğumsal üriner sistem anomalileri (DÜSA) genellikle ilerleyici kronik böbrek hastalığına neden olur ve son dönem böbrek yetmezliği ile çocukluk çağında renal replasman tedavisinin en sık nedenini oluşturur<sup>2,3</sup>. Tipik olarak izole malformasyonlar şeklinde görülmekle beraber, üriner sistem dışı ek doğumsal anomaliler ile birlikte seyredebilir<sup>4-6</sup>. Doğum öncesi tanı oranı %1'dir. Doğum sonrası semptomsuz seyrettiğinden erken tanı konması güçtür. Ailesel DÜSA vakaları gerçek orandan daha düşük saptanabilir.

Doğumsal üriner sistem anomalilerinin nedenlerinin anlaşılması, uygun hastalık sınıflaması ile prognoz tahmini için gereklidir<sup>7</sup>. DÜSA böbrekleri, toplayıcı sistemi ya da her ikisini kapsar; bu grupların aynı patojenik mekanizma ve genetik nedenleri paylaştıkları düşünülür. Maternal, plasental ve fetal faktörler ile çeşitli çevresel ve genetik etkenlerin nefrogenezi etkilemesi sonucunda ortaya çıkar. Böbrek gelişiminde rol oynayan moleküler yolların daha iyi anlaşılması ve yeni tanı araçlarının tasarımı, yenilikçi tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi için araştırmalar yürütülmektedir<sup>8</sup>.

İnsanlarda sayıları bini geçen, protein kodlamayan mikroRNA (miRNA)lar yaklaşık 20-23 nükleotid uzunluğunda, tek iplikçikli RNA molekülüdür. miRNA'lar genom üzerinde protein kodlayan intron ve ekzon bölgeleri ile protein kodlamayan bölgelerdeki RNA genlerinde transkripsiyonu sağlayan; fakat proteine translasyonu gerçekleştirilmeyen, fonksiyonel RNA molekülleridir. DNA'dan transkripsiyonu yapılan; ancak protein çevirisi yapılmayan genler tarafından kodlanan miRNA'lar hedef genin mesajcı RNA (mRNA)'lara düşük özgüllükte bağlanmasına, mRNA yıkımına ve translasyonel inhibisyona neden olabileceği için gen ifade edilmesinin kontrolünde önemli rollere sahiptir<sup>9,10</sup>. Genomun kodlanan genlerinin majör düzenleyicilerinden biri olarak tanımlanan miRNA'lar moleküler tıpta yeni tanılabilir, izlemsel ve hedefe yönelik tedavi edici biyobelirteçlerin belirlenmesinde umut verici unsurlar olarak karşımıza

çıkılmaktadır<sup>11</sup>. miRNA'lar hedef genleri baskılar ve gelişim, farklılaşma, çoğalma, hücre ölümü, apoptozis gibi süreçlerde rol oynar. Ökaryotik hücrelerin normal birçok işlevlerinde yer aldıkları için miRNA'lardaki kusurlar başta kanser olmak üzere çeşitli hastalıklara neden olabilmektedir (Şekil 1)<sup>9,10,12,13</sup>. MikroRNA'ların böbrekteki gelişimsel ve patofizyolojik süreçlerdeki rolleri ortaya konmaya başlanmıştır<sup>14</sup>. MikroRNA ve miRNA oluşum yolağındaki gen polimorfizmleri, olgun miRNA oluşumunu etkileyebilir ve bu yolla miRNA ekspresyonu da etkilenebilir. MikroRNA ile ilgili polimorfizmler, birçok mRNA'yı ve hedeflerindeki birçok genin ekspresyonunu etkileyebilir, böylece protein düzeylerinde bir değişime yol açabilir.

DÜSA büyüme-gelişme geriliğine, bilişsel ve psikososyal uyum ile ilgili ağır bozukluklara, birden fazla sistem komplikasyonlarına, artmış mortalite ve morbiditeye yol açar<sup>15,16</sup>. Hastaların yaşam boyu pahalı tedavi ihtiyaçları ve hastaların, ailelerinin istihdam potansiyeli ilgili sağlık sistemi üzerinde önemli bir ekonomik yük oluşturur. DÜSA'nın bu türlü sonuçları; hastalıkla ilgili tanısal, koruyucu ve tedavi edici amaçlı yeni deneysel ve klinik araştırmaların yapılması gerektiğini göstermektedir<sup>17</sup>. Çalışmamızda miRNA oluşum yolağında yer alan genlerin polimorfizmleri ile DÜSA arasında bir ilişki olup olmadığının tanımlanması, DÜSA'da genetik yatkınlığın belirlenmesi ve erken tanı konulması ile yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlanması hedeflenmiştir.



**Şekil 1.** miRNA'nın rol aldığı hücresel işlevler<sup>9</sup>.



## GENEL BİLGİLER

### NEFROGENEZİS

Memeli canlılarda böbrek ve idrar yollarının gelişimi, çeşitli embriyonik dokular arasında karmaşık etkileşimler ve sinyalizasyon süreçleri gerektirir<sup>18-20</sup>. Böbrekler ve üst üriner sistem Wolf kanalı ve metanefrik mezenşim kaynaklıdır; bu iki doku ara mezodermden köken almaktadır. Böbrek gelişimi sırasındaki önemli olaylar; Wolf kanalının formasyonu, üreter tomurcuğu ve metanefrik mezenşim hücreleri arasındaki etkileşimin gerçekleşmesi ve distal üreterin olgunlaşmasıdır<sup>21</sup>.

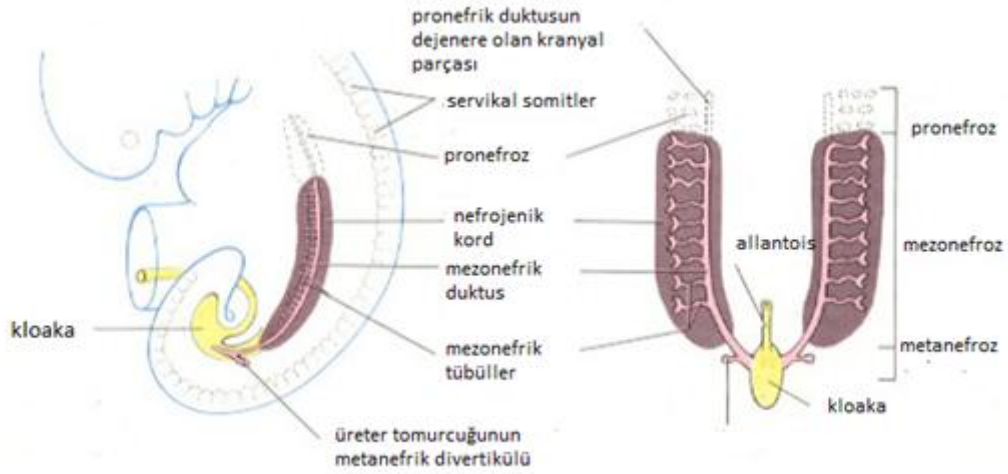
Kaudal gövde eksenini boyunca Wolf kanalı uzaması tamamlandıktan sonra, üreter tomurcuğu başlatılır. Üreter tomurcuğu metanefrik blasteme doğru büyür, mezenşim hücrelerinin bir bölümünü uyararak mezenşimal epitelyal transformasyona ve mezenşimin özel nefron segmentlerine dönüşümüne katkıda bulunur<sup>22,23</sup>. Aynı zamanda metanefrik mezenşim hücreleri üreter tomurcuğunun büyüme ve dallanmasını; renal pelvis, üreter, mesane, trigon ve böbrek toplama kanallarının epitel dokusunun çoğalmasını uyarır. Üreter tomurcuğunun dallanması, nihai nefron sayısı ile ilgilidir. Böbrek indüksiyon ve farklılaşması transkripsiyon faktörleri, hücre adezyon molekülleri, büyüme faktörleri, hücre polarite molekülleri, Wnt sinyal yolağı ve renin-anjiyotensin sistem (RAS) bileşenleri ve ek uyaran faktörlerini içeren çoklu etkileşim süreçleri sonunda meydana gelir<sup>5,18</sup>. Nefrojenize katkıda bulunan birçok gen olduğu ortaya konmuş; ancak halen bu karmaşık süreçlerin tam olarak anlaşılması, embriyonik böbrek ve idrar yolları formasyonunun altta yatan süreçlerinin tam olarak öğrenilmesi mümkün olmamıştır<sup>21,24</sup>.

İntrauterin yaşam boyunca üriner sistem, nefrojenik kord üzerinde kranialden kaudale doğru yerleşmiş pronefroz, mezonefroz ve metanefroz adı verilen üç sistem tarafından temsil edilir.

Pronefroz, insan embriyosunda 4. gestasyonel haftaya kadar varlığını sürdüren rudimenter bir sistemdir. Mezonefroz, gestasyonun ikinci ayında orta hattın her iki yanında büyük ve oval şekilli bir organ halinde belirir. Kısa bir süre fonksiyon gördüğü düşünülmektedir. İkinci ayın sonunda büyük oranda yok olur. Mezonefroz üriner sistemin gelişiminde kritik role sahiptir. Gelişimindeki aksaklıklar çeşitli genitoüriner sistem anomalileriyle sonuçlanır. Mezonefrik sistemin, üriner sistem

gelişimi üzerindeki etkisi üreter tomurcuğunda saklıdır. Üreter tomurcuğu, mezonefrik kanaldan 5. gestasyonel haftada ayrılıp yukarı doğru büyür ve metanefrozun metanefrik blastem haline dönüşmesini sağlar.

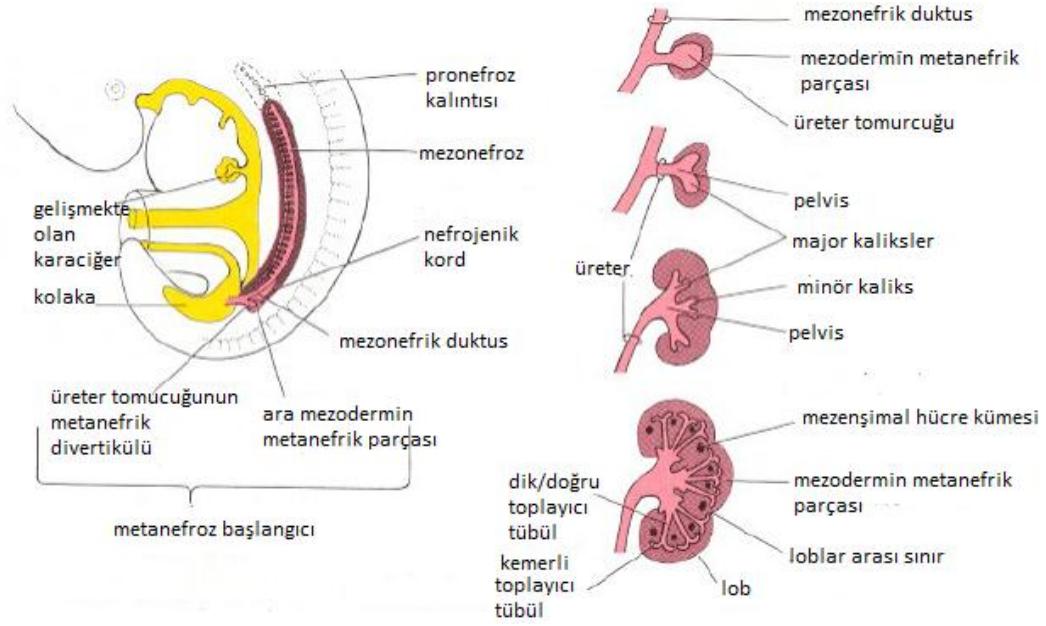
Metanefroz veya kalıcı böbrek 5. haftada oluşur. Yukarı doğru uzayarak metanefrozun içine gömülen üreter tomurcuğu metanefrik dokunun kalıcı böbrek haline gelebilmesi için gereken süreci başlatır. Metanefrik doku da buna karşılık üreter tomurcuğunu toplayıcı sistemi oluşturması için uyarır. Üreter tomurcuğu metanefrozla ilişki kuramadığı takdirde metanefrik blastem kalıcı böbrek haline gelemmez. Boşaltım organlarının gelişimi Şekil 2'de gösterilmiştir<sup>25</sup>.



**Şekil 2.** Boşaltım organlarının gelişimi<sup>25</sup>.

Primitif renal pelvis üreter tomurcuğunun genişlemesiyle oluşur. Ana kaliksleri oluşturmak için üreter tomurcuğu, kranial ve kaudal olmak üzere parçalara ayrılır. Metanefrik dokuya penetre olan her kaliksten iki yeni tomurcuk gelişir. Tübül oluşturmak için bu tomurcuklar bölünmeye devam ederler. Toplayıcı tübüller uzayıp minör kalikslerin içine toplanır ve renal piramidleri meydana getirirler. Yirminci haftada toplayıcı sistemin tamamı ve nefronların da 1/3'ü oluşmuş durumdadır. Yedinci haftadan itibaren üreter tomurcuğunun metanefrik blastem üzerindeki uyarıcı etkisiyle nefronun farklılaşması başlar. Toplayıcı tübüllerin distal uçlarının etrafı metanefrik doku hücreleriyle çevrelenir. Bu hücreler, tübüllerin uyarıcı etkisiyle renal veziküllere dönüşürler. Daha sonra bunlardan da küçük tübüller meydana gelir. Bu

tübüller 'glomerül' adı verilen kapiller yumaklarıyla birlikte nefronu veya boşaltım birimini oluşturur. Her nefronun proksimal ucu, Bowman kapsülünü oluşturur. Tübülün distal ucu ise, toplayıcı kanallardan biriyle ilişki kurar. Boşaltıcı tübüllerin uzamaya devam etmesi sonucu proksimal kıvrıntılı tübüller, Henle halkası ve distal kıvrıntılı tübüller meydana gelir. Şekil 3'te metanefrozun gelişimi gösterilmiştir<sup>25</sup>.

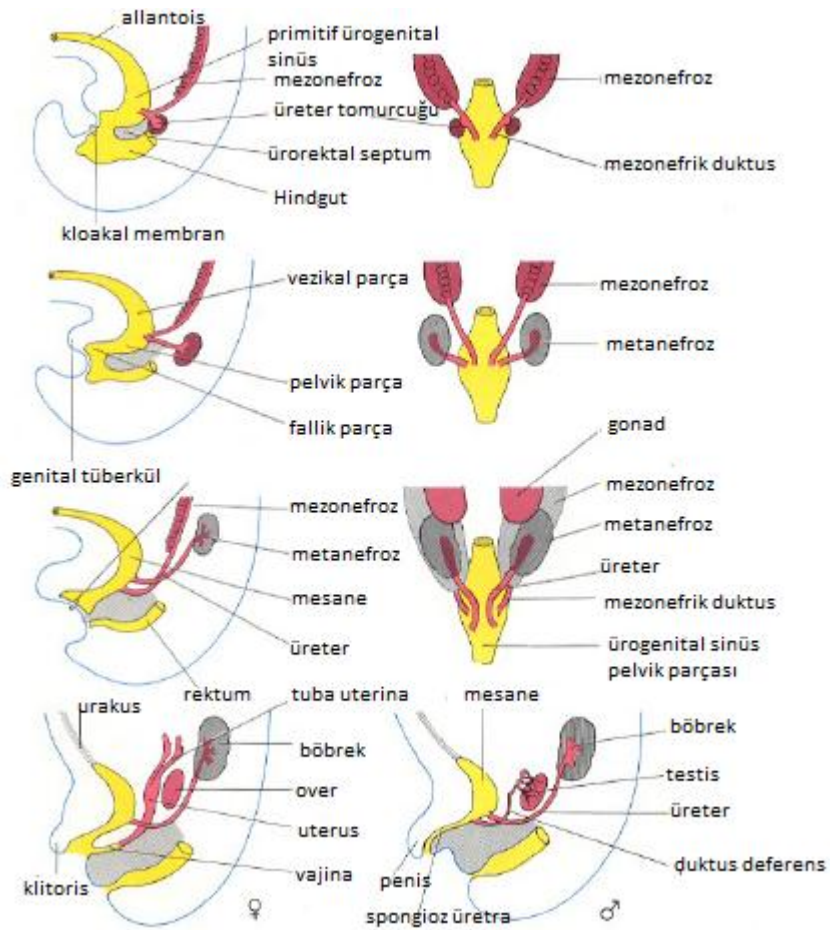


**Şekil 3.** Metanefrozun gelişimi<sup>25</sup>.

Gestasyonun 10. haftasında nefronlar, idrar üretecek kadar olgunlaşır. Böbrek; sodyum atabilmeye ve üreyi yoğunlaştırabilmeye 12-14. haftadan itibaren başlar. Onsekizinci haftadan itibaren amniyon sıvısının tamamına yakını fetusun idrarıdır.

Fetus birinci trimestrin sonunda idrar çıkarmaya başlarsa da, bu dönemde idrar bir plazma ultrafiltratı şeklindedir. İkinci trimesterde tübüler geri emilim oldukça yetersiz olduğundan idrar hacmi yüksektir. İdrar yapımı gestasyon boyunca giderek artar. Doğuma doğru su ve tuz geri emilimi arttığından idrar miktarı önceki dönemlere göre azalır. Fetal böbreğin tek işlevi, özellikle akciğer gelişimi için gerekli olan amniyon sıvısının oluşumunu sağlamaktır. 34-36. haftalar arasında tamamlanan nefron gelişimiyle bebek her böbreğinde 1 milyondan fazla nefrona sahip olarak dünyaya gelir.

Intrauterin 9-12 haftalar arasında bir yandan kalıcı böbrekler farklılaşırken, diğer yandan da embriyonun kuyruğunun uzaması ve vücudun dikleşmesi sonucu 4. lumbal vertebra hizasından 1. lumbal veya 12. torakal vertebra seviyesine yükselirler. Bu sırada böbrek mediale doğru 90° derecelik bir dönüş de yapar ve başlangıçta öne bakan pelvis mediale bakar hale gelir. Şekil 4'te prenatal dönemde böbreğin pozisyon değişimi görülmektedir<sup>25</sup>.

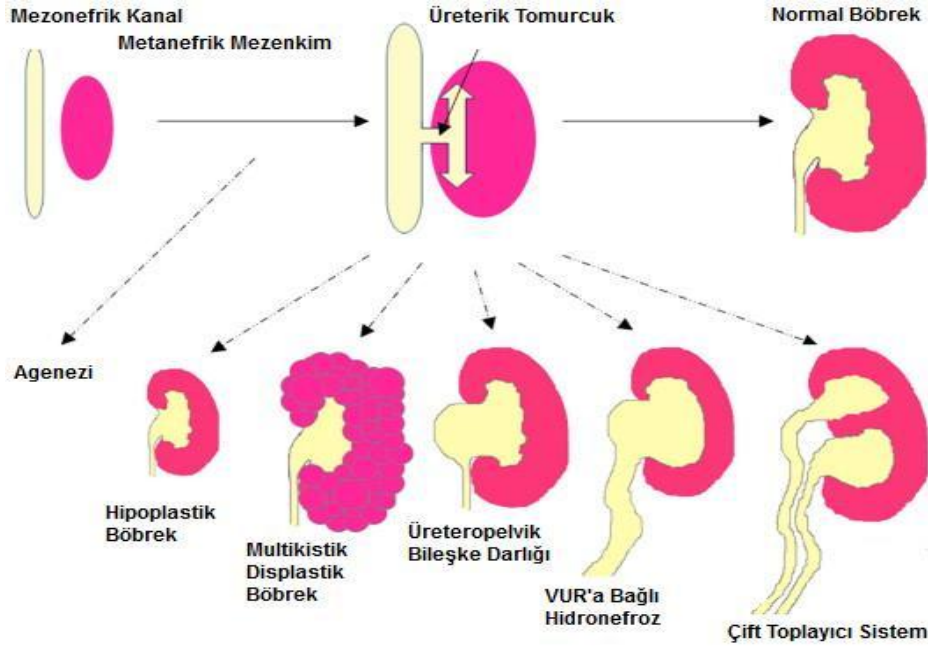


**Şekil 4.** Böbreğin pozisyonunun değişimi<sup>25</sup>.

Sonuç olarak; gestasyonun 20 haftasında üreter tomurcuğundan üreter, renal pelvis, majör ve minör kaliksler, papiller kanallar ve toplayıcı kanallar gelişir. Yirminci haftada toplayıcı sistemin tamamı ve nefronların da 1/3'ü artık mevcuttur. Nefrogenez 34-36. haftaya kadar devam eder.

Doğumda yaklaşık 25 gr ağırlıkta olan böbrekler, erişkinlerde 300 gr ağırlığa ulaşır. Term bir bebeğin böbreğindeki hücre sayısı, erişkin böbreğinin %17'si kadardır. 2-3 yaşa kadar nefronların maturasyonu ve 12 yaşa kadar da hipertrofisi sürmektedir. Doğumda böbrekler lobüle görünümündedir. Süt çocukluğu döneminde nefronların büyümeye devam etmesi ile bu lobüle görünüm kaybolur.

Üreter tomurcuğuyla metanefrik doku arasındaki karşılıklı iletişim böbreklerin ve toplayıcı sistemlerin normal şekilde gelişebilmesi için şarttır. Bu iletişim gerçekleşmediği zaman çeşitli böbrek veya toplayıcı sistem anomalileri ortaya çıkar (Şekil 5)<sup>26</sup>. Üreterle ilgili anomalilerin oluşumunda mezonefrik kanaldan ayrılan üreter tomurcuğunun sayısı, ayrılma noktası ve ayrılma zamanı gibi etkenlerin rolü vardır.

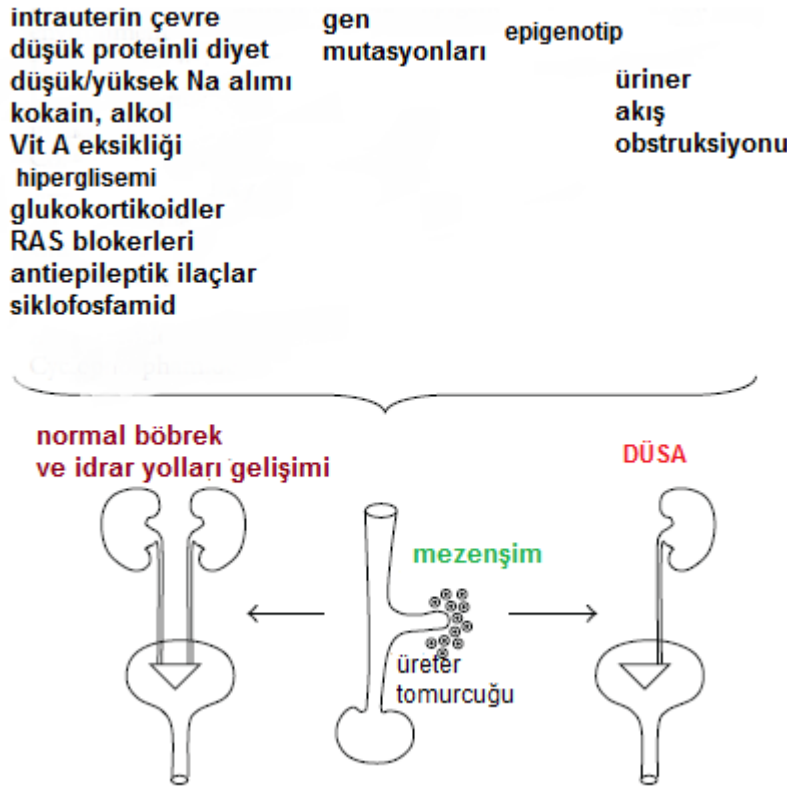


**Şekil 5.** Doğumsal böbrek ve idrar yolu anomalilerinin embriyogenezi<sup>26</sup>.

### **BOZULMUŞ NEFROGENEZİS**

Yapısal böbrek anomalileri nefrojenesis kusurları sonucunda ortaya çıkabilir. Gebelik sırasında veya öncesinde mevcut genetik ve çevresel faktörlerin katkısı ve etkileşimleri sonucunda böbrek gelişiminde kusurlar meydana gelebilir (Şekil 6)<sup>27,28,29</sup>. Benzer şekilde idrar yolu morfogenezinde de esansiyel çoklu anahtar moleküllerin rol oynadığı, üriner malformasyonlu hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda tespit

edilmiştir<sup>18</sup>. Renal agenezi vakalarının çoğunluğunun Wolf kanal indüksiyon yokluğunda veya metanefrik mezenşim ile üreter tomurcuğu arasındaki etkileşim yetersizliği sonucunda meydana geldiği kabul edilir<sup>21</sup>. Üreter tomurcuğunda aşırı dallanma, çift toplayıcı sisteme neden olabilirken; vezikoüreteral reflü muhtemelen böbrek ve üreterin olgunlaşma aşamasından köken almaktadır<sup>21</sup>. Posterior üretral valvin (PUV) DÜSA fenotip spektrumunun bir parçası olup olmadığı tartışma konusudur. Bu özel fenotipin altta yatan farklı bir nedeninin olabileceğine dair teoriler mevcuttur. Ancak PUV ve diğer üropatilerin eş zamanlı olarak oluşması, DÜSA spektrumu ile benzer altyapıya sahip olduğunu düşündürür.

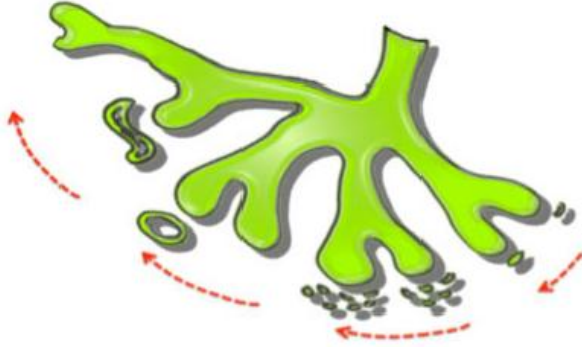


**Şekil 6.** DÜSA patogenezinin şematik gösterimi. İntrauterin çevre, mutasyonlar, epigenotip ve üriner akış tıkanıklıkları gibi faktörlerin etkisiyle mezenşim, üreter tomurcuğu veya mesane anlageni arasında anormal etkileşimin DÜSA ile sonuçlanması<sup>29</sup>.



## BÖBREK GELİŞİMİNDE MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

İnsan böbrek gelişimi, epitelyal ve mezenşimal hücreler arası etkileşimin gerekli olduğu (Şekil 7) ve stromal, vasküler, epitelyal hücre tiplerine farklılaşma ve çoğalma ile giden karmaşık bir süreçtir.



**Şekil 7.** Dallanan üreter tomurcuğu ile metanefrik mezenşim arası etkileşimin şematik gösterimi<sup>45</sup>.

Böbrek gelişimi 5 basamakta incelenebilir:

**1. Primer üreterik tomurcuk:** İnsan ürogenital sisteminin ilk epitelyal komponentini içerir. Üreter tomurcuğunun belirmesi, uzaması ve dallanmasında çok sayıda faktör rol alır (Şekil 8). Uyarıcı etki yapan genler c-Ret, ETv4, ETv5, GDNF, SOX8, SOX9, Wnt11, Anjiotensin II, FGFR1, FGFR2, FGF8, p53, MMP-9, Cofilin 1, Destrin, AT1R, AT2R, PAX2 iken inhibitör genler Spry 1, sınıf 3 semaforinler, Robo2, Slit2, BMP4, FoxC1, FoxC22'dir<sup>30</sup>.

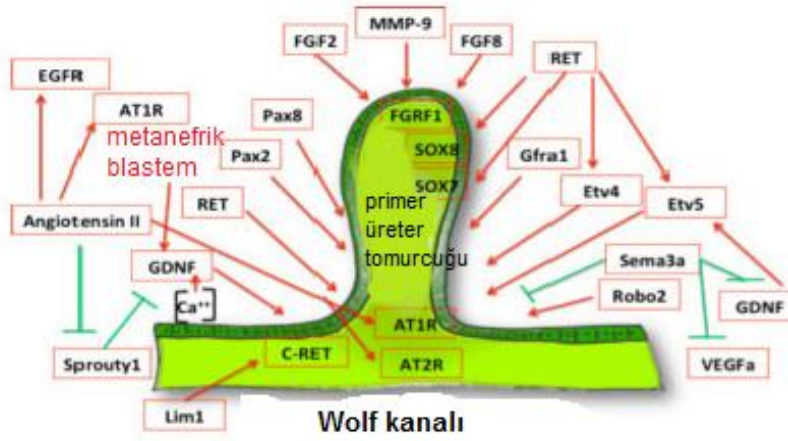
GDNF/c-Ret/WNT1 yolağı üreter tomurcuğu için majör pozitif düzenleyicidir. Spry 1 tarafından inhibe edilir. c-Ret sinyal yolağı böbrek gelişimi süresince çok sayıda kritik rol oynar. RET devre dışı bırakılan farelerde perinatal dönemde letal seyreden bilateral renal agenezi geliştiği görülmüştür. GDNF/Ret eksikliğinde dallanma anormallikleri gelişir<sup>31, 32</sup>.

SOX gen ailesi gelişen üreterik tomurcukta epitelyal dallanmayı yönetir. Renal agenezi ya da renal hipoplazi gelişimi ile ilgilidirler<sup>33</sup>.

GDNF (glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör), PAX2 kontrolünde metanefrik mezenşimden salgınır. c-Ret tirozin kinaz reseptörü ile etkileşerek üreter tomurcuğunda dallanmayı uyarır<sup>34</sup>. Üreter tomurcuğunda GDNF tarafından salgınımı

uyarılan genlerden ETv4 ve ETv5 iki transkripsiyon faktörüdür ve üreter tomurcuğuna doğru yönelen Wolf kanalı hücrelerinin hareketi için gereklidir<sup>35</sup>. GDNF devre dışı bırakılan farelerde üreter tomurcuğunun gelişiminin bloke olarak erken böbrek gelişiminin durduğu görülmüştür<sup>36</sup>.

PAX2 ve PAX8 ekspresyonu morfogenez için şarttır, erken gelişim evrelerinde primer nefrik kanalın oluşması için kılavuz görevi yaparlar; nefrogenez boyunca nefron progenitör hücreleri korurlar<sup>37</sup>. PAX2 bazı hayvan türlerinde nefron rejenerasyonunu sağlar<sup>38</sup>. PAX2 genindeki mutasyonlar azalmış PAX2 protein düzeyine yol açar ve üreter tomurcuğunda aşırı artmış apoptozis ile sonuçlanır<sup>39</sup>.



**Şekil 8.** Wolf kanalından üreter tomurcuğu gelişmesinde rol alan temel moleküler yollar<sup>45</sup>.

Stromal hücreler tarafından üretilen anjiotensin II, PAX2 ve AT2R'yi artırarak üreter tomurcuğu dallanmasını uyarır. Ayrıca anjiotensin II, AT1R'yi etkileyerek Spry1 ekspresyonunu azaltır. Renin-anjiotensin kaskadı gen mutasyonları, üreter tomurcuğu dallanmasını etkileyerek böbrek toplayıcı sisteminde geniş spektrumda anomalilere yol açar<sup>30</sup>.

Sınıf 3 semaforinler, GDNF sinyalini baskılayarak üreter tomurcuğu büyümesini ve dallanmasını inhibe eder. Endotelial büyüme faktörü-A (VEGF-A)'yı baskılar ve Akt yolağı aktivitesini azaltırlar. Semaforin 3a, üreter tomurcuğu dallanmasında temel negatif düzenleyici proteindir<sup>40</sup>.



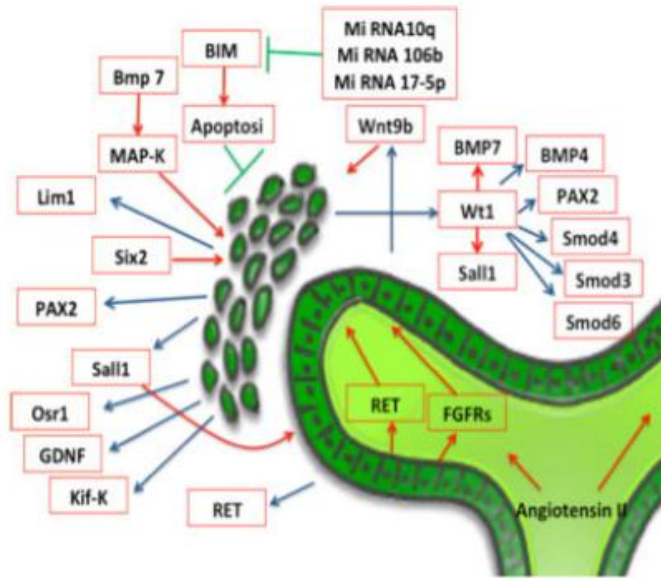
Fibroblast büyüme faktörü (FGF) erken nefrogenezde rol alır. FGF reseptörleri (FGFR) üreter tomurcuğu hücrelerinde eksprese edilir ve gelişimde kritik mitojenlerdir. FGFR1 ve FGFR2 devredışı bırakılan ratlarda ağır disgenetik etkiler, kistik değişiklikler, üreter tomurcuğu uzaması ve dallanmasında yetersizlik sonucu renal agenezi gelişmiştir<sup>41</sup>.

p53, metanefrik gelişimde rol alır. p53 devre dışı bırakılan embriyolarda ektopik üreter gibi üreter tomurcuğu dallanma anomalileri ile böbrek anomalileri geliştiği görülmüştür<sup>42</sup>.

Matriks metalloproteinazları (MMP-9) toplayıcı tübül gelişiminde rol alır<sup>43</sup>.

Aktin hücre iskeletinde göç ve şekil değişiklikleri ile üreter tomurcuğu belirmesi, büyümesi, dallanması için gereklidir. Aktin depolimerize edici faktörler olan Cofilin 1 ve Destrin'in bu basamaklardaki rolleri ispatlanmıştır<sup>44</sup>.

**2. Kep mezenşim:** Metanefrik mezenşimal hücrelerden bazı kendini yenileyebilme özelliğinde olan progenitörler, üreter tomurcuğu dalları etrafında yoğunlaşıp kümeleşerek kendilerini kep mezenşim hücrelerine dönüştürürler (Şekil 9)<sup>45,46</sup>.



**Şekil 9.** Üreter tomurcuğu hücreleri ile kep mezenşim arası etkileşimde rol alan temel moleküler yolların şematik gösterimi<sup>45</sup>.

CD 24 erken metanefrik mezenşim belirteci olarak tanımlanmıştır<sup>47</sup>. Metanefrik mezenşimal hücrelerde NCAM isimli adezyon molekülü ve bu hücrelerin türevi olan nefron progenitörlerinde EpCAM isimli molekül son kök hücre çalışmalarında tanımlanmıştır; nefron farklılaşmasında rol oynarlar<sup>48</sup>.

Orta mezoderimde eksprese olan moleküler belirteçler LhX1, Eya1, Six 12'dir ve bu moleküller metanefrik mezenşim farklılaşmasında görev alır. Bu transkripsiyon faktörleri erken organogenezis evresinde anormal apoptozis ve böbrek yokluğu ile ilişkilidir<sup>49</sup>.

Metanefrik mezenşimin kep mezenşime farklılaşmasında PAX2 ve Wnt4 gen ürünleri çok önemlidir. PAX2, progenitör hücrelerin non-nefron yoluna sapmasını engeller ve nefron yolunda kep mezenşimal hücrelerin yükselmesini uyarır. PAX2 metanefrik mezenşim hücrelerinde epitelyal fenotipi sabitler; epitel-spesifik genleri aktive edip, non-epitel genleri etmeyerek nefron ve non-nefron yolu arasında sınır oluşturur<sup>50</sup>.

Multipotent renal progenitör hücreler güçlü Sall 1 eksprese ederek koloni oluşturma yeteneğine sahiptirler<sup>51</sup>. Bu kök hücre benzeri hücreler, Six2 de eksprese eder; Six2 progenitör safhada kalmayı ve farklılaşma inhibisyonunu sağlayan bir transkripsiyon faktörüdür<sup>52</sup>. Üreter tomucuğunu çevreleyen Six2 pozitif ve Osrl 1 eksprese eden kep mezenşimal hücreler, metanefrozun nefron progenitör popülasyonunu temsil eder<sup>53</sup>. Six2 geninin inaktivasyonu, mezenşimal hücrelerin erken ve ektopik farklılaşması ile sonuçlanır. Mezenşimal hücrelerin yenilenme eksiklikleri ağır renal hipoplaziye yol açar<sup>52</sup>.

Sall 1 proteininin çinko ucu üreter tomurcuğunun mezenşime doğru atılımı için esansiyeldir. Sall 1, Wnt uyarısı üzerine koloni ve kep mezenşimi oluşturan multipotent nefron progenitörleri tarafından eksprese edilir. Sall 1 eksikliği olan farelerin perinatal dönemde böbrek agenezisi sonucu öldüğü görülmüştür<sup>54</sup>.

MikroRNA'lar: miR-10a, miR-106b ve miR-17-5p proapoptotik protein olan Bim'in ekspresyonunu baskılayarak nefron progenitörü kep mezenşimal hücrelerin varlığını sürdürmelerini destekler. miRNA'lar nefron progenitörlerini korur, destekler ve nefron sayısını arttırarak nihai nefron sayısına ulaşmayı sağlar. Dicer; en önemli miRNA işlemci enzimdir; podosit spesifik Dicer delesyonu hücre iskelet

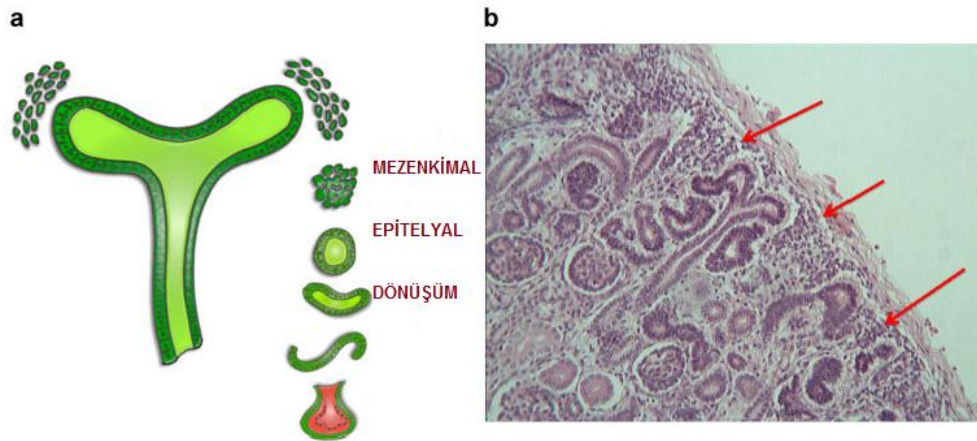
dinamiklerinde ağır değişikliklere yol açar, hızlıca glomerüler ve tübüler hasar gelişir, glomeruloskleroza neden olur<sup>55</sup>.

WT1 böbrek gelişiminde kritik rol alan çok sayıda geni kontrol eden yönetici gendir. WT1 eksikliğinde, farelerde renal agenezi geliştiği görülmüştür<sup>53</sup>. Kep nefrojenik progenitörlerinde artmış WT1 ekspresyonu epitelyal fenotipe farklılaşmayı yönetir. Bmp4, Smad4 (kemik morfojenik protein ailesi) ve Smo, Hhat yolakları gibi hedef genleri bağlayan transkripsiyon faktörlerini kodlar<sup>53,56</sup>. Son çalışmalar yeni bir WT1 hedef geni tanımlamıştır, bu gen WT1'in böbrek gelişiminde epigenetik düzenlemedeki rolünü desteklemektedir<sup>53</sup>.

Bmp-7 üreter tomurcuğu progenitör hücrelerinde, matür podositlerde böbrek gelişimi süresince yüksek oranda eksprese edilir ve WT1'in daha önce adı geçen hedef genleri üzerinde önemli bir role sahiptir. Bmp-7 bulunmayan embriyolarda progenitör popülasyonun kaybına bağlı olarak oligonefroni geliştiği görülmüştür<sup>57</sup>.

FGF-8 kep mezenşimde pre-tübüler agregatlarda yoğun olarak eksprese edilir ve renal progenitör popülasyondan nefron başlangıcı ve devamlılığında önemli rol oynar<sup>58</sup>.

**3. Mezenşimal-epitelyal dönüşüm:** Epitelyal dönüşüm, düzensiz mezenşimden organize epitele geçişi sağlayan morfolojik değişiklikleri kapsar (Şekil 10).

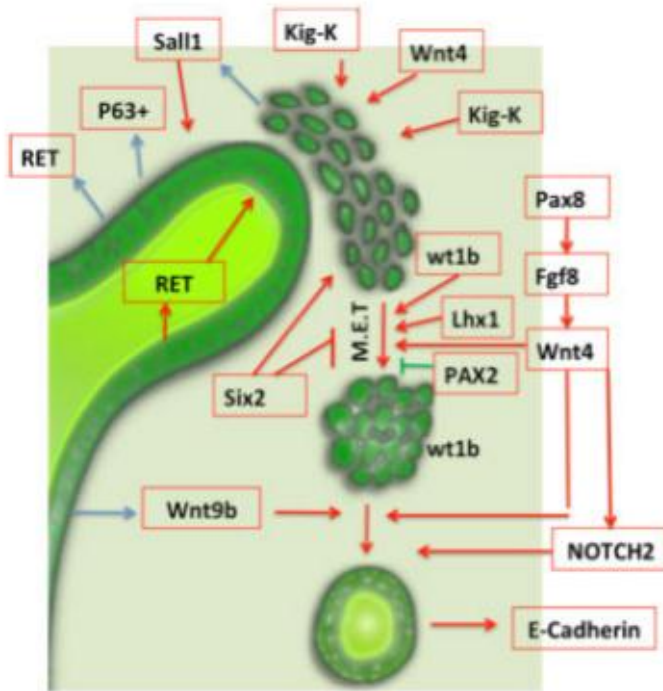


**Şekil 10. (a)** Mezenkimal epitelyal dönüşümün şematik gösterimi: kep mezenşimal hücrelerden köken alan pre-tübüler agregatlar, renal damarlar, virgöl cisimler, S-şekilli cisimler ve glomerüller. **(b)** Gestasyonel 11. haftada insan böbreğinde nefrogenez: Y şekilli üreter tomurcuğu dalları çevresinde beliren metanefrik mezenşimden köken alan kep mezenşimal hücreler (oklar)<sup>45</sup>.

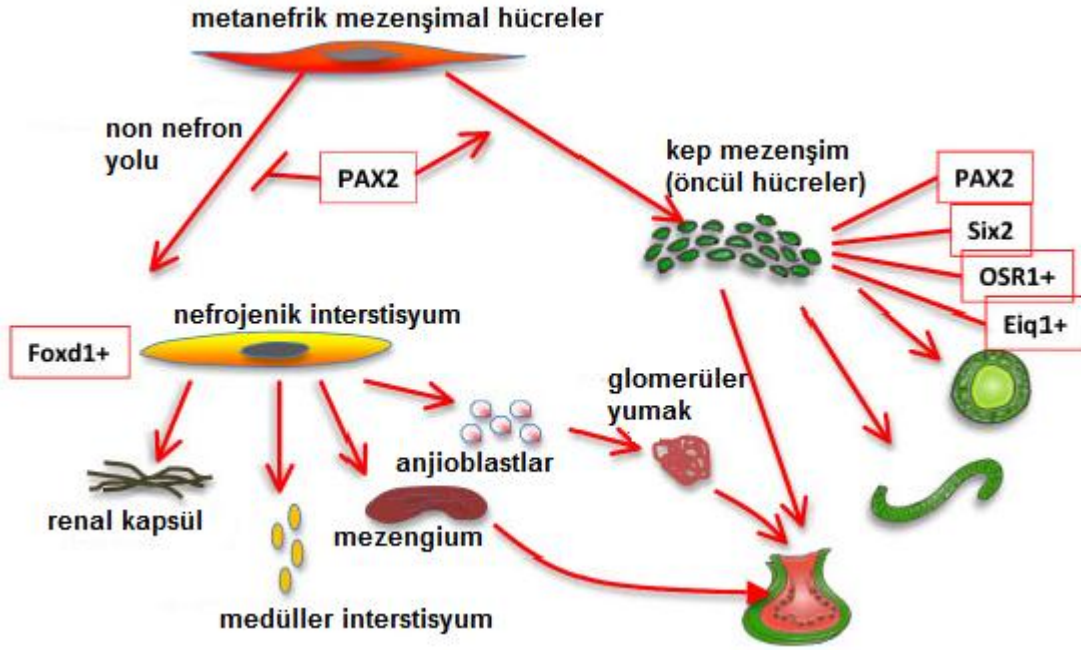
Progenitör hücrelerdeki morfolojik değişiklikler sitokeratinleri, desmozomal komponentleri, bazal membran kollajenlerini, laminin tiplerini kodlayan genlerin aktivasyonuna; vimentin, kollajen gibi mezenşimal genlerin inaktivasyonuna paralel gerçekleşir (Şekil 11, 12)<sup>45,59</sup>.

Kep mezenşimden renal damar yapısına ilerleyişte Six2 ve Cited2 genlerinde azalmış ekspresyon; Lhx1 ve FGF8 genlerinde belirgin artmış ekspresyon gösterilmiştir<sup>60</sup>. Wnt-4 mezenşimal-epitelyal dönüşümü uyarma yeteneğine sahiptir. Wnt-4 sinyaline kep mezenşim hücrelerinin yanıtı renal damarlara farklılaşma, büyüme, segmentasyon ve farklılaşmayla matür proksimal nefronu oluşturma şeklindedir<sup>61</sup>. Wnt-4 ekspresyonu FGF8 ekspresyonu ile ilişkilidir. Wnt-4 mutantlarda renal damar gelişim eksikliği olduğu ispatlanmıştır<sup>62</sup>. FGF8 inaktivasyonu erken mezoderimde Wnt-4 yokluğu ile sonuçlanır<sup>58</sup>.

Mezenşimal-epitelyal dönüşüm epigenetik kontrol altında gerçekleşir. Epigenetik modifikasyonlar PAX2 promoterlerinin yeni aktivasyon kazanması şeklindedir<sup>63</sup>.



**Şekil 11.** Mezenşimal epitelyal dönüşümü düzenleyen temel moleküler yollar<sup>45</sup>.



**Şekil 12.** Metanefrik mezenşim farklılaşması<sup>45</sup>.

Çok az sayıdaki çalışma kep mezenşim farklılaşması ile fetal dönem koşulları arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Beslenme, toksinler, ilaçlar, annedeki enfeksiyonlar ve fetal hipoksi açısından araştırma yapıldığında major etken olarak fetal hipoksi saptanmıştır. Fetal hipoksi, Wnt-4 baskılanmasıyla mezenşimal-epitelyal dönüşümü durdurur ve üreter tomurcuğu dallanmasında azalma, nefron gelişiminde eksiklik, nefron sayısında ve nihai böbrek boyutunda azalma ile sonuçlanır<sup>64</sup>.

**4. Glomerulogenez ve tübülogenez:** Gebeliğin 36. haftasına kadar çoğu nefron oluşumunu tamamlamıştır. Nefron sayısı her böbrek için 300,000'den 1,800,000'e yükselir ve bu sayı artışı çoğu henüz tanımlanmamış genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak gerçekleşir<sup>65</sup>.

Sema3a, glomerül gelişiminde esansiyel bir negatif düzenleyicidir ve podosit farklılaşmasında kritik rol oynar<sup>40</sup>. Sema3a delesyonu anormal bir renal damar paterni ile sonuçlanır, aşırı ekspresyonu glomerüler hipoplaziye yol açar. Sema3a aşırı ekspresyonu glomerüler endotel hücre apoptozisine, anormal podosit ayakları çıkıntısı gelişimine, slit diyafram yokluğuna ve konjenital proteinüriye neden olur.

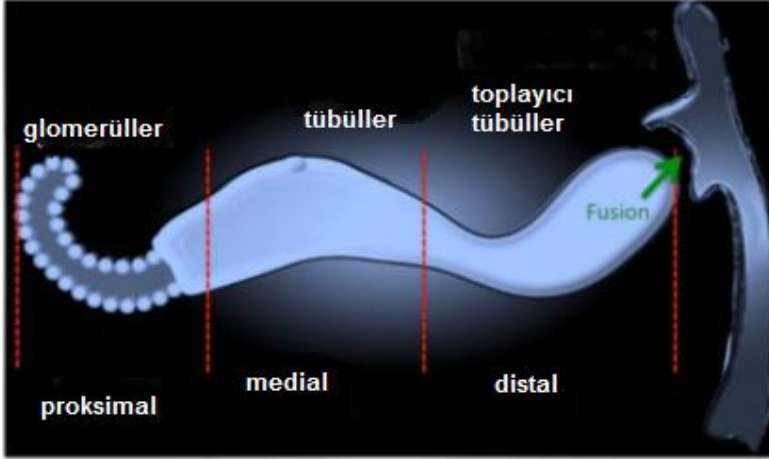
Nefron gelişiminde 4 basamak tanımlanmıştır:

i. Renal damar belirmesi: Solid pre-tübüler agregatların santral lümenli yuvarlak epitelyal yapılara ilerlediği evredir. Bu evrede Papss2, Dkk1, Greb1, Dll 1, Pcsk9, Lhx1, Bmp2, Pou3f3 ve Tmem100, Wt1 güçlü oranda eksprese edilir<sup>65</sup>.

ii. Renal damarın virgül şekilli cisme dönüşümü: Gelişen nefron proksimal ve distal segmente ayrılabilir ve bu evrede Kadherin-6 ve E-kadherin ekspresyonu rol oynar. Timozin Beta 10, 2. ve 4. evrede çok sayıda hücrel işlevde rol alır<sup>66</sup>.

iii. Kapiller döngü evresi: Renal kortekste primitif Henle kulbunun belirmesi ve gelişmesiyle karakterizedir. Renal arter ve ven gelişimi, renal korpüskül endotelinin farklılaşması, glomerüler kapiller sistemin belirmesi bu evrede olur. Son immünohistokimyasal çalışmalar, insan fetüs böbreğinde matür glomerül endotelinde ve primitif nefronlarda CD31, CD34 gibi vasküler belirteçlerin olmadığını göstermiştir<sup>67</sup>.

iv. S-şekilli cisme dönüşüm: Proksimal, distal ve medial parçalara ayrıldığı düşünülen S-şekilli cisimde; proksimal parça Bowman kapsülü ve glomerüllerin damar epitelini (podositler), orta (medial) parça distal tübüleri, distal parça toplayıcı tübüleri oluşturur (Şekil 13). İç ve dış medullanın ayrıldığı, Henle kulbunun medüller parçasının oluştuğu evredir. Renal korpüskülün ve tübüler parçaların son şeklini aldığı evredir. Proksimal tübüller, Henle kulbu, distal tübüller, jukstaglomerüler kompleks, makula densa, mezangium ve afferent arteriyoller son şeklini alır. Kortikal, medüller, perihiler, nefrojenik zon interstisyumu bu evrede farklılaşır. Parl 1, podositlerin normal farklılaşması için gereklidir<sup>68</sup>. CD10 artmış ekspresyonunun, podosit gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. Foxd 1 ekspresyonu yapan mezangial hücreler non-nefron yolunun köken aldığı hücrelerdir<sup>69</sup>. PAX2, tübül maturasyonundan önce azalarak kaybolurken WT1 ve PAX8 renal tübül farklılaşması ve maturasyonu sırasında artar<sup>70</sup>.



**Şekil 13.** S-şekilli cismin 3 segmente organizasyonu<sup>45</sup>.

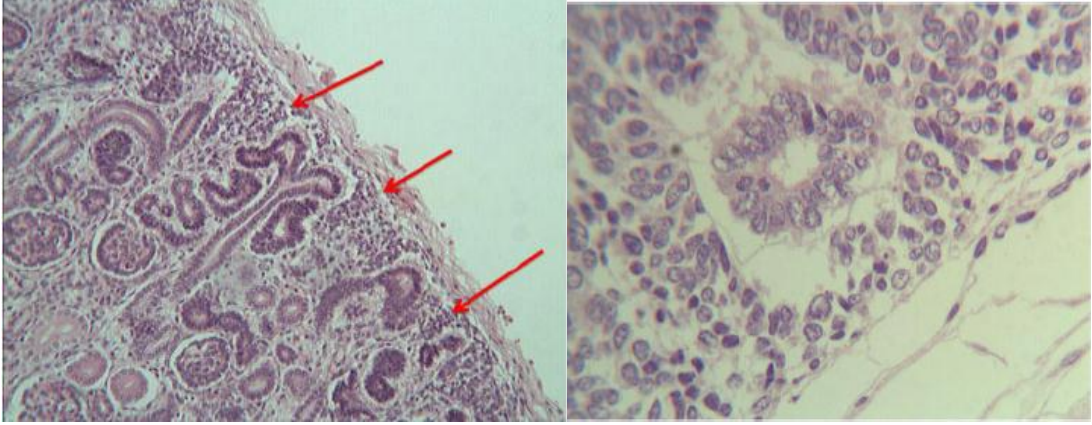
**5. İnterstisyel hücreler:** Kep mezenşimde Six2 pozitif hücreler, non-nefron yolunda başrol oynayan hücreler olan Foxd 1 pozitif hücreleri oluşturur. Bu hücreler kendini yenileme özelliğine sahiptir; medüller interstisyumu, renal kapsülü, mezangiyumu, perisitleri oluşturan progenitör hücre popülasyonudur<sup>69</sup>. PAX2, nefron ve non-nefron yolu arasındaki sınırı belirler. Gelişmekte olan organda periferde yerleşen; renal kapsül, fibroblastlar, makrofajları oluşturan renal interstisyumun çok sayıda alt bileşeni tanımlanmıştır<sup>71</sup>.

T-box transkripsiyon faktörünü kodlayan Tbx18 geni, periüreteral kas liflerine farklılaşabilen mezenşimal hücrelerde eksprese edilir. SOX9 gen ekspresyonu, Tbx10'a bağlı olarak periüreterik mezenşimde yapılır ve üreterik düz kas tabakasının farklılaşmasında rol alır<sup>72</sup>.

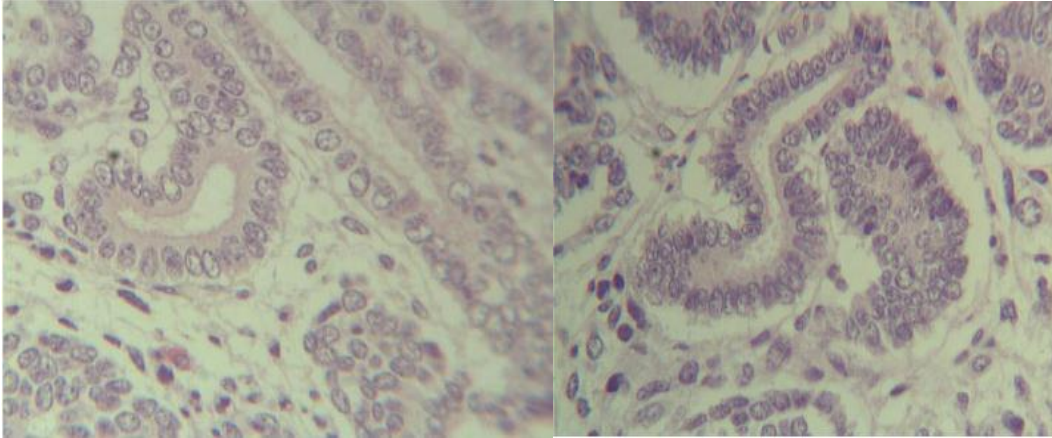
WT1 kontrolü altında anjioblast mezenşim gelişimi VEGF-A tarafından yönetilir<sup>73</sup>. HOX10 geni, stromal elemanların gelişiminde kritik rol oynar. HOX10 mutant böbreklerde renal kapsül oluşmaz; nefrogenez baskılanır ve hidronefroz gelişir<sup>74</sup>.

Gestasyonel 11. haftada insanda nefrogenezin farklı evreleri Şekil 14,15, 16 ve 17'de gösterilmiştir.



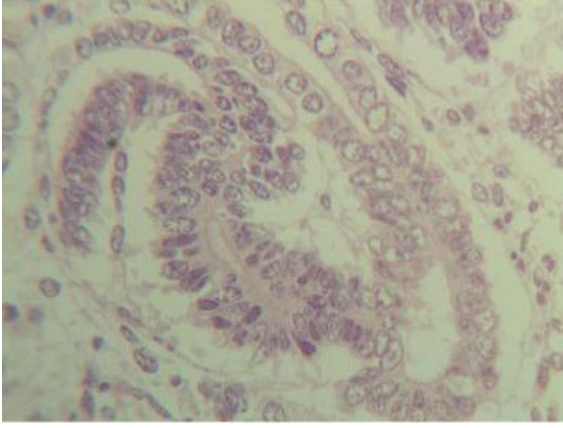


**Şekil 14.** Gestasyonel 11. haftada insan böbreğinde nefrogenez: Y şekilli üreter tomurcuğu dalları çevresinde beliren metanefrik mezenşimden köken alan kep mezenşimal hücreler (oklar) ve renal damar yapısı<sup>45</sup>.

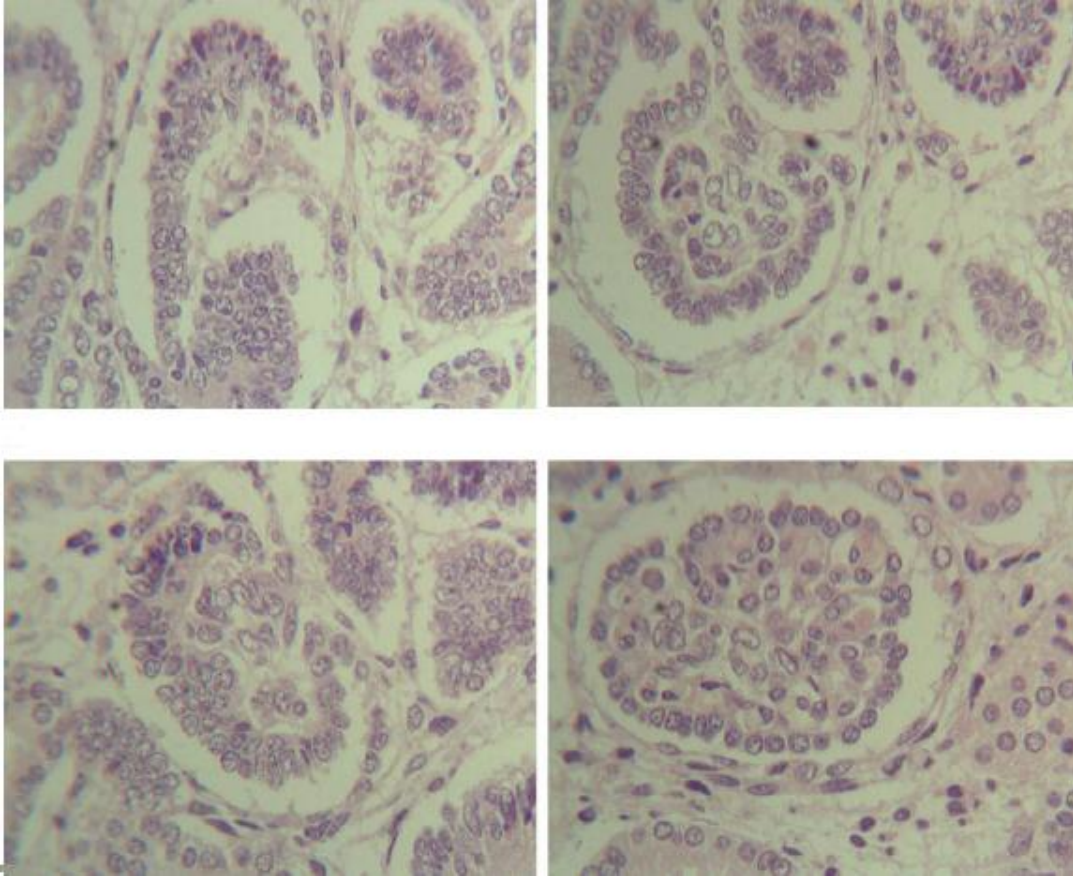


**Şekil 15.** Virgül şekilli ve S-şekilli cisim<sup>45</sup>.





**Şekil 16.** reter tomurcuğu dalından köken alan bir toplayıcı tübül ile S-şekilli cismin distal parçasının füzyonu<sup>45</sup>.



**Şekil 17.** Glomerulogenezin farklı evreleri: anjioblastların S-şekilli cismin proksimal parçası ile etkileşimi, vasküler ve mezengial hücre farklılaşmasına paralel visseral ve paryetal epitel hücre farklılaşması, gelişimin tamamlandığı evre<sup>45</sup>.

## BÖBREK GELİŞİMİNDE miRNA'LAR

Küçük düzenleyici RNA'nın ilk keşfi ile birlikte; nematodlarda *Caenorhabditis elegans*'ta bulunan genin spesifik olarak sessiz fonksiyonunun ortaya konması, daha sonra gen düzenlenmesine bakış açısında devrim yaratmıştır<sup>75</sup>. MikroRNA (miRNA)'lar küçük endojen ve RNA molekülü kodlamayan bir sınıf RNA oluştururlar. Son 20 yıl boyunca miRNA ilişkili gen ekspresyonunun birçok biyolojik süreçte önemi, geniş kabul görür hale gelmiştir. Günümüze kadar 168 türde toplam 21000'in üzerinde miRNA olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalar bitkilerden hayvanlara geniş bir ölçekte yapılan çalışmaların yer aldığı miRBase versiyon 18'den elde edilmiştir. Bütün transkriptlerin yaklaşık yarısının miRNA'larca düzenlendiği tahmin edilmektedir<sup>76</sup>. Yakın zamanda yapılmış birkaç çalışmada, miRNA'nın böbreklerdeki önemine değinilmiştir<sup>77-83</sup>.

### miRNA' ların Yapısı ve Keşfi

miRNA'lar genom üzerinde protein kodlayan intron ve ekzon bölgeleri ve protein kodlamayan bölgelerdeki RNA genlerinden transkripsiyonu sağlanan; ancak proteine translasyonu gerçekleşmeyen fonksiyonel RNA molekülleridir<sup>84</sup>. 18-24 nükleotid uzunluğunda tek iplikçikli RNA molekül çeşitidir ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynar. Pri-miRNA isimli primer transkriptler işlenerek önce pre-miRNA isimli kısa sap-ilmik yapılara, daha sonra da fonksiyonel miRNA'ya dönüşürler. İnsan genomunda miRNA'ları kodlayan yüksek seviyede korunmuş yüzlerce gen bölgesi keşfedilmiştir.

İlk miRNA, Lee ve arkadaşları tarafından 1993 yılında keşfedilmiştir. MikroRNA terimi 2001 yılında kullanılmaya başlanmıştır<sup>85</sup>. Lee ve arkadaşları *C.elegans*'ın gen içeriğini incelemiş ve larva gelişiminin zamanlamasını kontrol eden lineage-4 (lin-4) genini tanımlamışlardır. lin-4 geninin; hiçbir protein kodlamamasına karşın, 22 nükleotid uzunluğunda bir çift küçük RNA'yı transkribe ettiğini rapor etmişler<sup>86,87</sup>. Reinhart ve arkadaşları 2000 yılında *C. elegans*'ta lethal-7 (let-7) olarak adlandırılan ve canlının gelişim basamaklarının düzenlenmesinde rol oynayan farklı bir miRNA keşfetmişlerdir. Let-7 insan türünde de korunmuştur ve önemli bir biyolojik fonksiyona sahip olduğu düşünülmüştür<sup>88</sup>. Sonraki yıllarda çok hücreli

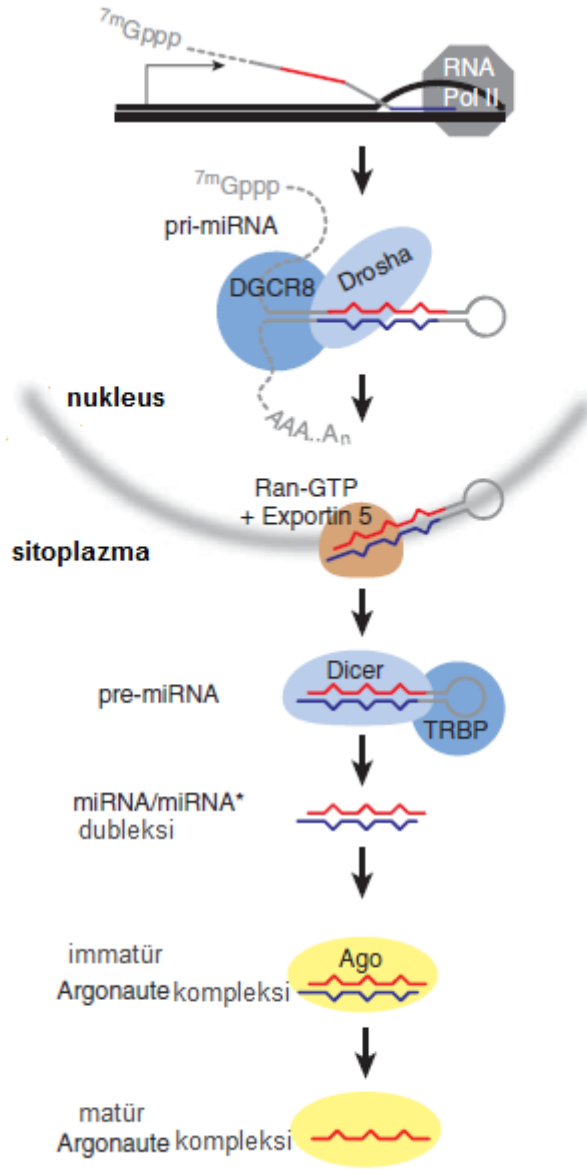
organizmalarda let-4 ve let-7'ye benzer birçok küçük RNA molekülü keşfedilmiş ve miRNA'lar olarak isimlendirilmiştir<sup>89</sup>.

### **miRNA'ların Oluşumu**

1. Adım: miRNA genlerinden primer miRNA (pri-miRNA)'ların transkripsiyonu
2. Adım: pri-miRNA'ların nükleus içinde prekürsör miRNA (pre-miRNA)'lara dönüşümü
3. Adım: Sitoplazma içinde olgun miRNA oluşumu<sup>90</sup>

miRNA'lar, primer transkript (pri-miRNA) olarak RNA polimeraz enzimi aracılığıyla DNA'dan sentezlenir. Pri-miRNA "cap" ve "poli A" kuyruğuna sahip sap-ilmik yapısındadır. Çekirdekte RNAaz III enzim ailesinin bir endonükleazı olan Drosha (nükleaz) ve kofaktörü Pasha (DGCR8, çift iplikli RNA bağlayıcı protein) aracılığıyla pre-miRNA'ya dönüştürülür. Drosha ve Pasha'nın oluşturduğu komplekse mikroişlemci kompleks adı verilir<sup>91</sup>.

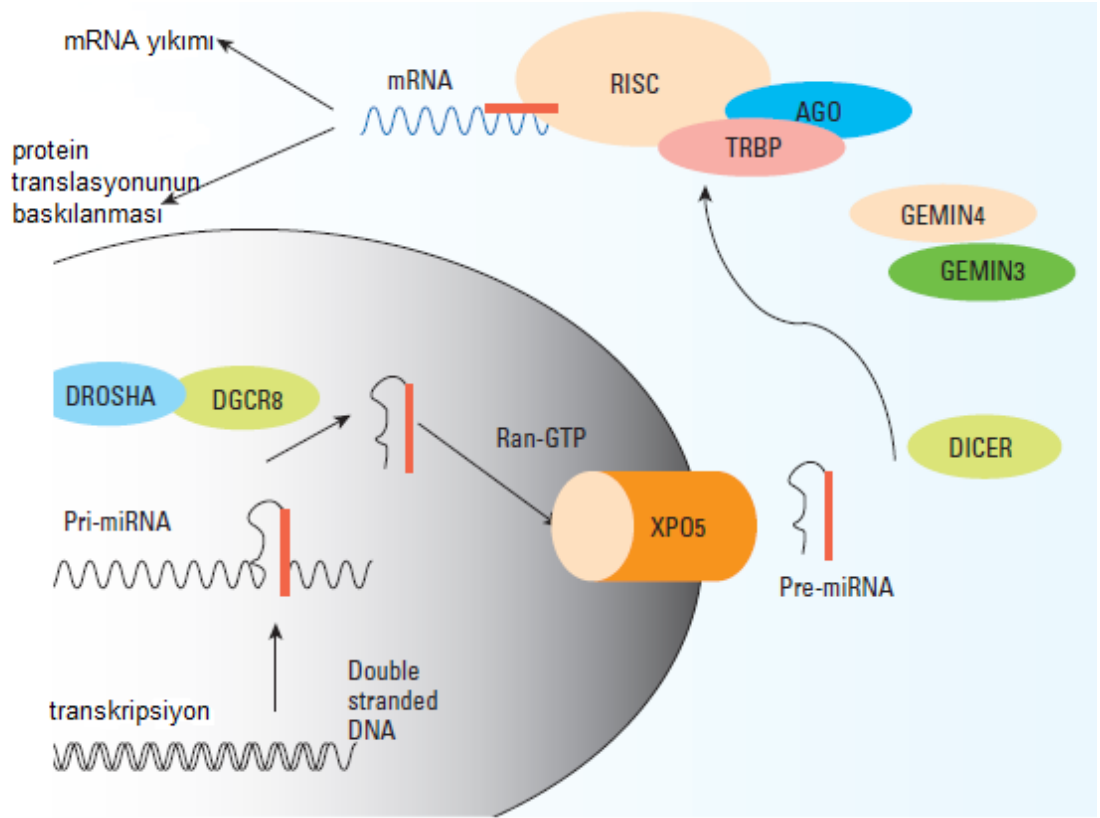
Pre-miRNA molekülü, Exportin 5 (nüklear taşıma reseptörü) ve RAN-GTP (nüklear protein)'ye bağımlı şekilde sitoplazmaya taşınır<sup>92</sup>. Sitoplazmada pre-miRNA'lar RNAaz III enzim ailesinden Dicer adlı endonükleaz ile kesilerek çift zincirli, 18-24 nükleotid uzunluğunda miRNA dubleksine çevrilir<sup>93</sup>. Dicer aynı zamanda RNA ile tetiklenmiş susturma kompleksi (RNA induced silencing complex; RISC) oluşumunu başlatır<sup>94</sup>. Dicer, pre-miRNA'nın sap-ilmliğini kestikten sonra miRNA dubleksinden sadece biri RISC kompleksine dahil olur. RISC kompleksinin içinde yer alan bir RNAaz olan Argonaute'un etkisiyle bu iki iplikten 5' ucu daha kararlı olanı seçilip komplekse dahil edilir. Bu iplik, kılavuz iplik (guide iplik) olarak adlandırılır. Diğer iplik anti-kılavuz veya yolcu iplik olarak RISC kompleksi tarafından sindirilir. miRNA'lar aktif RISC kompleksine entegre olduktan sonra, ya Argonaute proteinleri yardımıyla mRNA'nın yıkımına ya da protein translasyonunun baskılanmasına neden olurlar (Şekil 18)<sup>95</sup>.



**Şekil 18.** miRNA oluşumu<sup>95</sup>.

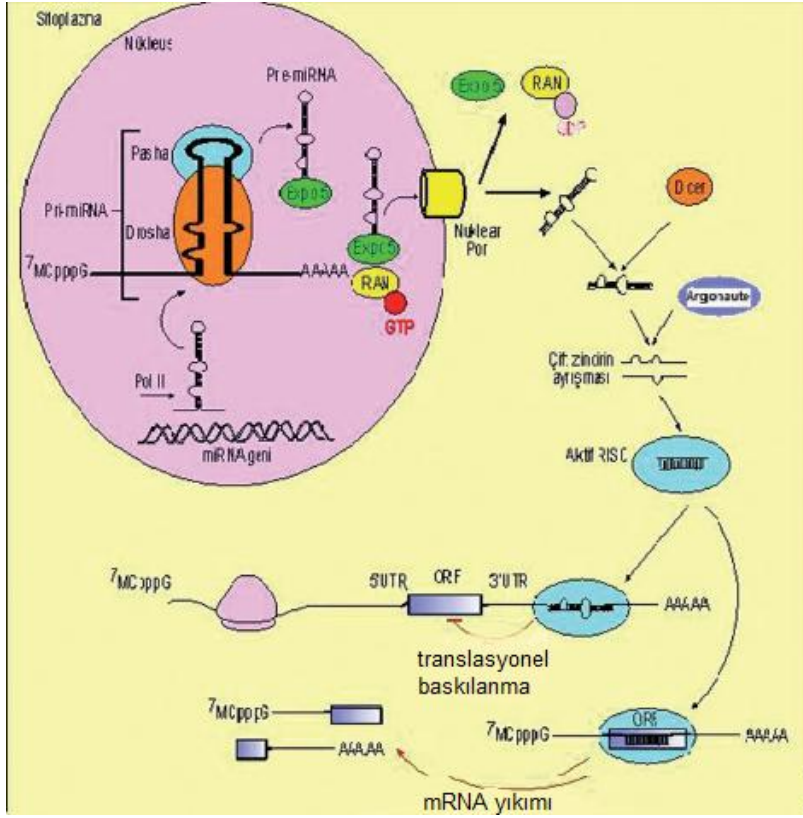
### MikroRNA'ların Fonksiyonu

Olgun miRNA'lar hedef genlerin ekspresyonunu azaltarak, protein sentezinin düzenlenmesine katılırlar. miRNA'lar kendi nükleotid dizilerini tamamlayıcı hedef genleri tanıma özelliğindedir. miRNA, RISC ile kompleks oluşturur, baz çiftleşme özelliği ile mRNA'ya bağlanır, sonrasında protein translasyonunun inhibisyonuna ve/veya mRNA yıkımına neden olur. (Şekil 19)<sup>84</sup>.



**Şekil 19.** miRNA oluşumu ve fonksiyonu<sup>84</sup>.

miRNA, hedef mRNA'nın 3' ucundaki translasyona uğramayan bölgeye (Untranslate Region-UTR) veya hedef mRNA'nın ORF (Open Reading Frame) bölgesine bağlanır. Bağlanma pozisyonu miRNA kompleksinin mRNA'ya nasıl tamamlayıcı olduğuna bağlıdır. 3'UTR bölgesine bağlandığında; kusurlu, eksik tamamlayıcılıkla ve translasyonun baskılanmasıyla sonuçlanır. ORF bölgesine bağlanma ise kusursuz, eksiksiz tamamlayıcılığı gösterir ve Argonaute2 (Ago2) tarafından mRNA'nın yıkımı ile sonuçlanır<sup>96</sup>. miRNA'lar birden fazla mRNA ekspresyonunu düzenleyebilir ve mRNA'ların her biri birden fazla miRNA tarafından hedeflenebilir (Şekil 20)<sup>97</sup>.



**Şekil 20.** miRNA biyogenezini<sup>97</sup>.

### Erken Böbrek Gelişiminde miRNA

miRNA'ların gelişimsel süreçlerin düzenlenmesinde kritik rol oynadıkları ile ilgili bilgiler; ilk miRNA tanımlaması ile uyuşmaktadır<sup>85</sup>. Bu ilk tanımlamalardan beri; miRNA'ların birçok dokunun gelişimi için gerekli oldukları ve immünite, karsinogenezis ile kardiyak hastalıkların düzenlenmesinde kritik roller oynadıkları net bir şekilde ortaya konmuş durumdadır. İlginçtir ki, miRNA'lar embriyonik kök hücrelerin en önemli düzenleyicileri olarak gösterilmektedir ve spesifik miRNA ailelerinin, yakın zaman içerisinde somatik hücreleri uyararak, pluripotent kök hücre dönüşümünü uyarabildikleri gösterilmiştir<sup>98,99</sup>. Birçok gelişimsel süreçteki önemleri ortaya konduğu için; miRNA'ların böbrek gelişimi sürecinde önemli bir rol üstlendiğini söylemek şaşırtıcı değildir. Kısaca özetlenirse, böbrek gelişimi küçük bir grup mezodermal hücrenin, üreterik tomurcukta nefron progenitörleri tarafından uyarılması ile başlar.

Üreterik tomurcuktan ve çevredeki stromal hücrelerden gelen sinyallere yanıt ile nefron progenitörleri hem kendi kendini yenileme hem de matür nefrondaki çoklu hücre tiplerine farklılaşma yeteneği kazanırlar. Nefron progenitörlerinden gelen resiprokal sinyallere, üreter tomurcuğunun yanıtı ile böbreklerin toplayıcı sistemleri gelişir. Bu süreç, daha sonra renal kapsülün hemen üstündeki nefrojenez zonda sürekli indüklenmeyle yeni nefron oluşumu gibi böbrek gelişim süreçleriyle devam eder. Yani, farklılaşan nefronlar için bir kortikomedüller gradiyent varlığından söz edilebilir. Renal kortekste çok sayıda immatür hücre varlığı söz konusudur. miRNA'ların artan öneminden bahsedilecek olursa, embriyonik böbrek gelişimi sürecinde gen ekspresyonunun ortaya konması ve profilendirilmesi için geniş ölçekli çalışmalar yapılmış ve bu çalışmalarda küçük RNA ekspresyonunun artırılması gibi süreçler ele alınmıştır<sup>99,100</sup>. Birçok farklı teknolojik yöntemin (miRNA mikroarray, küçük RNA klonlaması ya da derin RNA dizilemesi gibi) kullanıldığı çalışmalardan elde edilen veriler; böbrek gelişiminde miRNA ekspresyonunun anlaşılması için kullanılmaktadır. Yakın zamanda miRNA'ların tespitinde in situ hibridizasyon yöntemi ile modifiye kilitli (locked) nükleik asit nükleotidlerinin kullanımı ile ilgili yapılan incelemeler; spesifik miRNA'ların hücrelerdeki spesifik yerleşimleri ile ilgili önemli bilgiler sağlamıştır<sup>100,101</sup>. Tüm bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde; yapılan çalışmalarda ortaya çıkan büyük resmin halen tamamlanmadığı; fakat böbrek gelişimi sürecinde miRNA'ların salınım paternleri ile ilgili çok önemli veriler sağlandığını söylemek mümkündür.

### **Böbrek Progenitör Hücrelerinde miRNA**

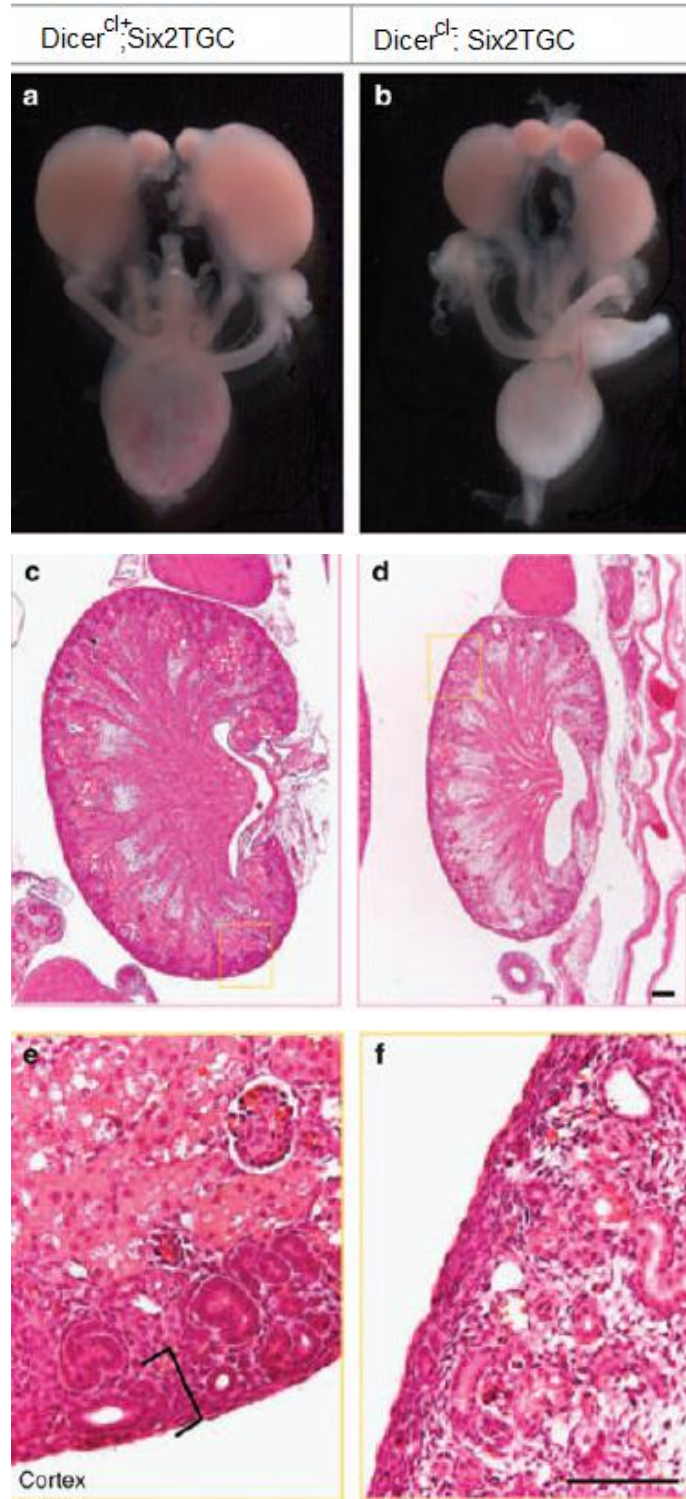
MikroRNA'nın böbrek gelişimindeki spesifik hücreler üzerindeki rolünü gösteren ilk fonksiyonel çalışmalarda, geleneksel olarak "knock down Dicer" (yıkılan/çıkarılan Dicer) yaklaşımı kullanılmıştır, bunun nedeni matür miRNA üretimi için "knock down Dicer" in gerekli olmasıdır (Şekil 21 )<sup>102</sup>. Geleneksel Dicer modellerinde nefron progenitörleri, üreterik epitel, podositler, proksimal tübüller ve jukstaglomerüler hücreler yer almaktadır<sup>101,103-108</sup>. Nefron progenitörlerinde ve onların hücresel birimlerinde miRNA kaybı, progenitörlerin erken dönemde kaybına yol açar. Farelerde 15. günde meydana gelen bu progenitör kaybı, nefron sayısında ciddi bir azalmaya neden olur<sup>101, 105</sup>. Bu durum progenitör hücrelerde artmış apoptozis ile

kontrol altında tutulur. Pro-apoptotik bir protein olan Bim proteininin ekspresyonu, miRNA'ların yokluğunda arttırılır. Dicer aktivitesinin bozulması, nefron paternini doğrudan etkilemese de, gelişen nefronların proksimal segmentlerinde apoptozisin arttığına dair kanıtlar mevcuttur<sup>101,105</sup>. Bu bulgularla akla gelen soru şudur: miRNA konjenital nefron gelişimi döneminde apoptozis ve nefron progenitörlerinin yaşamını sürdürmesi arasında denge sağlayarak mı bu süreci yönetmektedir?<sup>102</sup>

### **Üreter Tomurcuğunda miRNA**

Üreter tomurcuğunda miRNA'ların kaybı sonucu hipoplastik, kistik böbrekler oluşur. Bu böbreklerde çeşitli derecelerde hidronefroz meydana gelir. Hidronefrozun derecesini belirleyen ise, Dicer'in koşullu silinmesinin etkinliğidir<sup>105,109</sup>. Hipoplazinin, morfogenez dallanmasının erken sonlanmasına ikincil meydana geldiği düşünülmektedir. Ayrıca hipoplazinin, Wnt11 ve c-ret gibi normal üreter tomurcuğunun dallanmasını düzenleyen iki önemli gen ekspresyonunda azalma ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Üreterik epitelde kist görünümü, embriyonik oluşumun 15. gününde ortaya çıkar ve siliyer değişiklikler, artmış proliferasyon ve yine artmış apoptozis ile birlikte seyreder<sup>105</sup>.





**Şekil 21.** Nefron öncüllerinde Dicer fonksiyonunun kesintiye uğraması veya bozulması nefrogenezde erken sonlanmaya neden olur. **(a, b)** Mutant Dicer içeren nefron bulunduran böbrekler kontrole göre daha küçük kalır. **(c,f)** Hematoksilin Eosin boyamada nefrojenik zon interstisyumu haricinde nefrojenik zonda kayba yol açar<sup>105</sup>.

## **Olgun Nefron Yapısında miRNA Fonksiyonu**

Dicer aktivitesinde podosit-spesifik kayıp, iki haftalık farelerde ağır proteinürüye neden olur, bunu takiben fareler hızla böbrek yetmezliğine girer. Ağır proteinürüye hem histolojik hem de yapısal anormallikler eşlik eder. Bunlar; kresent formasyonu, glomeruloskleroz, ayaksı çıkıntı silinmesi, tübüler yalınlaşma ve atrofidir<sup>103,104,107</sup>. Bu farelerde, podositlerin başlangıç özelleşmesi normal bir şekilde meydana gelirken, podosit özelleşmesinin devamı için miRNA gereklidir. Mutant podositlerde, sinaptopodin, ezrin ve podokaliksin gibi birkaç önemli sito-iskelet proteininin azaldığı tespit edilmiştir. Yine slit-diyafram ilişkili nefrin ve podosin proteinlerinde de azalma meydana geldiği bildirilmiştir<sup>103,104,107</sup>. Nefron progenitörleri ya da üreterik epitelin aksine, mutant podositlerde apoptozis ya da proliferasyon süreçlerinde minimal değişiklikler görülebilmektedir. miRNA'ların, podosit yapısının bozulmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Mutant glomerüllerde arttırılmış mRNA transkriptlerinin biyoinformatik analizleri ise; bu değişikliklerden miR-30 ailesi üyelerinin sorumlu olabileceğini göstermiştir<sup>107</sup>. 2-3 aylık farelerin podositlerinde diğer miRNA işleyici enzimlerin indüklenebilir delesyonu da benzer bir fenotiple sonuçlanabilir. Bu durum da matür podositlerin yapı ve fonksiyonlarında miRNA fonksiyonlarına ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Jukstaglomerüler aparatta bulunan renin sekrete edici hücrelerde Dicer delesyonu olan farelerde, bu delesyon sonucunda jukstaglomerüler hücrelerde azalma olduğu, dolaşımdaki renin düzeyinin düştüğü, kan basıncının azaldığı, interstisyel fibrozis ve vasküler anormallikler meydana geldiği bildirilmiştir<sup>106</sup>. Fibrotik band bölgelerinde, çeşitli derecelerde vasküler değişiklikler izlenebilmektedir. Arteriollerin yerini interstisyel hücrelerin alması, fibroplazili ve şekil değiştirmiş arteriyol formları gibi geniş spektrumda değişiklikler sözkonusudur. Jukstaglomerüler hücrelerdeki azalmanın, renin formatının belirlenmesinde meydana gelen değişikliklere yol açtığı bildirilmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, renin formatını belirleyen iki önemli miRNA ailesi üyesinin miR-330 ve miR-125b-5p olduğu belirlenmiştir<sup>110,111</sup>. Böbrekteki diğer deneysel Dicer modellerinin aksine, proksimal tübülde Dicer bozukluğu olan farelerde gelişimsel ya da fonksiyonel renal defekt olduğu gösterilememiştir<sup>108</sup>. Aslında bu farelerde iskemi-reperfüzyon hasarına karşı direnç de mevcuttur. Farelerde tübüler hasarın histolojik kanıtları da azalmış, serum kreatinin düzeyinde küçük artışlar

görülmüş ve apoptozis miktarı azalmıştır. Ayrıca bu çalışmada; renal iskemi-reperfüzyon hasarına yanıtta miRNA düzeyindeki artış ya da azalmaların; hangi miRNA'ların bu hasara yanıtta rol oynadığını da gösterebileceği bildirilmiştir.

### **miRNA'lar ve Böbrek Hastalıkları**

Son 10 yıl içerisinde, miRNA'ların böbrek hastalıklarındaki olası rolleri ile ilgili çalışma sayısında hızlı bir artış meydana gelmiştir. Bu çalışmalar, kabaca iki ana gruba ayrılabilir; böbrek hastalıklarında farklılaşmış miRNA ekspresyonunu analiz eden çalışmalar ve patolojik süreçleri düzenleyen spesifik miRNA'lar ile ilgili çalışmalardır. Bu çalışmalar diyabetik nefropatilerde miRNA ekspresyonunu, TGF-beta'nın düzenlediğini düşündürmektedir<sup>112-114</sup>. Yine çalışmaların bir bölümünde, iskemik akut böbrek hasarında miR34a'nın p53 ile indüksiyonu, polikistik böbrek hastalığında hücre siklusu düzenleyicisi olan siklin bağımlı kinaz 25a (Cdc25a)'nın miR-15a tarafından düzenlenmesi ve renal hücreli karsinom ile Wilm's tümörü gibi durumlarda oncomir miR-17~92 gen kümesinin önemi gibi konular ortaya konmuştur<sup>115-118</sup>. Farklı miRNA profilleri; akut böbrek hasarı, polikistik böbrek hastalığı, akut rejeksiyon, lupus nefriti ve IgA nefropatisi durumlarında hastalardan alınan örneklerde (kan, idrar ve renal biyopsi örneklerinde) ortaya konmuştur<sup>108,119-124</sup>. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada; miR-21 ve renal fibrozis arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. miR-21, TGF- beta sinyallerine yanıt olarak arttırılmakta ve böylece kardiyak hipertrofi ve idiyopatik pulmoner fibrozisi olan fare modellerinde meydana gelen fibroziste miR-21'in aktif olarak işlev gördüğü ortaya çıkmaktadır<sup>125</sup>. Başka çalışmalarda; Wild tip olup miR-21 çıkarılan farelerde ya da miR-21'in tamamen çıkarıldığı farelerde, tek taraflı üreter obstrüksiyonunu takiben meydana gelen renal fibrozisin azaldığı gösterilmiştir; bu da renal fibroziste miR-21 fonksiyonunu net olarak ortaya koymaktadır<sup>126,127</sup>. miRNA ilişkili patofizyolojik süreçlerle ilgili daha çok bilgiye ulaşılması yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır. Yeni bir biyo belirteç olarak miRNA'ların kullanımı diğer bir olasılıktır ve özellikle ciddi stabiliteyi nedeniyle miRNA'lar bu işlev için uygun görünmektedir. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada, miRNA'ların ortalama yarı ömürlerinin yaklaşık 5 gün civarında olduğu bildirilmiştir<sup>128</sup>. Ayrıca miRNA'lar plazmada taşınır ve idrardan izole edilebilirler<sup>129-130</sup>. Bu sayede miRNA'ların

potansiyel kullanımları artmıştır. miRNA aktivitesinin in vivo ortamda düzenlemek üzere birkaç deneysel yaklaşım geliştirilmektedir.

## **DOĞUMSAL ÜRİNER SİSTEM ANOMALİLERİ**

### **Renal parankimal malformasyonlar**

- i. Agenezi
- ii. Displazi
- iii. Hipoplazi
- iv. Multikistik displazi
- v. Renal tubuler disgenezi
- vi. Genetik kistik böbrek hastalıkları

### **Yerleşim, rotasyon ve füzyon anormallikleri**

- i. Atnalı böbrek
- ii. Ektopik böbrek
- iii. Çapraz yapışık ektopik böbrek

### **Böbrek pelvisi, üreter, mesane ve üretra anomalileri**

- i. Üreteropelvik bileşke darlığı (UP darlığı)
- ii. Üreterovezikal bileşke darlığı (UV darlığı)
- iii. Üreter duplikasyonu
- iv. Üreterosel
- v. Ektopik üreter
- vi. Mesane divertikülü
- vii. Mesane ekstrofisi
- viii. Üretral atrezi
- ix. Üretral hipoplazi
- x. Posterior üretral valv
- xi. Vezikoüreteral reflü (VUR)

## **Renal Parankimal Malformasyonlar**

Renal parankimal malformasyonlar; renal displazi, renal agenezi, renal hipoplazi, renal tübüler disgenezi, multikistik displazi ve polikistik böbrek hastalığı şeklinde gelişir. Patogenezi genetik ve çevresel faktörlerle açıklanmıştır<sup>131,132</sup>. Çevresel etmenlerden teratojenler ve beslenmeyle ilişkili faktörler suçlanmıştır<sup>133</sup>. Gebelikte ve postnatal dönemde kullanılan bazı ilaçlar (aminoglikozidler, furosemid, siklosporin A, prostoglandin sentez inhibitörleri, ACEİ/ARB, deksametazon, antiepileptikler, mikofenolat mofetil, adriamisin, siklofosamid) tübüler hasar, nefron sayısında azalma, farklılaşma kaybı, fibrozis, kistik değişiklikler ve hidroüreteronefroz yaparak renal parankimal malformasyonlara neden olabilir.

Vitamin A, üreter tomurcuğunun dallanmasında ve üreterle mesanenin birleşim basamağında rol alır. Hayvan çalışmalarında vitamin A eksikliğinin ürogenital malformasyonlara ve renal hipoplaziye yol açtığı gösterilmiştir<sup>131</sup>.

Fare çalışmalarında annenin düşük protein alımının böbrek gelişim genlerinde ekspresyon artışına yol açarak nefron sayısını azalttığı gösterilmiştir. Rat çalışmalarında ise aşırı düşük veya yüksek protein alımının, böbrek gelişim genlerinde ekspresyon artışına sebep olup nihai glomerül sayısını azalttığı ve ilerleyen dönemde hipertansiyon riskini arttırdığı görülmüştür. Diyabetik anne çocukları ile alkol kullanan annelerin çocuklarında üriner sistem malformasyon sıklığı artmıştır.

İkizden ikize transfüzyon sendromu ve aşırı prematür doğumlarda böbrek gelişimini olumsuz etkilenmektedir. Renin Anjiyotensin kaskadını kodlayan genlerdeki mutasyonlar Anjiyotensin II sinyalinin bloke eder ve renal anomali sıklığını artırır.

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

## **Renal agenezi**

Böbreğin ve üreterin bir veya ikisinin birden tam yokluğudur. Üreteral tomurcuklanmanın indüklediği metanefrik blastemin azlığı sonucunda oluşur. Böbrek oluşumunu etkileyen Ret, GDNF gibi gen mutasyonları, teratojenik ve çevresel

ajanlar (retinoik asit ve kokain kullanımı) patogeneze sorumlu<sup>135</sup>. Gebelik öncesi annenin vücut kitle indeksinin 30 kg/m<sup>2</sup>'den yüksek olması, gebelikte sigara ve alkol kullanımı iki taraflı renal agenezi gelişimi için risk faktörüdür<sup>136</sup>.

Hayvan deneylerinde, farklılaşmamış mezenşimde bulunan bir büyüme faktörü olan glial hücre sersisinden köken alan nörotrofik faktörün inaktivasyonu veya üreterik tomurcuk yüzeyinde eksprese C-ret adlı reseptörün yetmezliği ve PAX-2 veya WT-1 gibi genler renal agenezi gelişiminde sorumlu tutulmaktadır. PAX-2 genindeki mutasyonlar Renal Koloboma Sendromuna yol açar, klinik spektrumda renal agenezi, renal hipoplazi, VUR da yer alabilir.

Tek taraflı renal agenezilerin çoğunluğu asemptomatiktir ve rastlantısal olarak saptanırlar. Doğumsal renal anomaliler içinde en ağır tiplerden biri iki taraflı renal agenezidir. İki taraflı taraflı renal agenezide ciddi oligohidramniyos gelişir ve fetal veya perinatal ölüm ile sonuçlanır. Bu durum Potter Sendromu olarak da isimlendirilir, insidansı her 3000 doğumda birdir<sup>137</sup>.

Sendromik olmayan renal agenezili hastaların birinci derece akrabalarında ürogenital anomali sıklığı artmıştır. Yapılan bir çalışmada her iki böbreğinde agenezi veya disgenezi bulunan hastaların birinci derece akrabalarında ürogenital anomali sıklığının %9 olduğu bildirilmiştir<sup>138</sup>. Bu nedenle bu hastaların birinci derece akrabalarına tarama amacıyla böbrek ultrasonografisi yapılması önerilir.

### **Renal displazi**

Anormal metanefrik farklılaşma sonucu oluşur. Patogenezinde düşünülen teorilerden biri, anormal bir yerden çıkan üreter tomurcuğunun metanefrik blastem ile normal olmayan şekilde birleşerek böbreğin anormal farklılaşması şeklindeyken; diğer teori ise fetal idrar akışındaki patoloji sonucu; posterior üretral valvin böbreğin gelişiminde bozukluğa neden olabileceği şeklindedir<sup>137,139</sup>.

Renal displazide böbrek içerisinde kıkırdak, kemik veya kas gibi böbreğe ait olmayan dokular bulunabilir. Displazi her zaman nefron sayısındaki azalma (hipoplazi) ile birliktelik gösterir; ancak hipoplazi izole bir patoloji olarak da görülebilir.

## **Renal hipoplazi**

Renal hipoplazi, normalden daha az sayıda nefron ve kaliks içeren küçük ancak displastik olmayan böbrek olarak tanımlanır. Gestasyonel 14. ve 20. haftalarda metanefrik renal blastemin oluşmamasından kaynaklanır. Üç formu vardır: oligomeganefronia, sadece hipoplazi, unipapiller hipoplastik böbrek.

Böbrek boyutları yaşlarına göre 2 standart deviasyon (SD)'un altındadır. Dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisinde renal skar gözlenmez. Renal hipoplazi genetik bir sendromun komponenti olabilir. (Renal koloboma sendromu, Brankio-Oto-Renal sendrom, renal disgenezi gibi)<sup>140</sup>.

Genelde tek taraflıdır ve asemptomatiktir. Genellikle farklı bir üriner sistem sorunu veya hipertansiyon araştırılırken tanı konur. İki taraflı olgularda ise kronik böbrek yetmezliği ilk tanı olabilir.

## **Genetik kistik böbrek hastalıkları**

Böbreğin kistik hastalıklarının oluşumundaki ana mekanizmanın metanefrik blastem ve üreter tomurcuğunun birleşmesindeki aksaklık olduğu düşünülmektedir.

### **1) Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı**

Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ORPKBH) bilateral korteks ve medulla boyunca yerleşmiş çok sayıda kist içeren, buna bağlı belirgin olarak büyümüş ve displastik değişiklik içermeyen böbrek dokusu ile karakterizedir. Böbrek toplayıcı kanallarında ileri derecede genişleme ve değişik derecelerde karaciğer anormallikleri gözlenir. İnsidansı 1/10000-1/40000 canlı doğumda birdir. Oligohidramniyosa neden olur.

Tübüler hücre hiperplazisi, tübüler sıvı sekresyonu ve ekstrasellüler matriks anormallikleri renal kist oluşumundan sorumludur. Transforming growth faktör-alfa (TGF- $\alpha$ )'nın ve epidermal growth faktör (EGF)'ün artmış düzeyleri kist oluşumundan sorumlu tutulurlar<sup>141</sup>.

6p21 kromozomundaki PKHD1 gen lokusundaki mutasyonlar sonucu meydana geldiği düşünülmektedir<sup>134,142</sup>. Bu gen normal böbrek tübülü ve safra kanalı yapısını sağlayan ve böbrek ve safra epitel hücrelerinin silialarında sentezlenen fibrokistin adlı proteini kodlar. Böbrek patolojisi izole idrar konsantrasyon bozukluğundan, fonksiyon göstermeyen kistik displastik böbreğe kadar geniş dağılım

gösterir. Polikistik böbrek hastalıkları böbrek yetmezliği nedenleri içinde % 4'lük bir orana sahiptir.

## **2) Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı**

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPKBH) nadir görülen kalıtsal kistik böbrek hastalığıdır, insidansı 1/500- 1/1000 arasında değişir. Olguların çoğu erişkin yaştan önce tanı almaz.

ODPKB patolojik olarak kistik dilatasyon ile karakterizedir, nefronun herhangi bir bölümü etkilenebilir, değişken büyüklük ve dağılım gösterir, daima iki taraflıdır. Böbrekler dışında gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, pankreas, dalak, beyin, karaciğer gibi çok sayıda sistemi ilgilendirir.

Hastalığın gelişiminden genetik olarak 16. kromozomun kısa kolunda bulunan PKD1 geni (%85) ve 4. kromozomun uzun kolunda bulunan PKD2 geninin (%15) kodladığı polikistin proteini sorumlu tutulmaktadır. Aile öyküsü vardır. Eğer 30 yaşından önce iki kist varsa, 30 ile 60 yaşları arasında her iki böbrekte ikişer kist varsa ve 60 yaşından sonra her bir böbrekte 4 kist var ise ODPKB düşünülür. Üç klinik formu vardır; erişkin, juvenil, infantil form. İlerleyici bir böbrek hastalığıdır, PKD1 geni kötü prognostik faktörler arasında sayılır.

## **Multikistik displastik böbrek hastalığı**

Böbrek korteksinde çok sayıda ve farklı boyutlarda kistik yapıların görüldüğü, displastik değişiklikler içeren doğumsal bir gelişim bozukluğudur. Tomurcuk teorisine göre, üreteral tomurcuk anormal yerleşimliyse uygun olmayan bir penetrasyon metanefrik blastemi uyarır ve anormal böbrek farklılaşması, displaziye yol açar.

Multikistik böbrekte kistler işlevsizdir ve böbreği kaplar. Multikistik böbrek hastalığı genellikle tek taraflıdır. Yeni doğanlarda karındaki kitlenin en önemli sebeplerinden biri multikistik displastik böbrektir. Çoğu rastlantısal olarak prenatal USG'de saptanır.

Karşı taraftaki çoğu zaman kompanse edilebilir hipertrofiye uğramış böbrek fonksiyon görür. Çift taraflı olanlar yaşla bağdaşmaz, intrauterin dönemde kaybedilirler ya da çocukluk yaş grubunda son dönem böbrek hastalığı geliştirirler. Kalıtsal özellik taşımaz. Vakaların % 60'ı ilk yaş içinde, % 80'i 2 yaşın bitiminde tanı almış olurlar. Patogenezinde genetik bozukluk, teratojenler (antiepileptikler),



intrauterin enfeksiyonlar (CMV, adenovirüs), üriner sistem tıkanıklıkları gibi çeşitli etyolojik faktörler sayılabilir<sup>143</sup>.

### **Böbreğin Yerleşim, Rotasyon ve Füzyon Anomalileri**

Böbreğin migrasyon defektlerindedir. Genellikle asemptomatiktirler.

#### **Atnalı böbrek**

Böbreğin en sık rastlanan füzyon anomalisidir ve 10000 canlı doğumda 0,4-1,6 görülür. Sağ ve sol metanefrik blastem yükselirken birbirlerine dokunur pozisyondadır daha sonra her iki blastemin birbirinden ayrılması gerekir. Fakat böbreklerin arteriyel çataldan geçerken birbirlerine doğru itilmeleri yüzünden bu ayrılma gerçekleşmez ve alt kutuplarda birbirine yapışık kalmaya devam ederler. Böbrekler arasındaki bağlantıyı normal böbrek parankimi veya fibrotik bir doku sağlar. Böbrekler rotasyonunu tamamlamadığı için renal pelvis genellikle önde ve ekstrarenaldır. Üreterler böbreğin ön yüzünden çıkarlar ve istmusun önünden inerler.

Atnalı böbreğe en sık VUR ve UP darlık eşlik eder. Üriner duplikasyon, ektopik üreter, ureterosel, retrokaval üreter eşlik edebilen diğer anomalilerdir. Atnalı böbreği olan hastalarda Wilms tümörünün genel nüfusa oranla 4 kat daha sık görüldüğü söylenebilir.

#### **Ektopik böbrek**

Böbreğin kaudalden yukarı doğru yükselmesi aşamasında meydana gelen aksaklık sonucu oluşur. Pelvik, iliak, torasik veya çapraz pozisyonda olabilir; en sık (% 55) pelvik kavitede yerleşim gösterir.

Genellikle tek taraflı ve asemptomatiktir; fakat üreteral obstrüksiyona bağlı komplikasyonlar, enfeksiyon ve böbrek taşı sık görülür.

Ektopik böbrekli hastaların çoğu tesadüfen antenatal ultrasonografi ile tanı alır. Ektopik böbrekli hastalarda VUR başta olmak üzere diğer anomalilerin görülme sıklığı artmıştır.

#### **Çapraz yapışık ektopik böbrek**

Bir böbrek diğerinin üzerine çaprazlaşır ve iki böbrek birleşiktir. Böbrek fonksiyonları genellikle normaldir. Sol böbrekteki en sık bulgu, sağ böbreğin alt polu

ile birleşme şeklidir. Bu tür anormalliklerin klinik önemi cerrahi gerektiğinde ortaya çıkar.

## **Böbrek Pelvisi, Üreter, Mesane ve Üretra Anomalileri**

### **Üreteropelvik Bileşke darlığı**

Çocukluk çağı hidronefrozunun en sık nedenidir. Her 500 canlı doğumda bir görülür.

Patogenezinde üreterin embriyolojik gelişimi esnasında meydana gelen anormal rekanalizasyon süreci rol oynar. Rekanalizasyon üreterin ortasından uçlara yani UP bileşkeye ve UV bileşkeye doğru olur. Bu aşamada darlık nerede oluştu ise ona göre klinik bulgu verir; UP bileşkede ise hidronefroz, UV bileşkede ise hidroüreteronefroz gelişir<sup>144</sup>. Bir diğer neden ise üreterin pelvisle bağlandığı noktada bir açılma oluşması sonucu akımın bozulmasıdır. UP bileşke darlığına neden olan en sık dış faktör UP bileşkeye yakın seyreden aberran böbrek damarlarının neden olduğu mekanik tıkanıklıktır.

UP bileşkede darlık sonucu idrar renal pelvisden üretere geçemez ve böbrek pelvisinde artan basınç böbrekte ilerleyici bir hasar oluşturur. Ciddi VUR'a bağlı sekonder UP bileşke darlığı gelişebilir.

### **Vezikoüreteral Reflü**

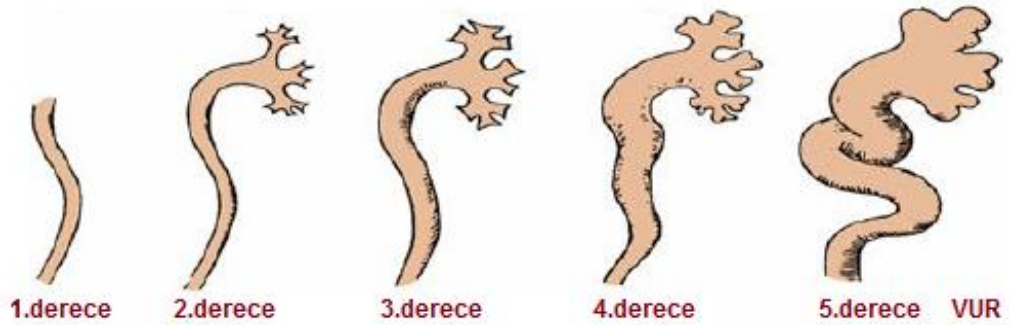
Üriner sistemin en sık konjenital hastalığıdır. VUR idrarın mesaneden işeme esnasında üreter ve böbreğe geri kaçıışı olarak tanımlanan, ciddi sonuçları olan anatomik ve fonksiyonel bir bozukluktur. Normal üreterovezikal birleşim yeri kapak olarak görev görür ve birleşim yeri yukarısında kalan yolu aktif ve pasif mekanizmalar ile korur. VUR birincil veya ikincil olabilir. Birincil VUR, mesane ile üreter arasındaki kapakta doğumsal bir yetersizlik olmasından kaynaklanır. İkincil VUR'da ise nörojenik mesane veya posterior üretral valv (PUV) gibi mesanede yüksek basınç oluşturan bir olaya bağlı kapakta kazanılmış bir yetersizlik vardır. VUR genelde 5 yaş altında tekrarlayan İYE sonucu saptanır. Bakteri geçişine zemin hazırlayıp, piyelonefrite neden olduğu için böbrekte kalıcı hasar (skar) oluşumunda büyük bir risk faktörüdür. Böbrekte kalıcı hasar nedeniyle hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliğine (KBY) gidış görülebilmektedir. Türk Nefroloji Derneği'nin 2010'da yayınladığı kayıt

sisteminde SDBY olan çocukların %25,9'undan VUR ve tekrarlayan İYE sorumlu tutulmuştur<sup>145</sup>. Çocuk Nefroloji Derneği'nin ülkemizde yapmış olduğu çok merkezli başka bir çalışmada ise kronik böbrek hastalığının etyolojisinde VUR %18,5'lik oranla ilk sırayı almıştır<sup>146</sup>.

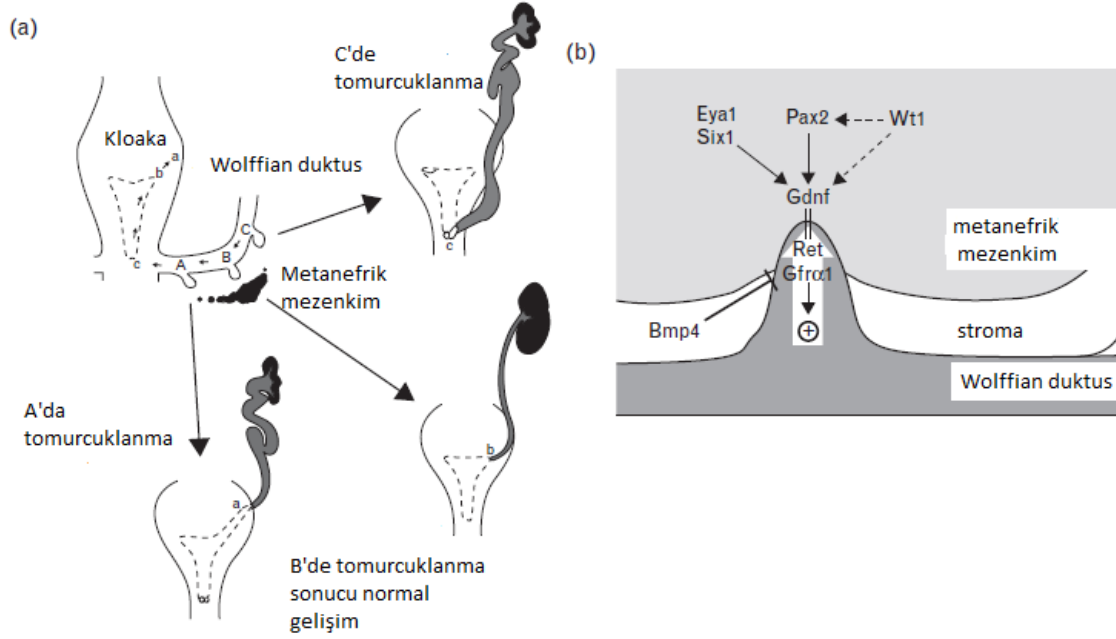
Çoğu hasta semptomsuz olduğundan ve tanısı konulmadığından gerçek insidansı bilinmemektedir. Zamanla VUR spontan iyileşebildiğinden insidansı tarama yapılan yaşa göre değişir<sup>147</sup>.

VUR'un gelişmesinde genetik faktörler de etkilidir. Kardeşlerinde VUR olan çocuklarda VUR sıklığı yaklaşık %27-45, anne veya babada VUR mevcutsa çocuklarda bu oran %60-65'tir<sup>148-149</sup>. VUR'da X'e bağlı ve resesif kalıtım bildirilmiştir. Çok sayıda çalışma, VUR ile ilişkili böbrek anormallikleri ve sendromlarla alakalı genler (PAX2, ROBO2, Uroplakin III) rapor etmiştir<sup>151</sup>.

Birincil VUR'da reflünün derecesi üreter tomurcuğunun Wolf kanalından ayrılma bölgesinin yerine göre belirlenir. Tomurcuğun ayrılış yeri kalıtsal özellikler taşır. İkincil VUR'da mesane içi basıncı arttıran durumlar (nörojenik mesane, PUV, üretral stenoz, üreterosel, komplet üreter duplikasyonu, ektopik üreter orfisi), inflamatuvar olaylar veya geçirilen cerrahi girişimler söz konusudur. Veziköüreteral reflü derecelendirilmiş ve 5 gruba ayrılmıştır (Şekil 22).



**Şekil 22.** VUR dereceleri<sup>150</sup>.



**Şekil 23. (a)** Tomurcuklanma hipotezi: Üreterin ektopik tomurcuklanması (A,C) renal displazi, reflü veya obstrüksiyon ile sonuçlanabilen mesaneye ektopik üreter açılımı **(b)** Erken böbrek gelişim evrelerinde metanefrik mezenkime doğru üreter tomurcuklanması<sup>151</sup>.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji Bilim Dalı Polikliniği'nde Haziran 2007- Ekim 2012 tarihleri arasında izlenen 85'i erkek, 62'si kız olmak üzere toplam 147 doğumsal üriner sistem anomalili hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunu 17'si erkek, 34'ü kız olmak üzere 51 sağlam çocuk oluşturdu. Hastalara ait telefon numaraları Nucleus veri tabanından bulundu. Hastalar telefonla tetkik için çağırıldı.

### **Araştırmaya dahil edilme kriterleri;**

- 0-18 yaş arasında olma
- Doğumsal üriner sistem anomalisi tanısı alma

### **Araştırmadan dışlanma kriterleri;**

- Doğumsal olmayan, kazanılmış böbrek ve idrar yolu anormallikleri (taş, hidronefroz vb)
- Sendromik hastalar
- Ek başka bir kronik, sistemik hastalığı olan hastalar

Mersin Üniversitesi Klinik Araştırma ve Etik Kurulu'ndan 22.05.2012 tarih ve 2012/214 sayılı kararı ile onay alındı. Çalışmaya dahil edilen çocuklar ve ebeveynleri bir tanık gözleminde çalışmaya katılmaya istekli olduklarını belirtti ve bunu bilgilendirilmiş onam formu imzalayarak gösterdi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, tanısı sorgulanıp kaydedildi.

Çalışmaya alınan hastalardan EDTA'lı tüplere 8-10 ml periferik kan örneği alındı. Periferik kandan DNA izolasyonu için manuel tuz ile çöktürme yöntemi kullanıldı.

### **Kullanılan Cihazlar ve Laboratuvar Ekipmanları**

Mikrosantrifüj (Hermle, Z160M), 1.5 ml'lik eppendorf tüpleri, santrifüj (Nüve NF-800), 15 ml'lik Polipropilen santrifüj tüpleri (BD Falcon), hassas terazi (AND GR-200), derin dondurucu (Arçelik 2031D), real-Time PCR (ABI 7500, Applied Biosystems), standart 96 kuyucuklu Polipropilen real time PCR plate (Applied Biosystems), microamp 96 kuyucuklu real time PCR plate için film (Applied

biosystems), etüv (Nüve EN-500), otoklav (Nüve OT 4060 V, OT 40 L), vorteks (VELP), mikropipet seti (Eppendorf), buzdolabı (Arçelik 8188 NF)

### **Kullanılan Kimyasal Maddeler**

Sodyum Etilendiamintetraasetik asit ( $\text{Na}_2\text{EDTA}$ ) (Sigma E-5134) , etanol (Merck), primerler ve probalar (Metabion International AG), 2 × TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, Foster City, CA), Sodyum Dodesil Sülfat (SDS), Tris-Hidroklorit (Sigma T-7149), Proteinaz K (Fermentas E00491), steril ajirojen distile su (Mustafa Nevzat), Amonyum asetat ( $\text{C}_2\text{H}_7\text{NO}_2$ ), Sodyum klorür (NaCl) (Merck)

### **Tuz ile Çöktürme Yöntemi Kullanılarak Periferik Kandan DNA İzolasyonu**

Periferik kandan DNA izolasyonu için manuel tuz ile çöktürme yöntemi kullanıldı. Vaka ve kontrol gruplarına ait kan örnekleri numaralandırılıp sıraya konduktan sonra DNA izolasyonu yapılmaya kadar  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 'de saklandı. DNA izolasyonu için, sırasıyla aşağıdaki basamaklar uygulandı:

1. Nükleus içinde bulunan DNA'nın serbest kalması için hücre zarının ve çekirdeğinin yapısının parçalanması gereklidir. Bu amaçla mor kapaklı hemogram tüplerindeki kan 15 ml'lik polipropilen tüpler içine aktarıldı ve üzerine 10 ml'ye tamamlanacak şekilde soğuk steril distile su eklendi. Daha sonra 3-4 dk süreyle tüpler hızlıca çalkalandı.
2. Sonra tüpler oda sıcaklığında 10 dk 2000 rpm`de santrifüj edildi.
3. Çökelti üstündeki sıvı faz (süpernatant) 7 ml seviyesine kadar atıldıktan sonra tekrar 10 ml'ye tamamlamak için soğuk steril distile su ilave edildi.
4. Oda sıcaklığında 10 dk 2000 rpm`de tüp santrifüj edildi ve tekrar süpernatant atıldı.
5. Soğuk distile su ile yıkama işlemi sıvı faz 7, 5, 3 ve 2ml seviyesine kadar uzaklaştırılmak üzere 4-5 kez tekrarlandı.
6. En son basamakta (süpernatant kısmı tamamen beyaz olduğunda) tekrarlanan adımda süpernatant atıldıktan sonra çökelti üzerine 3 ml nüklei lizis tampon çözeltisi eklendi. Bu basamak ile nükleus içeriğinin ortamda serbest kalması sağlandı.
7. 10 ng/ml konsantrasyondaki Proteinaz K`den 150  $\mu\text{l}$  ve 200  $\mu\text{l}$  %10 SDS (Sodyum Dodesil Sülfat) köpürtmeden yavaş yavaş eklendi. SDS bir deterjan türevi olup,

hidrofobik ve hidrofilik kısma sahip bir molekül olduğundan yapısında yağ bulunduran hücre membranının ayrışmasına neden olur. Dolayısıyla hücre içeriği serbest hale geçer. Proteinlerin elimine edilmesi için de proteinleri sindiren enzimlerden biri olan Proteinaz K kullanıldı.

8. Proteinaz K'nin optimum düzeyde işlevini yapabilmesi için tüp yaklaşık 20 defa alt-üst edildi ve bir gece 37°C'de etüvde inkübasyona bırakıldı.

9. Aktif haldeki enzimin denature edilerek etkisinin sonlandırılması amacıyla ertesi gün inkübasyondan alınan örnekler 55°C'de 1 saat bekletildi.

10. 2 ml 10 M amonyum asetat ( $C_2H_7NO_2$ ) ilave edilip yavaşça yaklaşık 20 defa aşağı yukarı alt üst edildi. (Amonyum asetat proteinlerin DNA'dan ayrılmasını kolaylaştırır.)

11. Oda sıcaklığında 10 dk bekletildi ve 15 dk 3500 rpm'de santrifüj edildi.

12. Süpernatant başka bir tüpe alındı ve üzerine hacminin 2 katı kadar soğuk, saf etanol eklendi. (DNA'nın alkolde çözünmemesi özelliği nedeniyle, DNA molekül ağırlığı ağır olmasına rağmen yumaklaşıp beyaz bir iplik halini alır ve yüzeye doğru çıkar ya da çözültide asılı kalır.)

13. DNaz aktivitesinin durdurulabilmesi amacıyla, elde edilen DNA yumağının miktarına göre Tris-EDTA (TE; pH 8) tampon çözültisi eklendi (~500µl).

14. Ardından tüpler oda sıcaklığında bir gece bekletildikten sonra bir sonraki deneye kadar buzdolabında +4 °C'de muhafaza edildi.

### **Genotiplenmesi Yapılacak SNP'lerin Seçilmesi**

Periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu gerçekleştirildikten sonra, hem hasta hem de kontrol örneklem grubu üzerinde genotip belirleme yapıldı. Genotiplenme, Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Real Time Polymerase Chain Reaction; Real Time PCR) yöntemi ile ilgili, polimorfik sekansa özgü problemler kullanılarak Tablo 1'de yer alan polimorfizmler için yapıldı. Daha önce mesane kanseri üzerine yapılmış bir vaka kontrol çalışmasında yer alan miRNA oluşum yolağında görevli genlerin polimorfizmleri bu çalışmada aday gen bölgeleri olarak seçildi<sup>152</sup>. Polimorfizmler seçilirken minör allel frekansı (MAF) 0.01'den büyük olanlar

araştırmaya dahil edildi. Daha çok gen ekspresyonu üzerinde etkisi olabilecek bölgelerdeki (3'UTR ve promotor bölge) polimorfizmler seçildi.

**Tablo 1.** Araştırılan miRNA oluşum yolağında görevli gen polimorfizmleri.

<i>Genin Adı</i>	<i>Gen ID</i>	<i>SNP rs no</i>	<i>Pozisyon</i>	<i>Varyant (M&gt;m)</i>
RNASEN	29102	rs10719	3'UTR	C>T
DGCR8	54487	rs1640299	3'UTR	G>T
XPO5	57510	rs11077	3'UTR	A>C
RAN	5901	rs14035	3'UTR	C>T
DICER1	23405	rs3742330	3'UTR	A>G
GEMIN3	11218	rs197388	Promotor	T>A

Kısaltmalar: M>m, majör>minör allel

### **Real Time PCR Genotipleme Deneyi İçin Primer ve Prob Dizilerinin Sentezlenmesi**

Primer Ekspres 3.0 (Applied Biosystems) programı ile Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Enstitüsü'nde bulunan referans insan genom dizilerinden yararlanılarak DGCR8, RAN, DICER, XPO5, RNASEN, GEMIN3 polimorfizmlerine özgü primer ve prob dizileri dizayn edildi. Primer ve prob oligonükleotid dizileri "Metabion International AG, D-82152 Martinsried/Deutschland" tarafından sentezlendi.

### **Real Time PCR Yöntemiyle Genotipleme Çalışması**

Real Time PCR Genotipleme deneyi Applied (ABI) Prism 7500 Real Time PCR cihazı üzerinde gerçekleştirildi. Çalışılacak her bir allele ait reaksiyon karışımı hazırlandı. Yaklaşık 135-150 dakika süren deneylerin ardından multikomponent grafikleri üzerinden genotip tayini yapıldı. Tablo 2'de çalışılan genlere ait Real Time PCR çalışma şartları gösterilmiştir.



**Tablo 2.** Çalışılan genlere ait Real Time PCR çalışma şartları.

GEN SNP rs No	PCR ön okuma	AmpliTağGold <sup>®</sup> DNA Polimeraz	Denatürasyon	Bağlanma / Uzama	Döngü Sayısı	PCR sonrası okuma
RNASEN rs10719	60 °C'de 1 dakika	95 °C'de 10 dakika	95 °C'de 15 saniye	60 °C'de 1,5 dakika	50 döngü	95 °C'de 10 dakika
DGCR8 rs1640299			95 °C'de 15 saniye	60 °C'de 1,5 dakika	50 döngü	
XPO5 rs11077			95 °C'de 15 saniye	60 °C'de 1,5 dakika	50 döngü	
RAN rs14035			95 °C'de 15 saniye	60 °C'de 1,5 dakika	50 döngü	
DICER1 rs3742330			95 °C'de 15 saniye	65 °C'de 1 dakika	50 döngü	
GEMIN3 rs197388			95 °C'de 15 saniye	66 °C'de 1 dakika	50 döngü	

## **İstatistiksel Analiz**

Hasta ve kontrol gruplarında yaş dağılımı ortalama ve standart sapma olarak özetlendi ve Student-t testi ile karşılaştırıldı. Bu gruplarda gen dağılımları sayı ve yüzde ile özetlendi. Araştırılan genler ile hastalık arasındaki ilişkilerin kontrolünde ki kare testi kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 11,5 paket programı kullanıldı.  $p < 0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamızda kontrol grubuna 51, DÜSA grubuna ise 147 çocuk dahil edildi. Kontrol grubundaki 51 çocuğun 34'ü (%66,7) kız, 17'si (%33,3) erkekti. DÜSA olan 147 çocuğun 62'si (%42,2) kız, 85'i (%57,8) erkekti. Çalışmadaki toplam kız sayısı 96 (%48,5), toplam erkek sayısı 102 (%51,5) idi. Hasta ve kontrol grubu arasında erkek cinsiyet açısından anlamlı fark saptandı ( $p=0.003$ ) (Tablo 3). Hastalar gruplara ayrıldığında UP darlık (UPD) grubunda 9 kız, 30 erkek; VUR grubunda 20 kız, 17 erkek; renal parankimal malformasyon (RPM) grubunda 17 kız, 26 erkek; böbrek yerleşim-rotasyon-füzyon anomalileri (BYRF) grubunda 16 kız, 12 erkek çalışmaya alındı.

**Tablo 3.** DÜSA ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımları.

Cinsiyet	Kontrol grubu n (%)	DÜSA grubu n (%)	Toplam n (%)	p değeri
Kız	34 (66,7)	62 (42,2)	96 (48,5)	0,003
Erkek	17 (33,3)	85 (57,8)	102 (51.5)	
TOPLAM	51 (100,0)	147 (100,0)	198 (100,0)	

Yaş bakımından elde edilen istatistiksel veriler, kontrol grubunun yaş ortalamasının 116,4 ay; DÜSA grubunun yaş ortalamasının 76 ay olduğunu göstermiştir. Yaş açısından DÜSA ve kontrol grubu arasındaki fark anlamlıdır ( $p<0,001$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları.

Grup	n	Ortalama (ay)	Standart sapma	p değeri
Kontrol	51	116,49	54,31993	<0,001
DÜSA	147	76,06	57,23703	

Tanılarına göre değerlendirildiğinde hastaların 39'unda UPD (%26,5), 37'sinde VUR (%25,1), 43'ünde RPM (%29,2), 28'inde BYRF anomalisi vardı. Renal parankimal malformasyon grubunun 4'ünde renal hipoplazi (%2,7), 5'inde renal displazi (%3,4), 23'ünde renal agenezi (%15,6), 6'sında multikistik böbrek (%4), 2'sinde multikistik displastik böbrek (%1,3), 3'ünde polikistik böbrek (%2) mevcuttu. Böbrek yerleşim-rotasyon-füzyon anomalisi grubunun 8'inde atnalı böbrek (%5,4), 18'inde ektopik böbrek (%12,2), 2'sinde çapraz yapışık ektopik böbrek (%1,3) vardı (Tablo 5).

**Tablo 5.** Doğumsal üriner sistem anomalili hasta gruplarının sayıları.

Gruplar	Sayı (n=147) (%)
UP darlık	39 (26,5)
VUR	37 (25,1)
Renal parankimal malformasyon	43 (29,2)
Renal hipoplazi	4 (2,7)
Renal displazi	5 (3,4)
Renal agenezi	23 (15,6)
Multikistik böbrek	6 (4)
Multikistik displastik böbrek	2 (1,3)
Polikistik böbrek	3 (2)
Yerleşim, rotasyon, füzyon anomalisi	28 (19)
Atnalı böbrek	8 (5,4)
Ektopik böbrek	18 (12,2)
Çapraz yapışık böbrek	2 (1,3)

Vaka ve kontrol gruplarının genotip dağılımları incelendiğinde RNASEN, DGCR8, XPO5, RAN, DICER1, GEMIN3 genotip dağılımlarının benzer olduğu gözlemlendi (Tablo 6). Bu genlerde kontrol ve DÜSA grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). DÜSA ve kontrol gruplarının genotip dağılımlarının yüzdesi Tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 6.** DÜSA-kontrol gruplarının genotip dağılımları.

Gen Adı	SNP Referans No	Majör>Minör Allel	Genotip	DÜSA Grubu (n=147)	Kontrol Grubu (n=51)	p değeri
RNASEN (DROSHA)	rs10719	C>T	CC/CT/TT	79/51/17	26/20/5	0,829
DGCR8	rs1640299	G>T	GG/GT/TT	42/69/35	17/25/9	0,617
XPO5	rs11077	A>C	AA/AC/CC	61/69/15	19/28/4	0,649
RAN	rs14035	C>T	CC/CT/TT	67/59/17	24/21/5	0,837
DICER1	rs3742330	A>G	AA/AG/GG	102/35/4	38/12/1	0,923
GEMIN3	rs197388	T>A	TT/TA/AA	102/37/4	36/15/0	0,270

**Tablo 7.** DÜSA ve kontrol gruplarının genotip dağılımlarının yüzdesi.

Gen-Genotip	DÜSA grubu (%)	Kontrol grubu (%)
RNASEN-CC	39,9	13,1
RNASEN-CT	25,8	10,1
RNASEN-TT	8,6	2,5
DGCR8-GG	21,3	8,6
DGCR8-GT	35	12,7
DGCR8-TT	17,8	4,6
XPO5-AA	31,1	9,7
XPO5-AC	35,2	14,3
XPO5-CC	7,7	2
RAN-CC	34,7	12,4
RAN-CT	30,6	10,9
RAN-TT	8,8	2,6
DICER1-AA	53,1	19,8
DICER1-AG	18,2	6,3
DICER1-GG	2,1	5
GEMIN3-TT	52,6	18,6
GEMIN3-TA	19,1	7,7
GEMIN3-AA	2,1	0

Vaka ve kontrol gruplarının allel dağılımları incelendiğinde RNASEN, DGCR8, XPO5, RAN, DICER1, GEMIN3 genleri bakımından grupların allel dağılımlarının benzer olduğu belirlendi ( $p>0,05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8.** DÜSA ve kontrol gruplarının allel frekans dağılımları.

Gen	SNP referans no	Atasal Allel	Majör>Minör Allel	Allel	DÜSA Grubu (n)	Kontrol Grubu (n)	p değeri
RNASEN (DROSHA)	rs10719	T	C>T	C T	209 85	72 30	0,975
DGCR8	rs1640299	G	G>T	G T	153 139	59 43	0,404
XPO5	rs11077	C	A>C	A C	191 99	66 36	0,928
RAN	rs14035	T	C>T	C T	193 93	69 31	0,877
DICER1	rs3742330	A	A>G	A G	239 43	88 14	0,835
GEMIN3	rs197388	A	T>A	T A	241 45	87 15	0,931

**Tablo 9.** VUR ve kontrol grubunun allel dağılımları.

GRUP	RNASEN (DROSHA) C>T	DGCR8 G>T	XPO5 A>C	RAN C>T	DICER1 A>G	GEMIN3 T>A
VUR	52>22	40>32	45>29	49>23	60>12	54>18
KONTROL	72>30	59>43	66>36	69>31	88>14	87>15
p değeri	0,903	0,885	0,711	0,972	0,749	0,131

UPD ve kontrol grubunun allel dağılımları arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 10). RPM ve kontrol grubunun allel dağılımları benzer saptandı ( $p>0,05$ ) (Tablo 11).

**Tablo 10.** UPD ve kontrol grubu allel frekans dağılımları.

GRUP	RNASEN (DROSHA) C>T	DGCR8 G>T	XPO5 A>C	RAN C>T	DICER1 A>G	GEMIN3 T>A
UPD	52>26	37>41	50>24	56>18	63>11	66>10
KONTROL	46>30	59>43	66>36	69>31	88>14	87>15
p değeri	0,532	0,216	0,815	0,425	0,996	0,939

**Tablo 11.** RPM ve kontrol grubu allel frekans dağılımları.

GRUP	RNASEN (DROSHA) C>T	DGCR8 G>T	XPO5 A>C	RAN C>T	DICER1 A>G	GEMIN3 T>A
RPM	60>26	49>37	59>27	52>32	70>10	77>7
KONTROL	72>30	59>43	66>36	69>31	88>14	87>15
p değeri	0,970	0,977	0,682	0,393	0,983	0,266

BYRF ve kontrol grubu allel dağılımları arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12.** BYRF ve kontrol grubu allel frekans dağılımları.

GRUP	RNASEN (DROSHA) <i>C&gt;T</i>	DGCR8 <i>G&gt;T</i>	XPO5 <i>A&gt;C</i>	RAN <i>C&gt;T</i>	DICER1 <i>A&gt;G</i>	GEMIN3 <i>T&gt;A</i>
BYRF	45>11	27>29	37>19	36>20	44>10	77>7
KONTROL	72>30	59>43	66>36	69>31	87>15	87>15
p değeri	0,250	0,319	0,998	0,671	0,645	0,698

Allel frekansları bakımından hasta grupları birbiri ile karşılaştırıldığında sadece VUR ve RPM grubu arasında GEMIN3 geninde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,005$ ). VUR grubunda GEMIN3 mutant allel sıklığı RPM grubuna oranla anlamlı yüksek saptanmıştır (Tablo 13).

**Tablo 13.** VUR ve RPM gruplarında GEMIN3 geni allel dağılımları.

GRUP	GEMIN3 <i>T&gt;A</i>
VUR	54>18
RPM	77>7
p değeri	0,005



VUR ve kontrol gruplarının genotip dağılımları incelendiğinde RNASEN, DGCR8, XPO5, RAN, DICER1, GEMIN3 genotip dağılımlarının benzer olduğu gözlemlendi. Bu genlerde kontrol ve VUR grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 14).

**Tablo 14.** VUR ve kontrol grubunun genotip dağılımları.

GEN		VUR grubu	Kontrol grubu	Toplam	p değeri
<b>RNASEN</b>	CC	19 (%21,6)	26 (%29,5)	45 (%51,1)	0,984
	CT	14 (15,9)	20 (%22,7)	34 (%38,6)	
	TT	4 (%4,5)	5 (%5,7)	9 (%10,2)	
	Toplam	37 (%42)	51 (%58)	88 (%100)	
<b>DGCR8</b>	GG	11 (%12,6)	17 (%19,5)	28 (%32,2)	0,955
	GT	18 (%20,7)	25 (%28,7)	43 (%49,4)	
	TT	7 (%8)	9 (%10,3)	16 (%18,4)	
	Toplam	36 (%41,4)	51 (%58,6)	87 (%100)	
<b>XPO5</b>	AA	13 (%14,8)	19 (%21,6)	32 (%36,4)	0,687
	AC	19 (%21,6)	28 (%31,8)	47 (%53,4)	
	CC	5 (%5,7)	4 (%4,5)	9 (%10,2)	
	Toplam	37 (%42)	51 (%58)	88 (%100)	
<b>RAN</b>	CC	17 (%19,8)	24 (%27,9)	41 (%47,7)	0,986
	CT	15 (%17,4)	21 (%24,4)	36 (%41,9)	
	TT	4 (%4,7)	5 (%5,8)	9 (%10,5)	
	Toplam	36 (%41,9)	50 (%58,1)	86 (%100)	
<b>DICER1</b>	AA	25 (%28,7)	38 (%43,7)	63 (%72,4)	0,867
	AG	10 (%11,5)	12 (%13,8)	22 (%25,3)	
	GG	1 (%1,1)	1 (%1,1)	2 (%2,3)	
	Toplam	36 (%41,4)	51 (%58,6)	87 (%100)	
<b>GEMIN3</b>	TT	20 (%23)	36 (%41,4)	56 (%64,4)	0,089
	TA	14 (%16,1)	15 (%17,2)	29 (%33,3)	
	AA	2 (%2,3)	0 (%0)	2 (%2,3)	
	Toplam	36 (%41,4)	51 (%58,6)	87 (%100)	

UP darlık ve kontrol gruplarının genotip dağılımları incelendiğinde RNASEN, DGCR8, XPO5, RAN, DICER1, GEMIN3 genotip dağılımlarının benzer olduğu, bu genlerde iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ) (Tablo 15).

**Tablo 15.** UPD ve kontrol grubunun genotip dağılımları.

GEN	UPD grubu	Kontrol grubu	Toplam	p değeri	
<b>RNASEN</b>	CC	20 (%22,7)	26 (%28,9)	46 (%51,1)	0,462
	CT	12 (%13,3)	20 (%22,2)	32 (%35,6)	
	TT	7 (%7,8)	5 (%5,6)	12 (%13,3)	
	Toplam	39 (%43,3)	51 (%56,7)	90 (%100)	
<b>DGCR8</b>	GG	8 (%8,9)	17 (%18,9)	25 (%27,8)	0,354
	GT	21 (%23,3)	25 (%27,8)	46 (%51,1)	
	TT	10 (%11,1)	9 (%10,0)	19 (%21,1)	
	Toplam	39 (%43,3)	51 (%56,7)	90 (%100)	
<b>XPO5</b>	AA	17 (%19,3)	19 (%21,6)	36 (%40,9)	0,552
	AC	16 (%18,2)	28 (%31,8)	44 (%50,0)	
	CC	4 (%4,5)	4 (%4,5)	8 (%9,1)	
	Toplam	37 (%42)	51 (%58)	88 (%100)	
<b>RAN</b>	CC	24 (%27,6)	24 (%27,6)	48 (%55,2)	0,137
	CT	8 (%9,2)	21 (%24,1)	29 (%33,3)	
	TT	5 (%5,7)	5 (%5,7)	10 (%11,5)	
	Toplam	37 (%42,5)	50 (%57,5)	87 (%100)	
<b>DICER1</b>	AA	26 (%29,5)	38 (%43,2)	64 (%72,7)	0,483
	AG	11 (%12,5)	12 (%13,6)	23 (%26,1)	
	GG	0 (%0)	1 (%1,1)	1 (%1,1)	
	Toplam	37 (%42)	51 (%58,0)	88 (%100)	
<b>GEMIN3</b>	TT	29 (%32,6)	36 (%40,4)	65 (%73)	0,301
	TA	8 (%9)	15 (%16,9)	23 (%25,8)	
	AA	1 (%1,1)	0 (%0)	1 (%1,1)	
	Toplam	38 (%42,7)	51 (%57,3)	89 (%100)	

Renal parankimal malformasyon ve kontrol grupları arasında RNASEN, DGCR8, XPO5, RAN, DICER1, GEMIN3 genotip dağılımlarının benzer olduğu saptandı ( $p>0,05$ ) (Tablo 16).

**Tablo 16.** RPM ve kontrol grubunun genotip dağılımları.

GEN	RPM grubu	Kontrol grubu	Toplam	p değeri	
<b>RNASEN</b>	CC	22 (%23,4)	26 (%27,7)	48 (%51,1)	0,952
	CT	16 (%17,0)	20 (%21,3)	36 (%38,3)	
	TT	5 (%5,3)	5 (%5,3)	10 (%10,6)	
	Toplam	43 (%45,7)	51 (%54,3)	94 (%100)	
<b>DGCR8</b>	GG	16 (%17)	17 (%18,1)	33 (%35,1)	0,627
	GT	17 (%18,1)	25 (%26,6)	42 (%44,7)	
	TT	10 (%10,6)	9 (%9,6)	19 (%20,2)	
	Toplam	43 (%44,7)	51 (%54,3)	94 (%100)	
<b>XPO5</b>	AA	20 (%21,3)	19 (%20,2)	39 (%41,5)	0,583
	AC	19 (%20,2)	28 (%29,8)	47 (%50,0)	
	CC	4 (%4,3)	4 (%4,3)	8 (%8,5)	
	Toplam	43 (%45,7)	51 (%54,3)	94 (%100)	
<b>RAN</b>	CC	14 (%15,2)	24 (%26,1)	38 (%41,3)	0,322
	CT	24 (%26,1)	21 (%22,8)	45 (%48,9)	
	TT	4 (%4,3)	5 (%5,4)	9 (%9,8)	
	Toplam	42 (%45,7)	50 (%54,3)	92 (%100)	
<b>DICER1</b>	AA	31 (%34,1)	38 (%41,8)	69 (%75,8)	0,912
	AG	8 (%8,8)	12 (%13,2)	20 (%22)	
	GG	1 (%1,1)	1 (%1,1)	2 (%2,2)	
	Toplam	40 (%44,0)	51 (%56,0)	91 (%100)	
<b>GEMIN3</b>	TT	35 (%37,6)	36 (%38,7)	71 (%76,3)	0,150
	TA	7 (%7,5)	15 (%16,1)	22 (%23,7)	
	Toplam	42 (%45,2)	51 (%54,8)	93 (%100)	

Böbrek yerleşim, rotasyon, füzyon anomalisi ve kontrol gruplarının genotip dağılımları incelendiğinde RNASEN, DGCR8, XPO5, RAN, DICER1, GEMIN3 genotip dağılımları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 17).

**Tablo 17.** BYRF ve kontrol grubunun genotip dağılımları.

GEN	BYRFA grubu	Kontrol grubu	Toplam	p değeri	
<b>RNASEN</b>	CC	18 (%22,8)	26 (%32,9)	44 (%55,7)	0,395
	CT	9 (%11,4)	20 (%25,3)	2(%36,7)	
	TT	1 (%1,3)	5 (%6,3)	6 (%7,6)	
	Toplam	28 (%35,4)	51 (%64,6)	79 (%100)	
<b>DGCR8</b>	GG	7 (%8,9)	17 (%21,5)	24 (%30,4)	0,487
	GT	13 (%16,5)	25 (%31,8)	38 (%48,1)	
	TT	8 (%10,1)	9 (%11,4)	17 (%21,5)	
	Toplam	28 (%35,4)	51 (%64,6)	79 (%100)	
<b>XPO5</b>	AA	11 (%13,9)	19 (%24,1)	30 (%38)	0,982
	AC	15 (%19,0)	28 (%35,4)	43 (%54,4)	
	CC	2 (%2,5)	4 (%5,1)	6 (%7,6)	
	Toplam	28 (%35,4)	51 (%64,6)	79 (%100)	
<b>RAN</b>	CC	12 (%15,4)	24 (%30,8)	36 (%46,2)	0,822
	CT	12 (%15,4)	21 (%26,9)	33 (%42,3)	
	TT	4 (%5,1)	5 (%6,4)	9 (%11,5)	
	Toplam	28 (%35,9)	50 (%64,1)	78 (%100)	
<b>DICER1</b>	AA	20 (%25,3)	38 (%48,1)	58 (%73,4)	0,532
	AG	6 (%7,6)	12 (%15,2)	18 (%22,8)	
	GG	2 (%2,5)	1 (%1,3)	3 (%3,8)	
	Toplam	28 (%35,4)	51 (%64,6)	79 (%100)	
<b>GEMIN3</b>	TT	18 (%23,1)	36 (%46,2)	54 (%69,2)	0,339
	TA	8 (%10,3)	15 (%19,2)	23 (%29,5)	
	AA	1 (%1,3)	0 (%0)	1 (%1,3)	
	Toplam	27 (%34,6)	51 (%65,4)	78 (%100)	

## TARTIŞMA

Doğumsal üriner sistem anomalileri canlı doğumlarda yaklaşık 1:500 oranında görülen ve yenidoğan ölümlerine 1:2000 oranında yol açan, böbrek ve idrar yolu malformasyonlarının geniş bir spektrumunu oluşturan hastalık grubudur<sup>1</sup>. DÜSA genellikle ilerleyici kronik böbrek hastalığına neden olur ve son dönem böbrek yetmezliği ile çocukluk çağında renal replasman tedavisinin en sık nedenini oluşturur<sup>2,3</sup>. DÜSA nedenlerinin anlaşılması, uygun hastalık sınıflaması ile prognoz tahmini ve tanısal, koruyucu ve terapötik alan için gereklidir.

Doğumsal üriner sistem anomalileri üreterosel hariç erkek cinsiyette daha sık görülür. Her anomali için erkek cinsiyetin kız cinsiyete oranı farklılık gösterir. Sanna-Cherchi ve ark. DÜSA'nın cinsiyete göre dağılımını araştırdıkları çalışmalarında multikistik displastik böbrek hariç tüm anomaliler için erkek/kız oranını >1,5 olarak saptamışlardır. Multikistik displastik böbrek için erkek/kız oranı 0,9 olarak rapor edilmiştir<sup>153</sup>. Çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde hasta grubumuzda erkek cinsiyet daha fazla sayıda yer almıştır. Grup farkına bakılmaksızın 147 hastanın 85'i erkek (%57,8) ve 62'si kız (%42,2) olup olguların çoğunu erkek cinsiyet oluşturmuştur (erkek/kız=1,3).

DÜSA prenatal ya da postnatal herhangi bir zamanda tanı alabilir. Çalışmamızda ortalama yaş, grup farkına ve tanı yaşına bakılmaksızın hasta grubunda 76 ay, kontrol grubunda 116,4 ay olarak saptandı. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında benzerlik olmaması çalışmaya alınan bireylerin randomize olarak seçilmesinden kaynaklanmıştır. miRNA SNP'leri için gerekli olan yaş ve cinsiyet ayrımı, tüm hücrelerde gerçekleşen miRNA biyogenez yolağının SNP'leri için gözetilmemektedir<sup>154</sup>.

Evrimsel süreçte bütün türlerin farklılaşmasından ve bir türün üyeleri arasındaki farklılıklardan genetik çeşitlilik sorumludur. Genlerde, genetik çeşitliliğe yol açan bu değişikliklerden biri polimorfizmdir. Genomda çoğunluğu tek nükleotid düzeyinde (SNP) olmak üzere ikili, üçlü nükleotid tekrar sayılarında değişiklikler ve daha azı kromozom düzeyinde bazı yapısal düzenlemeler şeklinde genetik polimorfizmler vardır. Polimorfizmler popülasyonda yüksek sıklıkta varyant allel olarak bulunurlar. Hastalıkların gelişimine yatkınlık oluşturabilirler, ancak hastalık

nedeni değillerdir. SNP'ler; pri-miRNA, pre-miRNA ya da olgun miRNA seviyelerinde meydana gelebilmekte ve olgun miRNA'ların ifade seviyelerini potansiyel olarak etkileyerek, miRNA fonksiyonunu etkilemektedir. İlkesel olarak pri- ya da pre-sekanslarda belirli SNP'ler, miRNA öncüllerinde değişime neden olabilmekte, olgun miRNA'ların ifade seviyelerini değiştirebilmekte ve dolayısıyla etkinlik ve/veya seçicilikte hedefi değiştirebilmektedir.

Araştırmayı planlarken hipotezimiz, ekspresyonel açıdan böbrekte çok zengin olduğu bilinen miRNA'ların biyogenezindeki polimorfizmlerin DÜSA'nın ortaya çıkmasında rolü olabileceği düşüncesi üzerine kurulmuştur.

MikroRNA biyogenezinde rol alan genlerin SNP'leri ile kanser arasındaki bağlantıyı araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Transkripsiyon, DROSHA kesim, Ekspotin-5 taşıma, DICER işlemci basamağındaki SNP'ler sırasıyla anormal pri-miRNA, pre-miRNA, miRNA, matür miRNA oluşumuyla kanser gelişme riskine etki etmektedir. GEMIN3 (*rs197414, A>C*) mesane ve özefageal; GEMIN4 (*rs7813, T>C*) renal hücreli ve over; GEMIN4 (*rs2740348, G>C*) renal hücreli; GEMIN4 (*rs2740349, A>G* ve *rs2740351, A>G*) over; XPO5 (*rs11077, A>C* ve *rs2257082, G>A*) over; RAN (*rs14035, C>T*) özefageal; AGO1 (*rs636832, A>G*) akciğer; GEMIN3 (*rs197383, A>G*) over; RNASEN (*rs4867329, G>A*) over kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur.<sup>155</sup>

DGCR8 olgun miRNA oluşum yolağında primer transkriptlerin oluşturulmasındaki ilk aşamalar için gereklidir. DGCR8 delesyonunun kardiyomyopati ve erken ölüme neden olduğu, nöropsikiyatrik hastalıkların insidansında artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>156</sup>. DGCR8 baskılandığı zaman, merkezi sinir sisteminde morfolojik anomalilerin ve mekansal hafıza-bağımlı öğrenme bozukluğu gibi öğrenme kusurlarının ortaya çıktığı belirtilmiştir<sup>157</sup>. Çalışmamızda DGCR8 *rs1640299* genotipinde anlamlı fark saptanmamıştır ve halen DGCR8 ile DÜSA arasındaki ilişkiyi açıklayan herhangi bir araştırma bulunmamaktadır.

XPO5 proteini, pre-miRNA spesifik taşıyıcısıdır. XPO5 SNP'lerinin proteinlerin ekspresyon seviyelerini etkileme ihtimali olasıdır. Boni ve ark. metastatik kanser hastaları üzerinde yaptıkları bir çalışmada, XPO5'in SNP'sinin hastalık kontrol oranını değiştirdiğini saptamışlardır<sup>158</sup>. Ryan ve ark. kanser araştırmalarıyla ilgili yaptıkları bir çalışmada RAN SNP, *rs14035*'te meydana gelen polimorfizmin özefageal kanser riskini önemli oranda arttırdığını ifade etmişlerdir<sup>159</sup>. Çalışmamızda XPO5 ve RAN

genlerinin allel ve genotip verilerinde bir anlamlılık gözlenmemiş olmasına rağmen, olgun miRNA oluşumunda işlevlerinin önemliliği dikkat çekmektedir.

Horikawa ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada renal hücreli karsinomla miRNA SNP arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Çalışmalarında GEMIN3 ve GEMIN4'e ait üç SNP'deki değişimin renal hücreli karsinom riskini önemli oranda azalttığını vurgulamışlardır<sup>160</sup>. Çalışmamızda GEMIN 3 gen polimorfizmleri ile DÜSA arasında bir bağlantı kurulamamıştır; ancak GEMIN3 heterozigot (TA) ve homozigot (AA) mutant alleleri VUR grubunda RPM grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu durum GEMIN3 geni mutant allel taşıyıcılığının DÜSA spektrumunda özellikle VUR ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Uygun pozisyonda ve tek üreterik tomurcuğun sürgün şeklinde büyümesinin mezenkimal faktörlerle kontrol edildiği bilindiğine göre GEMIN3 geninin, nefrogenezde üreter tomurcuğunun Wolf kanalından ayrılma yerine etki eden kalıtsal özelliklerden biri olduğu ileri sürülebilir. GEMIN3 mutant allelerinin üreter tomurcuğu ile metanefrik blastem arasındaki etkileşim basamaklarından çok, VUR patogenezindeki ektopik üreter tomurcuklanması ve sonuçta üreterovezikal kapakçığın yetersizliği ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Ayrıca GEMIN3'ün, p53 supresyonu yaparak apoptozisi inhibe ettiği bilinmektedir. Metanefrik gelişimde rol aldığı bilinen p53'ün supresyonu, GEMIN3 polimorfizmden veya mutant allel taşıyıcılığından etkilenebilir ve nefrogenezde üreter tomurcuklanmasına etki edebilir. Literatürde VUR etyopatogenezinde rolü olduğu ispatlanan genler arasında GEMIN3 bulunmamaktadır. Homozigot GEMIN3 işlevsiz farelerin çok erken embriyonik gelişim evresinde öldüğü; heterozigot farelerin ise sağlıklı ve fertil olduğu; ancak steroidogenik dokularda minör anormallikler taşıdığı gösterilmiştir. Bu çalışma ile GEMIN3'ün erken embriyonik gelişimde esansiyel olduğu vurgulanmıştır<sup>161</sup>. Bizim çalışmamız da VUR gelişimi ile ilişkili olabileceğini saptayarak GEMIN3 geninin nefrogenezisteki olası rolünü desteklemektedir.

DICER pre-miRNA'ların olgun, fonksiyonel miRNA'lara dönüşümü ve işlenmesi sürecinden sorumlu enzimdir. DICER'in genetik olarak ablasyonu sonucunda miRNA'ların global olarak etkileri ortadan kalkar. DICER çıkarılan fareler embriyonik dönemde ölümcül olabilmektedir. Bu bulgular miRNA'ların normal böbrek gelişiminde hayati önemde rol oynadığını ortaya koymuştur. Yakın zamanda yapılan

bir çalışmada dokuya spesifik DICER çıkarılması işlemi yapılarak, farklı organ sistemlerinde global miRNA baskılanmasının etkileri incelenmiştir. Böbreklerde yapılan deneysel çalışmalar podositlerde, proksimal tübüllerde ve jukstaglomerüler hücrelerde DICER çıkarılarak yapılmıştır. Bu deneysel modellerde farklı fenotipler ortaya çıkmıştır. Bu farklı sonuçlardan yola çıkılarak miRNA'ların sadece böbrek gelişiminde ve normal böbrek fonksiyonlarının sürdürülmesinde değil, böbrek hastalıklarının patogenezinde de rol oynayabileceği söylenmiştir. Podosit spesifik DICER çıkarılan fare modellerinde doğumdan 2-4 hafta sonra proteinüri, tübülointerstisyel fibrozis, glomerüloskleroz ve ayaksı çıkıntılarda silinme meydana gelmiştir. Bu patolojik anormallikler DICER'in podosit homeostazisinin sağlanmasında ve ilişkili renal fonksiyonların sürdürülmesinde hayati rolü olduğunu doğrulamaktadır. miR-30 ailesinden olan miRNA'ların podositlerde kaybı, deneysel DICER çıkarılmış modellerde görülen fenotipin esas sorumlusudur. Sequeria-Lopaz ve ark. renin salgılayan jukstaglomerüler hücrelerde DICER silinmesi ile bu hücrelerin histolojik, biyokimyasal ve fizyolojik analizlerinde akut kayıp olduğunu gözlemlemiştir. Sonuçta böbreklerde renin salınımı ve plazma renin seviyesi anlamlı derecede azalmış; bu değişiklik kan basıncına yansımıştır. Hipotansiyon sonucu farelerin renal histolojilerinde belirgin fibrozis ile vasküler anormallikler gözlenmiştir. Nagalakshmi ve ark. DICER'in spesifik olarak nefron epitelinin progenitörlerinden çıkarılması durumunda nefrogenezin kesintiye uğradığını göstermiştir. Bu durumu, miRNA'ların böbrek gelişimindeki kritik rollerini yerine getirememesi ile açıklamışlardır. Başka bir çalışmada proksimal tübül hücrelerinde DICER çıkarılmış ve renal kortikal dokularda miRNA'ların genel anlamda fonksiyon görmediği tespit edilmiştir. Sürpriz bir sonuç olarak bu fare modellerinde böbrek boyutu, histoloji ve fonksiyonlarının normal olduğu saptanmıştır. Deneysel DICER çıkarma çalışmaları, miRNA'ların normal böbrek fonksiyon ve fizyolojisinde kritik roller oynadığını göstermiştir<sup>102-109</sup>. Çalışmamızda değerlendirmeye aldığımız örneklem genişliğinin büyük olmaması DICER allel frekansı ve genotip dağılımları ile DÜSA arasındaki ilişkiyi yansıtmayabilir. Başka çalışmalarda DICER delesyonunun fosforilasyon aşamalarında değişim yaratması sonrasında, nöronal hücrelerde azalma olduğu vurgulanmıştır. Farelerle yapılan çalışmalar; DICER'in embriyogenez sırasında delesyonunun, oligodendroglial hücrelerin nöronal göç ve farklılaşmasında ortaya



ıkan anomalilerde etkili olduğunu öne sürmektedir. Purkinje hücrelerinden DICER'in uzaklaştırılması sonrasında, Purkinje hücrelerinin öldüğü, buna bağlı olarak da beyincik dejenerasyonunun, ataksinin geliştiğini rapor edilmiştir ve DICER'in embriyogenezdeki rolüne dikkat çekilmiştir<sup>157</sup>.

Doğumsal riner sistem anomalilerinde sendrom fenotiplerinin ve ailesel yatkınlıkların görülmesi, DSA'nın genetik sebeplerle de ortaya çıkabileceğini göstermektedir. DSA spektrumu içerisinde yer alan bazı hastalık taşıyıcılığı durumları, klasik Mendelyan kalıtım paternlerine uymayabilmektedir. DSA'nın kompleks özellikleri; aynı tek gen defektine sahip aile bireyleri içerisinde değişken DSA fenotiplerinin görülmesine neden olabilmektedir. Bu değişken fenotipler, asemptomatik yapısal anomalilerden ağır böbrek yetmezliğine kadar değişen spektrumda olabilmektedir<sup>28,162,163</sup>. DSA etyolojisinin, tek gen-kompleks kalıtım paterni arasında değişebildiği ve altta yatan sebeplerin genetik olduğu kadar çevresel de olabileceğine dair hipotezler kurulmuştur<sup>164</sup>. Günümüze kadar yapılan analiz, derleme çalışmaları ve aday gen yaklaşımları ile DSA risk faktörleri araştırılmış; bu çalışmalar sonucunda DSA patogenezinde rol oynadığı düşünülen birkaç önemli gen ortaya konmuştur. Vakaların büyük bölümünde ise herhangi bir gen defekti saptanmamış olup DSA'nın majör heterojenite ve karmaşık mekanizmalarla ortaya çıktığı dşnlmştir.

Daha önceden yapılan ve aileden kalıtılan genlerle hastalık arasında bağ kurmayı amaçlayan geniş vaka-kontrol çalışmaları ve diğer kk çaplı çalışmaların tümünde; DSA hastalarında bu hastalığa yol aması olası sadece birkaç kk neden tespit edilebilmiştir<sup>165-170</sup>. Genetikle ilişkili; ancak sendromal olmayan, ailesel DSA vakalarından sorumlu genetik yerleşimler VUR için OD 1p13; renal agenezi ve hipoplazi için OD 1p32-33; PUV ve Prune Belly Sendromu için OR 1q41-44, 11p11; UPD için OD 6p21; VUR ve renal agenezi için OR 8q24; VUR için OR 12q11-q13 lokalizasyonları olarak saptanmıştır. Bu genlerden herhangi birisinin hastalığa kesin olarak sebep olduğu günümüze kadar ortaya konamamıştır<sup>8</sup>.

İyi tanımlanmış DSA kohort gruplarında çalışılan aday genler; ailesel çalışmalarda ve nefrogenez sırasında önemlidir, DSA'nın sendromik formlarına neden olabilir. Hayvan modellerinde mutasyon yapıldığında DSA'ya neden olur ve insanlarda yapılan çalışmalarda faydalı olduğu kabul edilen genlerdir. Avrupa

kaynaklı çok merkezli ESCAPE çalışmasında renal hipo/displazisi olan 100 hasta üzerinde, 5 ayrı renal gelişimsel gen (HNF1b, PAX2, EYA1, SIX1 ve SALL1) incelenmiştir<sup>165</sup>. Yeni varyantlar hastaların %17'sinde tespit edilmiştir. Bu varyantların çok büyük bölümü (%15'i) HNF1b ve PAX2'de bulunmuştur. HNF1b geni; böbrekte, pankreasta, karaciğer ve akciğerlerde bulunan epitel hücrelerinde bir transkripsiyon faktörünü kodlar. Bu transkripsiyon faktörü organlarda embriyogenezin çok erken aşamalarında tübüler yapı formasyonu için esansiyel bir faktördür<sup>171</sup>. İnsan HNF1b genindeki tek nokta mutasyonları ya da kısmi veya tam gen delesyonları renal kistlere ve diyabete yol açar<sup>4</sup>. PAX2 bir diğer transkripsiyon faktörüdür ve gelişmekte olan böbreklerde, gözlerde ve kulaklarda salınır. PAX2 hücre bölünmesi ve çoğalması için şart olup nefrogenezin indüklenmesinde de oldukça önemlidir<sup>172,173</sup>. İnsan PAX2 genindeki defektler, Renal Koloboma Sendromu ile ilişkilidir ve bu hastalarda renal hipoplazi görülebilmektedir. İlginç bir şekilde HNF1b ve PAX2 mutasyonları, sendromik olmayan DÜSA hastalarında da görülebilmektedir. Fakat bu hastalarda genotip-fenotip korelasyonu mevcut değildir<sup>174-177</sup>. DÜSA için mevcut DNA tanı araçları HNF1b ve PAX2 izlemi üzerine odaklanmış durumdadır. DÜSA vakalarının çok büyük bir bölümünde halen mekanizma açıklanamamış değildir. DÜSA olan hasta kohortlarında daha önce araştırılmış aday genler BMP4, EYA1, GDNF, GFRA1, HNF1-BETA, HOXA11, HOXD11, PAX2, RET, ROBO2, SALL1, SIX1, SIX2, SOX17, UMOD, UPK3A genleridir<sup>8</sup>.

Hahn ve ark. nın derlemesinde böbrek ve idrar yolları doğumsal anomalileri ile ilişkili genetik mutasyonlar gözden geçirilmiştir<sup>178</sup>. Weber'in derlemesinde de DÜSA'ya güncel genetik bakış açıları tartışılmıştır<sup>179</sup>. Daha önce belirtilen genlere ek olarak SIX5, SPRY1, FOXC1, SLIT2, WNT2, LMX1B, WT1, NPHS1, NPHS2, REN, AGT, ACE, AGTR1, NPHP2, NPHP1, NPHP4, NPHP3, PKHD1, PKD1, PKD2, FRAS1, KAL1, FREM1, SOX17, HPSE2, CHRM3 genleri ile DÜSA arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu iki derlemede de DÜSA etyolojisinde miRNA'lar ya da miRNA biyogenezinde rol alan genler ile ilgili herhangi bir literatür bilgisi verilmemiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda DÜSA ve kontrol gruplarının allel dağılımları sonuçlarına göre çalışılan genlerde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. VUR ve RPM grubu arasında GEMIN3 geni allel dağılımları arasında anlamlı fark saptanmıştır. Bu sonuç GEMIN3 mutant allellerinin DÜSA spektrumunda RPM'den ziyade VUR ile

ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Fakat yapmış olduğumuz çalışmada değerlendirmeye alınan gruplardaki birey sayıları geniş bir rneklemi kapsamamaktadır. Dolayısıyla elde edilen verilerin daha fazla sayıda bireyi kapsayan çalışmalarla tekrar araştırılması uygun olacaktır.

## SONUÇ ve ÖNERİLER

51 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubunun yaş ortalaması 116,4 ay; 147 DÜSA tanılı hastadan oluşan vaka grubunun yaş ortalaması ise 76 ay saptandı. Yaş açısından hasta ve kontrol grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

DÜSA grubunda 62 kız, 85 erkek; kontrol grubunda 34 kız, 17 erkek çocuk yer aldı. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Vaka ve kontrol gruplarında RNASEN, XPO5, RAN, DICER1, DGCR8 ve GEMIN3 genlerinin genotip dağılımlarının benzer olduğu gözlemlendi.

Vaka ve kontrol gruplarının RNASEN, XPO5, RAN, DICER1, DGCR8, GEMIN3 genleri allel dağılımlarının benzer olduğu belirlendi.

Allel frekansları bakımından hasta grupları birbiri ile karşılaştırıldığında VUR ve RPM grubu arasında GEMIN3 geninde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. VUR grubunda GEMIN3 mutant allel sıklığı RPM grubuna oranla anlamlı yüksek bulundu.

Multifaktöriyel olarak ifade edilen DÜSA etyopatogenezinde miRNA oluşum yolağında rol alan genlerin transgenik memeliler üzerindeki etkisi araştırılabilir, hastalığın tanı ve tedavisinde yeni gelişmelere olanak sağlanabilir.

## KAYNAKLAR

1. Loane M, Dolk H, Kelly A et al. Paper 4: EUROCAT statistical monitoring: identification and investigation of ten years trend of congenital anomalies in Europe. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011; 91 (Suppl 1): S31-S43.
2. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int* 2009; 76: 528-533.
3. Mansoor O, Chandar J, Rodriguez MM et al. Long term risk of chronic kidney disease in unilateral multicystic dysplastic kidney. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 597-603.
4. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet* 1997; 17: 384-385.
5. Sanna-Cherchi S, Caridi G, Weng PL et al. Genetic approaches to human renal agenesis/hypoplasia and dysplasia. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1675-1684.
6. Woolf AS, Price KL, Scambler PJ et al. Evolving concepts in human renal dysplasia. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 998-1007.
7. Hildebrandt F. Genetic kidney diseases. *Lancet* 2010; 375: 1287-1295.
8. Renkema KY, Winyard PJ, Skovorodkin IN et al. Novel perspectives for investigating congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3843-3851.
9. Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature* 2004; 431 (7006): 350-355.
10. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism and function. *Cell* 2004; 116 (2): 281-297.
11. Konaç E, Önen Hİ, Sözen S. Üroonkolojide mikroRNA'ların yeri ve önemi. *Üroonkoloji Bülteni* 2010; 3.
12. Nicoloso MS, Spizzo R, Shimizu M et al. MicroRNAs-the micro steering wheel of tumour metastases. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(4): 293-302.

13. He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet* 2004; 5(7): 522-531.
14. Ho J, Kreidberg JA. MicroRNAs in renal development. *Pediatr Nephrol* 2012; 10: 467-473.
15. Groothoff JW. Long term outcomes of children with endstage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 849-853.
16. Krediet RT, Balafa O. Cardiovascular risk in the peritoneal dialysis patient. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 451-460.
17. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet* 2010; 375: 1296-1309.
18. Schedl A. Renal abnormalities and their developmental origin. *Nat Rev Genet* 2007; 8: 791:802.
19. Woolf AS. A molecular and genetic view of human renal and urinary tract malformations. *Kidney Int* 2000; 58: 500-512.
20. Vainio S, Lin Y. Coordinating early kidney development: lessons from gene targeting. *Nat Rev Genet* 2002; 3: 533-543.
21. Uetani N, Bouchard M. Plumbing in the embryo: developmental defects of the urinary tracts. *Clin Genet* 2009; 75: 307-317.
22. Schmidt-Ott KM, Yang J, Chen X et al. Novel regulators of kidney development from the tips of the ureteric bud. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1993-2002.
23. Hu MC, Rosenblum ND. Genetic regulation of branching morphogenesis: lessons learned from loss-of-function phenotypes. *Pediatr Res* 2003; 54: 433-438.
24. Rumballe B, Georgas K, Wilkinson L et al. Molecular anatomy of the kidney: what have we learned from gene expression and functional genomics? *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1005-1016.
25. Çalışkan S. Üriner sistemin gelişimi. Ders notları 2010. <http://www.ctf.edu.tr>.
26. Glassberg KI. Normal and abnormal development of the kidney: a clinicians interpretation of current knowledge. *J Urol* 2002; 167: 2339.

- 27.** El-Dahr SS, Harrison-Bernard LM, Dipp S et al. Bradykinin B2 null mice are prone to renal dysplasia: gene-environment interactions in kidney development. *Physiol Genomics* 2000; 3: 121-131.
- 28.** Schwaderer AL, Bates CM, McHugh KM et al. Renal anomalies in family members of infants with bilateral renal agenesis/adysplasia. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 52-56.
- 29.** Yosypiv IV. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: a genetic disorder? *Int J Nephrol* 2012; 90: 9083-9093.
- 30.** Yosypiv IV. A new role for the renin-angiotensin system in the development of the ureteric bud and renal collecting system. *Keio J Med* 2008; 57: 184-189.
- 31.** Jain S. The many faces of RET dysfunction in kidney. *Organogenesis* 2009; 5:177-190.
- 32.** Michos O, Cebrain C, Hyink D, et al. Kidney development in the absence of Gdnf and Spry1 requires Fgf10. *PLoS Genet* 2010; 6: e1000809.
- 33.** Schedl A, Reginensi A, Clarkson M, et al. Role of SOX genes during kidney development. 11th International Workshop on Developmental Nephrology, New York. Oral Presentation Abstract 2010; O-30.
- 34.** Pachins V, Mankoo B, Constantini F. Expression of the c-ret proto-oncogene during Mouse embryogenesis. *Development* 1993; 119: 1005-1017.
- 35.** Lu BC, Cebrain C, Chi X, et al. Etv4 and Etv5 are required downstream of GDNF and Ret for kidney branching morphogenesis. *Nat Genet* 2009; 41: 1295-1302.
- 36.** Moritz KM, Wintour EM, Black MJ. Factors influencing mammalian kidney development: implications for health in adult life. *Adv Anat Embryo Cell Biol* 2008; 196: 1-78.

- 37.** Benetti E, Artifoni L, Salviati L, et al. Renal hypoplasia without optic coloboma associated with PAX2 gene deletion. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:2076-2078.
- 38.** Hopkins C, Ineson J, Little M, et al. Functional conversion of the human kidney epithelial cells to renal progenitors requires more than generalized epigenetic destabilization. 11th International Workshop on Developmental Nephrology, New York. Oral Presentation Abstract 2010; P-6, p57.
- 39.** Ostrom L, Tang MJ, Gruss P, et al. Reduced Pax2 gene dosage increases apoptosis and slows the progression of renal cystic disease. *Dev Biol* 2000; 119: 1005-1017.
- 40.** Reidy KJ, Rosenblum ND. Cell and molecular biology of kidney development. *Semin Nephrol* 2009; 29: 321-337.
- 41.** Poladia DP, Kish K, Kutay B, et al. Role of fibroblast growth factor receptors 1 and 2 in the metanephric mesenchyme. *Dev Biol* 2006; 291: 325-339.
- 42.** Saifudeen Z, Dipp S, Stefkova J, et al. p53 regulates metanephric development. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2328-2337.
- 43.** Lelongt B, Trugnan G, Murphy G, et al. Matrix metalloproteinases MMP2 and MMP9 are produced in early stages of kidney morphogenesis but only MMP9 is required for renal organogenesis in vitro. *J Cell Biol* 1997; 136: 1363-1373.
- 44.** Kuure S, Cebrian C, Machingo Q, et al. Actin depolymerizing factors Cofilin 1 and Destrin are required for ureteric bud branching morphogenesis. *PLoS Genet* 2010; 6: e1001176.
- 45.** Faa G, Gerosa C, Fanni D, et al. Morphogenesis and molecular mechanisms involved in human kidney development. *J. Cell Physiol* 2012; 227: 1257-1268.



46. Rosenblum ND. Developmental biology of the human kidney. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13: 125-132.
47. Challen GA, Martinez G, Davis MJ, et al. Identifying the molecular phenotype of renal progenitor cells. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2344-2357.
48. Metsuyamin S, Harari-Steinberg O, Buzhor E, et al. Expression of stem cell markers in the human fetal kidney. *PloS One* 2009; 4: 1-15.
49. Xu PX, Adams J, Peters H, et al. Eya-1 deficient mice lack ears and kidneys and show abnormal apoptosis of organ primordia. *Nat Cancer* 1999; 23: 113-117.
50. Tamimi Y, Ekuere U, Laughton N, et al. WNT5A is regulated by PAX2 and may be involved in blastemal predominant Wilms tumorigenesis. *Neoplasia* 2008; 10: 1470-1480.
51. Osafune K, Takasato M, Kispert A, et al. Identification of multipotent progenitors in the embryonic mouse kidney by a novel colony-forming assay. *Development* 2006; 133: 151-161.
52. Self M, Lagutin OV, Bowling B, et al. Six2 is required for suppression of nephrogenesis and progenitor renewal in the developing kidney. *EMBOJ* 2006; 25: 5214-5228.
53. Kreidberg JA. WT1 and kidney progenitor cells. *Organogenesis* 2010; 6: 61-70.
54. Nishinakamura R, Takasato M. Essential roles of Sall1 in kidney development. *Kidney Int* 2005; 68: 1948-1950.
55. Ho J, Pandey P, Schatton P, et al. The pro-apoptotic protein BIM is a microRNA target affecting the maintenance of kidney progenitor cells. 11th International Workshop on Developmental Nephrology, New York. Oral Presentation Abstract 2010; P-5: 56.

- 56.** Hartwig S, Ho J, Pandey P, et al. Genomic characterization of Wilms tumor suppressor 1 targets in nephron progenitor cells during kidney development. *Development* 2010; 137: 1189-1203.
- 57.** Dudley AT, Lynos KM, Robertson FJ. A requirement for bone morphogenetic protein-7 during development of the mammalian kidney and eye. *Genes Dev* 1995; 9: 2795-2807.
- 58.** Perantoni AO, Timofeeva O, Naillat F, et al. Inactivation of FGF8 in early mesoderm reveals an essential role in kidney development. *Development* 2005; 132: 3859-3871.
- 59.** Carroll TJ, Park JS, Hayashi S, et al. Wnt9b plays a central role in the regulation of mesenchymal to epithelial transitions underlying organogenesis of the mammalian urogenital system. *Dev Cell* 2005; 9: 283-292.
- 60.** Brunskill EW, Aronow BJ, Georges K, et al. atlas of gene expression in the developing kidney at microanatomic resolution. *Dev Cell* 2008; 15: 781-791.
- 61.** Park S, Valerius MT, McMahon AP. Wnt/-catenin signaling regulates nephron induction during mouse kidney development. *Development* 2007; 134: 2533-2539.
- 62.** McMahon AP, Aronow BJ, Davidson DR, et al. GUDMAP: The genitourinary developmental molecular anatomy Project. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 667-671.
- 63.** El-Dahr S, McLoughlin N, Wang F. 11th International Workshop on Developmental Nephrology, New York. Oral Presentation Abstract 2010; O-42: 45.
- 64.** Wilkinson L, Chiu H, Rumballe B, et al. The effect of hypoxia on the development of the kidney. 11th International Workshop on Developmental Nephrology, New York. Oral Presentation Abstract 2010; P-29: 83.

- 65.** Georgas K, Rumballe B, Valerius MT, et al. Analysis of early nephron patterning reveals a role for distal RV proliferation in fusion to the ureteric tip via a cap mesenchyme-derived connecting segment. *Dev Biol* 2009; 332: 273-286.
- 66.** Gerosa C, Fanni D, Nemolato S, et al. Thymosin beta-10 expression in developing human kidney. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 3: 125-128.
- 67.** Fonseca Ferraz ML, Dos Santos AM, Cavellani CL, et al. Histochemical and immunohistochemical study of the glomerular development in human fetuses. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 257-262.
- 68.** Reidy K, Tufro A. Semaphorins in kidney development and disease: modulators of ureteric bud branching, vascular morphogenesis and podocyte-endothelial crosstalk. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1407-1412.
- 69.** Kobayashi A, Valerius MT, Mugford JW, et al. Six2 defines and regulates a multipotent self-renewing nephron progenitor population throughout mammalian kidney development. *Cell Stem Cell* 2008; 3: 169-181.
- 70.** Dressler GR, Douglass EC. Pax-2 is a DNA-binding protein expressed in embryonic kidney and Wilms tumor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 1179-1183.
- 71.** Little MH, Brennan J, Georgas K, et al. A high resolution anatomical ontology of the developing murine genitourinary tract. *Gene Expr Patterns* 2007; 7: 680-699.
- 72.** Kispert A, Vainio S, McMahon AP. Wnt-4 is a mesenchymal signal for epithelial transformation metanephric mesenchyme in the developing kidney. *Development* 1998; 123: 4223-4234.
- 73.** Gao X, Chen X, Taglienti M, et al. Angioblast mesenchyme induction of early kidney development is mediated by WT1 and Vegfa. *Development* 2005; 132: 5437-5449.

- 74.** Wellik D. HOX genes are required for the differentiation and integration of kidney cortical stroma cells. 11th International Workshop on Developmental Nephrology, New York. Oral Presentation Abstract 2010; O-14: 2.
- 75.** Wang Z. MicroRNA: A matter of life or death. *World J Biol Chem*, 2010; 1(4): 41-54.
- 76.** Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: integrating microRNA annotation and deep sequencing data. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: D152-D157.
- 77.** Rajewsky N. MicroRNA target predictions in animals. *Nat Genet* 2006; 38: S8-S13.
- 78.** Bhatt K, Mi QS, Dong Z. microRNAs in kidneys: biogenesis, regulation and pathophysiological roles. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300: F602-610
- 79.** Li JY, Yong TY, Michael MZ, Gleadow JM. Review: the role of microRNAs in kidney disease. *Nephrology* 2010; 15: 599-608.
- 80.** Wessely O, Agrawal R, Tran U. MicroRNAs in kidney development: lessons from the frog. *RNA Biol* 2010; 7: 296-299.
- 81.** Karolina DS, Wintour EM, Bertram J et al. Riboregulators in kidney development and function. *Biochimie* 2010; 92: 217-225.
- 82.** Kato M, Arce L, Natarajan R. MicroRNAs and their role in progressive kidney diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1255-1266.
- 83.** Saal S, Harvey SJ. MicroRNAs and the kidney: coming of age. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 317-323.
- 84.** Lorenzen JM, Haller H, Thum T. MicroRNAs as mediators and therapeutic targets in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 286-294.
- 85.** Shenouda SK, Alahari SK. MicroRNA function in cancer: oncogene or tumor suppressor? *Cancer Metastasis Rev.* 2009; 28: 369-378.

- 86.** Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75: 843-854.
- 87.** Ruvkun G. Molecular biology. Glimpses of a tiny RNA world. *Science* 2011; 294: 797-799.
- 88.** Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, et al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *C. elegans*. *Nature* 2000; 403: 901-906.
- 89.** Pasquinelli AE, Reinhart BJ, Slack F, et al. Conservation of the sequence and temporal expression of *let-7* heterochronic regulatory RNA. *Nature* 2000; 408(6808): 86-89.
- 90.** Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, et al. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science* 2001; 294: 853-858.
- 91.** Lee Y, Ahn C, Han J, et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature* 2003; 425: 415-419.
- 92.** Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs-microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 259-269.
- 93.** Lund E, Guttinger S, Calado A, et al. Nuclear export of microRNA precursors. *Science* 2004; 303: 95-98.
- 94.** Zhang H, Kolb FA, Brondani V, et al. Human Dicer preferentially cleaves dsRNAs at their termini without a requirement for ATP. *EMBO J* 2002; 21: 5875-5885.
- 95.** Gregory RI, Chendrimada TP, Cooch N, et al. Human RISC couples microRNA biogenesis and posttranscriptional gene silencing. *Cell* 2005; 123: 631-640.
- 96.** Broderick JA, Zamore PD. MicroRNA therapeutics. *Gene Therapy* 2011; 18: 1104-1110.

- 97.** Sun W, Li YSJ, Huang HD, et al. MicroRNA: A Master Regulator of Cellular Processes for Bioengineering Systems. *Annu Rev Biomed Eng* 2010; 12: 1-27.
- 98.** Pillai RS. MicroRNA function: multiple mechanisms for a tiny RNA? *RNA* 2005; 11: 1753-1761.
- 99.** Anokye-Danso F, Trivedi CM, Jühr D, et al. Highly efficient miRNA mediated reprogramming of Mouse and human somatic cells to pluripotency. *Cell Stem Cell* 2011; 8: 376-388.
- 100.** Miyoshi N, Ishii H, Nagano H, et al. Reprogramming of mouse and human cells to pluripotency using mature microRNAs. *Cell Stem Cell* 2011; 8: 633-638.
- 101.** Landgraf P, Rusu M, Sheridan R, et al. A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing. *Cell* 2007; 129: 1401-1414.
- 102.** Harvey SJ, Jarad G, Cunningham J, et al. Podocyte specific deletion of dicer alters cytoskeletal Dynamics and causes glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2150-2158.
- 103.** Ho J, Ng KH, Rosen S, et al. Podocyte specific loss of functional microRNAs leads to rapid glomerular and tubular injury. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2069-2075.
- 104.** Nagalakshmi VK, Ren Q, Pugh MM, et al. Dicer regulates the development of nephrogenic and ureteric compartments in the mammalian kidney. *Kidney Int* 2011; 79: 317-330.
- 105.** Sequeira Lopez ML, Weatherford ET, Borges GR, et al. The microRNA processing enzyme dicer maintains juxtaglomerular cells. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 460-467.
- 106.** Shi S, Yu L, Chiu C, et al. Podocyte selective deletion of dicer induces proteinuria and glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2159-2169.

- 107.** Wei Q, Bhatt K, He HZ, et al. Targeted deletion of Dicer from proximal tubules protects against renal ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 756-761.
- 108.** Pastorelli LM, Wells S, Fray M, et al. Genetic analyses reveal a requirement for Dicer1 in the Mouse urogenital tract. *Mamm Genome* 2009; 20: 140-151.
- 109.** Zhdanova O, Srivastava S, Di L, et al. The inducible deletion of Drosha and microRNAs in mature podocytes results in a collapsing glomerulopathy. *Kidney Int* 2011; 80: 719-730.
- 110.** Medrano S, Monteagudo MC, Sequeira-Lopez ML, et al. Two microRNAs miR-330 and miR-125b-5p mark the juxtaglomerular cell and balance its smooth muscle phenotype. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 302: F29-F37.
- 111.** Kato M, Arce L, Wang M, et al. A microRNA circuit mediates transforming growth factor-beta1 autoregulation in renal glomerular mesangial cells. *Kidney Int* 2011; 80: 358-368.
- 112.** Kato M, Putta S, Wang M, et al. TGF beta activates Akt kinase through a microRNA dependent amplifying circuit targeting PTEN. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 881-889.
- 113.** Kato M, Wang L, Putta S, et al. Post-transcriptional up-regulation of Tsc-22 by Ybx1, a target of miR-216a, mediates TGF-beta-induced collagen expression in kidney cells. *J Biol Chem* 2010; 285: 34004-34015.
- 114.** Kato M, Zhang J, Wang M, et al. MicroRNA-192 in diabetic kidney glomeruli and its function in TGF-beta-induced collagen expression via inhibition of E-box repressors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 3432-3437.
- 115.** Bhatt K, Zhou L, Mi QS, et al. MicroRNA-34a is induced via p53 during cisplatin nephrotoxicity and contributes to cell survival. *Mol Med* 2010; 16: 409-416.

- 116.** Lee SO, Masyuk T, Splinter P, et al. MicroRNA15a modulates expression of the cell-cycle regulator Cdc25A and affects hepatic cystogenesis in a rat model of polycystic kidney disease. *J Clin Invest* 2008; 118: 3714-3724.
- 117.** Chow TF, Mankaruous M, Scorilas A, et al. The miR-17-92 cluster is over expressed in and has an oncogenic effect on renal cell carcinoma. *J Urol* 2010; 183: 743-751.
- 118.** Chow TF, Youssef YM, Lianidou E, et al. Differential expression profiling of microRNAs and their potential involvement in renal cell carcinoma pathogenesis. *Clin Biochem* 2010; 43: 150-158.
- 119.** Lorenzen JM, Kielstein JT, Hafer C, et al. Circulating miR-210 predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1540-1546.
- 120.** Pandey P, Qin S, Ho J, et al. Systems biology approach to identify transcriptome reprogramming and microRNA targets during the progression of Polycystic Kidney Disease. *BMC Syst Biol* 2011; 5: 56.
- 121.** Anglicheau D, Sharma VK, Ding R, et al. MicroRNA expression profiles predictive of human renal allograft status. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 5330-5335.
- 122.** Sui W, Dai Y, Huang Y, et al. Microarray analysis of microRNA expression in acute rejection after renal transplantation. *Transpl Immunol* 2008; 19: 81-85.
- 123.** Lorenzen JM, Volkmann I, Fiedler J, et al. Urinary miR-210 as a mediator of acute T-cell mediated rejection in renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2011; 11: 2221-2227.
- 124.** Wang G, Kwan BC, Lai FM, et al. Intrarenal expression of microRNAs in patients with IgA nephropathy. *Lab Invest* 2010; 90: 98-103.
- 125.** Liu G, Friggeri A, Yang Y, et al. miR-21 mediates fibrogenic activation of pulmonary fibroblasts and lung fibrosis. *J Exp Med* 2010; 207: 1589-1597.



- 126.** Thum T, Gross C, Feidler J, et al. microRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature* 2008; 456: 980-984.
- 127.** Zhong X, Chung AC, Chen HY, et al. Smad3-mediated upregulation of miR-21 promotes renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1668-1681.
- 128.** Gantier MP, McCoy CE, Rusinova I, et al. Analysis of microRNA turnover in mammalian cells following Dicer1 ablation. *Nucleic Acids Res* 2011; 39. 5692-5703.
- 129.** Wang G, Kwan BC, Lai FM, et al. Expressin of microRNAs in the urinary sediment of patients with IgA nephropathy. *Dis Markers* 2010; 28: 79-86.
- 130.** Yamada Y, Enokida H, Kojima S, et al. MiR-96 and MiR183 detection in urine serve as a potential tumor markers of urothelial carcinoma: correlation with stage and grade, and comparison with urinary cytology. *Cancer Sci* 2011; 102: 522-529.
- 131.** Wilson JG, Warkany J. Malformations in the genito-urinary tract induced by maternal vitamin A deficiency in the rat. *Am J Anat* 1948; 83: 357
- 132.** Song R, Yosypiv IV. Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatric Nephrology*, 2011; 353–364.
- 133.** Schreuder M F. Environmental influences on renal development. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:1737.
- 134.** Garcia-Gonzalez MA, Menezes LF, Piontek KB, et al. Genetic interaction studies link autosomal dominant and recessive polycystic kidney disease in a common pathway. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 1940–1950.
- 135.** Piscione TD, Rosenblum ND. The malformed kidney: distruption of glomerular and tubular development. *Clin Genet* 1999; 56: 341.

- 136.** Eckoldt F, Woderich R, Smith RD, et al. Antenatal diagnostic aspects of unilateral multicystic kidney dysplasia—sensitivity, specificity, predictive values, differential diagnoses, associated malformations and consequences. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19: 163.
- 137.** Elder JS. Congenital anomalies and dysgenesis of the kidneys. In Behrman R, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*, Philadelphia: WB Saunders Co, 2004: 1783-85.
- 138.** Krzemien G, Roszkowska-Blaim M, Kostro I, et al. Urological anomalies in children with renal agenesis or multicystic dysplastic kidney. *J Appl Genet* 2006; 47: 171.
- 139.** Woolf AS, Price KL, Scambler PJ, et al. Evolving concepts in human renal dysplasia. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 998-1007.
- 140.** Harris J, Robert E, Kallen B. Epidemiologic characteristics of kidney malformations. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 985.
- 141.** Bergmann C, Senderek J, Küpper F, et al. PKHD1 mutations in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Hum Mutat* 2004; 23: 453.
- 142.** Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Steinkamm C, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Mol Med* 1998; 76: 303-9.
- 143.** Hains DS, Bates CM, Ingraham S, et al. Management and etiology of the unilateral multicystic dysplastic kidney: a review. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 233-4.
- 144.** Lam JS, Breda A, Schulam PG. Ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 2007; 177:1652-8.
- 145.** Türk Nefroloji Derneği. Türkiye 2010 yılı ulusal hemodiyaliz, transplantasyon ve nefroloji kayıt sistemi raporu. *Pediatric nefroloji* 2010: 37-38.

- 146.** Bek K, Akman S, Bilge I, et al. Chronic kidney disease in children in Turkey. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:797–806.
- 147.** Greenfield SP. Experience with vesicoureteral reflux in children: clinical characteristics. *J Urol* 1997; 158(2): 574 – 7.
- 148.** Van Gool JD. Historical clues to the complex of dysfunctional voiding, urinary tract infection and vesicoureteral reflux. The International Reflux Study in Children. *J Urol* 1992; 148: 1699–1702.
- 149.** Williams G. Vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 847–862.
- 150.** Soylu A. Vezikoüreteral reflü ve obstruktif üropatiler. 29. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi 2012.
- 151.** Murer L, Benetti E, Artifoni L. Embryology and genetics of primary vesico-ureteric reflux and associated renal dysplasia. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 788-797
- 152.** Yang H, Dinney CP, Ye Y. Evaluation of genetic variants in microRNA-related genes and risk of bladder cancer. *Cancer Res* 2008; 68: 2530-2537.
- 153.** Sanna-Cherchi S, Caridi G, Weng PL et al. Genetic approaches to human renal agenesis/hypoplasia and dysplasia. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1675.
- 154.** Shen SH, Yu Z, S.- Y.Ying (ed). *Current Perspectives in microRNAs (miRNA)*. Chapter 16: SNPs in microRNA and microRNA target sites associated with human cancers. Springer Science + Business Media B.V. 2008; 283.
- 155.** Song FJ, Chen KX. Single nucleotide polymorphisms among microRNA: big effects on cancer. *Chin J Cancer* 2011; Vol 30:Issue 6.
- 156.** Wilker EH, Baccarelli A, Suh H et al. Black caarbon exposures, blood pressure and interactions with SNP in microRNA processing genes. *Enviromental Health Perspectives* 2010; 118:943-948.

- 157.** Gascon E, Gao FB. Cause or effect: misregulation of microRNA pathways in neurodegeneration. *Frontiers in Neuroscience Neurogenomics*, 2012; 6:48.
- 158.** Boni V, Zarate R, Villa JC et al. Role of primary miRNA polymorphic variants in metastatic colon cancer patients treated with 5-FLU and irinotecan. *The Pharmacogenomics Journal* 2011; 11: 429-436.
- 159.** Ryan BM, Robles AL, Harris CC. Genetic variation in microRNA networks:the implications for cancer research. *Nat Rev Cancer* 2010; 10: 389-402.
- 160.** Horikawa Y, Wood CG, Yang H. SNP of microRNA machinery genes modify the risk of renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7956-7962.
- 161.** Mouillet JF, Yan X, Ou Q et al. DEAD-Box Protein-103 is essential for early embryonic development and modulates ovarian morphology and function. *Endocrinology* 2008; 149:2168-2175.
- 162.** Belk RA, Thomas DF, Mueller RF et al. A family study and the natural history of prenatally detected unilateral multicystic dysplastic kidney. *J Urol* 2002; 167: 666-669.
- 163.** Kerecuk L, Sajoo A, McGregor L et al. Autosomal dominant inheritance of non-syndromic renal hypoplasia and dysplasia: dramatic variation in clinical severity in a single kindred. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 259-263.
- 164.** Ichikawa I, Kuwayama F, Pope JC et al. Paradigm shift from classic anatomic theories of contemporary cell biological views of CAKUT. *Kidney Int* 2002; 61: 889-898.
- 165.** Weber S, Moriniere V, Knuppel T et al. Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2864-2870.

- 166.** Jiang S, Gitlin J, Deng FM et al. Lack of major involvement of human uroplakin genes in vesicoureteral reflux: implications for disease heterogeneity. *Kidney Int* 2004; 66: 10-19.
- 167.** Cordell HJ, Darlay R, Charoen P et al. Whole genome linkage and association scan in primary, nonsyndromic vesicoureteric reflux. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 113-123.
- 168.** Weber S, Taylor JC, Winyard P et al. SIX2 and BMP4 mutations associate with anomalous kidney development. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 891-903.
- 169.** Weber S, Landwehr C, Renkert M et al. Mapping candidate regions and genes for congenital anomalies of the kidneys and urinary tract by array-based comparative genomic hybridization. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 136-143.
- 170.** Lu W, van Eerde AM, Fan X et al. Disruption of ROBO2 is associated with urinary tract anomalies and confers risk of vesicoureteral reflux. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 616-632.
- 171.** Coffnier C, Barra J, Babinet C et al. Expression of the vHNF1/HNF1beta homeoprotein gene during mouse organogenesis. *Mech Dev* 1999; 89: 211-213.
- 172.** Stapleton P, Weith A, Urbanek P et al. Chromosomal localization of seven PAX genes and cloning of a novel family member, PAX-9. *Nat Genet* 1993; 3: 292-298.
- 173.** Tellier AL, Amiel J, Delezoide AL et al. Expression of the PAX2 gene in human embryos and exclusion in the CHARGE syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 93: 85-88.
- 174.** Edghill EL, Bingham C, Ellard S et al. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes. *J Med Genet* 2006; 43: 84-90.

- 175.** Heidet L, Decramer S, Pawtowski A et al. Spectrum of HNF1B mutations in a large cohort of patients who harbor renal diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1079-1090.
- 176.** Nakayama M, Nozu K, Goto Y et al. HNF1B alterations associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1073-1079.
- 177.** Negrisol S, Benetti E, Centi S et al. PAX2 gene mutations in pediatric and young adult transplant recipients: kidney and urinary tract malformations without ocular anomalies. *Clin Genet* 2010; 80: 581-585.
- 178.** Hahn HW et al. Genetics of kidney development. Pathogenesis of renal anomalies. *Korean J Pediatr* 2010; 53: 729-734.
- 179.** Weber S. Novel genetic aspects of congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24: 212-218.

## SİMGELELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<b>DÜSA</b>	:	Doğumsal Üriner Sistem Anomalileri
<b>İYE</b>	:	İdrar Yolu Enfeksiyonu
<b>KBY</b>	:	Kronik Böbrek Yetmezliği
<b>SDBY</b>	:	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
<b>VUR</b>	:	Vezikoüreteral Reflü
<b>UP</b>	:	Üreteropelvik
<b>UV</b>	:	Üreterovezikal
<b>UPD</b>	:	Üreteropelvik darlık
<b>HNFB</b>	:	Hepatosit Nükleer Faktör 1B
<b>DMSA</b>	:	Dimerkapto Süksinik Asit
<b>MKDB</b>	:	Multikistik Displastik Böbrek
<b>OD</b>	:	Otozomal Dominant
<b>OR</b>	:	Otozomal Resesif
<b>ORPKBH</b>	:	Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı
<b>ODPKBH</b>	:	Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı
<b>TGF-<math>\alpha</math></b>	:	Transforming Growth Faktör-alfa
<b>PUV</b>	:	Posterior Üretral Valv
<b>VSUG</b>	:	Voiding Sistoüretrogram
<b>CMV</b>	:	Sitomegalovirus
<b>ACEİ</b>	:	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
<b>ARB</b>	:	Anjiotensin Reseptör Blokörleri
<b>RPM</b>	:	Renal parankimal malformasyon
<b>BYRF</b>	:	Böbrek yerleşim, rotasyon, füzyon anomalisi
<b>miRNA</b>	:	MikroRNA
<b>mRNA</b>	:	Mesajcı RNA
<b>SNP</b>	:	Single (tek) Nükleotid Polimorfizm
<b>ncRNA</b>	:	non coding RNA, protein kodlamayan RNA
<b>RISC</b>	:	RNA ile indüklenmiş susturma kompleksi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL		Sayfa No
Şekil 1	MikroRNA'nın rol aldığı hücresel işlevler	8
Şekil 2	Boşaltım organlarının gelişimi	10
Şekil 3	Metanefrozun gelişimi	11
Şekil 4	Böbreğin pozisyonunun değişimi	12
Şekil 5	Doğumsal böbrek ve idrar yolu anomalilerinin embriyogenezi	13
Şekil 6	DÜSA patogenezinin şematik gösterimi	14
Şekil 7	Dallanan üreter tomuruğu ile metanefrik mezenşim arası etkileşimin şematik gösterimi	15
Şekil 8	Wolf kanalından üreter tomurcuğu gelişmesinde rol alan temel moleküler yollar	16
Şekil 9	Üreter tomurcuğu hücreleri ile kep mezenşim arası etkileşimde rol alan temel moleküler yollar	17
Şekil 10	Mezenkimal epitelyal dönüşüm	19
Şekil 11	Mezenşimal epitelyal dönüşümü düzenleyen temel moleküler yollar	20
Şekil 12	Metanefrik mezenşim farklılaşması	21
Şekil 13	S şekilli cisim	23
Şekil 14	Gestasyonel 11. haftada insan böbreğinde nefrogenez	24
Şekil 15	Gestasyonel 11. haftada virgül şekilli ve S-şekilli cisim	24
Şekil 16	Üreter tomurcuğundan köken alan bir toplayıcı tübül ile S-şekilli cismin füzyonu	25
Şekil 17	Glomerulogenezin farklı evreleri	25
Şekil 18	MikroRNA oluşumu	28
Şekil 19	MikroRNA oluşum ve fonksiyonu	29
Şekil 20	MikroRNA biyogenezi	30
Şekil 21	Mutant DICER-nefrojenesis ilişkisi	33
Şekil 22	VUR dereceleri	43
Şekil 23	Tomurcuklanma hipotezi	44



## TABLULAR DİZİNİ

<b>TABLO</b>		<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1</b>	Araştırılan miRNA oluşum yolağındaki gen polimorfizmleri	<b>48</b>
<b>Tablo 2</b>	Çalışılan genlere ait Real Time PCR çalışma şartları	<b>49</b>
<b>Tablo 3</b>	DÜSA ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımları	<b>51</b>
<b>Tablo 4</b>	Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları	<b>51</b>
<b>Tablo 5</b>	Doğumsal üriner sistem anomalili hasta gruplarının sayıları	<b>52</b>
<b>Tablo 6</b>	DÜSA-kontrol gruplarının genotip dağılımları	<b>53</b>
<b>Tablo 7</b>	DÜSA ve kontrol gruplarının genotip dağılımlarının yüzdesi	<b>53</b>
<b>Tablo 8</b>	DÜSA ve kontrol gruplarının allel frekans dağılımları	<b>54</b>
<b>Tablo 9</b>	VUR ve kontrol gruplarının allel frekans dağılımları	<b>54</b>
<b>Tablo 10</b>	UPD ve kontrol gruplarının allel frekans dağılımları	<b>55</b>
<b>Tablo 11</b>	RPM ve kontrol gruplarının allel frekans dağılımları	<b>55</b>
<b>Tablo 12</b>	BYRF ve kontrol gruplarının allel frekans dağılımları	<b>56</b>
<b>Tablo 13</b>	VUR ve RPM gruplarında GEMIN3 geni allel dağılımları	<b>56</b>
<b>Tablo 14</b>	VUR ve kontrol grubunun genotip dağılımları	<b>57</b>
<b>Tablo 15</b>	UP Darlık ve kontrol grubunun genotip dağılımları	<b>58</b>
<b>Tablo 16</b>	Renal parankimal malformasyon ve kontrol grubunun genotip dağılımları	<b>59</b>
<b>Tablo 17</b>	Böbrek yerleşim, rotasyon, füzyon anomalisi grubu ve kontrol grubunun genotip dağılımları	<b>60</b>