

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

**DOĞUMSAL BÖBREK VE ÜRİNER SİSTEM ANOMALİSİ OLAN
OLGULARDA PRENATAL RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

PEDİATRİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice EROĞLU

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Alper SOYLU

İZMİR – 2015

İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER.....	II
TABLOLAR.....	III
KISALTMALAR.....	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. BÖBREK VE ÜRİNER SİSTEM ANATOMİSİ.....	3
2.2. BÖBREK VE ÜRİNER SİSTEM EMBRİYOLOJİSİ	8
2.3. NEFROGENEZ GENETİĞİ	13
2.4. DOĞUMSAL BÖBREK VE ÜRİNER SİSTEM ANOMALİLERİ	15
3 . GEREÇLER VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR	47
7. KAYNAKLAR.....	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Böbreklerin önden görünümü ve komşulukları

Şekil 2: Böbreğin kaliks yapısı

Şekil 3: Böbreğin dolaşım anatomisi

Şekil 4. 5 haftalık embriyo kesitinde pronefroz,mezonefroz ve metanefroz gelişimi

Şekil 5 : Böbrek kist yerleşimi

Şekil 6. Vezikoüreteral Reflünün Derecelendirilmesi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 : Çalışma ve kontrol grubundaki olgularda karşılaştırma parametreleri

Tablo 2 : Çalışma grubundaki olguların tanılara göre dağılımı

Tablo 3: Çalışma grubundaki olguların tanılara tiplerine göre cinsiyet dağılımı

Tablo 4: Çalışma ve kontrol grubundaki olguların demografik özellikleri

Tablo 5: Çalışma ve kontrol grubundaki olguların antenatal özellikleri

Tablo 6: Çalışma ve kontrol grubundaki olguların maternal özellikleri

Tablo 7 : Çalışma ve kontrol grubundaki olguların aile özellikleri

Tablo 8 : Üst ve alt üriner sistem anomalisi bulunan olguların demografik özellikleri

Tablo 9 : Üst veya alt üriner sistem anomalisi bulunan olguların antenatal özellikleri

Tablo 10: Üst veya alt üriner sistem anomalisi bulunan olguların maternal özellikleri

Tablo 11: Üst veya alt üriner sistem anomalisi bulunan olguların ailesel özellikleri

KISALTMALAR DİZİNİ

DBÜSA : Doğumsal Böbrek ve Üriner Sistem Anomalileri

ÜÜSA: Üst üriner sistem anomalisi

KBH : Kronik Böbrek Hastalığı

ÜPB : Üreteropelvik bileşke

ÜVB : Üreterovezikal bileşke

RA : Renal Agenezi

VUR : Vezikoüreteral Reflü

MKDB : Multikistik Displastik Böbrek

ORPKBH : Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı

ODPKBH : Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı

DM: Diabetes Mellitus

ÖZET

Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalileri (DBÜSA) çocuklar ve genç erişkinlerde kronik böbrek hastalığının önce gelen nedenidir. DBÜSA altta yatan birçok genetik bozukluklara bağlı gelişebilir. Öte yandan, epigenetik faktörlerin (in utero ortam gibi) DBÜSA gelişimine etkisi son yıllarda bir çok araştırmaya konu olmuştur. Bu çalışmada, kliniğimizde izlenen DBÜSA olgularının antenatal, maternal ve ailesel özellikleri incelenmiştir. Spesifik olarak, gebelikteki ağırlık artışının DBÜSA gelişimine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma grubuna DBÜSA tanılı hastalar dahil edildi. Kontrol grubu olarak idrar yolu enfeksiyonu tanısıyla izlenmekte olan ancak konjenital renal anomalisi olmayan olgular seçildi. Her iki grup demografik (cinsiyet, gestasyon süresi, prematürite), antenatal (parite, oligohidroamnioz, preeklampsi, gestasyonel DM, eşlik eden malformasyon, İVF), maternal (gebelik yaşı, gebelik öncesi ağırlık, gebelikte ağırlık artışı, gebelikteki ağırlık artış oranı, sistemik hastalık, sigara, alkol, ilaç) ve ailesel (akraba evliliği, böbrek hastalığı, üriner anomali) parametreler yönünden karşılaştırıldı. Aynı karşılaştırmalar üst (böbrek) ve alt (toplayıcı sistem, üreter, mesane) üriner sistem anomalisi olan çocuklar arasında da yapıldı. İstatistiksel değerlendirmeler ki-kare testi (yüzdeler) ve student-t testi (ölçülebilir veriler) ile yapıldı. P değerinin <0,05 olması anlamlı kabul edildi.

Çalışma ve kontrol grupları 140 olgudan meydana gelmekte idi. Çalışma grubundaki olgularda 91 tanesinde üst üriner sistem, 49 tanesinde de alt üriner sistem anomalisi mevcut idi. Çalışma grubunda gestasyon süresi daha kısa, prematürite oranı, parite, oligohidramnioz, eşlik eden malformasyon ve ailede böbrek hastalığı sıklığı daha yüksek idi. Gebelikte ağırlık artışı da bu grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ancak, bu bulguya çalışma grubunda erkek fetus oranının ve paritenin daha yüksek olmasının etki ettiği düşünüldü. Bununla uyumlu olarak, paritesi yüksek annelerin pregestasyonel vücut ağırlıkları, unipar olan annelerden anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Gestasyonel diabetes mellitus oranı çalışma grubunda oldukça yüksek (%10) ve kontrol grubuna göre 2 kat fazla olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Alt ve üst üriner sistem anomalisi olan olgular karşılaştırıldığında, üst üriner sistem anomalisi

grubunda oligohidramnion oranının yüksek olması dışında bir farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak, DBÜSA için pregestasyonel vücut ağırlığı ve gebelik sayısının bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Öte yandan, gebelikte ağırlık artışı ve subfertilite nedeni ile yardımcı üreme tekniklerinin rolü olasılıkla kısıtlı hasta ve kontrol olgusu olması nedeni ile gösterilememiştir. Bu nedenle, bu konuda daha geniş kapsamlı, popülasyon bazlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

ABSTRACT

Congenital renal and urinary system anomalies (CRUSA) are the leading cause of chronic kidney disease in children and young adults. CRUSA can result from underlying genetic disorders. On the other hand effect of epigenetic factors (such as in utero environment) to CRUSA has been recently discussed in several studies. In this study antenatal, maternal and familial characteristics of CRUSA followed at our department were evaluated. Especially we aimed to investigate effect of weight gain during pregnancy. Patients diagnosed as CRUSA were included. Patients diagnosed as urinary tract infection without renal anomalies were selected for control group. Both groups were compared for demographic, antenatal, maternal and familial parameters. Same comparisons were implemented to upper (renal) and lower (collecting system, ureter, urinary bladder) urinary tract anomalies. Statistical analysis performed by the chi square test (percentages) and student-t test (quantitative variables). p value under 0,05 defined as significant. Each of the study and control groups included 140 cases. 91 cases in study group had upper urinary system anomalies and 49 cases had lower urinary system anomalies. Gestation period was lower in study group. In study group prematurity rate, parity, oligohydramnios, concomitant malformation, and family history of kidney disease were higher than control group. Also weight gain during pregnancy for study group was higher than control group. But it can be attributed to higher rate of male fetus and parity in study group. Compatible with this result, body weight of mothers with high parity was higher than unipar mothers. Rate of gestational diabetes mellitus was quite high (10%) and two fold high than control group, but it was not statistically significant. When upper and lower urinary tract anomalies were compared, higher oligohydramnios rate in upper urinary tract anomalies was only significant result.

In conclusion we indicate that pregestational body weight and parity are the risk factors for CRUSA. On the other hand role of assisted reproductive techniques to weight gain during pregnancy and subfertility couldn't estimate due to limited number of study and control cases. Thus we emphasize the necessity of studies with larger population.

1. GİRİŞ VE AMAC

Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalileri (DBÜSA) böbrek fonksiyonlarında bozulmaya, morbitide ve erken mortaliteye yol açan ve sık görülen malformasyonlardır. Prenatal tarama çalışmalarında DBÜSA sıklığı tüm gebeliklerde %0,5-1,0 oranında bildirilmiştir [1].

Beş yaş altındaki çocuklarda son dönem böbrek hastalıklarının en sık sebebi DBÜSA'dır [2]. Üst üriner sistem anomalileri (böbrek, üreter) alt üriner sistem anomalilerine (mesane, üretra) daha sık izlenmekle birlikte, ciddi morbidite ve mortalite riski bu grupta daha yüksektir [3-7].

Ağır anomaliler (bilateral renal aganezi) yaşarla bağdaşmamaktadır. Öte yandan, veziköüretal reflü gibi hafif malformasyonlar çocukluk çağında fark edilemeyebilir ve ancak erişkin yaşta hipertansiyon, proteinüri ve böbrek fonksiyon bozukluğu şeklinde ortaya çıkabilir [8]. Bununla birlikte, erişkin veritabanları incelendiğinde kronik böbrek hastalığı ile son dönem böbrek yetmezliğinde DBÜSA'nın az yer tuttuğu izlenmektedir. Ancak, bu durum son dönem böbrek yetmezliği ile başvuran erişkinlerde küçük ve skarlı böbreklerin etyolojisinin genellikle tespit edilememesinden kaynaklanmaktadır [9].

DBÜSA'ya yol açan nedenler son yıllarda yaygın bir araştırma konusudur. Böbrek gelişiminde rol alan genlerin belirlenmesi ve bu genlerin önemli bir kısmında mutasyon saptanması, DBÜSA patogenezinde bozuk genetik kontrolün varlığını ortaya koymuştur [9]. Bu gelişme ile paralel olarak, artan sayıda deneysel ve klinik veriler böbrek gelişiminde suboptimal intrauterin koşulların etkisinin varlığını desteklemektedir. Özellikle maternal protein malnütrisyonu nefron sayısında azalma ve renal hipoplazi ile ilişkili bulunmuştur [10]. Renal fizyolojinin intrauterin yeniden programlanması, postnatal dönemde hipertansiyon ve tuza duyarlılık ile ilişkilendirilmiştir [11].

DBÜSA ilişkili maternal risk faktörlerinin belirlenmesi, bu anomalilere bağlı morbitide ve mortalitenin azaltılmasına yönelik olarak, üreme çağındaki kadınlara antenatal dönemde hedefe yönelik medikal girişimler için olanak sağlamaktadır. Günümüze kadar, DBÜSA ilişkili maternal risk faktörlerinin belirlenmesi girişimleri genel olarak diabetes mellitus, gestasyonel diabetes mellitus, sigara ve alkol kullanımı ve etkileriyle sınırlı kalmıştır [12,13].

Yakın zamanlarda yapılan populasyon bazlı bir çalışmada, gebelik öncesinde var olan diabetes mellitus, maternal renal hastalık, beyaz ırk ve artan parite anlamlı bir şekilde DBÜSA ile ilişkili bulunmuştur [14]. Özel olarak diabetes mellitus ve maternal renal hastalık izole renal anomalilerle ilişkili bulunurken, maternal yaş, ırk, parite ve renal hastalık izole alt üriner sistem anomalileri ile ilişkilendirilmiştir [14].

Maternal protein malnütrisyonu ve fetal böbrek gelişimi arasındaki ilişki iyi bilinmesine karşın, maternal obezitenin renal ontogenez ve postnatal renal fonksiyonlar üzerindeki etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Obezite ve diabet prevelansının global olarak artma eğiliminde olması, maternal aşırı beslenme ve bunun metabolik sonuçlarının in utero böbrek gelişimi için benzer olumsuz bir ortam oluşumuna yol açabileceği kuşkusunu uyandırmıştır [15]. Esasen gebelik öncesi maternal obezitenin omfalosel, kalp anomalileri, spina bifida ve çoklu anomaliler ile ilişkili olduğu daha önce gösterilmiştir [16-21].

Intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu 1991 yılından itibaren kliniklerde uygulanmakta olup, erkek infertiliteyi tedavisinde devrim yaratmıştır. Bu tedavi yöntemine ilişkin temel endişe, çocuklarda genetik bozukluk riskinin artması olasılığıdır. Ancak, bu konuda yapılan çalışmalarda tekniğin konjenital malformasyonları arttırmadığı, sadece hipospadias riskinin üç kat yüksek olduğu bildirilmiştir [22]. Öte yandan, aşırı kilolu (obez) olup subfertil olan kadınlarda obstruktif renal anomalili infant sahibi olma riskinin arttığı ileri sürülmüştür [23].

Gebelik öncesi maternal obezitenin DBÜSA ile ilişkisi araştırılmakla birlikte, gebelikte alınan ağırlık miktarının ilişkisi araştırılmamıştır. Bu çalışmada, DBÜSA tanısı alan olgularda maternal etkenlerin (yaş, parite, obezite, gebelikte kilo alımı, gebelik ilişkili hastalık, sistemik hastalık, renal hastalık) yanısıra, subfertilite ve in vitro fertilizasyon uygulamaları gibi faktörlerin etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

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 DBÜSA'na yol açabilir. Bu anomaliler alt ve üst üriner sistem anomalileri olarak görülebilir.

2.1. ÜRİNER SİSTEM ANATOMİSİ

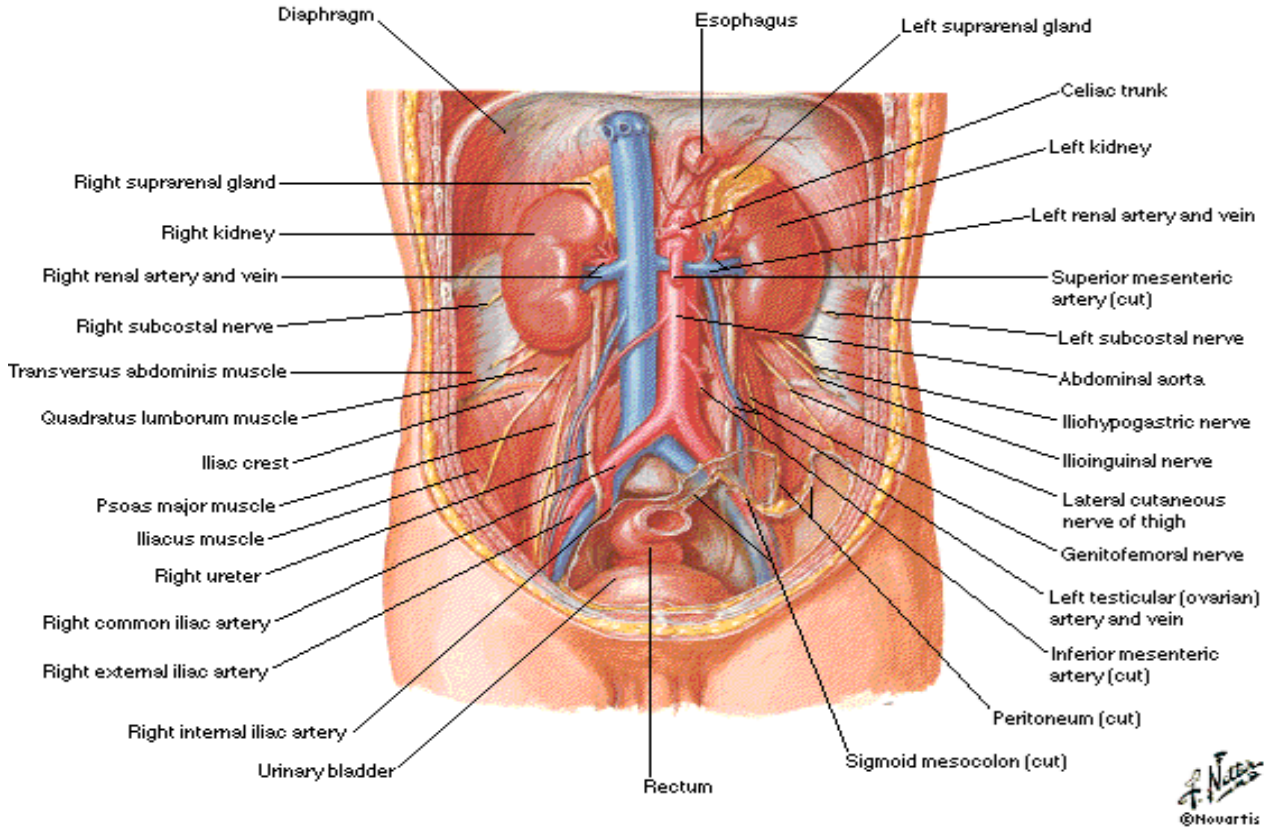
2.1.1. Böbrek

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 [24]. 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 [25].

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 'arasındadır.

Kidneys in Situ Anterior View

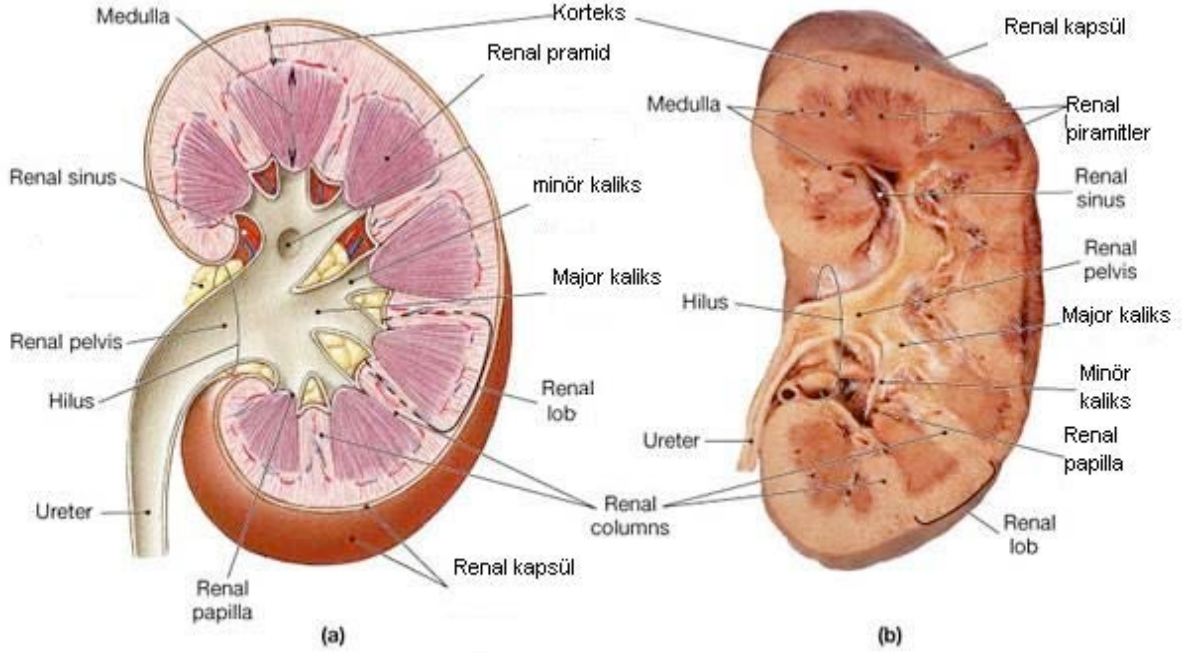


Şekil 1: Böbreklerin önden görünümü ve komşulukları (Kaynak : Illustration of Kidney In Situ from the Netter Collection)

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 kalıksleri ile pelvis mevcuttur [24].

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. [24]. 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.



Şekil 2: Böbreğin kaliks yapısı (Kaynak : Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, 12th Edition)

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 [25].

2.1.3. Mesane

Mesane böbreklerden üreterler yoluyla gelen idrarın dışarı atılmaya 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 içerisinde yer alır. Mesane her iki cinsten 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. Fizyolojik kapasitesi 300 cc'dir. Infantta ($[Ağırlık (kg) \times 7] - 1.2$), 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 [25].

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 [25].

2.1.5.Böbrek Dolaşımı

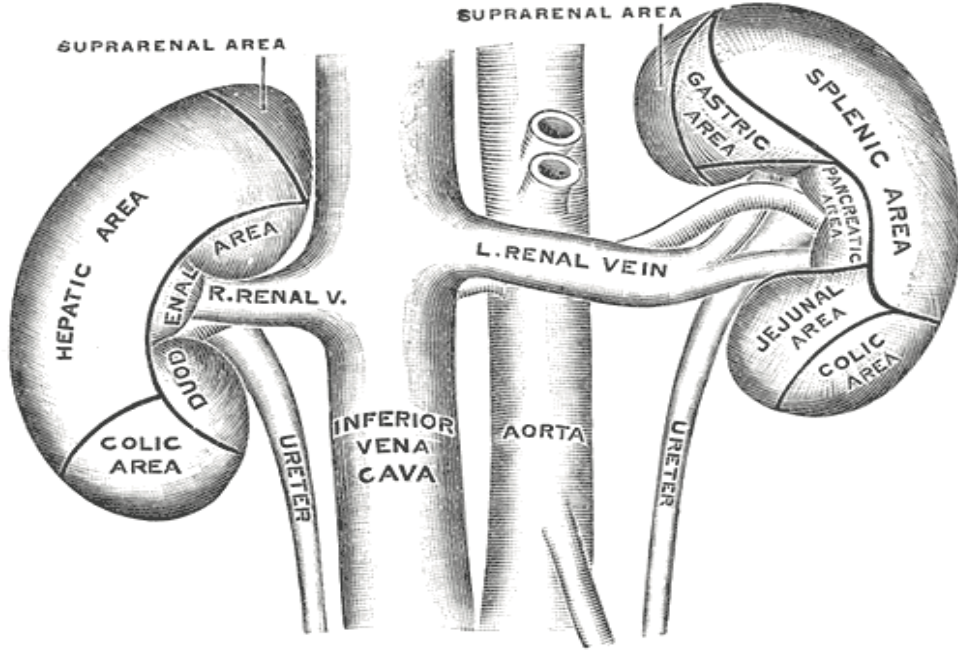
Lumbal 1. vertebra hizasında aorttan ayrılan renal arter, pelvis renalis önünden ve arkasından olmak üzere iki uç dala ayrılır. Bu iki daldan renal sinüs içinde biri pelvis ve kalikslerin önünde, diğeri de arkasında olmak üzere iki dallanma gösterir. İki uç daldan öndeki 4-5 dala, arkadaki 3-4 dala ayrılarak böbrek parankimi içine papillaların çevresinden girerler ve piramidlerin arasından geçip piramid tabanına varırlar. Piramid çevresi arterlerine aa. Interlobares adı verilir, dallarına aa. Corticales adı verilir ve piramidleri arasında aa.interlobulares 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 efferentten veya interlober arterlerden çıkan dallar da gelmektedir [26].

Böbrek venlerinin başlangıcı, böbrek kapsülünün altında bulunan yıldız şeklinde veya venulae stellatae adı verilen küçük venlerden başlar. Bu venler birleşerek vena interlobularisleri meydana getirirler. Vena interlobularislerde birleşerek Vena interlobarisleri (Vena Arciformis) meydana getirirler. Vena interlobarisler cortex renalisten gelerek medulla renalise ilerleyen Venulae Rectae Medullaresler ile birleşerek Vena Renalis' leri meydana getirirler. Vena Renalis' ler Vena Cava Inferior'a dökülürler.

Sağ vena renalis, sol vena renalise göre daha kısadır. Sol vena renalis, Aorta Abdominalisin önünden geçerek Vena Cava Inferiora dökülür. Vena Testicularis Sinistra, sol Vena Renalise dökülür. Arteria Mesenterica Superior ise sol Vena Renalisin 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 Inferiorun ön ve arkasındaki ganglionda sonlanır [27].

Böbreğin sınırları, n. Splanchnicus Minör ve n. Splanchnicus Inferior ile Plexus Coeliacu'tan gelir.



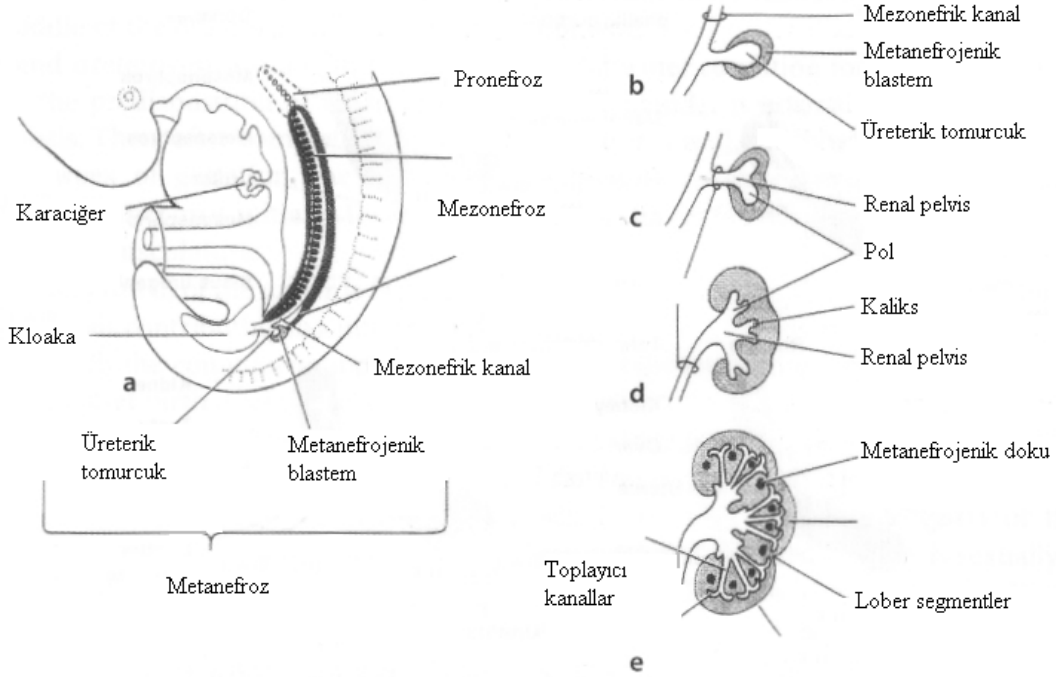
Şekil 3: Böbreğin dolaşım anatomisi (kaynak: Henry Gray (1918) Anatomy of the Human Body)

2.2. ÜRİNER SİSTEM EMBRİYOLOJİSİ

Ürogenital sistem, birbirinden farklı işlevleri olan üriner sistem ve genital sistemden oluşur ve iki sistem embriyolojik ve anatomik olarak iç içedir [24]. 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 [28].

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 [24]. 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 kranilyalden kaudala doğru farklılaşmaya başlayarak pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olmak üzere üç böbrek sistemini oluşturur [24,28]. Bu sistemlerden birincisi rudimenter ve işlevsizdir; ikinci sistem intrauterin yaşamın erken döneminde kısa süre fonksiyon gösterebilir; üçüncü sistemden ise kalıcı böbrekler meydana gelir [28].



Şekil 4. 5 haftalık embriyo kesitinde pronefroz,mezonefroz ve metanefroz gelişimi (Kaynak : Becker W, Meller J, Zappel H, Leenen A, Seseke F. Imaging in Pediatric Urology. Berlin 2003)

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 kaudaldekiler oluşmadan önce, ilk oluşan nefrotomlar regrese olduğundan, dördüncü haftanın sonunda pronefrik sisteme ait yapıların büyük bir kısmının izleri kaybolur ve kalan kısımdan mezonefroz oluşur [28,29].

Mezonefroz ve mezonefrik kanallar, üst torasik ve üst lomber segmentlerin intermediate mezoderminden gelişirler. Pronefroza göre daha kaudal yerleşimlidir. Gelişimin dördüncü haftasının sonlarında, yani pronefrik sistemin regresyonu sırasında, mezonefroza ait ilk boşaltım tübüleri belirmeye başlar. Mezonefroz içinde, kraniyokaudal yönde 40 adet mezonefrik tübül gelişir. Bu tübüllerin mediyal uçları genişler ve daha sonra içeri doğru çöküp, mezonefrik Bowman kapsülünü oluşturur. Bunun içine, dorsal aortadan gelen kapillerler girerek, glomerulusu oluştururlar. Bowman kapsülünün 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 [28,29].

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 [29]. 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 Wolffian 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 olarak uzanan paramezonefrik kanaldan oluşur [24,29]. 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 tübüllüslere

kadar olan boşaltım sistemi oluşur. Metanefrik blastem ise, alt lumbar ve sakral bölgelerdeki intermediyer mezodermin içinde gelişir [28]. Üretral tomurcuk nefrojenik kordun altından gelişen metanefrik blastem etrafını sarar ve nefrojenik blastemden kesecikler oluşur [30]. Bu kesecikler bir taraftan toplayıcı borulara bir taraftan da serbest yöne uzanırlar. Serbest uç eşlik eden arteri olarak kendi içinde kıvrılır ve Bowman kapsülünün 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 [30].

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 kraniyal ve kaudal parçalara ayrılır [24,29,31].

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 ve 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 [29,30].

Doğumda böbrekler lobüle görünümündedir. Süt çocukluğu döneminde nefronların büyümeye devam etmesi ile bu görünüm kaybolur. Ancak nefronların sayısında artış olmaz [32].

Özetlersek böbrek, biri boşaltım birimlerinin (nefronların) oluştuğu metanefrik mezoderm diğeri toplayıcı sistemin (toplayıcı kanallar, kalikslar 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 [32]. 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 [28,29].

Metanefroz veya kalıcı böbrek, birinci trimesterin sonunda fonksiyonel hale gelir. İdrar amnion boşluğuna geçer ve amnion sıvısıyla karışır. Bu karışım, fetus tarafından yutulur ve bebeğin 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 [32].

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 [24].

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 [24,32].

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 [24,32].

3- Son parça da ürogenital sinüsün fallik parçası olarak da bilinen kısmıdır. Bu parça, dıştan ürogenital membranla ayrılan, yassılaştırmış bir yapıdır [24,32].

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 [31]. Zamanla trigondaki mezodermal epitel endodermal epitle yer değiştirir ve sonuçta tüm mesanenin içi endodermal kaynaklı epitle 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 prolifer olmaya başlayarak, çevresindeki mezankimal doku içine doğru giren bazı çıkıntılar oluşturur. Erkeklerde bu tomurcuklar prostat bezini yaparlar. Kızlarda ise üretranın kraniyal kısımlarından üretral ve paraüretral bezler oluşur [32].

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 [33]. 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 [33].

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 [28].

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 [33]. Bu genlerin ekspresyonundaki bozuklukların renal ageneziden üreter duplikasyonuna kadar değişen yelpazede gelişim anomalilerine yol açtığı gösterilmiştir [28].

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 (Wilms tümör supresör geni), Wnt-4 geni gibi genlerin mutasyonunda renal agenezi veya bazen hipodisplazi olduğu gösterilmiştir [24,31,33].

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 [32]. Örneğin apoptoz inhibitörü bcl-2'yi eksprese edemeyen fareler doğumdan hemen sonra kistik böbrek hastalığı veya böbrek hipoplazisi ile ölürlere [29]. Platelet-derived büyüme faktörü A (PDGF-A) ve insülin 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 [34,35].

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 [36]. DBÜSA toplumun %3-4' ünü etkilemektedir [37]. 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 [13,38].

İnsanda böbrek anomalilerinin patogeneğinde 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 [37].

İntrauterin Üriner Kanal Tıkanıklıkları: Bu durum özellikle renal displazi patogeneğinde 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 [37].

Teratojenlerin Etkisi: Bunların içinde en önemli olanları kontrolsüz diyabetli annelerin ve alkol kullanan annelerin çocuklarındaki renal anomali sıklığıdır [37].

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 [39].

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 timesterden itibaren pelviste görülebilir. Fetal uretra ise ultrasonografi ile görüntülenemez [39].

Intrauterin 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 [40,41].

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 [42,43].

Normal böbrek oluşumu için ureter tomurcuğu epitel hücreleri ile çevresindeki mezenkimal hücreler arasında etkileşim gerekmektedir. Bu etkileşim salgılanan mediatörler aracılığıyla olmaktadır. Bunlardan glial cell 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 [44].

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 kanalın yokluğu; kızlarda uterus, fallop tüpleri ve overlerin yokluğu eşlik edebilir [44].

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 [45]. Yapılan çalışmaların birinde en sık olarak % 28 oranında vezikoüreteral reflü saptanmıştır [46].

Son yıllarda; unilateral renal displazi veya bir böbreğin displazik diğer böbreğin genetik 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 [47] herediter renal adisplazili 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 [29].

Çift taraflı renal agenezi, erkeklerde kızlardan iki kat daha siktir ve hayatla bağdaşmaz [9]. Bebeklerin %40'ı ölü doğar, diğerleri de doğumdan hemen sonra genellikle pulmoner hipoplaziye bağlı solunum yetmezliği nedeniyle ölürlür [37]. Bunlarda da mezonefrik ve paramezonefrik kanal anomalileri siktir [44]. İdrar kesesi hipoplazik, atretik veya yoktur. İmperfore anüs sık görülür ve bazı hastalarda kaudal regresyon sendromu veya sirenomeli gözlenir [39,41,44]. Bilateral renal agenezi ile birlikte tek umbilikal arter de görülebilir [45,48]. Hayatta kalan bebekler kaçınılmaz olarak periton diyaliz gereksinimi gösterir [49].

İki taraflı agenezide idrar yapımı olmadığı için oligohidramniyoz vardır. Gebeliğin 16. Haftasından sonra amniyon sıvısının miktarı giderek azalır [29]. 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 [32,44]. 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 düşünülmektedir [45].

Renal Hipoplazi;

Hipoplazi doğumsal olarak böbreğin normalden küçük olmasıdır ve özellikle bebeklik ve çocukluk çağlarında küçük displastik böbrekle ve kazanılmış hastalıklara bağlı küçülme ile ayırıcı tanısını yapmak gerekir [29]. Gerçek hipoplazide (basit hipoplazi) böbrek loblarının sayısı azalmıştır ve böbrek ağırlığı hastanın yaşına göre olması gerekenin %50'sinden azdır [50]. Normal bir böbrek 10 ya da daha fazla lob içerirken hipoplazide beş veya daha az lob vardır ve displastik doku içermez [37].

Normal böbrek gelişiminde üreter tomurcuğunun farklılaşmasında çeşitli büyüme ve transkripsiyonel faktörler yer alır [51]. Üreter tomurcuğunun metanefrik mezenkimdeki bastemle bu etkileşimi sonrasında renal veziküller oluşur. Hücreler arası iletişimi sağlayan kalsiyum bağımlı cadherin molekülleridir. Nefrogenizde E-cadherin, cadherin -6, cadherin 11, P-cadherin görev alır. Metanefrik mezenkimde cadherin -11 görev alır. Mezenkimal hücre arasındaki ilişki, renal vezikül ve proximal tübül oluşumunda cadherin-6, glomerül yumacı ve podositlerin oluşumunda P-cadherin, üreter tomurcuğu, toplayıcı tübül oluşumunda E-cadherin görev alır [52,53]. E-cadherin bağları kurulan poksimal kısım, distal tübül ve toplayıcı kanalları oluştururken daha distalde metanefrik mezenkimden WNT alt grupları salınarak glomerul epiteli oluşur. WNTmetanefrik mezenkimi indükleyen WNT genlerinin kodlandığı proteinlerdir. WNT11 Wolfian kanaldan sentezlenir. Bu sentezin gerçekleşmesi için metanefrik mezenkimle üreter tomurcuğunun etkileşim içinde olması gerekir [54]. WNT11 'deki herhangi bir matasyon

böbrek boyutunda küçülme ile sonuçlanır. GDNF-RTK sinyalinde herhangi bir azalma WNT11 de azalmaya yol açarak hipoplastik böbrek oluşumuna neden olmaktadır [55].

Displazi genellikle alt üriner sistem anomalileri ile birlikte olurken, hipoplazi çoğunlukla izole böbrek anomalisi olarak görülür [32]. 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 [56].

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 [56].

Fetal alkol sendromu, annenin yetersiz beslenmesi, maternal diabet mellitus, gebelikte retinoik asidin yetersiz alınması ve ilaçlar (antenatal deksametazon, talidomid) renal hipoplaziye yol açabilir [57].

Renal Displazi ;

Metanefrik dokunun diferansiasyonundaki bozukluğa bağlı olarak böbrek parankiminin anormal gelişimidir. Renal ageneziden farklı olarak nefrogenezin ilerleyen aşamalarındaki duraksamalardan kaynaklanmaktadır [58]. Hem böbreğin lobar yapısında hem de nefron ve toplayıcı kanalların diferansiasyonunda bozukluk vardır ve sıklıkla alt üriner sistem anomalileri de eşlik etmektedir [59]. 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 valf), böbreğin gelişiminde bozukluğa neden olduğunu öne sürmektedir [60,61].

GNDF ve RTK olmadığı durumlarda FGF10 üreter tomurcuğunu uyararak dallanma ve epitel hücre çoğalması gerçekleşir. Üreter tomurcuğu ortama WNT9b salıp metanefrik mezenkimi uyarır ve FGF8 LHX1 ve WNT4 salınımını sağlar. WNT4 metanefrik mezenkimi uyararak mezenkim epitelyal hücreye dönüşümünü ve nefron epiteline farklılaşmasını sağlar [62]. 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 obtstrüktif nedenler sorumlu tutulmuştur [63].

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 [64].

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 [32]. Çoğunlukla sporadiktir, %90 oranında alt üriner sistem tıkanıklığına eşlik eder [37]. Bazen, %10 oranında, herediter sendromların bir parçası olarak da görülebilir [44]. Kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve iskelet sistemi anomalileriyle birliktelik gösterebilir [65]. Çift taraflı vakalar genellikle ya intrauterin ya da yenidoğan döneminde kaybedilir. Tek taraflı olduğunda %40 oranında karşı üriner sistemde vezikoureteral reflü, hidronefroz ve agenezi görülebilir [49].

Hereditör Sendromlar ;

Üriner sistemde tıkanıklık olmadan difüz kistik displazi veya medüller 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 sendromudur [32,42,48,56].

Meckel-Gruber sendromu (MGS), 1822'de Johann Friedrich Meckel tarafından tanımlanmış otozomal resesif geçişli letal bir hastalıktır. İnsidansı 1/40000 canlı doğumdur. Klasik triadı kistik renal displazi (%100), ensefalosel (%90) ve postaksial polidaktilidir (%83). Kesin tanı için bu bulgulardan en az ikisi bulunmalıdır [66]. Vakaların yaklaşık %57'sinde bu üç bulgu da görülmektedir. Bu triad dışında vakalarda Dandy-Walker ve Arnold-Chiari malformasyonları, mikrosefali, hidrosefali, polimikrogiri gibi santral sinir sistemi bulguları, karaciğerde portal alanlarda safra duktuslarında proliferasyon ve fibrozis ile karakterize duktal plate malformasyonu, göz anomalileri, yarı damak, konjenital kalp anomalileri, sürrenal bez hipoplazisi, erkek psödohermafroditizm, kriptorşidizm, erkek genital organ hipoplazisi, pankreas kistleri ve fibrozis, üreterde agenezi, hipoplazi veya duplikasyon, mesane yokluğu ve hipoplazisi gibi çok çeşitli anomaliler görülmektedir [67].

Fryns sendromu otozomal resesif kalıtılan ve çoğunlukla ölümlü sonlanan bir sendromdur. 10.000 canlı doğumda bir görülmektedir. Diyafram hernisi ve pulmoner hipoplazi bu sendromda en fazla görülen anomalilerdir. Fryns sendromunda diyafram hernisi ve pulmoner hipoplazi dışında pek çok anomali bulunur [68]. Bu hastaların oldukça belirleyici yüz görünüşleri ve ekstremitelerdeki anomalileri vardır. Basık ve geniş burun kökü, geniş ağız, burun deliklerinin yukarı bakması, yarı damak ve dudak, alında lanugo, kornea bulanıklığı tipik yüz bulgularını oluşturur [46]. Fryns sendromunda göz bulguları mikroftalmi, bulanık kornea, Bowman tabakasında düzensizlik, arka lens kapsülünde kalınlaşma ve retinal displazi olarak sayılabilir. Erkeklerde kriptorşidizm, hipospadias ve bifid skrotum görülebilir. Ventriküler septal defekt başta olmak üzere çeşitli konjenital kalp anomalileri ve korpus kallozum agenezisi, Dandy-Walker anomalisi gibi santral sinir sistemi anomalileri eşlik edebilmektedir. Renal anomaliler izole renal kortikal kistlerden, ağır bilateral kistik displaziye kadar değişebilir [69].

Joubert sendromu otozomal resesif geçiş gösteren, hipotoni, ataksi, epizodik hiperpne nöbetleriyle seyreden bir hastalıktır. Bu sendrom adını hastalığı tanımlayan Fransız nrologtan almıştır [70]. Son alışmalarda Joubert sendromlu hastalarda kromozom 9q'da hatalı bir bölge saptanmıştır [71]. Hastalığın tanısı klinik ve radyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesiyle yapılabilir. Klinik olarak anormal göz hareketleri, nistagmus, hiperpne- apne epizodları ve mental-motor gelişme geriliği izlenir. Hastalığa renal medullada kistler, hepatik fibrozis ve polidaktili eşlik edebilir [72].

Zellweger sendromu (serebrohepatorenal sendrom), infantil Refsum hastalığı ve neonatal adrenolökodistrofi ile beraber peroksizomal fonksiyon bozukluğunun görüldüğü belli başlı  lökodistrofi hastalığından en ağır olanıdır. Zellweger sendromlu hastalar, prenatal dönemde bulgu vermeye başlar [73]. Postnatal dönemde hepatomegali, renal kistler, beyinde nöronal migrasyon bozukluğu sonucu oluşan mikrogri ve pakigiri bulguları yanında, kanda VLCFA (ok uzun zincirli yağ asidi) düzeyinin artması ve eritrositlerde plazmalogenlerin azalması ile dikkati çeken bir peroksizomal bozukluktur [74]. Hastalarda bununla birlikte, sıklıkla tipik bir yüz yapısı (yüksek alın, geniş n fontanel, küçük çene, epikantal kıvrım, yukarı eğimli palpebral fissürler, hipoplastik supraorbital görünüm), gastro-intestinal kanamalar, görme bozukluğu, hipotoni, zeka geriliği, konvülziyonlar ve beslenme güçlüğü vardır [73]. Solunum yolu enfeksiyonlarına ve karaciğer yetmezliği gibi sistemik komplikasyonlara meyillidirler. Destekleyici tedaviye rağmen hastalığın seyri çok ağırdır ve klinik tablonun belirginleşmesiyle beraber hastalar yaklaşık altı ay içerisinde kaybedilir. Ortalama yaşam beklentisi 3 aydır [74].

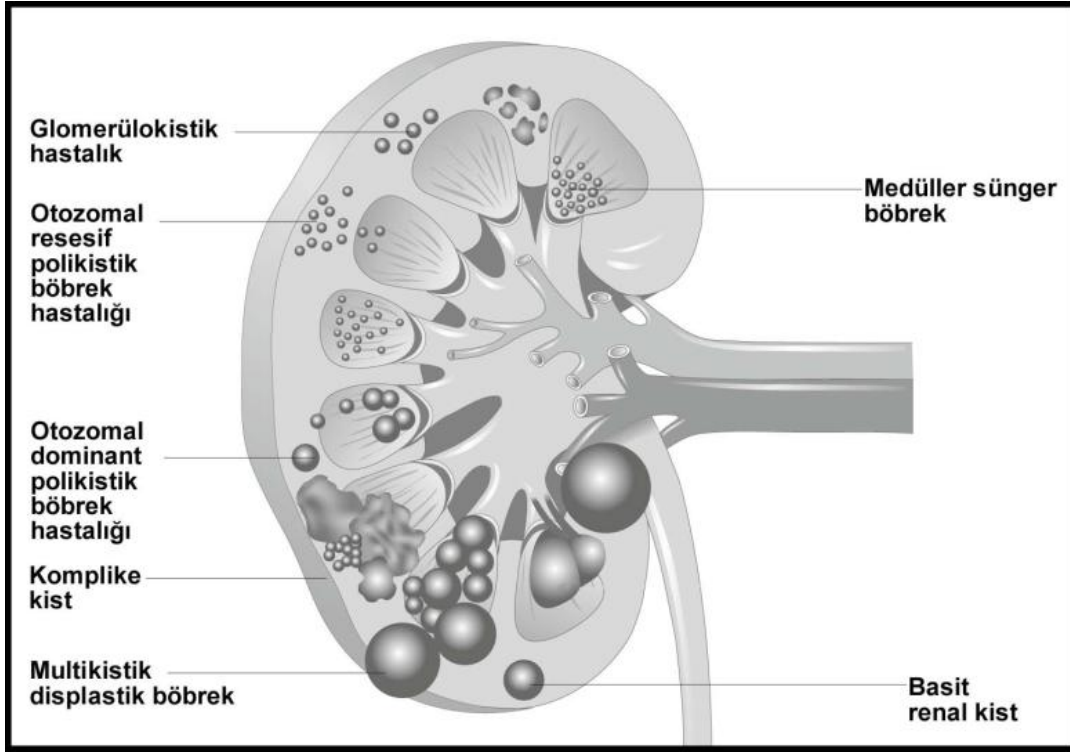
Trizomilerde de birçok sisteme ait anomaliler görülmektedir. Genitoüriner sistem de bunların arasındadır. Basit kortikal kistlerden difüz kistik displaziye kadar değişen bir yelpazede renal patoloji görülebilir.

Polikistik Böbrek Hastalıkları;

Bu grupta ikisi de herediter 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) [44].

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 *PKD* (%85) ve *PKD2* (%15) genleridir ve bunlar sırasıyla *polycystin-1* ve *polycystin-2* proteinlerini kodlarlar [75]. Etkilenen fetuslarda oligohidramniyoz ve akciğer hipoplazisi görülebilir [76].

Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı, konjenital hepatorenal fibrokistik sendromlar grubunda olup çocuklarda önemli karaciğer ve böbrek ilişkili morbidite ve mortalite nedenidir [77]. Böbrek toplayıcı kanallarının obstrüktif olmayan dilatasyonu ve karaciğerde duktal tabaka oluşumu ile karakterize bir hastalıktır [58]. Erişkin forma göre daha seyrek görülen (1/20000 doğum) bu form ile ilgili olarak yapılan araştırmalarla kromozom 6'nın kısa koluna bağlı (p21.1-p12) *PKHD1* geninde mutasyon olduğu saptanmıştır. Bu gen büyük bir genidir ve fibrokistin proteini olarak da bilinen bir molekülü kodlamaktadır [62]. 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 aktifleştirilmesinde mekanoreseptör olarak görev almaktadır [34,35]. 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 [76]. 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 [77].



Şekil 5 : Böbrek kist yerleşimi (58 numaralı kaynaktan alınmıştır)

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 [77]. Bebeklerin %70-80'i yenidoğan dönemini atlatır ve çoğunda ilerleyici böbrek yetmezliği gelişir [32]. 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 [58,62]. Mikroskopik incelemede parankim tümüyle tek sıra kübik epitelle döşeli genişlemiş toplayıcı kanallardan oluşmaktadır.

Kanallar arasında sıkışmış glomerüllere rastlanır [76].

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 [76]. 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 [77]. Konjenital hepatik fibrozis sadece ORPBH ile birliktelik göstermez, Meckel-Gruber sendromu, Joubert sendromu, Zellweger sendromu gibi herediter sendromlarda da görülebilir [33].

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 [29]. Binde iki oranında görülür [32]. 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 [44]. 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 [37]. Hipoplazi, displazi ve hidronefrozun eşlik etmediği ektopik böbreklerde ek anomalilerin olma sıklığı oldukça düşüktür [50].

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 [44]. Görülme sıklığı 5/1000'dir [37]. 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 [45]. Pelvisleri ön yüzde kalabilir, bazen de kısmen veya tamamen displazik olabilirler. Turner sendromlu çocukların %7'sinde görülür [44]. Birleşim bölgesinin nefroblastik dokudan zengin olması nedeniyle Wilms tümörlü gelişme riski normal popülasyondan fazladır [78]. Genellikle asemptomatiktirler. Bazen üreteropelvik bölgede darlığa bağlı hidronefroz, enfeksiyon ve taş gelişimi izlenebilir [79].

2.4.2 Böbrek Pelvisi Ve Üreter Kökenli Anomaliler:

Üreteropelvik Bileşke Darlığı;

Çocuklarda görülen hidronefroz nedenleri arasında ilk sırada yer alır. Her 1,000-2,000 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 darlığında böbrek fonsiyonunda meydana gelen hasar tıkanıklığın oluşum zamanına ve derecesine göre değişir. Birinci trimesterde MKDB, 2. Trimesterde renal displazi, böbrek fonksiyonlarında bozulma, 3. trimesterde HN 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 ÜVB'ye doğrudur, bu aşamada darlık nerede oluştu ise ona göre klinik bulgu verir; ÜPB'de ise HN, 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 aberan böbrek damarlarının neden

olduğu mekanik tıkanıklıktır [80]. Sekonder ÜPB darlığı ciddi VUR'ye 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 [81]. Nükleer renogramlarda tespit edilmiş ve tekrarlayan- şiddeti artan ağrı, 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 adinamik ve fonksiyonel tıkanıklığa neden olan bir segment ile sonuçlanmaktadır. Dolayısıyla üreterin proksimal kısmında dilatasyon olmakta ve ikincil olarak magaloüreter gelişmektedir [82,83].

Üreter Duplikasyonu;

Intrauterin 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 yukardan 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 vezikoüreteral reflü ve obstrüksiyona da sık rastlanır [49].

2.4.3. Mesane Kökenli Anomaliler:

Mesane anomalileri seyrek görülür. Mesane agenezisi, hipoplazisi, divertikülü ve dilatasyonu (megasistis) görülebilen anomalilerdir [14]. Mesane agenezisi, üriner sistemin ciddi gelişimsel anomalileri (sirenomeli ve kaudal regresyon sendromu) ile birlikte görülebilir [9]. 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 [49].

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 [84]. Mesane hipotonik olup, buna ikincil üst üriner sistemde değişen derecelerde genişleme görülebilir. Sendrom akraba evliliklerinde daha sıktır ve otozomal resesif kalıtım gösterir [85]. Kaynaklarda sendromun kızlarda dört kat fazla olduğu bildirilmektedir [86]. 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 [28].

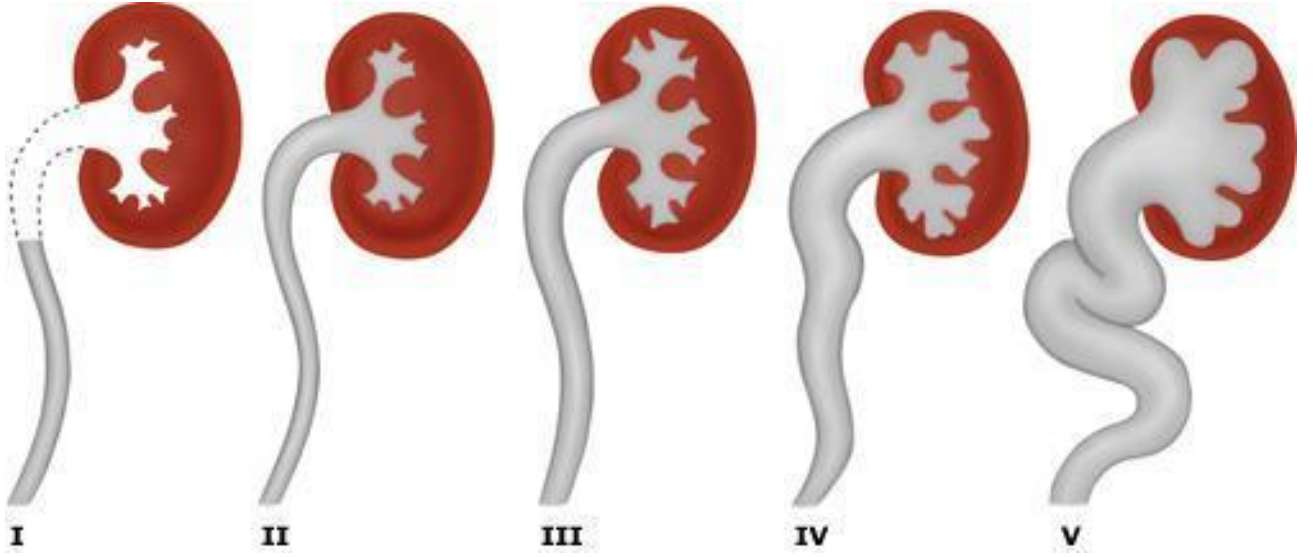
2.4.4. Vezikoüreteral Reflü;

Vezikoüreteral reflü, 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, işleme sırasında mesane içi basıncın artmasına rağmen idrarın böbreklere doğru çıkmasını engellemektedir. Üreter tomurcuğunun çıkış bölgesi anormal özellikler taşıdığı 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 [87]. İdrar yolu enfeksiyonu 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[88]. Vezikoüreteral reflü saptanan hastaların kardeşlerinde % 27 - % 45 oranında VUR saptanmaktadır.

Vezikoüreteral reflü primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Primer VUR'da herhangi bir major anatomik anomali yoktur. Vezikoüreteral 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) veya inflamatuvar olaylar veya geçirilen cerrahi girişimler söz konusudur.

Vezikoüreteral reflünün spontan olarak gerilemesi VUR'un derecesine (Şekil 5), 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 reflüde 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 erken tanı konulması ve doğru tedavi edilmesi çok önemlidir.



Şekil 6. Vezikoüreteral Reflünün Derecelendirilmesi

I. Kontrast madde, içeme 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 kalikslere küntleşmemiştir.

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

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

2 . 4 . 5 . Üretra Kökenli Anomaliler:

Posterior Üretral Valv;

Posterior üretral valv erkek bebeklerde alt üriner sistem tıkanıklıklarının en önemli nedenlerinden biridir [44]. İnsidansın 5000 erkek bebekte bir olduğu düşünülmektedir [32]. Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak birçok genin katıldığı bir embriyopati olduğu düşünülmektedir

[33]. 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. [28]

Fetal dönemde 20. gebelik haftasından sonra böbrekler amniyon sıvısının %90'ından fazlasını oluşturur [59]. Amniyon sıvısının normal miktarda olması akciğer ve iskelet sistemi gelişimi için önemlidir. Bu hastalarda idrar akışının azalmasına bağlı ciddi oligohidramniyoz veya anhidramniyoz görülebilir [89]. Fetusa bası sonucu Potter sekansı görülür. Tanı genellikle prenatal ultrasonografi ile konulur. İntrauterin renal disfonksiyon ve oligohidramniyoza bağlı gelişen akciğer hipoplazisi temel ölüm nedenidir [90].

3 . GERECLER VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Düzeni ve Hasta Seçimi

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı'nda takip edilen, prenatal veya postnatal dönemde DBÜSA tanısı almış, yaşları 0-18 arasında değişen olgular çalışma grubunu oluşturdu. Aynı bilim dalında idrar yolu enfeksiyonu tanısı ile izlenen, ancak DBÜSA olmayan hastalardan bir kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmaya, bilinen tek gen mutasyonuna bağlı sendromik ve nonsendromik böbrek hastalıkları (otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, otozomal resesif böbrek hastalığı, nefronofitizi gibi) olanlar dahil edilmedi. Tüm olguların hastane dosyaları ve nefroloji poliklinik kartları Tablo 1'de belirtilen parametreler yönünden retrospektif olarak değerlendirildi.

Ayrıca Çalışma Grubu üst üriner sistem (böbrek) anomalisi ve alt üriner sistem (üreter, mesane, üretra) anomalisi olanlar şeklinde iki alt gruba ayrıldı (sırası ile ÜÜSA ve AÜSA) ve Tablo 1'deki parametreler yönünden karşılaştırıldı.

3.2. Çalışma Protokolü

Etik kurul onayı, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonundan alınmıştır (No: 2015/17-34, Tarih: 09.07.2015).

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi için Windows SPSS v16.0 ile yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında ki-kare testi (yüzdeler) ve student-t testi (ölçülebilir veriler) kullanıldı. P değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 1 : Çalışma ve kontrol grubundaki olgularda karşılaştırma parametreleri

Olgulara ait bulgular	Cinsiyet Yaş Gebelik haftası DBÜSA tipi
Antenatal döneme ilişkin bulgular	Oligohidroamnios Eşlik eden malformasyon Preeklampsi Gestasyonel diabetes mellitus In vitro fertilizasyon
Anneye ilişkin bulgular	Gebelik yaşı Gebelik sayısı Vücut kitle indeksi Gebelikte aldığı kilo Gebelikte aldığı kilo/gebelik öncesi vücut ağırlığı Hipertansiyon varlığı Hastalık varlığı Sigara /Alkol / İlaç kullanımı
Aile öyküsü	Akraba evliliği Ailede böbrek hastalığı Ailede üriner anomali

4. BULGULAR

Çalışma Grubuna DBÜSA tanısı alan 140 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak idrar yolu enfeksiyonu tanısıyla izlenmekte olan ancak konjenital renal anomalisi olmayan 140 olgu seçildi.

Çalışma grubundaki olguların tanılara göre dağılımları Tablo 2’de gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen olgular arasında en sık izlenen üriner sistem anomalisi renal aplazi olurken onu displazi, ektopi ve üretero pelvik darlık takip etmektedir.

Tablo 2 : Çalışma grubundaki olguların tanılara göre dağılımı.

	Toplam N (%)
Aplazi	24 (17,1)
Hipoplazi	13 (9,3)
Displazi	22 (15,7)
Ektopi	22 (15,7)
Üreteropelvik Darlık	22 (15,7)
Üreterovezikal Darlık	2 (1,4)
Vezikoüreteral Reflü	9 (6,4)
Çift Toplayıcı Sistem	14 (10,0)
Füzyon Anomalisi	10 (7,1)
Posterior Üretral Valf	2 (1,4)

Cinsiyete göre DBÜSA tipi Tablo 3'te görülmektedir. Ektopik böbrek sıklığı kızlarda erkeklere oranla fazla idi.

Tablo 3: Çalışma grubundaki olguların tanılara tiplerine göre cinsiyet dağılımı.

	Kız n(%)	Erkek n(%)	p
Aplazi	8 (33,3)	16 (67,7)	0,790
Hipoplazi	2 (15,4)	11 (84,6)	0,241
Displazi	8 (36,4)	14 (63,6)	0,884
Ektopi	14 (63,6)	8 (36,4)	0,002
Füzyon Anomalisi	1 (10)	9 (90)	0,085
Üreteropelvik Darlık	4 (18,2)	18 (81,8)	0,072
Üreterovezikal Darlık	1 (50)	1 (50)	0,654
Vezikoüreteral Reflü	4 (44,4)	5 (55,6)	0,539
Çift Toplayıcı Sistem	7 (50)	7 (50)	0,215
Posterior Üretral Valv	0 (0)	2 (100)	-

4.1. Demografik Bulgular

Olgulara ait demografik veriler Tablo 4'te görülmektedir. Çalışma grubundaki olguların 1/3'ü kız, 2/3'ü erkek olmasına karşın, idrar yolu enfeksiyonu tanısı ile izlenmekte olan hastalardan oluşan kontrol grubundaki olguların büyük çoğunluğu kız idi. Çalışma grubundaki olgularda prematürite oranı daha yüksek, gestasyon süresi ile hafifçe daha düşük idi.

4.2. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların antenatal özellikleri

İki grubun antenatal döneme ait özellikleri Tablo 5'te görülmektedir. Çalışma grubunda parite, oligohidramnion ve böbrek dışı malformasyon sıklığı kontrol grubundan yüksek idi.

Tablo 4: Çalışma ve kontrol grubundaki olguların demografik özellikleri.

	Çalışma Grubu (n=140)	Kontrol Grubu (n=140)	p
Cinsiyet			
Erkek [n (%)]	91 (%65,0)	24 (%17,1)	<0,001
Kız [n (%)]	49 (%35,0)	116 (%82,9)	
Gestasyon süresi (hafta)	38,8 ± 2,9	39,5 ± 0,9	0,004
Prematürite n (%)	13 (%9,3)	1 (%0,7)	0,001
Yaş (yıl)	6,9 ± 3,8	5,6 ± 4,3	0,008

Tablo 5: Çalışma ve kontrol grubundaki olguların antenatal özellikleri.

	Çalışma Grubu (n=140)	Kontrol Grubu (n=140)	p
Anne gebelik sayısı			
• 1 / > 1	59 / 81	82 / 58	0,006
• ≤ 2 / ≥ 3	124 / 16	133 / 7	0,050
Oligohidroamnios	9 (% 6,4)	0 (%0)	0,002
Preeklampsi	3 (% 2,1)	0 (%0)	0,247
Gestasyonel DM	14 (%10,0)	7 (%5,0)	0,112
Eşlik eden malformasyon	22 ^a (%15,7)	8 ^b (% 5,7)	0,007
In vitro fertilizasyon	2 (%1,4)	0 (0)	0,498

a Anal atrezi 3, hipospadias 5, atrofik testis 2, kardiyak malformasyon (ASD ,VSD, PDA, fallot tetralojisi), özafagus atrezisi 1, ekstremité anomalileri (fakomeli 1, sindaktili 1), mikrogenitalya 1

b Kardiyak malformasyon 8

4.3. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların maternal özellikleri

Çalışma grubundaki annelerin gebelik süresindeki ağırlık artışı ve bunun gebelik öncesi ağırlığa oranı daha yüksek bulundu (Tablo 6).

Tablo 6: Çalışma ve kontrol grubundaki olguların maternal özellikleri.

	Çalışma Grubu (n=140)	Kontrol Grubu (n=140)	p
Gebelik yaşı (yıl)	27,4 ± 5,0	27,1 ± 3,8	0,611
Gebelik yaşı (yıl)			
≤24	36	38	
25-30	66	74	0,342
≥31	38	28	
Gebelik öncesi ağırlık (kg)	71,7 ± 9,7	72,4 ± 6,7	0,514
Vücut kitle indeksi	26,4 ± 4,0	26,6 ± 3,7	0,763
<25	44	45	
≥25	96	95	0,898
Gebelikte ağırlık artışı (kg)	18,8 ± 2,9	18,1 ± 2,8	0,047
Gebelikte ağırlık artışı /gebelik öncesi ağırlık	0,263 ± 0,032	0,246 ± 0,031	<0,001
Sistemik hastalık^a	15 (%10,7)	14 (%10)	0,845
Hipertansiyon	5 (%3,6)	2 (%1,4)	0,251
Sigara	4 (% 2,9)	2 (%1,4)	0,409
Alkol	0 (0)	0 (0)	1,000
İlaç	10 (%7,1)	7 (%5,0)	0,453

a Hepatosteatoz n = 4 , troid hastalıkları n = 8 , SLE n = 1 , romatoid artrit n=1, hepatit B taşıyıcısı n = 2 , kardiyak hastalık n = 6 , hiperlipidemi n = 7

4.4. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların aile özellikleri

Çalışma grubundaki olgularda ailede böbrek hastalığı görülme sıklığı kontrol grubundan yaklaşık 4 kat fazla bulundu.

Tablo 7 : Çalışma ve kontrol grubundaki olguların aile özellikleri

	Çalışma Grubu (n=140)	Kontrol Grubu (n=140)	p
Akraba evliliği	13 (%9,3)	6 (%4,3)	0,096
Böbrek hastalığı	11 (%7,9)	3 (%2,1)	0,028
Üriner anomali	26 (%18,6)	25 (%17,9)	0,877

4.5. Üst ve alt üriner sistem anomalisi bulunan olgularının demografik özellikleri

Üst ve alt üriner sistem anomalisi olanlar şeklinde iki alt gruba ayrılan çalışma grubu olgularının demografik verileri Tablo 8’de görülmektedir. ÜÜSA ve AÜSA olguları arasında cinsiyet ve gestasyon süresi farklı değildi.

Tablo 8 : Üst ve alt üriner sistem anomalisi bulunan olguların demografik özellikleri.

	Üst üriner sistem anomalisi (n=91)	Alt üriner sistem anomalisi (n=49)	P
Cinsiyet			
Erkek [n (%)]	58 (%64)	33 (%67)	0,669
Kız [n (%)]	33 (%36)	16 (%33)	
Gestasyon süresi (hafta)	38,8 ± 2,9	39,5 ± 0,9	0,737
Prematürite n (%)	9 (% 9,9)	4 (%8,1)	0,737
Yaş (yıl)	6,9 ± 3,8	5,6 ± 4,3	0,008

4.6. Üst üriner sistem veya alt üriner sistem anomalisine sahip olguların antenatal özellikleri

ÜÜSA olan olgularda oligohidramnioz sıklığı AÜSA olanlardan anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Buun dışında iki grup arasında fark saptanmadı (Tablo 9).

4.7. Üst üriner sistem veya alt üriner sistem anomalisine sahip olguların maternal özellikleri

Bu iki grup arasında araştırılan parametreler bakımından hiç bir fark bulunmadı (Tablo 10).

4.8. Üst üriner sistem veya alt üriner sistem anomalisine sahip olguların ailesel özellikleri

İki grup arasında akraba evliliği, ailede böbrek hastalığı ve üriner anomali sıklığı farklı bulunmadı. Bununla birlikte, ÜÜSA olan olguların ailelerinde üriner sistem anomalileri yaklaşık iki kat yüksek idi (Tablo 11).

Tablo 9 : Üst veya alt üriner sistem anomalisi bulunan olguların antenatal özellikleri

	Üst üriner anomali (n=91)	Alt üriner anomali (n=49)	P
Anne gebelik sayısı			5
• 1 / > 1	51 / 40	30/ 19	0,738
• ≤ 2 / ≥ 3	80 /11	44 / 5	0,738
Oligohidroamnioz	9 (%6,4)	0 (%0)	0,002
Preeklampsi	3 (%3,3)	0 (% 0)	0,199
Gestasyonel DM	8 (%8,8)	6 (% 12,2)	0,516
Eşlik eden malformasyon	16 (%17,6)	6 (%12 ,2)	0,408
In vitro fertilizasyon	2 (%2,2)	0 (0)	0,296

Tablo 10: Üst veya alt üriner sistem anomalisi bulunan olguların maternal özellikleri.

	Üst üriner anomali (n=91)	Alt üriner anomali (n=49)	p
Gebelik yaşı (yıl)	27,5 ± 5,0	27,1 ± 4,3	0,611
Gebelik yaşı (yıl)			
≤24	20	16	
25-30	47	19	0,300
≥31	24	14	
Gebelik öncesi ağırlık (kg)	71,4 ± 9,6	72,2 ± 9,6	0,616
Vücut kitle indeksi	26,1 ± 4,3	27,0 ± 3,1	0,194
<25	30	15	
≥25	61	34	0,776
Gebelikte ağırlık artışı (kg)	18,4 ± 2,9	19,2 ± 2,7	0,153
Gebelikte ağırlık artışı /gebelik öncesi ağırlık	0,262 ± 0,033	0,264 ± 0,027	0,698
Sistemik hastalık	10 (%10,9)	5 (%10,2)	0,886
Hipertansiyon	4 (%4 ,4)	1 (%2 ,0)	0,474
Sigara	3 (% 3,3)	1 (%4,0)	0,671
Alkol	0 (0)	0 (0)	1,000
İlaç	6 (%6,6)	4 (%8,2)	0, 731

Tablo 11: Üst veya alt üriner sistem anomalisi bulunan olguların ailesel özellikleri.

	Üst üriner anomali (n=91)	Alt üriner anomali (n=49)	p
Akraba evliliği	8 (%8,8)	5 (%10,2)	0,784
Böbrek hastalığı	8 (%8,8)	3 (%6,1)	0,576
Üriner anomali	20 (%21,9)	6 (%12,2)	0,157

5. TARTIŞMA

Anne sağlığı ve inutero ortam bebeğin böbrekte dahil olmak üzere, gelecekteki sağlığının belirleyicilerindedir [91].

Obezite ve diabetes mellitus sıklığı 1980' den itibaren tüm dünyada artma eğilimindedir.[92, 93]. Günümüzde obezite ve diabetes mellitus pandemisi gelecekteki kuşakların sağlığını etkileyebilir. Çünkü ocuk ve geņç erişkinlerdeki kronik böbrek hastalıklarının gelişim riski büyük oranda inutero belirlenmektedir ve maternal faktörlere bağlıdır.

Bazı konjenital böbrek anomalileri (renal displazi gibi) maternal diabet mellitus ile ilişkilendirilmiştir [94]. Konjenital böbrek malformasyonları riskinin maternal obezite ve aşırı kilo ile ilişkisi henüz tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda riskin arttığı, bazılarında da riskin artmadığı belirtilmektedir. Konuyla ilgili yakın zamanlarda geniş çaplı populasyon bazlı iki çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalardan birinde konjenital üriner anomalilerin maternal risk faktörleri araştırılmıştır. Toplam 4673 DBSA'ya sahip olgu ve 18.672 kontrol olgusu ile çalışılmıştır. Gestasyonel DM (OR. 1,41) ve pregestasyonel DM'un (OR. 3,36) böbrek anomalisi riskini arttırdığı belirtilmiştir [95]. Çocukluk ağındaki kronik böbrek hastalığının araştırıldığı toplam 1994 olgu ve 20.032 kontrol grubu alınarak yapılan diğer çalışmada, maternal pregestasyonel diabet mellitusun renal aplazi ve displazi riskini artırırken, maternal aşırı kilo ve obezitenin obstrüktif üropati riskini arttırdığı belirlenmiştir [91]. İlk çalışmada gestasyonel DM sıklığı DBSA olan olgu ve kontrol grubunda sırasıyla %4,1 ve %3,4 olup aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0,0001$). İkinci çalışmada ise bu oran sırasıyla %6,4 ve %4,8 olup aradaki fark yine anlamlı bulunmuştur ($p=0,0002$). Çalışmamızdaki olgularda .gestasyonel DM varlığı çalışma grubunda kontrol grubuna göre iki kat fazla bulunmakla birlikte (sırasıyla % 10 ve % 5) , olasılıkla olgu sayısının azlığı nedeniyle anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak DBSA olan olgularda saptanan % 10 düzeyindeki gestasyonel DM sıklığı literatürde bildirilen düzeyin cok üzerinde olduğu dikkati çekmektedir. Dahası gestasyonel DM sıklığı ASA olan grupta daha da yüksek bulunmuştur (% 12,2). Bu bulgu da gestasyonel DM' un literatürdeki alt üriner sistem

anomalisi riskini artırdığı verisi ile uyumludur [91].

Gebelik öncesi maternal obezitenin çoklu fetal anomalilerle ilişkili olduğu bilinmektedir [39-43]. Kronik böbrek hastalığı olan çocukların (çoğunlukla DBÜSA ilişkili olan) aşırı kilolu ve obez annelerden doğma olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur (sırasıyla OR. 1,24- OR. 1,27) [91]. Çalışmamızda DBÜSA olan ve olmayan olguların anneleri arasında gestasyon öncesi ağırlık ve VKI açısından farklılık bulunmadı. Benzer şekilde üst ve alt üriner sistem anomalili olgularda da annelerin gebelik öncesi ağırlık ve VKI'leri farklı değildi. Ancak çalışmamızdaki olgu ve kontrol gruplarındaki maternal aşırı kilo / obezite sıklığı, (çalışma grubunda % 67 ve kontrol grubunda % 69) olup bu değerler literatürde bildirilen değerlere göre oldukça yüksektir (sırasıyla % 26 ve % 21) [91]. Esasen Türkiye' de erişkin kadınlarda obezite sıklığı (VKI > 30) % 41 olarak bildirilmiştir [96]. Çalışmamızdaki tüm olgular göz önüne alındığında obezite sıklığı % 17,1 olup aşırı kilolu ve obez sıklığı % 62,2' dir. Türkiye' de DBÜSA prevalansının incelendiği geniş çaplı araştırma bulunmamaktadır. Mevcut obezite verileri ışığında ülkemizde DBÜSA prevalansının dünya verileri üzerinde olması beklenebilir.

Literatürde, gebelikte ağırlık artışının DBÜSA ile ilişkisi araştırılmamıştır. Çalışmamızda gebelik süresince ağırlık artışı ve ağırlık artışı / gebelik öncesi ağırlık oranı da değerlendirildi. Çalışma grubunda bu değerler kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Ancak, gebelikte ağırlık artışını etkileyen bir çok faktör bulunmaktadır (eğitim düzeyi, sosyoekonomik durum, gebelik öncesi VKI, anne yaşı, parite, sigara, gestasyon süresi ve fetal cinsiyet) [15]. Çalışma ve kontrol gruplarında anne yaşı, gestasyon süresi ve gebelik öncesi VKI farklı bulunmamıştır.

Fetusun erkek olmasının gebelikte kilo alımını arttırdığı bilinmektedir. Çalışma grubundaki erkek çocuk sayısı, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek idi. Bu durumda, çalışma grubundaki annelerin gebelikte tartı alımının fazla olmasının bir nedeni erkek fetüs sayısının fazla olması olabilir. Bunu doğrulamak için çalışmaya alınan tüm olguları erkek ve kız olarak gruplandırıp, her iki cinsiyetin annelerinin gebelikteki ağırlık artışı ve ağırlık artışı / gebelik öncesi ağırlık oranları karşılaştırıldı. Kız bebeklerin annelerinde gebelik öncesi ağırlık $72,2 \pm 7,5$ kg, gebelikte ağırlık artışı $18,2 \pm 2$ kg ve ağırlık artışı / gebelik öncesi ağırlık oranı $0,25 \pm 0,03$ iken, erkek bebeklerin annelerinde bu değerler sırası ile $71,8 \pm 9,4$ kg, $18,7 \pm 3,1$ kg

ve $0,26 \pm 0,03$ idi. Erkek bebeklerin annelerinde gebelik ağırlık artışı / gebelik öncesi ağırlık oranı daha yüksek idi ($p=0,011$). Dolayısı ile çalışma grubundaki annelerin gebelikte ağırlık artışının fazla olmasında, bu gruptaki erkek fetüs oranının yüksek olmasının rol oynayabileceği düşünüldü.

Paritenin gebelikte ağırlık artışına etkisini değerlendirmek için tüm olgular 1. gebelikten (parite 1) ve ≥ 2 . gebelikten doğanlar (parite 2) şeklinde gruplandırıldı. Parite 1 ve 2 gruplarında gebelik öncesi ağırlık, gebelikte ağırlık artışı ve ağırlık artışı / gebelik öncesi ağırlık oranları sırası ile $69,8 \pm 7,4$ vs $74,3 \pm 8,6$ kg ($p<0.001$), $18,1 \pm 2,9$ vs $18,7 \pm 2,8$ ($p=0,073$) ve $0,26 \pm 0,03$ vs $0,25 \pm 0,03$ ($p=0,024$) olarak bulundu. Gebelikte ağırlık artışı parite 2 grubunda daha yüksek olmakla birlikte, gebelik öncesi ağırlığa oran bu grupta anlamlı ölçüde düşük bulundu. Ancak, parite 2 grubunda dikkati çeken en önemli bulgu pregestasyonel vücut ağırlığının belirgin yüksek olmasıdır. Çalışmamızda DBÜSA grubunda parite 2 annelerin oranı yüksektir. Parite 2 annelerde de pregestasyonel vücut ağırlığı yüksektir. Bu durumda gebelikte ağırlık artışı değil, gebelik öncesi vücut ağırlığı DBÜSA açısından daha önemli bir risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır. Yani, yüksek parite ile yüksek DBÜSA oranı ilişkisi, olasılıkla bu annelerde gebelik öncesi vücut ağırlığının yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.

Aşırı kilolu/obez olup subfertil olan kadınlarda obstrüktif renal anomalili bebek sahibi olma riskinin arttığı bildirilmiştir [23]. Bu nedenle, çalışmamızda subfertilite nedeni ile yardımcı üreme teknikleri uygulaması da araştırıldı. DBÜSA grubunda iki olguda IVF öyküsü olduğu öğrenildi. Bu iki anneden biri aşırı kilolu (VKİ 25,7), diğeri normal idi (VKİ 23,9). Ancak, her iki annede de gebelikte ortalamanın üstünde ağırlık artışı mevcut idi (20 ve 22 kg, ağırlık artış oranı 0,29 ve 0,32). Kontrol grubunda IVF öyküsü yok idi. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte, olgu sayısının az olması bu konuda bir yorum yapmayı güçleştirmektedir.

Sonuç olarak, DBÜSA için pregestasyonel vücut ağırlığı ve gebelik sayısının bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Öte yandan, gebelikte ağırlık artışı ve subfertilite nedeni ile yardımcı üreme tekniklerinin rolü olasılıkla kısıtlı hasta ve kontrol olgusu olması nedeni ile gösterilememiştir. Bu nedenle, bu konuda daha geniş kapsamlı, popülasyon bazlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

DBÜSA gelişiminde rol oynayabileceği düşünülen maternal ve ailesel faktörlerin incelenmesi amacı ile yapılan bu çalışmada elde edilen sonuçlar şunlardır;

1. Çalışmaya dahil edilen olgular arasında en sık izlenen üriner sistem anomalisi renal aplazi olurken onu displazi, ektopi ve üretero pelvik darlık takip etmektedir.
2. Çalışma grubundaki olgularda prematürite oranı daha yüksek, gestasyon süresi daha kısa idi.
3. Çalışma grubunda gestasyonel DM kontrol grubundan iki kat fazla olmasına karşın (sırası ile % 10 ve % 5), ancak aradaki fark anlamlı değildi. Fakat parite (%81), oligohidramniyoz (%9) ve böbrek dışı malformasyon (%25) görülme sıklığı çalışma grubunda daha yüksek bulundu.
4. Çalışma ve kontrol grupları arasında anne yaşı ve annenin gebelik öncesi ağırlığı farklı değildi. Her iki grupta maternal aşırı kilo/obezite sıklığı (sırası %67 ve %69) oldukça yüksek bulundu. Çalışma grubunda annenin gebelik döneminde ağırlık artışı (18,8±2,9) ve gebelik öncesine göre gebelikteki ağırlık artış oranı (0,263±0,032) daha yüksek idi. Aynı parametreler açısından üst ve alt DBÜSA gruplarında farklılık saptanmadı.
5. Çalışma grubundaki olgularda ailede böbrek hastalığı görülme sıklığı kontrol grubundan yaklaşık 4 kat fazla bulundu. Üst ve alt üriner anomalisi bulunan gruplar arasında akraba evliliği, ailede böbrek hastalığı ve üriner anomali sıklığı farklı bulunmadı.

Sonuç olarak DBÜSA ve kontrol grubunda gebelik öncesi anne vücut ağırlıkları farklı bulunmamıştır. Ancak multipar anne sayısı DBÜA olan grupta anlamlı ölçüde yüksektir. Multipar anneler ile unipar anneler karşılaştırıldığında gebelik öncesi ağırlık, multipar annelerde daha yüksek bulunmuştur. Dolaylı olarak multiparitenin gebelik öncesi ağırlığı ve

malformasyonu artırdığı şeklinde yorumlanmıştır. Öte yandan gebelikte ağırlık artış oranı DBÜSA olan olgularda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Ancak bu yüksek ağırlık artış oranına bu grupta erkek fetüs sayısının fazla oluşu katkı sağlamış olabilir.

KAYNAKLAR

1. Rosendahl H. Ultrasound screening for fetal urinary tract malformations: a prospective study in general population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1990;36:27-33.
2. Port FK. Morbidity and mortality in dialysis patients. *Kidney Int.* 1994;46:1728-37.
3. Kerecuk L, Schreuder MF, Woolf AS. Renal tract malformations: perspectives for nephrologists. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4:312-25.
4. Carlson BM. Human embryology and developmental biology. CV Mosby; 1999.
5. Potter EL. Normal and abnormal development of the kidney. *The Kidney.*
6. Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec.* 1992;232:194-201.
7. Schedl A. Renal abnormalities and their developmental origin. *Nat Rev Genet.* 2007;8:791-802.
8. Kerecuk L, Schreuder MF, Woolf AS. Renal tract malformations: perspectives for nephrologists. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4:312-25.
9. Weber, S. et al. Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 17, 2864–2870 (2006).
10. Barker, D. J., Osmond, C., Kajantie, E. & Eriksson, J. G. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. *Ann. Hum. Biol.* 36, 445–458 (2009)
11. Brenner, B. M., Garcia, D. L. & Anderson, S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am. J. Hypertens.* 1, 335–347 (1988).
12. Parikh CR, McCall D, Engelman C, et al. Congenital renal agenesis: case-control analysis of birth characteristics. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:689-694.
13. Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, et al. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstet Gynecol.* 2002;100:925- 930.
14. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*
15. Mak, R. H. & Schaefer, F. *Nat. Rev. Nephrol.* 10, 428–429 (2014); published online 17 June 2014; doi:10.1038/nrneph.2014.105
16. Waller DK, Mills JL, Simpson JL, et al. Are obese women at higher risk for producing malformed offspring? *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170: 541–548

17. Shaw GM, Velie EM, Schaffer D. Risk of neural tube defect-affected pregnancies among obese women. *JAMA*. 1996;275:1093–1096
18. Werler MM, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. *JAMA*. 1996;275:1089–1092
19. Shaw GM, Todoroff K, Schaffer DM, Selvin S. Maternal height and prepregnancy body mass index as risk factors for selected congenital anomalies. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2000;14:234–239
20. Watkins ML, Scanlon KS, Mulinare J, Khoury MJ. Is maternal obesity a risk factor for anencephaly and spina bifida? *Epidemiology*. 1996;7: 507–512
21. Kallen K. Maternal smoking, body mass index, and neural tube defects. *Am J Epidemiol*. 1998;147:1103–1111
22. Wennerholm UB1, Bergh C, Hamberger L, Lundin K, Nilsson L, Wikland M, Källén B. *Hum Reprod*. 2000 Apr;15(4):944-8. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI.
23. Hansen M, Milne E, Kerk N, Kurinczuk J, Jacoby P, Bower C. ART, birth defects and subfertility—what should prospective patients be told? *J Assist Reprod Genet*. 2011;28:1229–1230. doi: 10.1007/s10815-011-9629-2.
24. 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.
25. Sancak B, Cumhuriyet M, Fonksiyonel Anatomi, 1. Baskı, Ankara, METU Press. 1999; 290-302.
26. Dressler GR: The cellular basis of kidney development, *Annu Rev Cell Dev Biol* 2006; 22: 509-29,
27. Watanabe T, Costantini F: Real-time analysis of ureteric bud branching morphogenesis in vitro, *Dev Biol* 271(1):98-108, 2004.
28. 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.
29. Risdon RA. The urinary system. In *Fetal and Neonatal Pathology* (3rd ed). Keeling J. (eds). London: Springer Verlag 2001: 525-551.

30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Gilbert-Barness E. Renal genetic disorders in malformation syndromes. In Potters Pathology of the Fetus, Infant and Child (2nd ed), vol. 2. Gilbert Barness E. (eds). Mosby Elsevier Inc.2007: 1355-1373.
34. Gascue C, Katsanis N, Badano JL. Cystic diseases of the kidney: ciliary dysfunction and cystogenetic mechanisms. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1181-1195.
35. Loftus H, M. Ong AC. Cystic kidney diseases: many ways to form a cyst. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 33-49.
36. Daneman A, Alton DJ. Radiographic manifestations of renal anomalies. *Radiol Clin North Am* 1991 Mar; 29(2): 351-63.
37. Bernstein J. Gilbert-Barness 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.
38. Nakanishi K, Yoshikawa N. Genetic disorders of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Pediatr Int* 2003; 45(5): 610-6.
39. 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.
40. 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.
41. Kerecuk L, Schreuder MF, Woolf AS. Renal tract Malformations: perspectives for nephrologists. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 312-325.

42. McPherson E. Renal anomalies in families of individuals with congenital solitary kidney. *Genet Med* 2007; 9: 298-302.
43. 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
44. Shakya R, Watanabe T, Costantini F. The role of GDNF/Ret signaling in ureteric bud cell fate and branching morphogenesis. *Dev Cell*. 2005;8: 65-74
45. Sepulweda W, Stagiannis KD, Flack NJ, et al. Accuracy of prenatal diagnosis of renal agenesis with color flow imaging in severe second trimester oligohydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1778-1792.
46. Cascio S, Paran S, Puri P. Associated urological anomalies in children with unilateral renal agenesis. *J Urol* 1999; 162:1081-3.
47. Moerman P, Fryns JP, Sastrovujoto SH, Vanderberghe K, Lauweryns JM. Hereditary renal adysplasia: new observations and hypotheses. *Pediatr Pathol* 1994; 14: 405-410.
48. 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.
49. Chevalier RL, Peters CA. Obstructive uropathy. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds). *Pediatric Nephrology* (6th ed). Berlin: Springer Verlag, 2009: 107-156.
50. 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.
51. Winyard P, Chitty LS. Dysplastic kidneys, *Semin Fetal Neonatal Med*. 2008 13:142-151
52. Takeichi M. morphogenetic roles of classical cadherins *Curr Opin Cell Biol*. 1994,7: 619-627
53. 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;803-802
54. David B. Mount, Martin R. Pollak. molecular and genetic basis of renal disease 2008 ;1:1-85
55. Majumdar A, Vaninio S, Kispert A, McMahon J, McMahon AP. Wnt11 and ret /gndf

- pathways cooperate in regulating ureteric branching during metanephric kidney development. *Development* 2003; 130: 3175-85
56. Mackenzie HS, Lawler EV, Brenner BM. Congenital oligonephropathy: The fetal flaw in essential hypertension. *Kidney Int Suppl* 1996; 55: 30-34.
 57. 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(2):91-98
 58. 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.
 59. 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.
 60. 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.
 61. Roodhooft AM, Birnholz JC, Holmes LB. Familial nature of congenital absence and severe dysgenesis of both kidneys. *N Engl Med* 1984; 310: 1341-5.
 62. Bisceglia M, Carlos A. et al. Renal cystic diseases, a review. *Adv Anat Pathol* 2006; 13: 26-56
 63. 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
 64. 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
 65. 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.
 66. Salonen R, Paavola P. Meckel Syndrome. *J Med Genet* 1998; 35: 497-501.
 67. Köken G, Saylan F, Coşar E, et al. Meckel Gruber Syndrome: Report of Two Cases. *J Turkish Obst and Gynecol*, 2007; 4: 276- 279.

68. Aboud MJ, Al-Shamsy MM. Fryns Syndrome A Presentation of Two Siblings With Congenital Diaphragmatic Hernia. *Pediatr Surg Int* 2011; 27:567-571.
69. Bulun A, Akçören Z, Kale G, Boduroğlu K, Önderoğlu L, Tekinalp G, Tunçbilek E. Fryns Syndrome: Two Case Reports. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47: 135-139.
70. Saraiva JM, Baraitser M. Joubert syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1992; 43:726- 731.
71. Chance PF, Cavalier L, Satran D, Pellegrino JE, Koenig M, Dobyns WB. Clinical nosologic and genetic aspects of Joubert and related syndromes. *J Child Neurol* 1999; 14: 660-666.
72. Singh P, Goraya JS, Sagar K. A Report of Joubert Syndrome In An Infant With Literature Review. *J Pediatr Neurosci* 2011; 6: 44-47.
73. Wanders RJA. Metabolic and Molecular Basis of Peroxisomal Disorders: A Review. *Am J Med Genet* 2004; 126: 355-375
74. Howe J Moser. Disorders of VLCFA. Behrman R, Kliegman R, Jenson H. (eds). In *Nelson Textbook of Pediatrics* (18th ed), Philadelphia, WB Saunders Co. 2000; 381- 384.
75. Gunay-Aygun M. Liver and kidney disease in ciliopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2009; 151: 296-306.
76. Sweeney WE, Avner ED. Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 675-692.
77. Ordonez NG, Rosai J. Cystic Diseases of the kidney. In *Surgical Pathology* (10th ed), vol 1. Rosai J (eds) Mosby Elsevier 2011: 1169-1172.
78. 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.
79. Herndon CD, Kitchens DM. The management of ureteropelvic junction obstruction presenting with prenatal hydronephrosis. *Scientific World Journal* 2009; 29: 400-403.
80. 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.
81. Fötter R. *Pediatric Uroradiology* 2nd ed. Springer. 2008; 55-247.

82. 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.
83. Wood PB, Ben-Ami T, Teele RL, Rubowitz R. Üreterovesical obstruction and megaloureter: Diagnosis by real time US. *Radiology* 1985; 156:79-81.
84. 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.
85. Winter RM, Knowles SAS. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome: confirmation of autosomal recessive inheritance. *J Med Genet* 1986; 23: 360-362.
86. 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.
87. Greenfield SP. Experience with vesicoureteral reflux in children: clinical characteristics. *J Urol* 1997; 158(2): 574 – 7.
88. Wennerstrom M. Disappearance of vesicoureteral reflux in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152(9): 879-83.
89. Brown T, Mandell J, Lebowitz RL. Neonatal hydronephrosis in the era of sonography. *Am J Roentgenol* 1987; 148: 959-963.
90. Nasir AA, Emmanuel AA, et al. Posterior uretral valve. *World J Pediatr* 2011; 7: 205- 216.
91. Christine W. Hsu, Kalani T. Yamamoto, Rohan K. Henry, Anneclaire J. De Roos, and Joseph T. Flynn Prenatal Risk Factors for Childhood CKD *J Am Soc Nephrol* 25:, 2014.
92. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, Singh GM, Gutierrez HR, Lu Y, Bahalim AN, Farzadfar F, Riley LM, Ezzati M; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases. *Lancet* 377: 557–567, 2011
93. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Lin JK, Farzadfar F, Khang YH, Stevens GA, Rao M, Ali MK, Riley LM, Robinson CA, Ezzati M; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases *Lancet* 378: 31–40, 2011

94. Banhidy F, Acs N, Puho EH, Czeizel AE: Congenital abnormalities in the offspring of pregnant women with type 1, type 2 and gestational diabetes mellitus: A population-based case-control study. *Congenit Anom (Kyoto)* 50: 115–121, 2010
95. Margaret Shnorhavorian, Rachel Bittner, Jonathan L. Wright, and Stephen M. Schwartz
Maternal Risk Factors for Congenital Urinary Anomalies: Results of a Population-based Case-control Study *UROLOGY* 78: 1156–1161, 2011. © 2011 Elsevier Inc
96. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010” ön çalışma raporu