



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SGLİK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR TEPECİK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

POSTERİOR ÜRETRAL VALVLI PEDIATRİK HASTALARIN
KLİNİK İZLEM VE SONUÇLARI

Dr. Mehmet YAN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2020



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR TEPECİK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

POSTERİOR ÜRETRAL VALVLİ PEDIATRİK HASTALARIN
KLİNİK İZLEM VE SONUÇLARI

Dr. Mehmet YAN

TEZ DANIŐMANI

Doç. Dr. Demet ALAYGUT

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin bittiğini düşündüğüm o karanlık anda, “Senin hocan benim ve bu böyle devam edecek.” cümlesiyle yola başladığımız ve o günden bu yana beni yalnız bırakmayan değerli hocam Doç. Dr. Demet ALAYGUT’a,

Deneyimi ve bilgilerinden faydalanma fırsatı bulduğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusu değerli hocam Prof. Dr. Mehmet HELVACI’ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca kıymetli bilgilerinden, klinik yaklaşımlarından, hasta ile olan ilişkilerinden çok şey öğrendiğim Doç. Dr. Ali KANIK ve Doç. Dr. Kayı ELİAÇIK’a,

Gece gündüz beraber olduğumuz, her türlü zorluğu beraber aştığımız çok değerli asistan arkadaşlarıma,

Psikolojik olarak yıprandığım zamanlarda bile bana katlanan, beni alttan alan hemşire ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma,

Benim bu güzel günleri görmeme sebep olan, varlıklarıyla beni her zaman şanslı hissettiren canlarım; annem, babam ve kardeşime,

En zor zamanlarımda sığındığım liman, sessizliğimde bile beni anlayan, hayatıma girdiği günden beri bir gün bile pişmanlık duymadığım, güzel anne Sümeyye YAN ve ailesine,

Son olarak tez yazım aşamasında dokunduğu tuşlarla bir sayfayı saatlerce yeniden yazmama sebep olan, Küçük Prens Kerem YAN’a

Sonsuz teşekkürlerimi, sevgi ve saygılarımı sunarım...

Dr. Mehmet Yan

İÇİNDEKİLER

Başlık	Sayfa
Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler	2
Üriner Sistem Anomalisi	2
Üriner Sistem Embriyolojisi	6
Nefrojeniz Genetiği	10
Doğumsal Böbrek ve Üriner Sistem Anomalisi	11
Posterior Üretral Valv	26
Gereç ve Yöntemler	34
Bulgular	37
Tartışma	43
Sonuçlar	49

KISALTMALAR DİZİNİ

- DBÜSA** : Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalileri
ESKD : Son dönem böbrek hastalığı
GDNF : Glialcell line derived neurotropic factor
IGF : İnsülin benzeri büyüme faktörü
IU : İntrauterin
İYE : İdrar yolu enfeksiyonu
KBH : Kronik Böbrek Hastalığı
MKDB : Multikistik displastik böbrek
ODPBH : Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı
ORPBH : Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı
PDGF-A : Platelet-derived büyüme faktörü A
PUV : Posterior üretral valv
RTK : Tirozin kinaz reseptörü
SDBY : Son dönem böbrek yetmezliği
TAK : Temiz aralıklı kateter
ÜPB : Üreteropelvik bileşke
ÜVB : Üreterovezikal bileşke
VAS : Vezikoamniotik şant
VCUG : Voiding Sistoüretrografi
VUR : Vezikoüreteral Reflü
WT-1 : Wilms tümör supresör geni

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Böbrek kist yerleşimi	S. 19
Şekil 2: Vezikoüreteral Reflünün Derecelendirilmesi	S. 25
Şekil 3: Young'ın kapakların oryantasyonuna ve verumontanum ile ilişkisine dayanan PUV sınıflandırması	S. 27
Şekil 4: Mesane Disfonksiyonu olan PUV'lu çocukların değerlendirilmesi	S. 29
Şekil 5: Antenatal tanıli PUV'a yaklaşım	S. 30
Şekil 6: Postnatal PUV'lu çocuğun Yönetimi	S. 31
Şekil 7: Antenatal dönemde yapılan USG sonuçları	S. 38
Şekil 8: Tanı anındaki USG Bulguları	S. 38
Şekil 9: VUR saptanan olguların grafiği	S. 40

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Olgulara ait Demografik Özellikler	S. 37
Tablo 2: Olguların Antenatal Özellikleri	S. 37
Tablo 3: Hastaların başvuru yakınmaları	S. 39
Tablo 4: Hastaların sistemik ve renal anomalileri	S. 39
Tablo 5: Postnatal dönemde yapılan cerrahi işlemler	S. 41
Tablo 6: Olguların Ürodinami Sonuçları	S. 41



ÖZET

Dr. Mehmet Yan

**Posterior Üretral Valvli Pediatrik Hastaların Klinik İzlem Ve Sonuçları
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları /İzmir 2020**

Amaç

Posterior üretral valv (PUV) erkek çocuklarda mesane çıkışı tıkanıklığı ve böbrek yetmezliğinin en yaygın nedenidir. Bu çalışmanın amacı, İzmir'de üçüncü basamak bir hastanede hastalığın geliş şeklini, yönetimini, izlem güçlüklerini ve sonuçlarını değerlendirmektir.

Hastalar ve Yöntem

Retrospektif olarak, 10 yıllık bir süre içinde (2009-2019) PUV tanısı olan çocukların tıbbi kayıtları değerlendirildi. Çalışma hedefleri ile ilgili tüm veriler kaydedildi ve analiz edildi.

Bulgular

Çalışmaya 38 Türk ve 5 Suriyeli olmak üzere toplam 43 vaka dahil edildi. 21 olgu 1 ayın altında tanı almıştı. Kalan 22'nin ortalama tanı yaşı $32,45 \pm 45,43$ (1-132) ay idi. Ortalama gebelik haftaları $37,4 \pm 2,59$ medyan 38 hafta, ortalama doğum ağırlıkları $3130,70 \pm 578,3$ gr idi. 17 (%39,5) olguya doğum öncesi tanı konuldu. Yedi olguda antenatal hidronefroz ve bir hastada intrauterin vezikoamniyotik şant uygulanma öyküsü vardı. En sık görülen şikayet idrar yolu enfeksiyonu idi ve bu olguların %55'ine ürosepsis tanısı kondu. Tanı sırasındaki ultrasonografik incelemelerde 33 (%76,7) olguda hidronefroz vardı. Dokuz olguda (%20,9) parankim ekojenitesinde artış, sekiz olguda (%18,6) atrofi vardı. Olguların %13,9'una sistemik anomali, %74,4'ünde üriner sistem anomali eşlik etti. Bu anomaliler arasında vezikoüreteral reflü %62,7 ile birinci idi. 38 olguya postnatal cerrahi uygulandı. 22 (%51,2) olguya sadece PUV rezeksiyonu, 9 (%20,9) olguya PUV rezeksiyonu ve vezikostomi operasyonu yapılmış idi. 25 (%58,1) olgunun ürodinami raporu mevcuttu. Dokuz olguda flask mesane vardı. 14 (%32,6) olguya temiz aralıklı kateterizasyon uygulanıyordu. Olguların yedisine (%16,3) böbrek replasman tedavisi uygulandı. Altı hastaya renal transplantasyon yapıldı. Toplamda 12 (%27,9) olguya hipertansiyon tedavisi uygulanmakta idi ve 10 olguda (%23,3) proteinüri vardı.

Sonuç

Valv ablasyonu, etkilenen hastalarda tatmin edici idrar akışını sağlamada çok yardımcı olmaktadır. Ancak uzun dönemde mesane ve böbrek ile ilgili morbideteler görülmektedir. Renal transplantasyon seçilmiş vakalarda uygulanabilir.

Anahtar kelimeler: ocuk, klinik özellikler, posterior üretral valv, izlem



ABSTRACT

Dr Mehmet Yan

Clinical follow-up and results of children with posterior urethral valve

Department of Pediatrics /İzmir- 2020

Objectives

Posterior urethral valves (PUV) remain the most common cause of bladder outlet obstruction and renal insufficiency in male children. The aim of this study was to evaluate the presentation, management, challenges and outcome of the disease in a tertiary hospital in İzmir in Turkey.

Patients and Methods

Retrospectively, medical records of male children with a diagnosis of PUV's over a 10 year period (2009-2019) were retrieved. All data in relation to the study objectives were recorded and analyzed.

Results

A total of 43 cases, 38 Turkish and 5 Syrian, were included in the study. 21 had been diagnosed under 1 month. The mean age of diagnosis of the remaining 22 was 32.45 ± 45.43 (1-132) months. Average gestational weeks were 37.4 ± 2.59 median 38 weeks, mean birth weights were 3130.70 ± 578.3 gr. 17 (39.5%) cases were diagnosed antenatally. Seven cases had antenatal hydronephrosis and one patient had intrauterine vesicoamniotic shunt. The most common complaint was urinary tract infection and 55% of these cases were diagnosed with urosepsis. In ultrasonographic examinations at the time of diagnosis, 33 (76.7%) cases had hydronephrosis. Nine cases (20.9%) had an increase in parenchymal echogenicity, and eight (18.6%) had atrophy. Systemic anomaly was accompanied by 13.9% of the cases and urinary system anomaly was accompanied by 74.4%. Among these anomalies, vesicoureteral reflux was the first with 62.7%. Postnatal surgery was performed in 38 cases. 22 (51.2%) were PUV resection only, 9 (20.9%) PUV resection and vesicostomy operation. The urodynamics report of 25 (58.1%) cases was available. Nine cases had flask bladder. 14 (32.6%) cases were performing clean intermittent catheterization. Seven (16.3%) of the cases received renal replacement therapy. Six patients had undergone renal transplantation. In total, 12 (27.9%) cases received hypertension treatment and 10 (23.3%) cases had proteinuria.

Conclusion

Valve ablation was very helpful in establishing satisfactory urine flow in affected patients. However, in long-term period bladder and kidney related morbidities were observed. Renal transplantation can be applied in selected cases.

Keywords: child, clinical features, posterior urethral valve, follow-up



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Posterior üretral valv (PUV) çocuklarda kronik böbrek hastalığının (KBH) önemli bir ürolojik nedenidir. Mevcut patofizyoloji nedeni ile mesane disfonksiyonu ve en nihayetinde de KBH'nın bir nedeni şeklinde karşımıza çıkar. Antenatal tanı yöntemlerinin gelişmesi ve ardından seçilmiş olgulara fetal girişim uygulanması henüz uzun vadede böbrek fonksiyonlarında iyileşme sağlamadı ise de halen seçilmiş olgular için uzun vadede morbiditeyi azaltmak için neler yapılabileceği konusunda tartışmalar devam etmektedir.

Farmakoterapi ile yönetim, zamanlanmış işeme, çift işeme ve/veya destekli mesane-boşaltma, klinik izlem sırasında şiddetli olgularda giderek daha fazla sunulmakta, mesane disfonksiyonu ve böbrek hastalığı yükünü azaltmak için başvuru seçeneklerdendir. Klinik gidişi belirleyen bir diğer önemli nokta ise hastaların sahip oldukları renal ve ekstrarenal anomalilerdir. Klinisyenler şu anda tanı esnasında böbreklerin sahip olduğu görüntü özellikleri, tanı sırasındaki kreatinin değerleri ve yeni kullanıma giren birtakım biyobelirteçler ile danışmanlık yapmaya çalışmaktadırlar. Ancak, bu çalışmaların çoğu da hala yeterli değildir. İlerleyen dönemde oluşabilecek renal replasman tedavileri içerisinde yer alan böbrek nakli adaylarını belirlemek agresif mesane tedavisini gerektirmekte ve hatta yeterli greft sağkalım oranları için bunun çok önemli olduğu konusunda uzmanlar fikir birliğine varmaktadır.

PUV antenatal tanısı konduğu andan itibaren, riskler, hasta, ailesi ve takip edecek klinisyenlerin karşılaşacağı problemler açısından multidisipliner yaklaşım gerektiren bir klinik problemdir.

Bu çalışmada merkezimizde 10 yıllık süreçte tanı almış ve tedavisi yapılarak izlenmekte olan hastaların klinik izlem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Konjenital malformasyonlar arasında böbrek ve üreterin konjenital anomalileri sık görülmekte olup çocuklardaki son dönem böbrek yetersizliği nedenlerinin % 30-50'sini oluşturmaktadır. Genetik olarak çoğunlukla heterojen hastalıklardır, fakat tek gen hastalıkları ve kromozom bozuklukları da böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalilerine yol açabilir. Bu anomaliler alt ve üst üriner sistem anomalileri olarak görülebilir.

2.1. ÜRİNER SİSTEM ANATOMİSİ

2.1.1. Böbrek

Çocuklarda üriner sistem patolojileri büyük oranda konjenital nedenlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.

Embriyolojik hayatta üç taslaktan sonra kalıcı şeklini alan böbrekler normal gelişimini tamamladığında diyaframın altında, vertebral kolonun iki yanında ve retroperitoneal olarak yer alırlar. Üst kutupları adrenal bezlerle komşudur (1). Sağ böbrek karaciğerle olan komşuluğu nedeniyle sol böbreğe göre bir-iki cm daha aşağıda yerleşim gösterir. Sağ böbrek arka tarafta 12. kosta, sol böbrek ise 11. ve 12. kosta ile komşudur. Her iki böbreğin üst polleri alt pollerine göre daha medial ve posteriora doğru yerleşmiştir. Böbreklerin büyük eksenleri tam dikey olmayıp yukarıdan aşağıya, iç yandan dış yana doğrudur ve yukarı uçlarının orta çizgiye olan uzaklığı 5-6 cm olacak derecede eğiktir. Böbrek yüzleri tam frontal durumda değildir. Ön yüzleri öne ve biraz da dış yana, arka yüzleri de arkaya ve biraz iç yana bakmaktadır (2).

Böbreklerin boyutları vücut yapısı ile orantılıdır ve böbrekler erişkin boyutuna 20 yaşında ulaşırlar. Yetişkinlerde ortalama 11 cm uzunluğunda, 6 cm genişliğinde ve 3 cm kalınlığındadır. Sol böbrek sağa göre daha büyüktür. Yenidoğan ve erişkinlerde iki böbreğin toplam ağırlığı vücut ağırlığının 1/80-1/240'ı arasındadır.

Böbreği saran oluşumlar kısaca özetlenecek olursa, dıştan içe doğru corpus adiposum pararenale, fascia renalis, capsula adiposa ve capsula fibrosa'dır. Böbrek iç

kenarında böbrek hilusu bulunur. Hilus dikine durumda ve 3-4 cm uzunlukta, 1-1,5 cm genişliktedir. Hilusun ön ve arka iki kenarı vardır. Bu iki kenar arasında böbrek sinüsü adı verilen bir boşluk bulunur ki burada böbrek sapı denilen böbrek damarları ile sinirler ve böbrek kaliksleri ile pelvis mevcuttur (1).

Morfolojik olarak böbrek parankim ve sinus olarak ikiye ayrılır. Parankim korteks ve medülladan oluşur. Fibröz kapsülün hemen altında korteks görülür. Burada glomerüller, kıvrıntılı tübüller ve bunların arasına giren ince medulla şeritleri bulunur. Bu tabakanın altında ise piramitler şeklinde medulla yer alır. Piramitlerin kalikslere uzanan tepe kısımlarına papilla denir (1). Renal papillaların her biri minör kaliks olarak adlandırılan 7-14 arasında değişen sayıda boşluklara açılır. Üç veya dört minör kaliks, bir major kalikse açılır. Major kaliksler birleşerek renal pelvisi oluştururlar.

Renal hilusun iki kenarı arasında renal sinus adı verilen boşluk bulunur. Bu boşlukta böbreğin damar ve sinirleri ile renal pelvisin incelerek oluşturduğu üreterin genişlemiş olan üst ucu yer alır. Renal pelvis distale doğru incelerek üreteropelvik bileşkeden sonra üreter olarak devam eder. Her iki üreter vertebral kolonun iki yanından aşağı doğru inerek superior pelvik girimden geçtikten sonra pelviste yer alan mesaneye posterolateralden trigon bölgesinden girerler ve kas tabakası içinde intramural olarak oblik seyir gösterdikten sonra mesane lümenine açılırlar.

2.1.2. Üreter

Pelvis renalisin devamı olan üreterler idrarı böbreklerden mesaneye ileten retroperitoneal kanallardır. Yaklaşık uzunlukları 25-30 cm'dir. Her iki üreter psoas major kasının ön tarafında hafifçe mediale doğru bir seyir gösterir ve pelvis boşluğuna girdikten sonra mesanenin fundus kısmına açılır. Pars abdominalis ve pars pelvika olmak üzere iki kısmı vardır. Üreterin son kısmı mesane duvarında oblik olarak yaklaşık 2 cm'lik bir mesafe kateder ve ostium üreterisler ile mesaneye açılır. Üreterlerin mesaneye oblik girişi, mesanenin idrar ile dolması sonucu üreterlerin sıkışması ve üreterlerin peristaltik hareketleri idrarın üretere geri kaçışını engellediği

düşünülen mekanizmalardır. Üreterin daraldığı üç nokta vardır; birinci darlık üreterin başlangıç yerinde üreteropelvik bileşkedir, ikinci darlık üreterlerin iliak arterleri çaprazladığı yerdir, üçüncü darlık ise mesaneye girdiği yerdir (2).

2.1.3. Mesane

Mesane böbreklerden üreterler yoluyla gelen idrarın dışarı atılncaya kadar depo edildiği kas ve zardan yapılmış torba şeklinde bir organdır. Erişkinde mesane boş iken pelvis minörde bulunur, idrar biriktikçe bu sınırın üzerine çıkar. Çocuklarda boş iken karın boşluğu içerisindedir. Mesane her iki cinste önde simpisis pubis ile komşuluk yapar. Arkada ise kadında uterus, erkekte rektum ile komşudur. Korpus vezika, apeks vezika, fundus vezika ve serviks vezika olarak dört bölgeye ayrılır. Fiziyojik kapasitesi 300 cc'dir. İnfantta ($[Ağırlık (kg) \times 7] - 1.2$), 2 -12 yaş arasında ($[Yaş (yıl) + 2] \times 30$) ve 12 yaş sonrasında ($30 mL \times yaş (yıl)] + 50$) formülleri ile hesaplanır. Genişleme derecesi 2 lt'ye kadar çıkabilir. Mesanenin tabanı ve posterior yüzeyi üçgen şekillidir. Bu alana trigonum denir. Trigonumun süperolateral köşelerine üreterler açılır (2).

2.1.4. Üretra

Mesaneden idrarın dışarı atıldığı yoldur. Üretra kadın ve erkekte seyri sırasında geçtiği yerlere göre isim alır. Erkek üretrası pars prostatika, pars membranasea ve pars spongioza olmak üzere üç kısma ayrılır. Kadın üretrası ise pars pelvika ve pars perinealis olmak üzere iki kısma ayrılır. Erkekte 15-20 cm, kadında 3-5 cm uzunluktadır (2).

2.1.5. Böbrek Dolaşımı

Lumbal 1. vertebra hizasında aorttan ayrılan renal arter, pelvis renalis önünden ve arkasından olmak üzere iki uç dala ayrılır. Bu iki dalda renal sinüs içinde biri pelvis ve kalikslerin önünde, diğeri de arkasında olmak üzere iki dallanma gösterir. İki uç daldan öndeki 4-5 dala, arkadaki 3-4 dala ayrılarak böbrek parankimi içine papillaların çevresinden girerler ve piramidlerin arasından geçip piramid tabanına varırlar. Piramid çevresi arterlerine aa. İnterlobares adı verilir, dallarına aa. Corticales adı verilir ve piramidleri arasında aa. İnterlobulares adını alır. Bunlar Vas

Afferens adı verilen glomerüllerin afferent arterlerini yaparlar. Glomerüllerden çıkan efferent arterler (Vas Efferens) ise böbrek tubuluslarının ayrı ayrı kısımları çevresinde böbreğin kortikal ve medüller maddelerinde dağılırlar. Böbreğin medüller maddesine bu efferent arterlerden başka Arteriolae Rectae Medullares adını alan ve Vas Efferent'ten veya İnterlobar Arterler'den çıkan dallar da gelmektedir (3).

Böbrek venlerinin başlangıcı, böbrek kapsülünün altında bulunan Venulae Stellatae adı verilen küçük venlerden başlar. Bu venler birleşerek Vena İnterlobularisler'i meydana getirirler. Vena İnterlobularisler de birleşerek Vena İnterlobularisler'i (Vena Arciformis) meydana getirirler. Vena İnterlobularisler cortex renalisten gelerek medulla renalis ile birleşen Venulae Rectae Medullaresler ile birleşerek Vena Renalis'leri meydana getirirler. Vena Renalis'ler Vena Cava İnterior'a dökülürler.

Sağ Vena Renalis, Sol Vena Renalis'e göre daha kısadır. Sol Vena Renalis, Aorta Abdominalis'in önünden geçerek Vena Cava İnterior'a dökülür. Vena Testicularis Sinistra, Sol Vena Renalis'e dökülür. Arteria Mesenterica Superior ise Sol Vena Renalis'in önünden geçerek onu çaprazlar.

Böbreğin lenf damarları yüzeysel ve derin olmak üzere iki türdür. Yüzeysel olanlar fibröz kapsül içinden başlayarak kortikal maddedeki lenfatik damarlarla birlikte böbreğin fibroadipoz kapsülü içindeki lenf damarları ile birleşip lumbal bölgede bulunan ganglionlara giderler. Derin olanlarda böbrek hilusundan böbrek damarları ile birlikte çıkarak soldakiler lumbal ganglionlarındaki aortun sol tarafında bulunanlara, sağdakilerde Vena Cava İnterior'un ön ve arkasındaki ganglionda sonlanır (4).

Böbreğin sinirleri, n. Splanchnicus Minör ve n. Splanchnicus İnterior ile Plexus Coeliacu'dan gelir.

2.2. ÜRİNER SİSTEM EMBRİYOLOJİSİ

Ürogenital Sistem, birbirinden farklı işlevleri olan üriner sistem ve genital sistemden oluşur. İki sistem embriyolojik ve anatomik olarak iç içedir (1). Her ikisi de karın boşluğunun arka duvarında yer alan ortak bir mezodermal kabarıklıktan (Intermediate Mezoderm) gelişir ve her iki sistemin boşaltım kanalları başlangıçta ortak bir boşluğa, Kloaka'ya açılır (5).

Intermediate Mezoderm dördüncü haftanın başında embriyo lateral yönde katlanırken torasik, lumbar ve sakral bölgelerde çöлом boşluğuyla olan ilişkisini ve segmentasyonunu kaybederek nefrojenik doku kordonlarını meydana getirir (1). Bunlar da çöлом boşluğunun arka duvarında her iki tarafta uzunlamasına yer alan ürogenital kabarıklıkları meydana getirir. Ürogenital kabarıklığın ventralindeki kabarıklıktan nefrojenik kordon, medialindeki kabarıklıktan gonadal kabartı gelişir. Üriner sistem kraniyalden kaudala doğru farklılaşmaya başlayarak pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olmak üzere üç böbrek sistemini oluşturur (1,5) Bu sistemlerden birincisi rudimenter ve işlevsizdir; ikinci sistem intrauterin yaşamın erken döneminde kısa süre fonksiyon gösterebilir; üçüncü sistemden ise kalıcı böbrekler meydana gelir (5).

Pronefroz; böbrek oluşumunun en primitif halidir. Gestasyonun üçüncü haftası ile dördüncü haftasının başındaki evredir. Bu evre servikal bölgedeki tomurcuklanan 7-10 adet solid hücre topluluğundan (vezikül ve tübül) ibarettir. Bunlara nefrotom adı verilir. Nefrotomların lateralindeki pronefrik kanal kaudale doğru uzanarak kloakaya açılır. Daha kaudaldeki oluşmadan önce, ilk oluşan nefrotomlar regrese olduğundan, dördüncü haftanın sonunda pronefrik sisteme ait yapıların büyük bir kısmının izleri kaybolur ve kalan kısımdan mezonefroz oluşur (5,6).

Mezonefroz ve mezonefrik kanallar, üst torasik ve üst lumbar segmentlerin intermediate mezoderminden gelişirler. Pronefroza göre daha kaudal yerleşimlidir. Gelişimin dördüncü haftasının sonlarında, yani pronefrik sistemin regresyonu sırasında, mezonefroza ait ilk boşaltım tübülleri belirmeye başlar. Mezonefroz içinde, kraniyokaudal yönde 40 adet mezonefrik tübül gelişir. Bu tübüllerin mediyal uçları genişler ve daha sonra içeri doğru çöküp, mezonefrik Bowman Kapsülü'nü oluşturur.

Bunun içine, dorsal aortadan gelen kapillerler girerek, glomerulusu oluştururlar. Bowman Kapsülü'nün ve glomerulusun birlikte oluşturduğu yapıya mezonefrik korpüskül denir. Tübüllerin distal uçları lateralden, mezonefrik veya Wolffian Kanalı olarak bilinen longitudinal toplayıcı kanala girer. Wolffian Kanal ise kloakaya açılır (5,6).

İkinci ayın ortasında mezonefroz orta hattın her iki yanında büyük ve oval şekilli bir organ haline gelir. Bu sırada, gelişmekte olan gonad da mezonefrozun medialinde yer alır (6). Kaudaldeki tübüller farklılaşmaya devam ettiği için, kraniyal tübüller ve glomerüller dejeneratif değişiklikler gösterir ve onuncu haftanın sonunda büyük bir çoğunluğu tümüyle yok olur. Kaudal tübüllerin bir kısmı ve mezonefrik kanal erkeklerde genital sistemin oluşumunda yer almak üzere var olmaya devam ederse de, kızlarda tümüyle kaybolur. Erkeklerde Wolfian Kanalı adını alan mezonefrik kanaldan epididim, vas deferens, seminal veziküller, mezonefrik tübüllerden ise efferent duktuslar gelişir. Kadınlarda iç genital organlar (fallop tüpleri, uterus, serviks ve vajenin 1/3 üst kısmı) Müllerian Kanal olarak bilinen mezonefrik kanala paralel uzanan paramezonefrik kanaldan oluşur (1,6). Bu evrede az miktarda idrar mevcuttur.

Metanefroz veya kalıcı böbrek; 5. haftanın başlarında, sakral bölgedeki intermedier mezoderm içinde gelişmeye başlarlar. Yaklaşık 4 hafta sonra fonksiyonel hale gelir. Metanefroz, her ikisi de mezoderm kökenli olan iki farklı embriyonik yapıdan gelişir. Bunlar; üreter tomurcuğu (metanefrik divertikül) ve metanefrik blastemdir. Üreter tomurcuğu, mezonefrik kanaldan kloakaya açılma yerinin hemen üstünde ayrılır, tomurcuklanarak çatallanıp tübülüslelere kadar olan boşaltım sistemi oluşur. Metanefrik blastem ise, alt lumbal ve sakral bölgelerdeki intermedier mezodermin içinde gelişir (5) Üretral tomurcuk nefrojenik kordun altından gelişen metanefrik blastem etrafını sarar ve nefrojenik blastemden kesecikler oluşur (7). Bu kesecikler bir taraftan toplayıcı borulara bir taraftan da serbest yöne uzanırlar. Serbest uç eşlik eden arteri olarak kendi içinde kıvrılır ve Bowman Kapsülü'nün ilk taslağını oluşturur. Kapsül iç yaprağına ait hücrelerin bir kısmı dökülür ve hücreler arası boşluklar oluşur. Diğer kalan hücrelerin gövdesinden bu boşluklara uzanan çıkıntılar birbiri arasına girerek kapiller bazal membran üzerine oturur. Kapsül dış

yaprağı yassı epitele dönüşür. Bu arada büyümeye devam eden diğer uç kıvrılarak tübülüsleri oluşturur.

Bu dönem, üreter tomurcuğunun mezonefroza ilişki kuramadığında metanefrik blastem nefronlara dönüşemeyeceğinden kritik öneme sahiptir. Nefron glomerül, proksimal kıvrımlı tübül, henle lupu ve distal kıvrımlı tübülden oluşmakta ve metanefroza köken almaktadır (7).

Toplayıcı Sistem, mezonefrik kanalın kloakaya girişine yakın noktasında yer alan, bir çıkıntı halindeki üreter tomurcuğundan gelişir. Bu tomurcuk, metanefrik doku içine penetre olur. Penetrasyonun ardından üreter tomurcuğu genişleyerek primitif renal pelvisi oluşturur ve gelecekteki ana kaliksleri oluşturmak üzere kranial ve kaudal parçalara ayrılır (1, 6, 8).

Kalikslerin her biri, metanefrik dokuya penetre olurken iki yeni tomurcuk oluşturur. Bu tomurcuklar on iki ve daha fazla sayıda tübül oluşturana kadar bölünmeye devam ederler. Bu sırada, periferde de beşinci ayın sonuna kadar bir miktar tübül daha oluşur. İkinci jenerasyondaki tübüller genişleyerek, üç ve dördüncü jenerasyona ait tübülleri absorbe ederek renal pelvisin minör kalikslerini oluştururlar. Gelişimin daha sonraki evrelerinde beşinci ve takip eden jenerasyonun toplayıcı tübülleri boyca uzarlar, minör kalikslerin içine doğru toplanarak renal piramidleri meydana getirirler. Yani üreter tomurcuğundan üreter, renal pelvis, majör ve minör kaliksler ve sayısı yaklaşık 1-3 milyon arasında değişen toplayıcı tübüller gelişir (6,7).

Doğumda böbrekler lobüle görünümündedir. Süt çocukluğu döneminde nefronların büyümeye devam etmesi ile bu görünüm kaybolur. Ancak nefronların sayısında artış olmaz (9).

Özetlersek böbrek, biri boşaltım birimlerinin (nefronların) oluştuğu metanefrik mezoderm diğeri toplayıcı sistemin (toplayıcı kanallar, kaliksler renal pelvis ve üreter) kaynaklandığı üreter tomurcuğu olan iki farklı kaynaktan meydana gelir. Yirminci haftada toplayıcı sistemin tamamı ve nefronların da 1/3'ü ortaya çıkmış, 34-36. haftalar arasında da nefron gelişimi tamamlanmış olur. Bundan sonra

2-3 yaşa kadar nefronların maturasyonu ve 12 yaşa kadar da hipertrofisi sürmektedir.

Başlangıçta pelvis içinde yer alan böbrek, dokuz veya onuncu hafta civarında karın içinde daha yukarı lokalizasyona çıkar. Böbreğin bu yükselişi, vücudun dikleşmesi yanında, lumbar ve sakral bölgelerdeki büyümenin de bir sonucudur (9). Metanefroz pelviste, arteriyel kan dolaşımını aortanın pelvik bir dalından alır. Böbreğin arteriyel dolaşımı, karın boşluğundaki yükselişi sırasında da, her seferinde aortanın daha yukarı kesimlerinden ayrılan arterler yoluyla sağlanmaya devam eder. Bu süreç boyunca, bir altta kalan önceki arterler genellikle dejenere olurlar (6,7). Metanefroz veya kalıcı böbrek, birinci trimesterin sonunda fonksiyonel hale gelir. İdrar amnion boşluğuna geçer ve amnion sıvısıyla karışır. Bu karışım, fetus tarafından yutulur ve sindirim sistemine girer. Buradan emilerek kan dolaşımına geçer ve tekrar böbrekler tarafından amnion sıvısına atılır. Fetal dolaşım süresince, yıkım ürünlerinin atılımı plasenta tarafından üstlenilmiş olduğundan, böbrekler sorumlu değildir (9).

Mesane ve üretra, gelişimin beşinci ve altıncı haftaları arasında ürorektal septum kloakayı anorektal kanal ve primitif ürogenital sinüse böler. Kloakal membranın kendisi de, önde ürogenital membran, arkada anal membran kalacak şekilde ikiye bölünür (1).

Primitif ürogenital sinüs üç kısımdan meydana gelmiştir:

1- Üst ve en büyük parça mesanenin oluştuğu vezikal parçasıdır. Başlangıçta, mesane allantoisle ilişkidir. Allantoisin oblitere olmasının ardından geride mesanenin tepesini göbeğe bağlayan urakus adı verilen fibröz bir kordon kalır. Erişkinlerde, bu ligament median umbilikal ligament olarak bilinir (1,9).

2- Bir sonraki parça, erkeklerde üretranın prostatik ve membranöz parçalarının, kadınlarda ise tüm üretra ve vajenin 2/3 alt kısmının geliştiği nispeten daha dar bir kanal olan pelvik parçadır (1,9).

3- Son parça da ürogenital sinüsün fallik parçası olarak da bilinen kısmıdır. Bu parça, dıştan ürogenital membranla ayrılan, yassılaştırmış bir yapıdır (1, 9).

Kloakanın bölünmesi sırasında, mezonefrik kanalların kaudal kısımları mesane duvarı içine doğru emilir. Sonuçta, başlangıçta mezonefrik kanalların birer çıkıntısı halindeki üreterler, mesaneye ayrı ayrı girer. Böbreklerin yukarı doğru yükselişinin bir sonucu olarak, üreter orifisleri de yukarı doğru kayar. Mezonefrik kanal orifisleri de, erkeklerde gelişmeye devam ederek Wolfian kanal adını alır, prostatik üretraya açılmak üzere birbirine yaklaşırlar ve erkeklerde ejakülatuar kanalları meydana getirirler. Hem mezonefrik kanallar ve hem de üreterler mezodermal kaynaklı olduğundan, bu kanalların birleşmesi ile oluşan mesane mukozası da mezodermal kaynaklıdır (8). Zamanla trigondaki mezodermal epitel endodermal epitel ile yer değiştirir ve sonuçta tüm mesanenin içi endodermal kaynaklı epitel ile döşeli hale gelmiş olur. Her iki cinsten de, üretranın çevre bağ ve düz kas dokusu splanknik mezoderm; üretra epiteli ise endodermal kaynaklıdır. Üçüncü ayın sonunda, prostatik üretra epiteli proliferasyon başlatarak, çevresindeki mezankimal doku içine doğru giren bazı çıkıntılar oluşturur. Erkeklerde bu tomurcuklar prostat bezini yaparlar. Kızlarda ise üretranın kranial kısımlarından üretral ve paraüretral bezler oluşur (9).

Sonuç olarak gebeliğin 5. haftasında metanefrozun oluşumuyla başlayan böbrek ve üriner sistem gelişimi 34-36. haftalarda tamamlanmış olur.

2.3. NEFROGENEZ GENETİĞİ

Gelişim sırasında çeşitli genler ve bunların ürünleri rol oynar; bunlar gelişmekte olan böbrekte insitu hibridizasyon ve immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilebilir (9). Böbrek gelişimini etkileyen birçok gen diğer organ gelişimlerinde de yer aldığından, bunların işleyişindeki sorunlar böbrek gelişme bozuklukları yanında başka organlarda da konjenital anomalilerin görülmesine ve böbrek anomalilerinin multipl malformasyon sendromları içinde yer almasına neden olur (9).

Memelilerde metanefrozun gelişiminde birçok gen ve bunların ürünlerinin rol aldığı immünohistokimyasal ve insitu hibridizasyon yöntemleriyle gösterilmiştir. Proto-onkogenler, transkripsiyon faktörleri, büyüme faktörleri ve adezyon molekülleri bunlara örnek olarak gösterilebilir (7).

Proto-onkogenler normal hücre bölünmesi, büyümesi ve farklılaşmasında

görev yapan çeşitli proteinleri kodlar. Böbrek gelişiminde myc ailesi genleri ve c-ret genleri önemli rol oynarlar. Myc genleri metanefrik blastem hücrelerinin gelişiminde ve farklılaşmasında rol alırken, c-ret genleri üreterik tomurcuk hücrelerinin gelişiminde rol alır (9). Bu genlerin ekspresyonundaki bozuklukların renal ageneziden üreter duplikasyonuna kadar değişen yelpazede gelişim anomalilerine yol açtığı gösterilmiştir (7).

Wilms tümör supresör geni (WT-1) proteini böbrek gelişiminde önemli görevleri olan bir transkripsiyon faktörüdür ve çoğu büyüme faktörü geninin inhibisyonunda rol alır. Mezankim ve epitelin farklılaşmasını sağlar. Deneysel olarak çalışmalar ile hayvanlarda WT-1, Wnt-4 geni gibi genlerin mutasyonunda renal agenezi veya bazen hipodisplazi olduğu gösterilmiştir (1,8,9). Normal morfogenez ve organogenez sırasında doku şekillenmesi bir yandan hücre çoğalması ve diferansiyasyonuna diğer yandan programlı hücre ölümüne bağlı olduğundan büyüme faktörlerinin ekspresyonu da çok önemlidir. Nefronların gelişimi ve üreter tomurcuğunun dallanması, hatta dallanmanın durması için bunlara gereksinim vardır (9). Örneğin apoptoz inhibitörü bcl-2'yi eksprese edemeyen fareler doğumdan hemen sonra kistik böbrek hastalığı veya böbrek hipoplazisi ile ölürlürl (6). Platelet-derived büyüme faktörü A (PDGF-A) ve İnsülin benzeri büyüme faktörü 11 (IGF-11) bu büyüme faktörleri arasındadır.

Adezyon molekülleri hücrelerin birbirleriyle ve bazal membranla ilişkisini sağlayan proteinlerdir. Hücrelere mekanik destek sağlamakla birlikte hücre zarından hücre içine sinyal iletiminde önemli görevleri vardır ve patolojilerinde renal displazi, polikistik böbrek hastalığı, nefronofitizi gibi çeşitli patolojiler oluşur. Bunlar silyopati adı altında incelenmektedir (10,11).

2.4. DOĞUMSAL BÖBREK VE ÜRİNER SİSTEM ANOMALİLERİ

Tüm canlı ve canlı olmayan doğumların %1'inde anomali görülmekte ve bunların %20-30 kadarında genitoüriner sisteme ait malformasyonlar bulunmaktadır (12). Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalileri (DBÜSA) toplumun %3-4' ünü etkilemektedir (13). DBÜSA; gelişmiş ülkelerde çocuklardaki kronik böbrek yetmezliğinin en sık nedeni olması ve son dönem böbrek

yetmezliğinin %30'undan sorumlu olup, çocuklardaki hipertansiyon ve kardivasküler hastalıkların da sebebi olması nedeniyle oldukça önem taşımaktadır (14, 15).

İnsanda böbrek anomalilerinin patogenezinde üç temel faktör kabul edilmektedir:

- a) Genetik bozukluklar
- b) Üriner kanalın mekanik tıkanıklıkları
- c) Teratojenlerin etkisi

Genetik Bozukluklar: Fare modellerinde etkileri kesin olarak kanıtlanan gen bozukluklarının insandaki böbrek gelişme bozukluklarında rolü gösterilememiştir. Yapılan çalışmalar otozomal resesif polikistik böbrek hastalığının temelindeki genetik bozukluğu aydınlatmış ise de bazı tek gen mutasyonlarında farklı fenotiplerin ortaya çıkabilmesi çevresel faktörlerdeki değişkenliklerin sonucu etkileyebileceğini göstermektedir (13).

İntrauterin Üriner Kanal Tıkanıklıkları: Bu durum özellikle renal displazi patogenezinde önemle vurgulanmaktadır. Çünkü insanda renal displazi vakaların çoğunda üriner kanalın tıkanıklıkları ile birlikte görülmekte ve displazinin ağırlığı tıkanıklığın derecesi ile artmaktadır. Multikistik ve aplastik displazilerde sıklıkla o taraf üreterin atrezisi veya üretral tıkanıklık bulunmaktadır; fakat tıkanıklıkla birlikte olmayan displaziler de vardır (13).

Teratojenlerin Etkisi: Bunların içinde en önemli olanları kontrolsüz diyabetli annelerin ve alkol kullanan annelerin çocuklarındaki renal anomali sıklığıdır (13).

Fetal böbrek gelişimi yenidoğan bebeğin ilerideki durumunu doğrudan etkilemektedir. Böbrekler gebeliğin son iki trimesterinde amniyotik sıvı hacminin düzenlenmesinde görev alan temel organlardan biri olduğu için böbreğin ciddi anormallikleri oligohidramniyoz ile sonuçlanır. Renal gelişim bozukluğu veya üriner sistem tıkanıklığından kaynaklanan oligohidramniyoz, akciğer gelişimini etkileyerek pulmoner hipoplaziye neden olabilir (16).

Fetal böbrekler transvajinal ultrasonografi ile 10-12. gebelik haftasında görüntülenebilir. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde transvers düzlemde bilateral hipoekoik, yuvarlak yapılar olarak gözlenen böbrekler, sagittal düzlemde eliptik olarak görülürler. Üçüncü trimesterde meduller piramitler ve korteks ayrı yapılar olarak seçilebilir. Gebelik yaşı ile birlikte böbrek büyümesi devam eder. Fetal ureterler genişlemediği sürece ultrasonografi ile görüntülenemezler. Fetal mesane ise yuvarlak veya dikdörtgen anekoik sıvı dolu yapı olarak ilk trimesterden itibaren pelviste görülebilir. Fetal uretra ise ultrasonografi ile görüntülenemez (16).

İntrauterin hayatın erken dönemlerinde başlayan ve postnatal dönemi oldukça önemli bir biçimde etkileyen bu anomalileri oldukça değişik şekillerde sınıflamak mümkündür. Anatomik bölgeye göre böbrek kökenli, ureter kökenli, mesane kökenli ve uretra kökenli olarak dört bölümde inceleyebiliriz (17,18).

2.4.1. Böbrek Kökenli Anomaliler:

Renal Agenezi;

Mezonefrik kanaldan ureter tomurcuğunun gelişmemesi ve buna bağlı olarak metanefrik blastemin diferansiye olamaması sonucu, tek ya da iki taraflı olarak böbreğin hiç gelişmemiş olmasıdır. Bilateral böbrek agenezisi 3000 doğumda bir rastlanan bir anomali iken unilateral agenezi 1000 doğumda bir görülmektedir (19,20).

Normal böbrek oluşumu için ureter tomurcuğu epitel hücreleri ile çevresindeki mezenkimal hücreler arasında etkileşim gerekmektedir. Bu etkileşim salgılanan mediatörler aracılığıyla olmaktadır. Bunlardan glialcell line derived neurotropic factor (GDNF) mezenterik tübüldeki tirozin kinaz reseptörü (RTK) ile bağlanıp epitel hücrelerinin çoğalmasını sağlayan sinyal aktive edilmiş olur. Bu yolakta bir aksaklık olması renal agenezi ile sonuçlanabilir (21).

Tek taraflı renal agenezi, her iki cinste de eşit olarak görülür. Hastaların çoğunda aynı tarafta mezonefrik veya paramezonefrik kanal kökenli anomaliler bulunabilir. Erkeklerde testis yokluğu, epididim ve vas deferens kanalının yokluğu; kızlarda uterus, fallop tüpleri ve overlerin yokluğu eşlik edebilir (21). Tek başına

olduğunda tek taraflı renal agenezi belirti vermez. Zaman içinde karşı böbrekte normalin iki katına çıkabilen kompensatuar büyüme olur. Bu hipertrofinin olmaması karşı böbrekte displazi veya hipoplaziye işaret edebilir. Bu durumda muhtemelen doğumdan başlayarak aşırı yüklenme nedeniyle bazı vakalarda proteinüri, fokal glomerüloskleroz ve böbrek yetmezliği gelişebilir. Tek taraflı renal agenezide %30-40 oranında karşı böbrekte üreteropelvik darlık, hidronefroz, vezikoüreteral reflü ve bazen displazi eşlik edebilir (22). Yapılan çalışmaların birinde en sık olarak %28 oranında vezikoüreteral reflü saptanmıştır (23).

Son yıllarda; unilateral renal displazi veya bir böbreğin displazik diğer böbreğin agenetik olduğu vakalar aynı aile soyağacı içinde bildirilmekte ve bu nedenle herediter renal displazi sendromu olarak isimlendirilmektedir. Bu vakaların otozomal dominant kalıtım gösterdiğini bulunmuştur, ancak bazı durumlarda anne ve babanın normal olmasına rağmen görülmesi herediter renal adisplazide başka kalıtım modellerinin de olabileceğini göstermektedir. Moerman ve arkadaşları (24) herediter renal displazili bir hastada de-novo 6p/19q translokasyonu saptamışlar ve 6p bölgesindeki genlerde kayıp olduğunu bulmuşlardır. 6p bölgesinde bulunan genlerin de normal böbrek gelişiminde önemli bir yere sahip olduğu gösterilmiştir (5).

Çift taraflı renal agenezi, erkeklerde kızlardan iki kat daha sıktır ve hayatla bağdaşmaz (26). Bebeklerin %40'ı ölü doğar, diğerleri de doğumdan hemen sonra genellikle pulmoner hipoplaziye bağlı solunum yetmezliği nedeniyle ölürlür (13). Bunlarda da mezonefrik ve paramezonefrik kanal anomalileri sıktır (21). İdrar kesesi hipoplazik, atretik veya yoktur. İmperfore anüs sık görülür ve bazı hastalarda kaudal regresyon sendromu veya sirenomeli gözlenir (16,21,26). Bilateral renal agenezi ile birlikte tek umbilikal arter de görülebilir (22, 27). Hayatta kalan bebekler kaçınılmaz olarak periton diyaliz gereksinimi gösterir (28).

İki taraflı agenezide idrar yapımı olmadığı için oligohidramniyoz vardır. Gebeliğin 16. Haftasından sonra amniyon sıvısının miktarı giderek azalır (5). Bu durum yeterli sıvı olmaması nedeniyle uterus duvarının fetus üzerine yaptığı bası sonucu Potter sekansı olarak bilinen yüz ve ekstremitte anomalilerinin (birbirinden uzak gözler, papağan gagası burun, belirgin iç epikantus, geriye çekilmiş küçük çene, düşük kulaklar, el ve alt ekstremitte şekil bozuklukları) oluşumuna da yol açmaktadır

(9,16). Bu değişiklikler yine intrauterin idrar yapımının yetersiz olduğu bilateral renal displazi, hipoplazi ve otozomal resesif polikistik böbrek hastalığında da görülebilir. İki taraflı akciğer hipoplazisi iki taraflı böbrek agenezisine her zaman eşlik eden bir anomalidir. Bunun da oligohidramniyoz sonucu olduğu düşünölmektedir (22).

Renal Hipoplazi;

Hipoplazi doğumsal olarak böbreğin normalden küçük olmasıdır ve özellikle bebeklik ve çocukluk çağlarında küçük displastik böbrekle ve kazanılmış hastalıklara bağlı küçölme ile ayırıcı tanısını yapmak gerekir (5). Gerçek hipoplazide (basit hipoplazi) böbrek loblarının sayısı azalmıştır ve böbrek ağırlığı hastanın yaşına göre olması gerekenin %50'sinden azdır (29). Normal bir böbrek 10 ya da daha fazla lob içerirken hipoplazide beş veya daha az lob vardır ve displastik doku içermez (13).

Normal böbrek gelişiminde üreter tomurcuğunun farklılaşmasında çeşitli büyüme ve transkripsiyonel faktörler yer alır (30). Üreter tomurcuğunun metanefrik mezenkimdeki blastemle bu etkileşimi sonrasında renal veziküller oluşur. Hücreler arası iletişimi sağlayan kalsiyum bağımlı cadherin molekülleridir. Nefrogenezde e-cadherin, cadherin-6, cadherin-11, p-cadherin görev alır. Metanefrik mezenkimde cadherin-11 görev alır. Mezenkimal hücre arasındaki ilişki, renal vezikül ve proksimal tüböl oluşumunda cadherin-6; glomeröl yumağı ve podositlerin oluşumunda p-cadherin; üreter tomurcuğu, toplayıcı tüböl oluşumunda e-cadherin görev alır (31, 32).

E-cadherin bağları kurulan proksimal kısım, distal tüböl ve toplayıcı kanalları oluştururken daha distalde metanefrik mezenkimden WNT alt grupları salınarak glomeröl epiteli oluşur. WNT metanefrik mezenkimi indükleyen WNT genlerinin kodlandığı proteinlerdir. WNT11; Wolfian kanaldan sentezlenir. Bu sentezin gerçekleşmesi için metanefrik mezenkimle üreter tomurcuğunun etkileşim içinde olması gerekir (33). WNT11'deki herhangi bir mutasyon böbrek boyutunda küçölme ile sonuçlanır. GDNF-RTK sinyalinde herhangi bir azalma WNT11 de azalmaya yol açarak hipoplastik böbrek oluşumuna neden olmaktadır (34).

Displazi genellikle alt üriner sistem anomalileri ile birlikte olurken, hipoplazi çoğunlukla izole böbrek anomalisi olarak görülür (9). Displazinin dışlanabilmesi için mutlaka histopatolojik incelemeye gereksinim vardır. Hipoplazinin gerçek sıklığını saptamak güçtür, yine de düşünüldüğünden daha nadir ve iki taraflıdır. Diğer malformasyonlarla birlikte olmadığı sürece renal hipoplazi asemptomatiktir. Tek taraflı hipoplazi genellikle başka bir nedenle çekilen abdominal ultrasonografi sonucu fark edilir. Bilateral renal hipoplazi hastaları ise ilerleyici renal yetmezlik açısından risk altındadır (35).

Oligomeganefroni olarak bilinen lob sayısı çok az, bazen bir ya da iki piramitin olduğu, mikroskopta sayıca az fakat normalden çok büyük nefronların görüldüğü özel bir tipi de vardır. Daima iki taraflı görülür. Bu çocuklarda ilk iki yıl içinde kronik böbrek yetmezliği gelişir (35).

Fetal alkol sendromu, annenin yetersiz beslenmesi, maternal diabet mellitus, gebelikte retinoik asidin yetersiz alınması ve ilaçlar (antenatal deksametazon, talidomid) renal hipoplaziye yol açabilir (36).

Renal Displazi ;

Metanefrik dokunun diferansiasyonundaki bozukluğa bağlı olarak böbrek parankiminin anormal gelişimidir. Renal ageneziden farklı olarak nefrogenizin ilerleyen aşamalarındaki duraksamalardan kaynaklanmaktadır (37). Hem böbreğin lobar yapısında hem de nefron ve toplayıcı kanalların diferansiasyonunda bozukluk vardır ve sıklıkla alt üriner sistem anomalileri de eşlik etmektedir (38). Patogenezinde iki ana teori öne sürülmektedir; bu teorilerden biri anormal bir yerden çıkan üreter tomurcuğunun metanefrik blastem ile normal olmayan bir birleşme gerçekleştirerek böbreğin anormal farklılaşması sonucu ortaya çıktığını öne sürmekte, diğer teori ise fetal idrar akışındaki aksamanın, örneğin gebeliğin erken döneminde gerçekleşen obstüktif bir üropatinin (posterior üretral valv), böbreğin gelişiminde bozukluğa neden olduğunu öne sürmektedir (39,40).

GNDF ve RTK olmadığı durumlarda FGF10 üreter tomurcuğunu uyarak dallanma ve epitel hücre çoğalması gerçekleşir. Üreter tomurcuğu ortama WN9b

salıp metanefrik mezenkimi uyarır ve FGF8, LHX1 ve WNT4 salınımını sağlar. WNT4 metanefrik mezenkimi uyararak mezenkim epitelyal hücreye dönüşümünü ve nefron epiteline farklılaşmasını sağlar (41). Bu dönüşüm sırasında HNF1B görev almaktadır. Displastik böbrek epitelindeki proliferasyon kist oluşumuna bağ dokudaki aşırı apoptozis involüsyona neden olmakta ve bunlardan HNF1B gibi büyüme faktörlerinde anormallik yada mutasyon sorumlu tutulmuştur. Ancak bazı displazili vakalarda neden bunlunmazken ilaçlar, teratojenler ve obstrüktif nedenler sorumlu tutulmuştur (42).

Displastik böbrek içerisinde kıkırdak veya kas gibi renal olmayan dokular bulunabilir. Böbreğin tamamını ya da sadece bir bölümünü etkileyebilir. Her ne kadar displazi her zaman nefron sayısındaki azalma (hipoplazi) ile birlikte ise de hipoplazi izole olarak da görülebilir. İki durum eş zamanlı görüldüğünde “hipodisplazi” terimi kullanılır. Eğer displastik böbrekte kistik yapılar da varsa bu durum “kistik displazi” olarak isimlendirilir. Kistlerin baskın olduğu tamamı displastik böbrek için multikistik displastik böbrek (MKDB) tanımı kullanılır.

Makroskopik incelemede tek ya da iki taraflı olabilen displastik böbrek normalden büyük veya küçük, şekli düzgün veya bozulmuş, bazen multikistik görünümde olabilir. Kesit yüzünde piramitler belirsiz, kaliksler iyi gelişmemiştir. Displastik değişiklikler böbreğin tümü veya bir kısmında görülebilir. Mikroskopik incelemede konsantrik tabakalar halinde fibroblast ve düz kas proliferasyonu ile kuşatılmış primitif kanallar ve kıkırdak adacıkları vardır (43).

Nefron gelişiminin indüksiyonundaki yetersizlik sonucu bu duktusların sayısı normalde olması gerekenden az, korteks incedir ve nefronlar çoğunlukla primitif görünümde olup kistik genişleme gösterirler. Displazi erkeklerde daha siktir (9). Çoğunlukla sporadiktir, %90 oranında alt üriner sistem tıkanıklığına eşlik eder (13). %10 oranında, herediter sendromların bir parçası olarak da görülebilir (21). Kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve iskelet sistemi anomalileriyle birliktelik gösterebilir (44). Çift taraflı vakalar genellikle ya intrauterin ya da yenidoğan döneminde kaybedilir. Tek taraflı olduğunda %40 oranında karşı üriner sistemde vezikoureteral reflü (VUR), hidronefroz ve agenezi görülebilir (38).

Hereditör Sendromlar ;

Üriner sistemde tıkanıklık olmadan diffüz kistik displazi veya meduller kistler çeşitli hereditör veya genetik sendromların bir parçası olarak da görülebilmektedir. Bu sendromlar; Meckel-Gruber Sendromu, Joubert Sendromu, Fryns Sendromu, Zellweger Sendromu, Glutarik Asidemi Tip 2, Trizomiler, Tuberoskleroz ve Von Hippel Lindau Sendromu'dur (9,19,27, 35).

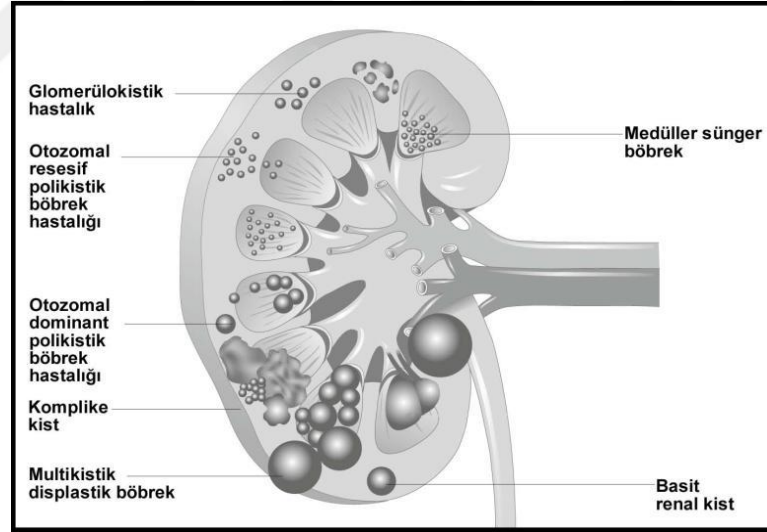
Polikistik Böbrek Hastalıkları;

Bu grupta ikisi de hereditör geçişli olan, her iki böbreği diffüz olarak tutan, biri karakteristik olarak erken çocukluk çağında, diğeri erişkin çağda ortaya çıkan ve önemli hastalık tabloları oluşturan iki lezyon vardır; İnfantil tip polikistik böbrek hastalığı (otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı-ORPBH) ve erişkin tip polikistik böbrek hastalığı (otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı-ODPBH) (21).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, bilateral geç başlangıçlı, sistemik bir hastalıktır ve tüm nefron segmentlerinde geniş, fokal kistler ile karakterizedir. Genel olarak orta yaşa kadar asemptomatik olsa da, %2-5 oranında yenidoğan döneminde başlar ve ağır seyreder. Yenidoğan başlangıçlı otozomal dominant polikistik böbrek hastalığını otozomal resesif tipten ayırmak ancak genetik ve histolojik değerlendirme ile mümkündür. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığına yol açan genler 16. Kromozomun kısa kolunda bulunan *PKD1* (%85) ve *PKD2* (%15) genleridir ve bunlar sırasıyla *polycystin-1* ve *polycystin-2* proteinlerini kodlarlar (45). Etkilenen fetuslarda oligohidramniyoz ve akciğer hipoplazisi görülebilir (46).

Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı, konjenital hepatorenal fibrokistik sendromlar grubunda olup çocuklarda önemli karaciğer ve böbrek ilişkili morbidite ve mortalite nedenidir (47). Böbrek toplayıcı kanallarının obstrüktif olmayan dilatasyonu ve karaciğerde duktal tabaka oluşumu ile karakterize bir hastalıktır (37). Erişkin forma göre daha seyrek görülen (1/20000 doğum) bu form ile ilgili olarak yapılan araştırmalarla kromozom 6'ın kısa koluna bağlı (p21.1-p12)

PKHD1 geninde mutasyon olduğu saptanmıştır. Bu gen büyük bir gen dir ve fibrokistin proteini olarak da bilinen bir molekülü kodlamaktadır (41). Bu protein primer siliyer membran üzerinde yer almakta, hem hücrelerin birbirleriyle ve bazal membranla olan tutunmalarında hem de bu sayede hücreleri diferansiye olmaya iten hücre içi mekanizmaların aktive edilmesinde mekanoreseptör olarak görev almaktadır (10,11). Bu hastalık geçmişte perinatal, neonatal, infantil, juvenil olmak üzere dört alt gruba ayrılmış olsa da, bugün bunların genetik açıdan değil sadece hastalığın ortaya çıkış yaşı ve buna bağlı olarak klinik belirtiler açısından farklı olduğu kabul edilmiştir (46). Hastalık çoğunlukla yenidoğan ve erken çocukluk çağında ortaya çıkmakla birlikte, ortaya çıkışı adölesan yaşa kadar uzanabilir. Hasta çocukların hemen hepsinde böbreklerle birlikte karaciğerde de patoloji (konjenital hepatik fibrozis) vardır. Erken yaşlarda genellikle böbrek lezyonu baskın iken, daha geç yaşta ortaya çıkan hastalıkta karaciğer hastalığı belirtileri ön planda yer alır (47).



Şekil 1: Böbrek kist yerleşimi

Klasik infantil formda çocuklar doğduğunda karınları belirgin derecede şiştir, hatta doğum öncesi ultrasonografide ileri derece büyümüş böbrekler görülerek tanı koyulabilir. Bu çocuklarda oligohidramniyoz, akciğer hipoplazisi ve Potter sekansı görülebilir. Bebeklerin bir kısmı ya ölü doğar ya da doğumdan hemen sonra böbrek ve solunum yetmezliği nedeniyle ölürlür (47). Bebeklerin %70-80'i yenidoğan dönemini atlatır ve çoğunda ilerleyici böbrek yetmezliği gelişir (9). Oligürisi veya

anürisi olan hastalarda erken dönemde periton diyalizi gerekebilir. Bazılarında ise böbrek fonksiyonları kısmen korunur fakat karaciğer bulguları ağırlık kazanır. Makroskopik incelemede böbrekler simetrik olarak büyümüş ve şekilleri bozulmamıştır. Yüzeyden kabarık olmayan 1-2 mm çapında sayısız kistler görülür. Böbrek kesitinde hem korteks hem medullayı tutan, organa sünger görünümü veren, kortekste yüzeye doğru ışınal uzanım gösteren genişlemiş ve uzamış kanallar gözlenir (37,41). Mikroskopik incelemede parankim tümüyle tek sıra kübik epitelle döşeli genişlemiş toplayıcı kanallardan oluşmaktadır. Kanallar arasında sıkışmış glomerüllere rastlanır (46).

Bütün hastalarda doğumda asemptomatik mikroskopik anormalliklerden konjenital hepatik fibroza kadar değişen bir yelpazede biliyer duktal anormallikler vardır. Karaciğer tutulumunun temel patolojik bulgusu, primer duktal tabaka tutulumuna bağlı olarak gelişen periportal fibrozisin eşlik ettiği biliyer disgenezidir (46). Karaciğer lezyonu erken dönemde hafif portal genişleme, safra kanallarında düzensiz proliferasyon ve hafif dilatasyon şeklinde gözlenirken, uzun dönem yaşayanlarda portal fibrozisin artmasıyla konjenital hepatik fibrozis olarak bilinen portal hipertansiyona yol açan lezyona ilerler (47). Konjenital hepatik fibrozis sadece ORPBH ile birliktelik göstermez, Meckel-Gruber Sendromu, Joubert Sendromu, Zellweger Sendromu gibi herediter sendromlarda da görülebilir (9).

Renal Ektopi ve Malrotasyon;

Böbrekler pelviste başlayan embriyolojik gelişimleri sırasında giderek yükselir ve sonuçta lomber bölgedeki yerlerini alırlar. Yükselmeye birlikte başlangıçta ön tarafta bulunan hilus da böbreğin rotasyonu sonucu iç tarafa geçer. Bu işlemin kesintiye uğraması genellikle böbreğin normalden aşağı pozisyonda (en sık olarak pelviste) yerleştiği ektopiye ve bunların çoğunda gözlenen hilusun ön yüzde kaldığı malrotasyona neden olur. Binde iki oranında görülür (5,9). Bazen de ektopik böbrek orta hattın diğer tarafında yerleşebilir, bu durumda üreter orta hattı çaprazlayarak mesaneye normal yerinden açılır. Aynı tarafta yer alan böbrekler birbirine yapışık olabilirler. Ektopik böbrekler 1/3 oranında hipoplazik veya displastik olabilir (21). Ektopik böbreklere üreter anomalileri eşlik edebilirse de genellikle asemptomatiktir ve tesadüfen saptanır. Pelvis ve üreterlerin kıvrılma ve

katlanmaları nedeniyle idrar akımı güçleşip hidronefroza, enfeksiyon ve taş oluşumuna neden olabilir (13). Hipoplazi, displazi ve hidronefrozun eşlik etmediği ektopik böbreklerde ek anomalilerin olma sıklığı oldukça düşüktür (29).

Atnalı Böbrek;

İki böbreğin sıklıkla alt, nadiren üst kutuplarından parankimlerin birbiriyle devam edecek şekilde kaynaşmış olmalarına bağlı olarak at nalı görünümü almaları sonucu oluşur. Bazen parankim dokusu olmaksızın fibröz bir bant ile birleşebilirler (21). Görülme sıklığı 5/1000'dir (13). Her iki böbreğin toplayıcı sistemleri ve üreterleri ayrıdır, mesaneye normal yerlerinden girerler. Atnalı böbrekler yukarı doğru hareketleri sırasında alt mezenterik damarların engellemesi sonucu sık olarak normalden aşağıda yerleşirler (22). Pelvisleri ön yüzde kalabilir, bazen de kısmen veya tamamen displazik olabilirler. Turner sendromlu çocukların %7'sinde görülür (21). Birleşim bölgesinin nefroblastik dokudan zengin olması nedeniyle Wilms tümörlü gelişme riski normal popülasyondan fazladır (48). Genellikle asemptomatiktirler. Bazen üreteropelvik bölgede darlığa bağlı hidronefroz, enfeksiyon ve taş gelişimi izlenebilir (49).

2.4.2. Böbrek Pelvisi Ve Üreter Kökenli Anomaliler:

Üreteropelvik Bileşke Darlığı;

Çocuklarda görülen hidronefroz nedenleri arasında ilk sırada yer alır. Her 1000-2000 canlı doğumda bir görülür. Bu anomalide idrar renal pelvisden üretere geçemez ve biriken idrar nedeniyle böbrek pelvisinde artan basınç böbrekte progresif bir hasar oluşturmaya başlar. Üreteropelvik bileşke (ÜPB) darlığında böbrek fonksiyonunda meydana gelen hasar tıkanıklığın oluşum zamanına ve derecesine göre değişir. Birinci trimesterde MKDB, 2. trimesterde renal displazi, böbrek fonksiyonlarında bozulma, 3. trimesterde hidronefroz olarak kendini gösterir. (Erken ve tam tıkanıklıklarda tamamen fonksiyonunu kaybetmiş ve displastik böbrek oluşabilmektedir.) Çift taraflı olduğunda oligohidramnios gelişebilir. Patogenezinde üreterin embriyolojik gelişimi esnasında meydana gelen anormal rekanalizasyon sürecinin rol oynadığı düşünülmektedir. Rekanalizasyon üreterin ortasından uçlara

yani ÜPB'ye ve üreterovezikal bileşke (ÜVB)'ye doğrudur, bu aşamada darlık nerede oluştu ise ona göre klinik bulgu verir; ÜPB'de ise hidronefroz, ÜVB'de ise hidroüreteronefroz gelişir. ÜPB histolojik olarak incelendiğinde bu bölgede daha az sayıda kas hücresi vardır ve kaslar yeterince fonksiyon gösteremez sonuç olarak peristaltizm sağlanamaz. Bir diğer neden ise üreterin pelvisle bağlandığı noktada bir açılanma oluşması sonucu akımın bozulmasıdır. ÜPB darlığına neden olan en sık dış faktör ÜPB'ye yakın seyreden aberran böbrek damarlarının neden olduğu mekanik tıkanıklıktır (50). Sekonder ÜPB darlığı ciddi VUR'a bağlı gelişmiş olabilir. VUR, üreteral uzamaya ve kıvrılmaya neden olarak ÜPB'de mekanik bir tıkanıklık meydana getirebilir. Prenatal US'de renal pelviste dilatasyon, üreter ve mesanenin ise normal olduğu durumlarda ÜPB darlığından şüphe edilmelidir. Atnalı böbrek, ÜVB tıkanıklığı, üreter hipoplazisi ve duplikasyonu ve VUR ile birlikteliği sıktır (51). Nükleer renogramlarda tespit edilmiş ve tekrarlayan-şiddeti artan ağrı, idrar yolu enfeksiyonu (İYE), taş ve hematüri yapan belirgin tıkanıklıklarda cerrahi tedavi önerilmektedir.

Üreterovezikal Bileşke Darlığı;

Üreterovezikal bileşke darlığı üreteri saran kas tabakasındaki hücresel eksiklikten kaynaklanmaktadır. Bu da dinamik ve fonksiyonel tıkanıklığa neden olan bir segment ile sonuçlanmaktadır. Dolayısıyla üreterin proksimal kısmında dilatasyon olmakta ve ikincil olarak megalöüreter gelişmektedir (52,53).

Üreter Duplikasyonu;

İntrauterin gelişim sırasında üreterik tomurcuğun duplikasyonu çift üreter gelişimine yol açar. Bu duplikasyon erken dönemde olursa aynı bölgede birbirleri ile bağlantılı iki böbrek oluşumuna neden olur. Bu durumda her iki yapıya ait üreterler mesaneye ayrı ayrı açılır. Ancak daha geç olan duplikasyonlarda her iki üreter mesaneye ya ayrı ayrı açılır ya da mesanenin üstünde birleşerek tek orifisten açılırlar. Çoğu çift üreter vakasında her iki üreter birbirini çaprazladıktan sonra mesaneye açılır. Bu durumda daha yukarıdan köken alan üreter mesaneye daha kaudal bölgeden ektopik olarak açılır. Üreter duplikasyonları sık görülür ancak genel olarak asemptomatiktir. Tek taraflı duplikasyon çift taraflı olana göre 5-6 kat daha sıktır.

Çift üreter sistemlerinde genelde VUR ve obstrüksiyona da sık rastlanır (28).

2.4.3. Mesane Kökenli Anomaliler:

Mesane anomalileri seyrek görülür. Mesane agenezisi, hipoplazisi, divertikülü ve dilatasyonu (megasistis) görülebilen anomalilerdir (54). Mesane agenezisi, üriner sistemin ciddi gelişimsel anomalileri (sirenomeli ve kaudal regresyon sendromu) ile birlikte görülebilir (25). Bilateral renal agenezi durumunda idrar olmamasına bağlı olarak mesane hipoplazisi de görülebilir. Mesane ekstrofisi abdominal duvarın kapanmasındaki bir defekt sonucu mesanenin anteriora açılması sonucu görülür. Bu anomalinin aşırı gelişmiş kloakal membranın inferolateral mezenkimal kapanmayı engellemesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Erkeklerde altı kat daha sık görülür (28).

Megasistis-mikrokolon-intestinal hipoperistalsis sendromu ilk olarak 1976 yılında tanımlanmıştır. Önü mekanik olarak tıkalı olmayan genişleyerek kistleşmiş mesane, buna bağlı abdominal şişlik, azalmış veya hiç olmayan intestinal peristaltizm ve mikrokolon görülen oldukça kötü prognozlu doğumsal bir sendromdur (55). Mesane hipotonik olup, buna ikincil üst üriner sistemde değişen derecelerde genişleme görülebilir. Sendrom akraba evliliklerinde daha siktir ve otozomal resesif kalıtım gösterir (56). Kaynaklarda sendromun kızlarda dört kat fazla olduğu bildirilmektedir (57). Prenatal ultrasonografide en sık bulgu karnın distal bölümünde kistik lezyon bulunmasıdır. Bu sendromda Cajal interstisyel hücrelerinin mesane duvarında normal kontrollere oranla azaldığı veya bulunmadığı, pacemaker görevi yapan bu hücrelerin yokluğunda hipoperistalsis ve hipotoni oluşabileceği ileri sürülmüştür (9).

2.4.4. Vezikoüreteral Reflü;

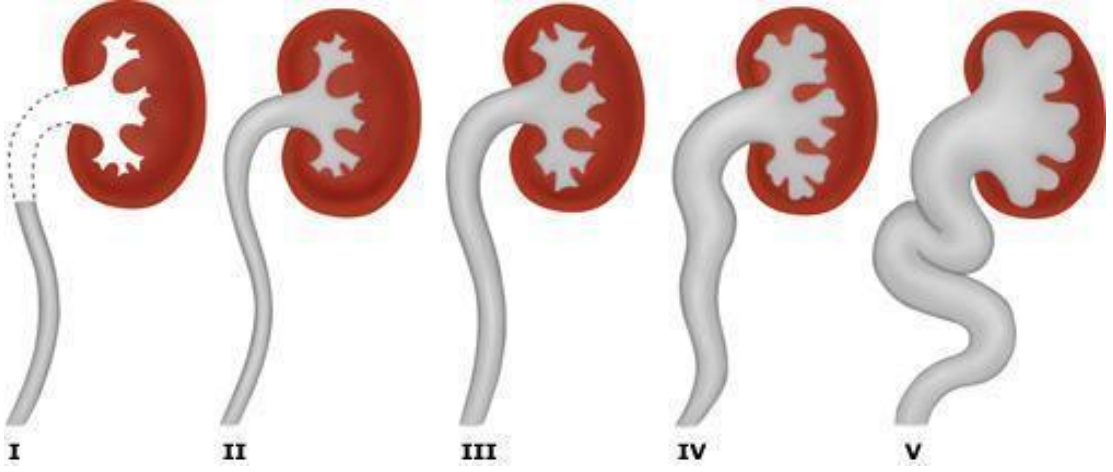
VUR; idrarın mesaneden, geriye doğru akımını ifade eder. Üreterin mesaneye giriş açısı, yeri ve mesane duvarı içindeki uzunluğu pasif bir fizyolojik kapak mekanizması oluşturmaktadır. Bu mekanizma idrarın mesaneye rahatça akmasına izin verirken, işeme sırasında mesane içi basıncın artmasına rağmen idrarın böbreklere doğru çıkmasını engellemektedir. Üreter tomurcuğunun çıkış bölgesi

anormal özellikler taşıdığında ve üreterin submukozal katettiği mesafe kısaldığında VUR olasılığı artar.

İnsidans tarama yapılan yaşa göre değişir, çünkü VUR zaman içinde spontan iyileşebilen bir durumdur. Yaşla birlikte üreterin intravezikal parçasının uzunluğu artmaktadır, bu da birçok vakada reflünün zaman içinde spontan olarak iyileşmesinin nedeni olarak görülmektedir (58). İYE geçiren çocuklarda VUR sıklığı % 20-40'dır. Erkeklerde genellikle daha yüksek derecede VUR tespit edilir. Kızlar daha sık İYE geçirmeleri nedeniyle daha sık tanı alırlar (59). VUR saptanan hastaların kardeşlerinde de %27 - %45 oranında VUR saptanmaktadır.

VUR; primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Primer VUR'da herhangi bir major anatomik anomali yoktur. Vezikoureteral bileşkenin immatüritesi ya da minör yapısal anomalisi söz konusudur. Sekonder VUR'da ise 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.

VUR'un spontan olarak gerilemesi derecesine (Şekil 2), tek veya çift taraflı olmasına ve tanı anındaki yaşa bağlıdır. I-II. derece VUR %80, III. derece VUR %50, IV. derece VUR %30 oranında spontan geriler. V. derece VUR'da spontan gerileme nadirdir. VUR mesanedeki bakterilerin üst üriner sisteme geçişini kolaylaştırmakta bu da pyelonefrite zemin hazırlamaktadır. VUR ve İYE birlikteliği sonucu oluşan renal hasar *reflü nefropatisi* olarak isimlendirilir. Son dönem böbrek hastalığı olan çocukların %15-20'sinde neden reflü nefropatisidir. Reflü nefropatisi çocuklarda görülen HT'nin en sık nedenlerinden biridir. Tüm bu nedenlerden dolayı VUR'da erken tanı konulması ve doğru tedavi edilmesi çok önemlidir.



Şekil 2: Veziköüretoral Reflünün Derecelendirilmesi

I. Kontrast madde, işeme sırasında ancak üreterin distal kesimine ulaşır.

II. Kontrast madde, renal kalikslere kadar çıkar, üriner sistemde dilatasyon yoktur.

III. Üreter, renal pelvis ve kalikslerdeki orta dereceli dilatasyona rağmen, henüz renal kaliksler küntleşmemiştir.

IV. Üreter, renal pelvis ve kalikslerdeki dilatasyon yanında renal kaliksler küntleşmiştir.

V. Reflünün bulunduğu tarafta ileri derecede hidroüreteronefroz ve kıvrıntılı bir üreter vardır.

2.4.5. Üretra Kökenli Anomaliler

Bilinen en iyi üretral kökenli anomali posterior üretral valvdir. Bu konu ana başlık olarak incelenecektir.

3. POSTERİOR ÜRETRAL VALV

3.1. Giriş

Posterior üretral valv çocuklardaki en yaygın mesane çıkış obstrüksiyonu yapan nedendir (60). PUV'un insidansı yaklaşık 1:5000-8000 canlı doğum olarak belirtilmektedir (61,62). Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak birçok genin katıldığı bir embriyopati olduğu düşünülmektedir (63). Embriyogenez sürecinde Wolff kanalının en distal ucu üretrada ileride prostatik üretra olarak adlandırılacak bölgede ürogenital sinüs ile birleşir. Sağlıklı bebeklerde bu sürecin ardından posterior üretral katlantılar (plica colliculi) oluşur. Wolff kanalının ürogenital sinüsle birleşmesinde bozukluk olursa anormal katlantılar oluşur ve bunlar ileride posterior üretral valve yol açar (9). Anatomik olarak; veru montanumda başlayan, posterior üretranın distaline kadar bağlanan bir zardan oluşur ve idrar çıkışına engel olur (60).

İlk kez 1717'de Morgagni tarafından tanımlanmıştır (64). Bununla birlikte referanslarda en sık geçen ve en erken PUV tanımı 1802'de Langenbeck tarafından otopsilerde valv benzeri yapıların görülüp tanımlanması ile olmuştur. Ancak Langenbeck bu bulguların klinik önemini tam olarak tanımlayamamıştır. 1870'lere geldiğinde Tolmatschew bu bulguların embriyolojik olduğunu öne sürmüştür. Son olarak Young ve ark. 1919'da 12 olgu ile PUV'un klinik prezentasyonu valvlerin anatomik özelliklerini tanımlamışlardır (65). Young ve arkadaşları bu iki anatomik yapının ilişkisini anlatan üç farklı tip ile PUV'u tanımladılar.

A: Tip I; B: Tip II; C: Tip III.

Tip I: Posterior üretrada verumontanumun kaudal ucundan kaynaklanan iki membranöz yapı her iki tarafta saat 12 yönünde buluşarak üretranın lateral kenarı boyunca yükselir.

Tip II: Verumontanumdan kaynaklanan ve mesane boynunda kraniyal olarak bulunan membranlar.

Tip III: Verumontanumun kaudal ucu bölgesinde, merkezi bir kusur bulunan dairesel diyafram. (Şekil 3)

Her ne kadar Young ve ark. Tip II PUV'u tanımlasa da, pediatrik ürologların çoğu bunların valvler olduğuna değil, sadece plica koliküllerinin hipertrofinin engellediğine inanmaktadır. %95 oranında Tip 1, %5 oranında Tip 3 görülüyor şeklinde genel bir kabul vardır (63).



Şekil 3: Young'ın kapakların oryantasyonuna ve verumontanum ile ilişkisine dayanan PUV sınıflandırması

3.2. Patofizyoloji

PUV farklı spektrumlarda karşımıza gelebilir. Obstrüksiyonun derecesi üretradaki obstrüktif membranın durumu ile ilişkilidir. PUV'un morbiditesi sadece üretradaki obstrüktif membran ile ilişkili değildir. Böbrek, mesane ve üreter üzerine hayat boyu etkileri olacaktır (66).

İntrauterin 20. gestasyonel haftadan sonra böbrekler amnion sıvısının %90'ından sorumludur. Amnion sıvısının yeterli olması akciğer gelişimi ve iskelet gelişimi için hayati öneme sahiptir (67). Ciddi oligohidroamnios veya anhidroamnios anormal küçük uterin kaviteye yol açar, fetusun normal büyümesine ve toraks genişlemesine müsaade etmez. Sonuçta pulmoner hipoplazi ve yumuşak doku deformiteleri oluşur (68). Bu tipik fenotipik özellikler “Potter Sekans” olarak tanımlanır. Mesane distansiyonu ve üriner asit fetal abdomendeki abdominal duvar kaslarının gelişimini etkiler ve “Prune Belly” görünümüne yol açar. Spontan üst üriner sistem dekompresyonu üriner asit, perirenal ürinom ve peritoneal kalsifikasyona yol açabilir (69).

Günümüzde PUV'u olan birçok çocuğa antenatal ultrason çalışmaları ile tanı

konulabilmektedir, ancak PUV bazen ergenliğe ve hatta yetişkinliğe kadar teşhis edilmeden kalabilir ve bu hastalar geniş bir klinik sunum yelpazesi gösterebilir (70). Son birkaç dekatta ciddi vakaların daha iyi hayatta kalmasıyla, KBH prevalansında artış gözlenmiştir (60). PUV kaynaklı son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)'nin %17 civarında olduğu bilinmektedir (60). PUV'lu çocukların yönetiminde bazı önemli bilgi eksiklikleri sorun yaratmaya devam etmektedir. Klinik olarak PUV'un önemli sekelleri arasında kalıcı üst kanal dilatasyonu, inkontinans ve SDBY bulunmaktadır. PUV tıkanıklığı açıldıktan sonra da PUV'a bağlı mesane disfonksiyonunun önemi bilinmektedir ve bununla ilgili önleyici stratejiler ve yönetim geliştirilmeye çalışılmaktadır. PUV; böbrek, üreter ve mesanenin fonksiyonu üzerinde yaşam boyu etkisi olabilecek sonuçlar oluşturabilir. Bunu da mesane ve mesane divertiküllerine yaptığı baskı sonucu; hidronefroz ve kronik/son dönem böbrek hastalığına yol açarak yapar (71). PUV, çocuklarda son dönem böbrek hastalığına yol açan mesane çıkış tıkanıklarının en sık nedenidir (72). Bu nedenle PUV'lu çocuklar için uzun süreli takip, 20-30 yaşından sonra bile zorunludur. Bu konu ile ilgili yeterli çalışmanın yapılmış olmaması sebebiyle, PUV'lu çocukların yönetimindeki zorluk devam etmektedir.

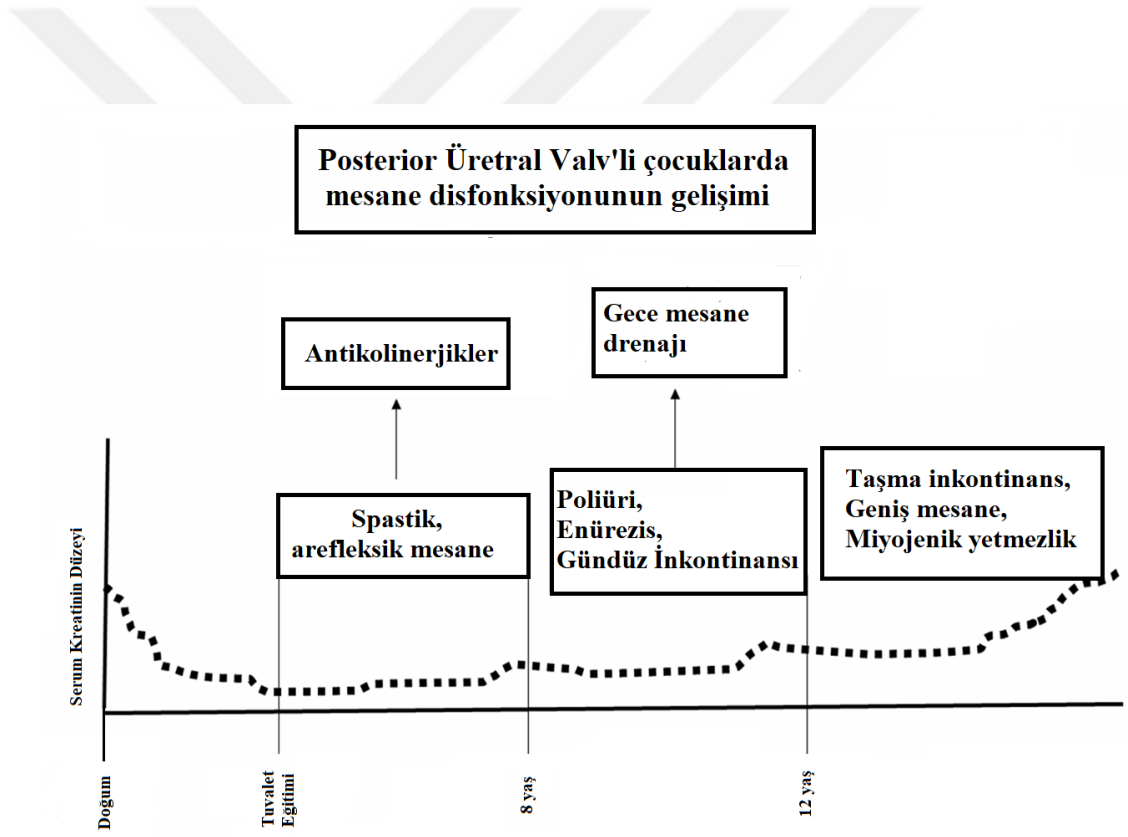
3.2. Posterior Üretral Valv'in Çocuklarda Oluşturduğu Sekeller

3.2.1. Metabolik Anomaliler

PUV'lu bebekler bir dizi metabolik bozukluğa ve elektrolit bozukluğuna eğilimlidir. Post-obstrüktif patoloji nedeni ile medüller hasar gelişmiştir ve mesane kateteri yerleştirmek sureti ile bu obstrüksiyon giderildikten sonra zayıf konsantre idrar oluşur (73). Büyük çocuklarda daha yaygın bulgu enürezis ve poliüridir (74). PUV'lu bir yenidoğanda başka bir alışılmadık bulgu ise belki de bir enfeksiyon tarafından tetiklenen hiponatremidir (75,76). Bunun geçici psödohipoaldosteronizmden kaynaklandığı düşünülmektedir ve sodyum takviyesi ile kolayca düzeltilir. Bu nedenle, elektrolitler ve idrar kültürlerini elde etmek önemlidir. İlerleyen dönemde normal böbrek fonksiyonu ile birlikte PUV'lu çocukların %20'sinde renal tübüler asidoz bildirilmiştir ve oral bikarbonat tedavisinin sıklıkla gerekli olduğu görülmüştür (77,78). Renal tübüler asidoz varlığı uzun dönemde KBH ile ilişkilidir (79).

3.2.2. Mesane Disfonksiyonu

Mesane disfonksiyonu PUV' da %55 oranında (%0-72) gözlenir ve mesane çıkış obstrüksiyonu erken ve yeterli giderilse dahi karşımıza çıkar (80). Neonatal obstrüksiyonun derecesi veya şiddeti mesane disfonksiyonu için bir belirleyicidir (81). PUV'da mesane disfonksiyonu statik değildir ve yaş ile birlikte değişim gösterir (82) (Şekil 4). Başlangıçta, mesane spastik ve düşük kapasitededir ve miyojenik yetersizlik sonucu yüksek kapasiteli mesaneye ilerleyebilir. Farklı mesane ve alt kalıpları ile idrar yolu disfonksiyonu tanımlanabilir (82,83).

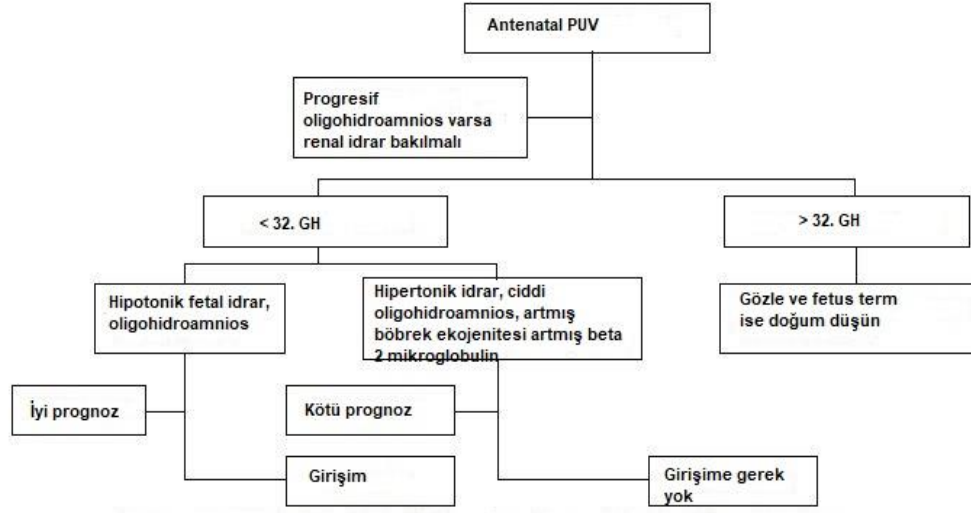


Şekil 4: Mesane Disfonksiyonu olan PUV'lu çocukların değerlendirilmesi

3.3. Posterior Üretral Valv'de Yönetim ve Tedavi

3.3.1. Antenatal tedavi

Antenatal tanı alan vakalarda seri USG izlemi önemlidir. Gestasyonel yaş, amniyon sıvı miktarı ve fetal idrar analiz sonucu yaklaşımı değiştirmektedir. Bununla ilgili bir yaklaşım şeması Şekil 5'de gösterilmektedir. Kötü prognozu olan bebekler için herhangi bir girişim yapılmamalıdır. Üçüncü trimesterde tanı konmuş ise ve amniyon sıvısı azalmış ise bu karşılaşılabilecek en iyi durumdur. Ancak günümüzde antenatal USG'nin gelişimi ile daha erken tanı konmaktadır. O nedenle yapılacak vezikoamniotik şantın faydalı olacağı düşünülmektedir.



Şekil 5: Antenatal tanı PUV'a yaklaşım

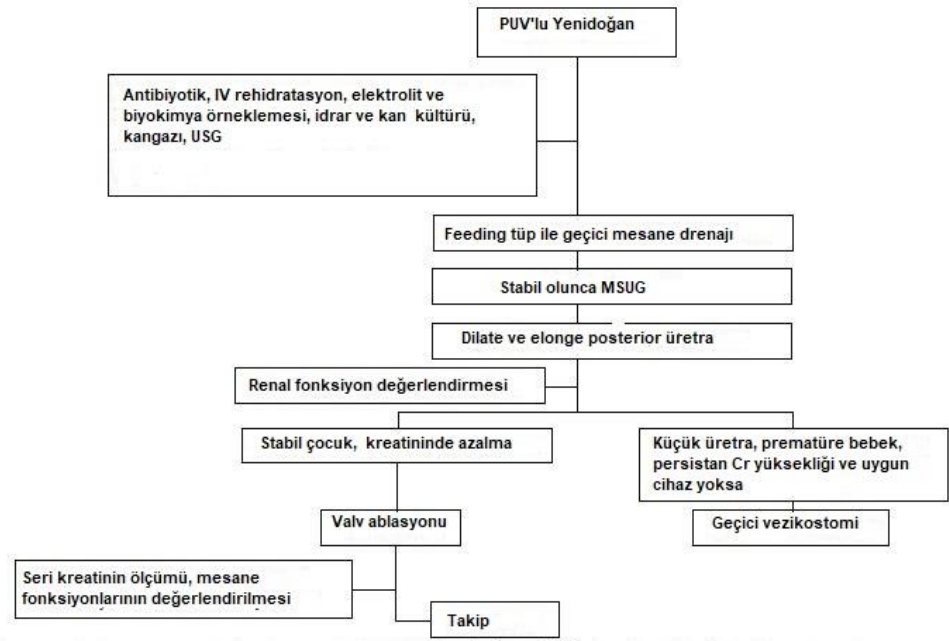
Girişim olarak vezikoamniotik şant, vezikostomi ve fetal endoskopi valv ablasyonu olmak üzere üç yöntem önerilmektedir (84). Girişim düşünülen fetuslarda fetal idrar da Na <100 mEq/L, Cl <90 mEq/L, ozmolarite <210 mOsm/L, Beta 2 mikroglobulin <4 mg/dL, total protein <40 mg/dL, Ca <8 mg/dL olmalıdır. Vezikoamniotik şant popüler bir yöntemdir. Yetersiz dekompresyon ve şantın 1-2 hafta içerisinde yerinden çıkıp migrasyon göstermesi sık görülen durumlardır (84).

3.3.2. Postnatal tedavi

İlk olarak klinik muayene, USG inceleme ve serum biyokimyası değerlendirilmelidir. Voiding Sistoüretrografi(VCUG) yapılmalı ve hasta kateterize edilmelidir. Kateterizasyon bir nazogastrik sonda ile yapılabilir. Balonlu foleyler daha fazla spazm yaratacağından PUV drenajında önerilmemektedir (85). Bu kateterizasyon sonrası serum kreatininde düşme gözlenebilir. Alınan idrar mikroskopik inceleme ve kültüre gönderilmelidir. Ciddi PUV ve pulmoner problemleri olanlarda genelde mekanik ventilasyon problemleri de olmaktadır. Ayrıca birçok yenidoğanda dehidratasyon ve elektrolit dengesizliği, üremi, metabolik asidoz, enfeksiyon, beslenme ve solunum problemleri bulunabilir.

Sıvı elektrolit dengesizlikleri giderilmeli ve geniş spektrumlu antibiyotikler ile hastalar tedavi edilmelidir. PUV yönetimi kateterizasyon ile başlar. Ardından primer valv ablasyonunun yapılması gerekir. Postnatal yönetim Şekil 6'da gösterilmiştir.

Postnatal valv ablasyonu, endoskopik ablasyon, lazer ablasyon, Mohan valvotomi gibi tekniklerle yapılabilir (86). Sonuncu teknik artık pediatrik sistoüretroskoplar kullanılmaya başladığından beri kullanılmamaktadır.



Şekil 6: Postnatal PUV'lu çocuğun Yönetimi

3.4. Komplikasyonlar

Yenidoğan

Pulmoner hipoplazi inrauterin renal disfonksiyon ve oligohidroamniosa sekonder gelişir ve yenidoğanlardaki ölümün primer nedenidir. Diğer komplikasyonlar kronik mesane değişikliklerine bağlı gelişir. Genel bilgi pulmoner fonksiyonları iyi olanların %25'inin renal yetmezlikten ilk yıl içerisinde öldükleri yönündedir. Kalan %25'de daha geç çocukluk dönemlerinde ve %50'de de erişkin yaşa farklı derecelerde böbrek fonksiyon yetersizliği ile ulaşır (87).

Vezikoüreteral reflü

PUV ile ilişkili VUR olguların üçte birinde gelişmektedir. PUV ile ilişkili VUR intravezikal basınç artışına bağlı gelişmektedir. Valv ablasyonu sonrası persiste edenler konservatif antibiyotik profilaksisi ile izlenmelidir (88). Antikolinergik ve alfa blokerler de kullanılabilir. VUR rekürren İYE ile renal hasara yolaçabilir.

İdrar Yolu Enfeksiyonu

Tekrarlayan İYE diğer bir sorundur. Artmış intravezikal basınç ve üretelyal kan akımının olası farklılığı İYE'ye yatkınlık getirir. Ayrıca bu hasta grubunun işeme sonrası rezidü volümlerinin fazla olması da staza ve dilatasyona yol açarak enfeksiyona yatkınlık sağlar (63).

Üriner İnkontinans

VUR ve İYE için geçerli nedenler inkontinans için de geçerlidir. Ürodinamik çalışmalar ile mesane fonksiyonları gözden geçirilmelidir.

3.5. Uzun Dönem Prognoz

PUV'lu erkeklerin prognozu, tanı anında böbrekler ve mesanenin durumu ile çocuk büyüdükçe mesane yönetiminin yöntemlerine bağlıdır (89). Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastaların büyük çoğunluğunda işeme disfonksiyonu

vardır (90). PUV'un 24. gebelik haftasında veya öncesinde prenatal saptanması kötü prognostur. Prognostda rol oynayan faktörler tanı yaşı, böbrek displazisi, böbrek fonksiyonu, valv ablasyonundan önce ve sonra VUR, İYE, proteinüri, hipertansiyon varlığıdır.



4. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Tez çalışması tek merkezli retrospektif bir çalışmadır. Tez Konusu Onayı (Tez Konusu Onay Tarihi 03/09/2018 Tez Konusu Onay Karar No: 490) Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden, etik kurul onayı ise Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan (Etik Kurul Tarihi:10/07/2019 Etik Kurul Karar No:2019/11-10) alınmıştır. Çalışmaya 2009-2019 yıllarını kapsayacak şekilde SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji ve Çocuk Ürolojisi Klinikleri tarafından tanısı konmuş, tedavisi yapılmış ve izlemi devam eden PUV tanılı hastaların dahil edilmesi planlanmıştır.

Dahil Edilme Kriterleri

1. 0-18 yaş arası olmak
2. PUV tanısı ile izleniyor olmak

Dışlama Kriterleri

1. Dosya verilerine ulaşılamayan olgular
2. Düzenli takibe gelmeyen hastalar

Hasta kartlarının incelenerek verilere ulaşılması planlanmıştır. Hastaların dosya bilgilerinden aşağıdaki verilere ulaşılması planlanmıştır:

- Başvuru yaşı,
- Başvuru anındaki kilo, boy değerleri,
- Doğum ağırlığı, gestasyonel haftası,
- Tanı konma şekli,
- Antenatal tanı alıp almadıkları,
- İntrauterin girişim yapıp yapılmadığı,
- Başvuru anındaki böbrek fonksiyon testleri,
- Böbrek boyutları, parankim kalınlığı, böbrek AP çapı,
- Başvuru şekli,

- Tekrarlayan İYE,
- Ürosepsis,
- İnkontinans,
- Zayıf akımlı işeme,
- Eşlik eden ek ürogenital sistem anomalisi varlığı,
- VUR varsa derecesi, lokalizasyonu,
- İzlemede ürodinami yapılıp yapılmadığı,
- DMSA, DTPA sonuçları,
- Yapılan cerrahi işlemler,
- Cerrahi sonrası komplikasyon varlığı,
- İzlem sonu böbrek fonksiyon testleri,
- İzlem sonu boy, kilo,
- Ortalama izlem süresi,
- Nefrektomi var mı?
- Proteinüri var mı?
- Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) var mı? Varsa evresi nedir?
- Renal replasman tedavisi uygulanmış mı?

Dosya kartlarından yukarıda bahsedilen verilere ulaşılarak veriler not edildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 25 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%) ortalama±standart sapma ($\bar{x} \pm ss$), medyan (M), en küçük değer (min) ve en büyük değer (max) olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerin tanı anındaki ve en son sistemde bulunan değerlerinin karşılaştırılması tanı yaşı ve izlem süresine göre düzeltilerek tekrarlı ölçümlerde tek yönlü kovaryans analizi ile yapılmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Sayısal değişkenler

arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi, kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-kare testlerinin exact yontemi ile değerlendirilmiştir. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak onemli kabul edildi.



5. BULGULAR

38'i Türk 5'i Suriyeli toplam 43 olgu çalışmaya dahil edildi. 21'i 1 ay altında tanı almıştı. Geriye kalan 22 tanesinin ortalama tanı yaşı $32,45 \pm 45,43$ (1-132) ay idi. Ortalama gestasyon haftaları $37,4 \pm 2,59$ median 38 hafta, ortalama doğum ağırlıkları ise $3130,70 \pm 578,3$ gr saptandı. 17 (%39,5) olgu antenatal tanı almıştı ve 16 tanesinde (%37,2) antenatal hidronefroz tesbit edilmişti. Tablo 1'de olgulara ait genel demografik özellikler gösterilmiştir.

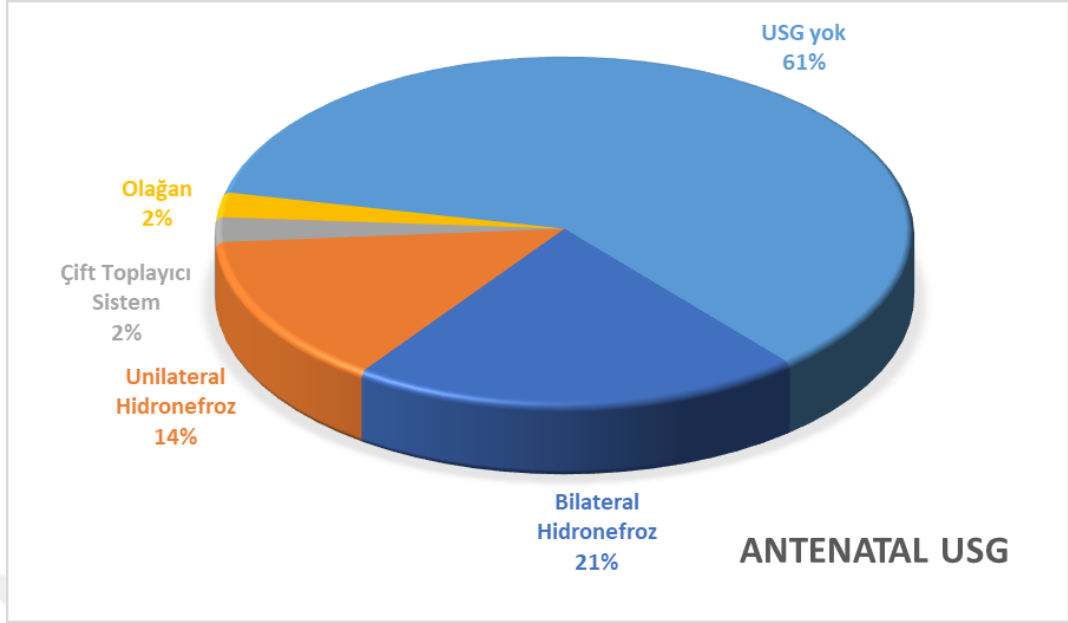
Tablo 1: Olgulara ait Demografik Özellikler

Özellik	Hastalar
İrk	38 Türk, 5 Suriyeli
Tanı Yaşı	$32,45 \pm 45,43$ (1-132) ay
Gestasyon yaşı	$37,4 \pm 2,59$ median 38 hafta
Doğum ağırlığı	$3130,70 \pm 578,3$ gr
Antenatal hidronefroz	16 (%37,2)

Yedi tanesinde (%16,3) hamilelikte oligohidroamniyoz öyküsü vardı. Bir olguya intrauterin vezikoamniotik şant uygulanmıştı. Antenatal dönemde yapılan USG sonuçlarına göre 9 olgunun (%20,9) bilateral hidronefroz, 6 tanesinde (%13,9) tek taraflı hidronefroz ve bir vakada (%2,3) çift toplayıcı sistem tespit edilmişti. Ek olarak 6 tanesinde (%13,9) üreterlerde genişleme, 2 tanesinde (%4,6) mesanede değişiklik görülmüştü. Antenatal dönemde yapılan USG lere ait diagram Şekil 7'de gösterilmiştir. Olguların antenatal özellikleri ise Tablo 2'de gösterilmiştir.

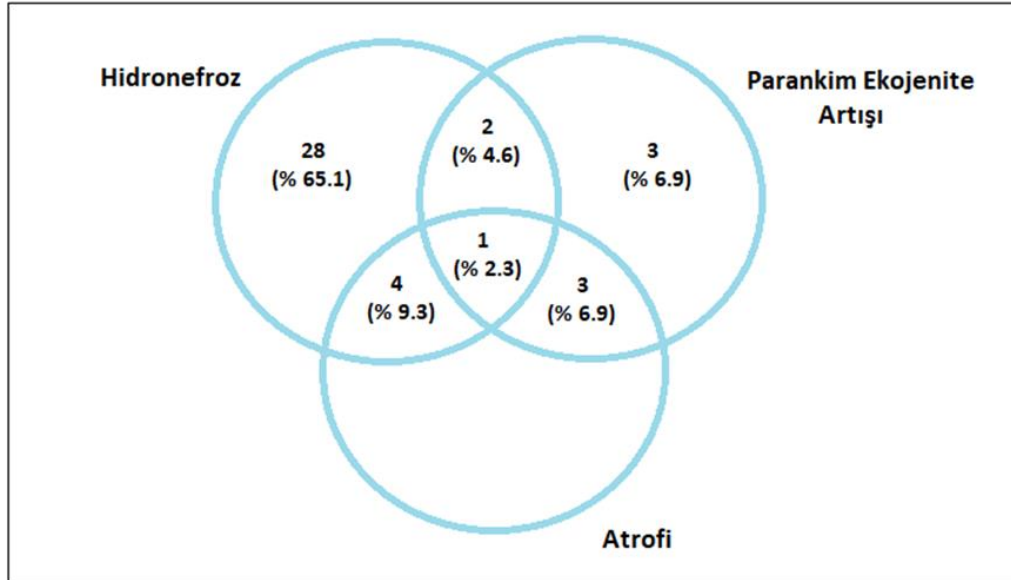
Tablo 2: Olguların Antenatal Özellikleri

	Var	Yok
Antenatal tanı	17 (%39,7)	26 (%60,5)
Oligohidroamnios	7 (%16,3)	36 (%83,7)
IU girişim	1 (%2,3)	42 (%97,7)
Antenatal hidronefroz	16 (%37,2)	27 (%62,8)



Şekil 7: Antenatal dönemde yapılan USG sonuçları

Tanı anında 41 olguya (%95,3) USG yapılmıştı ve USG sonuçlarına bakıldığında iki olgunun (%4,6) normal, 33 olgunun (%76,7) hidronefrozu, 9 olgunun (%20,9) parankim ekojenitesinde artış, 8 tanesinde (%18,6) atrofi ve 1 olgu da (%2,3) çift toplayıcı sistem vardı. Şekil 8’de tanı esnasındaki USG sonuçlarına ait diagram görülmektedir.



Şekil 8: Tanı anındaki USG Bulguları

Başvuru yakınmalarına bakıldığında olguların başvuru esnasında 13 tanesinde (%30,2) inkontinans, 16 tanesinde (%37,2) zayıf idrar akımı şikayeti olduğu görüldü. 27 olguda (%62,8) tekrarlayan idrar yolu infeksiyonu tespit edildi. Bunların da 15 tanesinin (%55,5) ürosepsis olduğu görüldü. (Tablo 3)

Olgulara ait sistemik ve renal anomaliler değerlendirildiğinde %13,9'una sistemik anomali, %74,4'üne ise üriner sistem anomalisi eşlik ediyordu. Sistemik anomaliler akciğer hipoplazisi, Down sendromu, hidrops fetalis, hipotonisite, sağ inmemiş testis ve serebral palsiydi. (Tablo 4) Üriner anomaliler içerisinde ise vezikoüreteral reflü 27 olgu (%62,7) ile ilk sırada idi. Diğerleri 10 (%23,2) nörojen mesane, 3 (%6,8) renal atrofi, 2 (%4,6) renal kist, 1 (%2,3) çift toplayıcı sistem idi.

Tablo 3: Hastaların başvuru yakınmaları

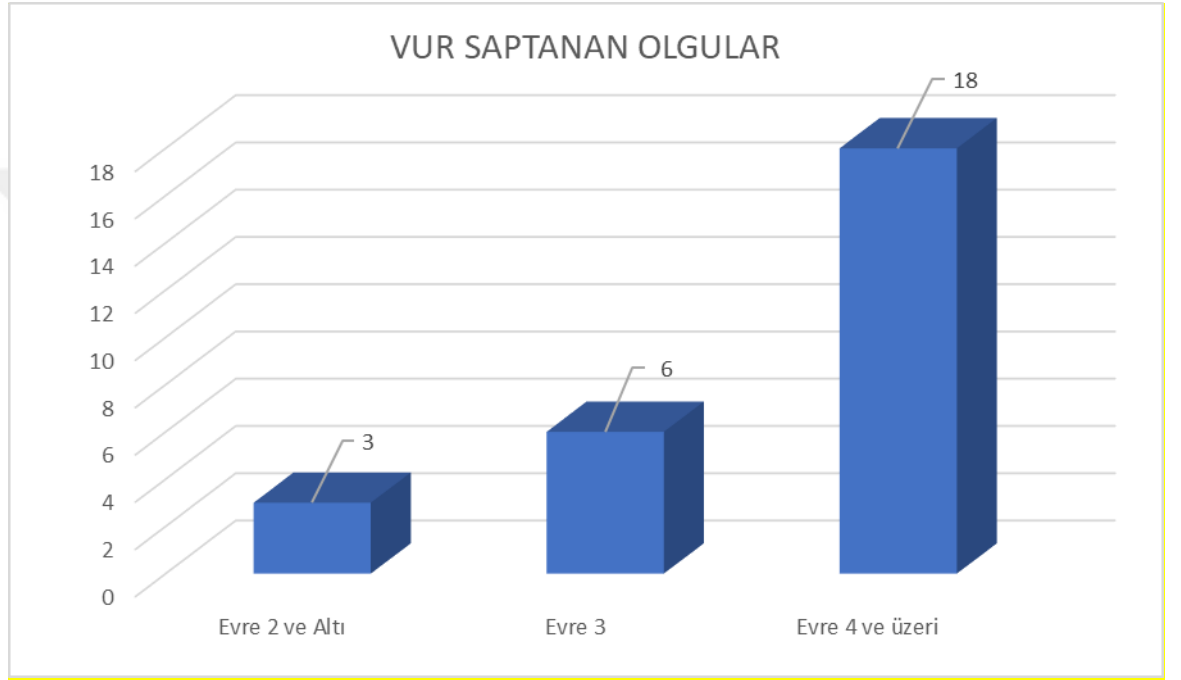
	Var	Yok
Rekürren İYE	27 (%62,8)	16 (%37,2)
Ürosepsis	15 (%34,9)	28 (%65,1)
İnkontinans	13 (%30,2)	30 (%69,8)
Zayıf akımlı idrar	16 (%37,2)	27 (%62,8)

Tablo 4: Hastaların sistemik ve renal anomalileri

Sistemik anomaliler	Sayı
Akciğer hipoplazisi	1 (%2,3)
Down send	1 (%2,3)
Hidrops fetalis	1 (%2,3)
Hipotonisite	1 (%2,3)
İnmemiş testis	1 (%2,3)
Serebral palsy	1 (%2,3)
Renal anomaliler	26 (%46,5)

VUR saptanan 27 olgu değerlendirildiğinde bunların 18 tanesinin (%41,8) Evre 4 ve üzerinde, 6'sının (%13,9) Evre 3, 3'ünün (%6,9) Evre 2 ve altında VUR olduğu gözlemlendi. Şekil 9'da VUR hastalarının dağılımı görülmektedir.

Olguların 29 tanesinde (%65,9) DMSA çekildiği görüldü. Bunların 3 tanesinde (%6,9) böbreklerde etkilenme olmadığı görüldü. Etkilenenlerin da 20'sinde (%45,5) unilateral, 6'sında (%13,9) bilateral böbrek dokusunda etkilenme mevcuttu.



Şekil 9: VUR saptanan olguların grafiği

Postnatal değerlendirmede olguların 38 tanesinde (%88,4) cerrahi yapıldığı görüldü. Bunların 22'sinde (%51,2) sadece PUV rezeksiyonu, 1'inde (%2,3) sadece vezikostomi, 9'unda (%20,9) ise PUV rezeksiyonu ve vezikostominin birlikte yapıldığı görüldü. Yine bunların 3'ünde (%6,9) PUV rezeksiyonu ve string, 1'inde (%2,3) vezikostomi ve string, 1'inde (%2,3) ise bu üçü yani PUV rezeksiyonu, vezikostomi ve string yapıldığı görüldü. 1 olguda ise PUV rezeksiyonu yapılırken parsiyel nefrektomi operasyonunun da beraber yapıldığı görüldü. (Tablo 5)

5 olguya cerrahi işlem uygulanmadığı, bunlardan: 3 tanesinin izlem sırasında takipten çıktığı; 1 tanesinin akciğer hipoplazisi nedeniyle, 1 tanesinin de hidrops fetalis nedeniyle öldüğü görüldü.

Tablo 5: Postnatal dönemde yapılan cerrahi işlemler

Postnatal Cerrahi	Sayı
PUV rezeksiyonu	22 (%51,2)
Vezikostomi	1 (%2,3)
PUV rezeksiyonu ve vezikostomi	9 (%20,9)
PUV rezeksiyonu ve string	3 (%6,9)
Vezikostomi ve string	1 (%2,3)
PUV rezeksiyonu, vezikostomi ve string	1 (2,3)

Olguların izlemi sırasında VUR, nörojen mesane, tekrarlayan idrar yolu infeksiyonu, renal atrofi gibi komplikasyonların olduğu görüldü. Bu olgulardan 3 tanesinin izlem sırasındaki komplikasyonlarının, yapılan cerrahi işlemlerle alakalı olmadığı ve bu hastalarda sağ renal atrofi olduğu görüldü.

Olguların 25 tanesine (%58,1) ürodinami yapıldığı görüldü. On sekiz tanesinin sonucuna ulaşıldı. Bu olguların ürodinami sonuçlarında 9 tanesinin (%20,9) flask mesane, 5 tanesinin (%11,6) mesane kapasitesinin azalması, 1 tanesinin (%2,3) pelvik taban bozukluğu şeklinde yorumlandığı, 3 tanesinin (%6,9) ise kooperasyon problemi nedeniyle yorumlanamadığı görüldü. (Tablo 6)

Tablo 6: Olguların Ürodinami Sonuçları

Mesane tipi	Sayı
Flask mesane	9 (%20,9)
Mesane kapasitesinde azalma	5 (%11,6)
Pelvik taban bozukluğu	1 (%2,3)

Olguların 14 tanesinin (%32,6) temiz aralıklı kateter (TAK) yaptığı görüldü. Son dönem böbrek yetersizliği gelişen olguların 7 tanesinin (%16,3) renal replasman tedavisi aldığı, bunların; 4 tanesinin (%9,3) hemodiyaliz, 1 tanesinin (%2,3) periton diyalizi, 2 tanesinin (%4,6) hem hemodiyaliz hem periton diyalizi olduğu görüldü.

Altı olgu (%13,9) nakil olmuştu. Nakil olan olguların tanı anındaki USG bulgularına bakıldığında: 1 olguda hiçbir patolojik USG bulgusu olmadığı, 3 olguda parankim ekojenite artışı, 3 olguda atrofi, 1 olguda da hidronefroz bulguları olduğu

görüldü. Olgular arasında aynı anda birden fazla patolojik USG bulgusu görülenler de mevcuttu.

Olguların 2 tanesinin (%4,6) izlem sırasında öldüğü görüldü. Bunların PUV ile alakalı olarak değil; birinin hidrops fetalis, diğerinin ise akciğer hipoplazisi ile alakalı olarak öldüğü görüldü. Toplamda bakıldığında 12 (%27,9) olgunun hipertansiyon tedavisi aldığı 10 (%23,3) olgunun ise proteinürisinin olduğu saptandı.



6. TARTIŞMA

Bu çalışma üçüncü basamak bir eğitim ve hizmet hastanesi olan İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde PUV tanılı hastaların klinik izlem ve yönetimlerinin belirlenmesi amacı ile planlanmıştır. PUV erkek çocuklarda en sık görülen infravesikal obstrüksiyon nedenidir. PUV'un ciddiyet spektrumu obstrüksiyonun derecesi ile ilişkili olarak hafif formlardan letal formlara kadar ulaşır (91). Hastalar valv ablasyonu sonrası da uzun süreli izlemde komplikasyon geliştirebilirler. Yönetimi, yenidoğan ve infant döneminde idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi, metabolik asidoz ve elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi amacı ile bir nefroloji uzmanının desteği ile sağlanmalıdır (92,93). Ciddi PUV'lu çocukların iyi yönetimi uzun dönem iyilik hali ve morbiditeler açısından değerlendirildiğinde daha iyidir (94). Çalışmamızdaki tüm olgular üçüncü basamak bir hastanenin çocuk nefroloji kliniğine ait olgulardan oluşmakta idi.

Çalışmadaki olguların 21 tanesine 1 ayın altında tanı konmuştu. Median tanı yaşı da 32 ay idi. Olguların yaklaşık yarısının yenidoğan döneminde tanı almış olması kliniğin konu ile ilgili farkındalığının yüksek olduğunu göstermektedir. Cameroon da yapılan bir çalışmada olguların %72,7'sinin 1 aydan sonra, %55,5'inin ise 1 yaşından sonra tanı aldığı gösterilmiştir (95). Yine Chiabi ve ark. yaptıkları çalışmada olguların %50'si 1 yaşından sonra tanı almıştır. Hastaların geç prezente olmalarının sebebi olarak prenatal USG'lerin suboptimal olması, ebvenylerin inkarı ve birinci basamak sağlık hizmetine geç yönlendirilme olarak belirtilmektedir.

Antenatal USG'nin yaygın kullanımı ile artan bir farkındalık ile PUV artık inutero tanı alan bir anomali durumundadır. Ancak halen gelişmekte olan ülkelerde inutero tanı alan PUV %10 civarındadır (96). Bu çalışmadaki oran %37,2 düzeyinde olması bu konudaki farkındalığın yüksek olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde Sudarsanan B ve ark.nın çalışmasında da antenatal tanı %30 oranında bulunmuştur (97). Antenatal tanı seçilmiş hastalarda üriner sistem dilatasyonu takibi ve amnion sıvısının takibini gerektirir. Antenatal tanı aynı zamanda ailelere normal yada normale yakın yaşam, izlem ve renal sekeller konusunda bilgi vermemizi sağlar. Yenidoğan döneminde obstrüktif semptomlar (damlama, zayıf akımlı işeme, palpe edilen mesane) aileler tarafından infektif semptomlardan daha ön planda farkedilir (98). Obstrüktif semptomlar aslında diğer çalışmalarda da değerlendirilmiştir ve

örneğin; Chiabi ve ark. çalışmasında damlatma (%61,7) dizürü (%54) oranında bildirirken, Hindistan'dan yapılmış başka bir çalışmada Bhaumik ve ark. damlatmayı %79 oranında bildirmektedirler (99,100).

Hidronefroz VUR ile ilişkili olabileceği gibi kalınlaşmış mesane duvarı ile de ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Önemli bir noktada bazı olguların USG bulguları olmayabilir (101).

Başvuru semptomları değerlendirildiğinde Malik ve ark. nın çalışmasında %72 ile en sık başvuru semptomu ateş olarak belirtilmiştir. Mirshemirani A ve ark.nın çalışmasında damlama şeklinde idrar yapma ve zayıf akımlı işeme (%51) ile gözlenirken bizim çalışmamızda üriner sistem enfeksiyonu en sık başvuru sebebiydi ve bu olguların yarısı da ürosepsis kliniği ile başvurmuştu (102).

Literatürde yapılmış çalışmalarda PUV ile birlikte kardiyovasküler, ürogenital, gastrointestinal ve santral sinir sistemi anomalilerinin eşlik edebileceği bildirilmektedir (103,104). Bu nedenle antenatal taramalarda yada postnatal dönemde eşlik edebilecek sistemik anomaliler konusunda dikkatli olmak gerekir.

PUV tanısı için gold standart VCUG yapılmasıdır (103). Posterior üretradaki genişlik Talabi ve ark.nın yaptığı çalışmalarda %83,8 oranında bildirilmiştir (105).

PUV'a sekonder VUR varlığı PUV düzeltildikten sonra da renal fonksiyonları etkilemektedir ve %72 oranında en sık eşlik eden renal anomalidir (106). Bizim olgularımızda da 27 olgu (%65,7) ile en sık gözlenen üriner sistem anomalisi VUR idi. Çoğu da Evre 4 ve üzerinde VUR vakaları idi. Bu anlamda literatür ile benzerlik bulunmaktadır. Mirshemirani A ve ark.nın çalışmasında VUR %61,2 oranında bildirilmiştir (%10,2 sağ, %20,4 sol, %30,6 bilateral VUR) (107). Bizim çalışmamızda sağ/sol ayırılmasından ziyade derecelendirme bilgilendirmesine ulaşıldı. Yine aynı çalışmada VUR'un valv ablasyonundan sonraki 3-4 ay içerisinde ortaya çıktığı tespit edilmişti. PUV'a sekonder VUR'larda ne yazık ki standart bir yaklaşım şekli bulunmamaktadır. Bununla birlikte başarılı bir düzeltme obstrüksiyonu düzeltir ve yüksek dereceli persistan reflülerde antireflü operasyon önerilir (108). VUR'un tedavisi için farklı stratejiler önerilmektedir.

Bunlar:

- 1) Konservatif antibiyotik profilaksisi
- 2) Açık cerrahi tedavi
- 3) Minimal invaziv endoskopik tedavi
- 4) Gözlem, barsak mesane disfonksiyonu yönetimi ve ek olarak idrar yolu enfeksiyonu tedavisi şeklinde toparlanabilir (109). PUV ve VUR birlikteliğinin yönetimi konusu karmaşıktır ve net bir konsensus yoktur.

Bu araştırmada yüksek dereceli reflüsü olan olgularımızın çoğuna kapalı cerrahi uygulanmıştır. Tüm olgularımız antibiyotik profilaksisi almakta idi. Aslında bu hastalar için önerilen valv ablasyonu yada mesane boynu insizyonu yapmadan önce bir VCUG çekilmesidir. Ancak biz genel yaklaşım olarak hastalarımıza valv ablasyonu sonrası ilk 6 ay içerisinde VCUG çekmekteyiz. VUR tedavisindeki ana hedef renal parankimal hasarını önlemek ve rekürren febril üriner sistem enfeksiyonlarına bağlı morbiditeyi azaltmaktır (109). Ureteroneosistostomi endoskopik ve konservatif tedavi ile karşılaştırıldığında daha iyi bir klinik sonuç vermektedir. Ancak renal fonksiyonlarda düzelme sağlayamaz. 1551 anti reflü cerrahi yapılan çocuk hastanın değerlendirildiği bir çalışmada başvuru sırasında ve başarılı VUR cerrahisi sonrasında, barsak ve mesane disfonksiyonu varlığının ateşli İYE için en önemli risk faktörü olduğu belirtilmiştir (110). İlginç olarak DeFoor ve ark. PUV'da mesane disfonksiyonunun son dönem böbrek yetersizliği için güçlü bir belirleyici olduğunu belirtmişlerdir (111). Valv rezeksiyonu yapıldıktan sonra tüm hastalarda mesane fonksiyonlarında belirgin düzelme olmakta ve ürodinamik çalışmalarda detrusör basıncında belirgin azalma görülmektedir. Tourchi A ve ark. 326 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada VUR yönetimini değerlendirmişler ve valv ablasyonu yada mesane boyun rezeksiyonunun mesane fonksiyonlarda iyileşme sağladığını, VUR durumunda iyileşme sağlayacağını, başarılı valv rezeksiyonu sonrası konservatif tedavinin işe yarayacağını göstermişlerdir. Ayrıca aynı çalışmada yüksek dereceli reflülerde eğer ateşli İYE varsa veya renal fonksiyonlarda düzelme varsa Deflux yapılabileceğini belirtmişlerdir.

Olguların yaşam sürelerinde artış olmakla birlikte izlem sırasında uzun dönemde %25-60 renal fonksiyonlarda bozulma olmaktadır (112). Renal fonksiyonların bozulması bazı faktörlerle ilişkilidir. Bunlar başvuru sırasındaki yaş,

GFR, prenatal tanı, renal displazi, VUR varlığı, renal skar, yaşamın 1. yılındaki kreatinin düzeyi, üst üriner sistem obstrüksiyonu, mesane disfonksiyonu ve üriner sistem enfeksiyonudur. PUV'lu çocukların başvuru sırasındaki yaşı renal fonksiyonları belirlemek için bir belirleyicidir. Bir çok grup için serum kreatinin değerinin yararlı bir belirleyici olduğu düşünülmektedir (112). Sarhan ve ark. tanı anındaki serum kreatinin değeri yüksek olan çocuklarda böbrek klinik sonuçlarının daha kötü olduğunu bildirmişlerdir (113). Serum kreatinin değerinin 1 yaş daki düzeyinin çok büyük prediktif değeri vardır (114). Kreatinin değeri 1 yaşında < 0,8 mg /dl olan olguların normal bir böbrek fonksiyonları vardır (112).

Tanı sırasındaki renal yetmezlik literatürde %66-90 oranında bildirilmektedir. Fakat Choudhury ve ark. çalışmasında %71, Mirshemirani A ve ark. çalışmasında %46 olarak bildirilmiştir ve %6,1'inin diyaliz ihtiyacı olduğu belirtilmiştir (107).

Gelişmekte olan ülkelerde yenidoğana uygun endoskopları bulmak her zaman kolay olmamaktadır. O nedenle farklı araçlar ve yaklaşımlar valv ablasyonu için kullanılmaktadır (115). PUV rezeksiyonu için farklı operasyon teknikleri tanımlanmıştır. Bu çalışmada tüm olgular endoskopik valv rezeksiyonundan fayda görmüşlerdir.

Endoskopik tedavinin en korkulan komplikasyonu striktür gelişimidir ki bu primer valvden daha korkulan bir durumdur. Endoskopik ablasyon sonrası striktür gelişimi %3,6-25 oranında bildirilmektedir (97). Fiberoptikler ve gelişmiş tekniklerle insidans % 0 olarak da bildirilebilmektedir (97). Bizim çalışmamızda hiçbir olguda cerrahi komplikasyon gözlenmemiştir. Mohan valvotomisi ile tedavi edilen olguların klinik sonuçları da bildirilmiştir ve bunlarda striktür oranı %8,2 oranındadır.

Rezidüel valv; hem endoskopik hem de Mohan valvotomisi ile oluşabilmektedir. Bu genel olaral valvlerin yetersiz ablasyonu sonucu olmaktadır. Çalışmamızdaki olgular valv ablasyonu yapıldıktan 1 ay sonra kontrol sistoskopi ile değerlendirilmiş olup hiçbir vakada rezidüel valve rastlanmamıştır.

Mesane disfonksiyonu PUV'da karşılaşılan en önemli problemlerden biridir. Valv ablasyonu yapılsa bile persiste edebilecek bir problemdir. Morbiditeyi azaltmak için ciddi bir değerlendirme yapılmalıdır. Düzenli olarak işeme öyküsü bu olgularda sorgulanmalıdır (115). Mesane kapasitesini ölçebilmek için sabah ilk işenen idrarın

miktarı önemlidir. USG ile işeme sonrası rezidü değerlendirilebilir. Belirgin rezidü idrarı olanlarda alfa 1 adrenerjik bloker kullanılabilir. Hem rezidüel valv, hem de üretral striktür ve üst üriner sistemin durumunu değerlendirmek için ablasyondan 3 ay sonra VCUG çekilmesi önerilmektedir.

Fetal hayatta mesanenin dekompresyonunun gelişmekte olan böbrekler üzerine olumlu etkisinin olacağı ve postnatal renal klinik sonuçları iyileştireceği düşüncesinden hareketle intrauterin (IU) girişim gündeme gelmiştir. 1994 yılında Johnson'un kriterlerine göre erkek karyotipinde prognozu etkileyecek diğer fetal anomalileri olmayan, maternal oligohidroamniosu olmayan vakalara yapılmak üzere yola çıkılmıştır (116). IU girişim için temel olarak iki yöntem bulunmaktadır. En yaygın olanı vezikoamniotik şanttır (VAS). Diğeri ise maternal ve fetal analjezi sağlanarak fetal sistoskopi yapılmasıdır (116). VAS ile ilgili küçük kohort çalışmaları sunulmuştur ve bu sonuçlar Clarke ve ark. tarafından 2003 yılında bir metanaliz şeklinde toparlanmıştır. 16 orjinal araştırma, 9 olgu serisi (147 fetus) ve yedi kontrollü çalışma (195 fetus) değerlendirilmiştir (117). Mesane drenajı yapılmasının, drenaj yapılmayanlara göre perinatal yaşam süresini artırdığı, bununla birlikte postnatal böbrek sonuçlarını değiştirmediği saptanmıştır. Bu analizde SDBY'ne gidiş ile ilgili herhangi bir veri yoktur. Bu çalışmada sadece bir olguya VAS uygulanmıştır ve gebelik tamamlanamadan şant yerinden çıkmıştır.

Kronik böbrek yetmezliği gelişimi ve yönetimi de literatürde farklılıklar içermektedir. Bhadoo ve ark. çalışmasında renal skarlı hastalarda %48,8 oranında iken normal böbrekli olgularda %34,8 oranında gelişeceği bildirilmektedir. KBH geliştikten sonra yapılacak renal replasman tedavileri diğer hastalardan farklı değildir. Üriner sistemi iyi çalışan ve mesane fonksiyonları düzeltilmiş PUV'lu çocuklarda renal transplantasyon güvenli ve etkili bir şekilde uygulanabilir. Bu nedenle düşük kapasiteli zayıf kompliant mesanesi olan olgularda medikal tedaviye yanıt yok ise renal fonksiyonların bozulmaması ve kontinansın sağlanabilmesi için augmentasyon sistoplasti bir an önce uygulanmalıdır.

Bu çalışmada olguların bir çoğunun izlem sırasında kaybedildiği görüldü. Ancak bunun neden tam olarak bilinmemektedir. Belki bir kısmı valv ablasyonu sonrası idrar akımının rahatlaması, obstrüksiyonun giderilmiş olması nedeni ile düzenli doktor kontrollerine gelmemiş olabilir. Ebeveynlerin antenatal dönemden

itibaren PUV tanısı ve sonrasında karşılaşacakları morbiditeler ile ilgili bilgilendirilmeleri gerekmektedir. Obstrüksiyon giderilse bile mesane bozukluğunun ve renal bozulmanın devam edebileceği konusunda mutlaka farkındalıkları artırılmalıdır.

Çalışmanın bir takım kısıtlayıcı unsurları da bulunmakta idi. Öncelikle retrospektif olması en önemli kısıtlayıcı faktördü. Hasta kayıtlarına ulaşlamamış olması ve bu süreçte hastanın izlemiden kaybolmuş olması nedeni ile bazı veriler net değerlendirilemedi. Literatürdeki çalışmalar ile kıyaslandığında daha küçük bir popülasyonu içermekte idi. Özellikle yenidoğan döneminde tanı alan vakaların verilerine net olarak ulaşmakta güçlük çekildi. Ancak bununla birlikte 10 yıllık bir süreyi içeriyor olması önemlidir. Her ne kadar kısıtlılıkları olsa da PUV için ileri çalışmalara ışık tutacak bir pilot çalışma olma özelliği gösterebilir.

Sonuç olarak PUV gittikçe artan oranda antenatal tanı alan farklı spektrumda karşımıza çıkan bir klinik tablodur. Obstrüksiyonun derecesi ve seviyesi üretradaki membranların konfigürasyonu ile ilişkilidir.

. 7. SONUÇLAR

1. Posterior üretral valv, tıkanıklığın yeterli rahatlatılmasından sonra bile belirgin nefrolojik ve ürolojik obstrüksiyon ve sekeller yaratan bir üretral anomalidir.
2. Mesane disfonksiyonu, inkontinans ve KBH en önemli morbiditelerindendir.
3. Doğum öncesi tanının yaklaşık yarısından şüphelenilebilir. Ancak doğum öncesi müdahalelerin uzun süreli böbrek fonksiyonlarını iyileştirmede sınırlı etkisi vardır. Bebeklik döneminde böbrek rezervinin değerlendirilmesi, şu anda PUV'da uzun dönem böbrek sonuçlarının en iyi göstergesi durumunda ve daha yeni işaretçiler gelecek için prognoz vaadediyor.
4. PUV nedeni ile kaybedilen hasta yoktur. Mortalitetlerinin sebebi postnatal pulmoner fonksiyonlar açısından iyi destek verilmemesi, antenatal geç dönemde tanı almaları yada ortalama doğum haftalarının geç olması ile ilişkili olabilir.
5. Postnatal dönemde hala en önemli morbidite sebebi mesane disfonksiyonu ve buna bağlı tekrarlayan İYE'dir.
6. Hastalarımızda SDBY geliştikten sonra, sadece 7 tanesine renal replasman tedavisi uygulandı. Bu oran literatürle karşılaştırıldığında oldukça düşüktür ve postnatal yönetimin iyi olduğunu göstermektedir.

Kaynaklar:

1. Clapp WL, Abrahamson DR. Development and gross anatomy of the kidney. In Renal Pathology: With Clinical and Functional Correlations (2nd ed) vol 1. Tisher CC, Brenner BM (eds). Philadelphia: J. B. Lippincott Company 1994: 3-59.
2. Sancak B, Cumhur M, Fonksiyonel Anatomi, 1. Baskı, Ankara, METU Press 1999; 290-302.
3. Dressler GR: The cellular basis of kidney development, *Annu Rev Cell Dev Biol* 2006; 22: 509-529.
4. Watanabe T, Costantini F: Real-time analysis of ureteric bud branching morphogenesis in vitro, *Dev Biol* 2004; 271,1: 98-108.
5. Risdon RA, Woolf AS. Development of the kidney. In Heptinstall's Pathology of the Kidney, vol. 1. Jennette JC, Olsen JL, Schwartz MM, and Silver FG, eds. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1998: 67-84.
6. Risdon RA. The urinary system. In Fetal and Neonatal Pathology (3rd ed). Keeling J. (eds). London: Springer Verlag 2001: 525-551.
7. Risdon RA. Development defects and cystic diseases of the kidney. In Heptinstall's Pathology of the Kidney, vol. 2. Jennette JC, Olsen JL, Schwartz MM, and Silver FG, eds. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1998: 1149-1206.
8. Coplen DE, Ortenberg J. Early development of the genitourinary tract. in: Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Mitchel ME. Adult and Pediatric Urology. 4th ed. Volume 3. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2002; 2042-2044.
9. Gilbert-Barness E, Lacson A, Bernstein J, Risdon RA. Renal system. In Potters Pathology of the Fetus, Infant and Child (2nd ed), vol. 2. Gilbert Barness E. (eds). Mosby Elsevier Inc 2007: 1281-1344.
10. Gascue C, Katsanis N, Badano JL. Cystic diseases of the kidney: ciliary dysfunction and cystogenetic mechanisms. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1181-1195.
11. Loftus H, M. Ong AC. Cystic kidney diseases: many ways to form a cyst. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 33-49.
12. Daneman A, Alton DJ. Radiographic manifestations of renal anomalies. *Radiol Clin North Am* 1991; 29: 351-63.
13. Bernstein J. Gilbert-Barnes E. Congenital malformations of the kidney. In Renal Pathology: With Clinical and Functional Correlations (2nd ed) vol 2. Tisher CC, Brenner BM (eds). Philadelphia: J. B. Lippincott Company 1994: 1355-1386.
14. Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, et al. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstetric Gynecology* 2002; 100: 925- 930.
15. Nakanishi K, Yoshikawa N. Genetic disorders of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Pediatr Int* 2003; 45: 610-616.
16. Dighe M, Moshiri M, Phillips G, Biyyam D, Dubinsky T. Fetal genitourinary anomalies: a pictorial review with postnatal correlation. *Ultrasound Q* 2011; 27: 7-21.

17. Vogt BA, Dell KMC. The kidney and urinary tract. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). *Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant* (9th ed). ST. Louis: Mosby 2011: 1681-1703.
18. Kerecuk L, Schreuder MF, Woolf AS. Renal tract Malformations: perspectives for nephrologists. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 312-325.
19. McPherson E. Renal anomalies in families of individuals with congenital solitary kidney. *Genet Med* 2007; 9: 298-302.
20. Bronshtein M, Bar-Hava I, Lightman A. The significance of early second-trimester sonographic detection minor fetal renal anomalies. *Prenat Diagn* 1995; 15: 627-632.
21. Shakya R, Watanabe T, Costantini F. The rol of GDNF/Ret signaling in ureteric bud cell fate and branching morphogenesis. *Dev Cell* 2005; 8: 65-74.
22. Sepulweda W, Stagiannis KD, Flack NJ, et al. Accuracy of prenatal diagnosis of renal agenesis with color flow imaging in severe second trimester oligohidramnios. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1778-1792.
23. Cascio S, Paran S, Puri P. Associated urological anomalies in children with unilateral renal agenesis. *J Urol* 1999; 162: 1081-1083.
24. Moerman P, Fryns JP, Sastrovijoto SH, Vanderberghe K, Lauweryns JM. Hereditary renal adysplasia: new observations and hypotheses. *Pediatr Pathol* 1994; 14: 405-410.
25. Weber S, 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.
26. Kerecuk L, Schreuder MF, Woolf AS. Renal tract Malformations: perspectives for nephrologists. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 312-325.
27. Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, et al. Does single umbilical artery predict any type of congenital defect? Clinical-epidemiological analysis of a large consecutive series of malformed infants. *Am J Med Genet A* 2008; 146: 15-25.
28. Chevalier RL, Peters CA. Obstructive uropathy. In: Avner ED, HArmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds). *Pediatric Nephrology* (6th edt). Berlin: Springer Verlag 2009: 107-156.
29. Calisti A, Perrotta MR, Oriolo L, et al. The risk of associated urological abnormalities in children with pre and postnatal occasional diagnosis of solitary, small or ectopic kidney: Is a complete urological screening always necessary? *World J Urol* 2008; 26: 281-286.
30. Winyard P, Chitty LS. Diysplastic kidneys, *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13: 142-151.
31. Takeichi M. morphogenetic roles of classical cadherins, *Curr Opin Cell Biol* 1994; 7: 619-627.
32. Eun Ah Cho; Larry T. Patterson; William T. Brookhiser; Steven Mah; Chris Kintner; Gregory R. Dressler, Differential expression and function of cadherin-6 during renal epithelium development 1998; 125: 802-803.
33. David B. Mount, Martin R. Pollak. moleculer and genetic basis of renal diseae 2008; 1: 1-85.

34. Majumdar A, Vaninio S, Kispert A, McMahon J, McMahon AP. Wnt11 and ret /gnf pathways cooperate in regulating ureteric branching during metanephric kidney development. *Development* 2003; 130: 3175-3185.
35. Mackenzie HS, Lawler EV, Brenner BM. Congenital oligonephropathy: The fetal flaw in essential hypertension. *Kidney Int Suppl* 1996; 55: 30-34.
36. Jason E Cain, Valeria Di Giovanni, Joanna Smeeton and Noman D Rosenblum. Genetics of renal hypoplasia: insights into the mechanisms controlling nephron endowment. *Pediatr Research* 2010; 68: 91-98.
37. Wellng LW, Grantham JJ. Cystic diseases of the kidney. In *Renal Pathology: With Clinical and Functional Correlations* (2nd ed) vol 2. Tisher CC, Brenner BM (eds). Philadelphia: J. B. Lippincott Company 1994: 1312-1354.
38. Chevalier RL, Peters CA. Obstructive uropathy. In: Avner ED, HArmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds). *Pediatric Nephrology* (6th ed). Berlin: Springer Verlag 2009: 1337-1377.
39. Elder JS. Congenital anomalies and dysgenesis of the kidney. Berhman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics* 18th ed. Philadelphia: WB Saunders 2007; 2221–2271.
40. Roodhooft AM, Birnholz JC, Holmes LB. Familial nature of congenital absence and severe dysgenesis of both kidneys. *N Engl Med* 1984; 310: 1341-5.
41. Bisceglia M, Carlos A. et al. Renal cystic diseases, a review. *Adv Anat Pathol* 2006; 13: 26-56.
42. Ruano-Gil D, Coca Payenas A, Tejado Matell. A Obstruction and normal recanalisation of of the uretr in the human embryology. Its relation to congenital ureteric obstruction. *Eur urol* 1975; 1:287-93.
43. Patterson LT, Pembaur M, Potter SS Hoxa 11 and Hoxd11 regulate branching morphogenesis of ureteric bud in the developing kidney *Development* 2001; 128:2153-2161.
44. Rai AS, Taylor TK, Smith GH, et al. Congenital abnormalities of the urogenital tract in association with congenital vertebral malformations. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84: 891-895.
45. Gunay-Aygun M. Liver and kidney disease in ciliopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2009; 151: 296-306.
46. Sweeney WE, Avner ED. Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 675-692.
47. Ordonez NG, Rosai J. Cystic Diseases of the kidney. In *Surgical Pathology* (10th ed), vol 1. Rosai J (eds) Mosby Elsevier 2011: 1169-1172.
48. Mizusawa H, Komiyama I, Ueno Y, Maejima T, Kato H. Squamous cell carcinoma in the renal pelvis of a horseshoe kidney. *Int J Urol* 2004; 11: 782-784.
49. Herndon CD, Kitchens DM. The management of ureteropelvic junction obstruction presenting with prenatal hydronephrosis. *Scientific World Journal* 2009; 29: 400-403.

50. Shoja MM, Tubbs RS, Shakeri A, Ardalan MR, Rahimi-Ardabili B, Ghabili K. Asymptomatic bilateral ureteropelvic junction obstruction due to supernumerary renal arteries. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19: 806-8.
51. Fötter R. *Pediatric Uroradiology* 2nd ed. Springer 2008; 55-247.
52. Hanna MK, Jeffs RD, Sturgess JM, Barkin M. Ureteral structure and ultrastructure. II. Congenital ureteropelvic junction obstruction and primary obstructive megaloureter. *J Urol* 1976; 116:725-730.
53. Wood PB, Ben-Ami T, Teele RL, Rubowitz R. Ureterovesical obstruction and megaloureter: Diagnosis by real time US. *Radiology* 1985; 156: 79-81.
54. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*.
55. Piotrowska AP, Rolle U, Solari V, Puri P. Interstitial cells of Cajal in the human normal urinary bladder and in the bladder of patients with megacystis-microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome. *BJU Int* 2004; 94: 143-146.
56. Winter RM, Knowles SAS. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome: confirmation of autosomal recessive inheritance. *J Med Genet* 1986; 23: 360-362.
57. Levin TL, Soghier L, Blitman NM, Vega-Rich C, Nafday S. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis and prune belly: overlapping syndromes. *Pediatr Radiol* 2004; 34: 995-998.
58. Greenfield SP. Experience with vesicoureteral reflux in children: clinical characteristics. *J Urol* 1997; 158: 574-577.
59. Wennerstrom M. Disappearance of vesicoureteral reflux in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 879-883.
60. Deshpande AV. Current strategies to predict and manage sequelae of posterior urethral valves in children. *Pediatr Nephrol* 2018; 33: 1651-1661.
61. Ruano R, Sananes N, Sangi-Haghpeykar H, Hernandez-Ruano S, Moog R, Becmeur F, Zalozyc A, Giron AM, Morin B, Favre R Fetal intervention for severe lower urinary tract obstruction: a multicenter case-control study comparing fetal cystoscopy with vesicoamniotic shunting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 452-458.
62. Morris RK, Kilby MD An overview of the literature on congenital lower urinary tract obstruction and introduction to the PLUTO trial: percutaneous shunting in lower urinary tract obstruction. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009; 49: 6-10.
63. Nasir AA, Ameh EA, Abdur-Rahman LO, Adeniran JO, Abraham MK. Posterior urethral valve. *World J Pediatr* 2011 7: 205-216.
64. Morgagni JB. Seats and Causes of Diseases investigated by Anatomy. In: Millar A, Cadell T, eds. Five books, containing a Great Variety of Dissections with Remarks to which are added very accurate and copious indexes of the principal things and Names Therein contained. London: Johnson and Payne 1769: 540-556.

65. Dewan PA, Zappala SM, Ransley PG, Duffy PG. Endoscopic reappraisal of the morphology of congenital obstruction of the posterior urethra. *Br J Urol* 1992; 70: 439-444.
66. Bomalaski MD, Windle ML, Koo HP, Rauch D, Cendron M. posterior urethral valves. <http://www.emedicine.com/urology/puv>.
67. Vanderheyden T, Kumar S, Fisk NM. Fetal renal impairment. *Semin Neonatol* 2003; 8: 279-289.
68. Cuckow PM, Nyirady P, Winyard PJ. Normal and abnormal development of the urogenital tract. *Prenat Diagn* 2001; 21: 908-916.
69. Imaji R, Moon D, Dewan PA. Congenital posterior urethral obstruction. In: Prem P, eds. *Newborn Surgery*, 2nd ed. London: Arnold 2003: 856-866.
70. Abdol-Mohammad Kajbafzadeh, Seyed Hossein Hosseini Sharifi, Sorena Keihani, Mohammad Hossein Soltani, Afshin Tajali, Alborz Salavati, et al. Concomitant anterior and posterior urethral valves in pediatrics: A single center experience over 12 years and long-term follow up after endoscopic treatment. *International Journal of Urology* 2015; 22: 514-519.
71. Faustin Felicien Mouafo Tambo, Paul Nkemtendong Tolefac, Marcelin Ngowe Ngowe, Jacqueline Ze Minkande, Landry Mbouche, et al. Posterior urethral valves: 10 years audit of epidemiologic, diagnostic and therapeutic aspects in Yaoundé gynaeco-obstetric and paediatric hospital. *BMC Urology* 2018; <https://doi.org/10.1186/s12894-018-0364-1>.
72. Sudarsanan B, Nasir AA, Puzhankara R, Kedari PM, Unnithan GR, Damiseti KR. Posterior urethral valves: a single center experience over 7 years. *Pediatr Surg Int* 2009; 25: 283-287.
73. Li C, Wang W, Kwon TH, Isikay L, Wen JG, Marples D, Djurhuus JC, Stockwell A, Knepper MA, Nielsen S, Frokiaer J Downregulation of AQP1, -2, and -3 after ureteral obstruction is associated with a long-term urine-concentrating defect. *Am J Physiol Ren Physiol* 2001; 281: 163-171.
74. Dinneen MD, Duffy PG, Barratt TM, Ransley PG Persistent polyuria after posterior urethral valves. *Br J Urol* 1995; 75: 236-240.
75. Bulchmann G, Schuster T, Heger A, Kuhnle U, Joppich I, Schmidt H. Transient pseudohypoaldosteronism secondary to posterior urethral valves—a case report and review of the literature. *Eur J Pediatr Surg* 2001; 11: 277-279.
76. Venglarcik JS, Doerr D, Peden VH, Monteleone JA. Salt wasting with posterior urethral valves. *Pediatr Res* 1981; 453: 15-51.
77. Sharma RK, Sharma AP, Kapoor R, Pandey CM, Gupta A. Prognostic factors for persistent distal renal tubular acidosis after surgery for posterior urethral valve. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 488-493.
78. Sharma AP, Singh RN, Yang C, Sharma RK, Kapoor R, Filler G. Bicarbonate therapy improves growth in children with incomplete distal renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1509-1516.

79. Sharma RK, Sharma AP, Kapoor R, Gupta A Prognostic significance of distal renal tubular acidosis in posterior urethral valve. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 581-585.
80. Hennis PM, van der Heijden GJ, Bosch JL, de Jong TP, de Kort LM. A systematic review on renal and bladder dysfunction after endoscopic treatment of infravesical obstruction in boys. *PLoS One* 2012; 7: 446-463.
81. Glassberg KI The valve bladder syndrome: 20 years later. *J Urol* 2001; 166: 1406-1414.
82. Holmdahl G, Sillen U, Hanson E, Hermansson G, Hjalmas K Bladder dysfunction in boys with posterior urethral valves before and after puberty. *J Urol* 1996; 155: 694-698.
83. Kim YH, Horowitz M, Combs AJ, Nitti VW, Borer J, Glassberg KI Management of posterior urethral valves on the basis of urodynamic findings. *J Urol* 1997; 158: 1011-1016.
84. Farrugia MK, Woolf AS, Fry CH, Peebles DM, Cuckow PM, Godley ML Radiotelemetered urodynamics of obstructed ovine fetal bladders: correlations with ex vivo cystometry and renal histopathology. *BJU Int* 2007; 99: 1517-1522.
85. Hodges SJ, Patel B, McLorie G, Atala A. Posterior urethral valves. *Scientific World Journal* 2009; 9: 1119-1126.
86. Bhatnagar V, Agarwala S, Lal R, Mitra DK. Fulguration of posterior urethral valves using the Nd: YAG laser. *Pediatr Surg Int* 2000; 16: 69-71.
87. Bomalaski MD, Windle ML, Koo HP, Rauch D, Cendron M. Posterior urethral valves. <http://www.emedicine.com/urology/puv>.
88. Kulshrestha R. Posterior urethral valves. In: *Common problems in pediatric surgery*, 2nd ed. New Delhi: CBS 2006: 322-328.
89. Elder JS, Shapiro E. Posterior urethral valves. In: Ashcraft KW, Holcomb GW, Murphy JP, eds. *Pediatric Surgery*, 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005: 781-792.
90. Parkhouse HF, Barratt TM, Dillon MJ, Duffy PG, Fay J, Ransley PG, et al. Long-term outcome of boys with posterior urethral valves. *Br J Urol* 1988; 62: 59-62.
91. Glassberg KI, Horowitz M. Urethral valve and other anomalies of the male urethra. In: Belmon B, King LR, Kramer SA (eds). *Clinical Pediatric Urology*. London: Dunitz 2002: 899-945.
92. Caione P, Nappo SG. Posterior urethral valves: Long term outcome. *Pediatr Surg Int* 2011; 27: 1027-1035.
93. Sarhan O, El-Dahshan K, Sarhan M. Prognostic value of serum creatinine levels in children with PUV treated by primary valve ablation. *J Pediatr Urol* 2010; 6: 11-14.
94. Kaefer M, Keating MA, Adams MC, et al. Posterior urethral valves, pressure pop-offs and bladder functions. *J Urol* 1995; 154(4): 708-711.
95. Tambo FFM, Tolefac PN, Ngowe MN, Minkande JZ, Mbouche L, Guemkam G, Telesen NA, Angwafo FF, Sosso AM. Posterior urethral valves: 10 years audit of epidemiologic, diagnostic and therapeutic aspects in Yaoundé gynaeco-obstetric and paediatric hospital. *BMC Urol*. 2018; 21: 18-46. doi: 10.1186/s12894-018-0364-1.
96. Basak D Posterior urethral valves-an enigma. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2003; 8: 130-132.

97. Sudarsanan B, Nasir AA, Puzhankara R, Kedari PM, Unnithan GR, Damiseti KR Posterior urethral valves: a single center experience over 7 years. *Pediatr Surg Int* 2009; 25: 283-287. doi: 10.1007/s00383-009-2332-z.
98. Scott JES Management of congenital posterior urethral valves. *Br J Urol* 1985; 57: 71-77.
99. Chiabi A, Angwafo F, Obama MT, Takou V, Zoung JK. Posterior urethral valves in children: a review of 28 cases in Yaounde, Cameroon. *Clin Mother Child Heal* 2006; 1.
100. Bhaumik K, Chatterjee I, Basu KS, Samanta N, Das S. Posterior urethral valve: its clinical, biochemical and imaging patterns. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2003; 8: 153.
101. Petersen KL, Moore DP, Kala UK. Posterior urethral valves in South African boys: Outcomes and challenges. *S Afr Med J* 2018; 108: 667-670.
102. Malik MA, Javed Sial SH, Iqbal Z, et al. Posterior urethral valves. *Professional Med J* 2005; 12: 473-478.
103. Heikkila J. Posterior urethral valves are often associated with cryptorchidism and inguinal hernias. *J Urol* 2008; 180: 715-717.
104. Mondal K, Maheshwari A, Aneja S, Seth A. A case of Down syndrome with a posterior urethral valve. *Indian J Nephrol* 2012; 22: 403-405.
105. Talabi AO, Sowande OA, Etonyeaku AC, Salako AA, Adejuyigbe O. Posterior urethral valves in children: pattern of presentation and outcome of initial treatment in Ile-Ife, Nigeria. *Niger J Surg Off Publ Niger Surg Res Soc* 2015; 21: 151-156.
106. Turchi A, Kajbafzadeh AM, Aryan Z, Ebadi M. The management of vesicoureteral reflux in the setting of posterior urethral valve with emphasis on bladder function and renal outcome: a single center cohort study. *Urology* 2014; 83: 199-205. doi: 10.1016/j.urology.2013.07.033.
107. Mirshemirani A, Khaleghnejad A, Rouzrokh M, Sadeghi A, Mohajerzadeh L, Sharifian M. Posterior Urethral Valves; A single Center Experience. *Iran J Pediatr* 2013; 23: 531-535.
108. Kim YH, Horowitz M, Combs AJ, et al. Management of posterior urethral valves on the basis of urodynamic findings. *J Urol* 1997; 158: 1011-1016.
109. Hunziker M, Mohanan N, D'Asta F, et al. Incidence of febrile urinary tract infections in children after successful endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: a long-term follow-up. *J Pediatr* 2012; 160: 1015-1020.
110. Puri P, Kutasy B, Colhoun E, et al. Single center experience with endoscopic subureteral dextranomer/hyaluronic acid injection as first line treatment in 1,551 children with intermediate and high grade vesicoureteral reflux. *J Urol* 2012; 188: 1485-1489.
111. DeFoor W, Clark C, Jackson E, et al. Risk factors for end stage renal disease in children with posterior urethral valves. *J Urol* 2008; 180: 1705-1708.
112. Bhadoo D, Bajpai M, Panda SS. Posterior urethral valve: Prognostic factors and renal outcome. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2014; 19: 133-137.
113. Sarhan OM, El-Ghoneimi AA, Helmy TE, Dawaba MS, Ghali AM, Ibrahiem el-HI. Posterior urethral valves: Multivariate analysis of factors affecting the final renal outcome. *J Urol* 2011; 185: 2491-2495.

- 114.Sarhan O, El-Dahshan K, Sarhan M. Prognostic value of serum creatinine levels in children with posterior urethral valves treated by primary valve ablation. *J Pediatr Urol* 2010; 6: 11-14.
- 115.Scott JES, Management of congenital posterior urethral valves. *Br J Urol* 1985; 57: 71-77. doi:10.1111/j.1464-410X.1985.
- 116.Farrugia MK Fetal bladder outlet obstruction: Embryopathology, in utero intervention and outcome. *J Pediatr Urol* 2016; 12: 296-303. doi: 10.1016/j.jpurol.2016.05.047.
- 117.Clark T, Martin W, Divakaran T, Whittle M, Kilby M, Khan K. Prenatal bladder drainage in the management of fetal lower urinary tract obstruction: a systematic review and metaanalysis. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 367-382.

