



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**BÖBREK VE ÜRİNER SİSTEM KONJENİTAL ANOMALİSİ (CAKUT)
OLAN HASTALARDA BMP4 GEN MUTASYONUNUN ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Vildan ŞAHİN

Ankara,2018



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**BÖBREK VE ÜRİNER SİSTEM KONJENİTAL ANOMALİSİ (CAKUT)
OLAN HASTALARDA BMP4 GEN MUTASYONUNUN ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Vildan ŞAHİN

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Sıdıka Esra BASKIN

Ankara,2018

TEŞEKKÜR

Her zaman bir parçası olmaktan onur ve gurur duyduğum Başkent Üniversitesi'nin kurucusu sayın Prof. Dr. Mehmet HABERAL'a, eğitimim süresince her konuda desteğini hissettiğim, bilgi ve tecrübelerinden çokça faydalanma şansına eriştiğim, her konuda desteğini esirgemeyen, ufkumu genişleten, her zaman umut aşılayan çok değerli hocam Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Esra BASKIN'a, Her konuda bizlere destek olan, güler yüzünü esirgemeyen, asistanı olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim sayın Prof.Dr. İlkay ERDOĞAN'a, uzmanlık eğitimimde büyük emeği olan tüm hocalarıma ve uzmanlarıma, asistanlık hayatımda gece gündüz omuz omuza çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma, bugüne gelmemde büyük emeği olan, kendimi çaresiz hissettiğim her an elimi tutan, varlıklarından onur duyduğum canım aileme, küçük yaşına rağmen anne yaparsın diyen, en büyük fedakarlığı yapan can kızım Elif Katre'me ve en büyük teşekkürü hak eden hayat arkadaşım, en büyük desteğim canım eşim Eyüp Şahin'e teşekkürü bir borç bilirim.

Dr.Vildan ŞAHİN

Ankara 2018

ÖZET

Böbrek ve üriner sistem konjenital anomalisi (CAKUT) olan hastalarda BMP4 gen mutasyonunun önemi

**Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi, 2018**

Amaç: Böbrek ve üriner sistem konjenital anomalileri (CAKUT); böbrek ve idrar yollarının morfogenezindeki kusurlardan kaynaklanan, yapısal malformasyonları içeren geniş bir hastalık grubunu ifade eder, çocukluk çağında morbidite ve mortalitesi yüksektir. CAKUT patogenezinde rol alan genetik faktörler konusundaki bilgiler yetersizdir. Biz bu çalışmamızda BMP4 mutasyonun CAKUT'lu hastalarda sıklığı ve önemini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Çocuk Nefroloji Polikliniğinde takip edilmekte olan 0-18 yaş arasındaki 96 CAKUT tanılı hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak genel pediatri polikliniğine başvuran ve herhangi bir üriner sistem anomalisi olmayan benzer yaş ve cinsiyetteki 96 hasta alındı. Tüm hastalarda DNA analizi ile BMP4 genindeki varyasyonlar incelendi.

Bulgular: Çalışmamıza CAKUT tanısı ile izlenen 96 hasta (46'sı (%47.9) erkek, 50'si (%52.1) kız) dahil edildi. Hasta grubunda medyan yaş 6.4 yıl (min-max:0,1-18), kontrol grubunda ise 6.1 yıl (min-max:0,5-18)' idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında cins ve yaşlar benzerdi. CAKUT'lu hastalarda BMP4 sıklığı kontrol grubuna göre 2.2 kat daha fazla idi ($p<0.05$). CAKUT'lu hastalarda BMP4 geninde varyasyon görülme oranı %39.6 olarak bulundu. BMP4 geninde 12 varyasyon tespit edildi. c.450G>C (pN150K) varyasyonu CAKUT grubunda 4 hastada (%4.1) mevcuttu. Kontrol grubunda ise hiç bir hastada görülmedi. Bu 4 hastanın hepsi hipoplazi/displazi tanısı ile izlenmekteydi.

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamız BMP4 geninde bulunan varyasyonların CAKUT patogenezinde özellikle hipoplazi/displazi gelişiminde rolü bulunduğunu göstermektedir. Ancak patogenezde tek genden ziyade birden farklı genlerin etkileşiminin CAKUT'un ortaya çıkmasında rolü olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Kemik morfogenetik protein 4, çocuklar, CAKUT

ABSTRACT

The importance of BMP4 gene mutation in patients with renal and urinary tract congenital anomaly (CAKUT)

**Baskent University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases,
Thesis, Ankara, 2018**

Objective: Congenital anomalies of kidney and urinary system (CAKUT) refers to a large group of diseases, including structural malformations, caused by defects in the morphogenesis of the kidneys and urinary tract, resulting in increased morbidity and mortality in childhood. Data related with genetic factors involved in the pathogenesis of CAKUT is inadequate. In this study, we aimed to investigate the frequency and importance of BMP4 mutation in patients with CAKUT.

Material and method: Ninety six patients with CAKUT were included to the study. Patients ages were between 0-18 years and were followed in Başkent University Ankara Hospital Pediatric Nephrology Unit. The healthy control group consisted of 96 patients of similar age and gender and did not have any urinary system anomalies. Variations in the BMP4 gene were examined in all patients with DNA analysis.

Results: 46 (47.9%) male and 50 (52.1%) female were included in the study. Median age was 6.4 years (min-max: 0.1-18) in the patient group and 6.1 years (min-max: 0.5-18) in the control group. Compared with the control group, the sex and age were similar. In patients with CAKUT, the BMP4 frequency was 2.2 times higher than the control group ($p < 0.05$). The rate of variation in the BMP4 gene among patients with CAKUT was found to be 39.6%. There were 12 variations in the BMP4 gene. Variant c.450G>C (pN150K) was found in 4 patients (4.1%) in the CAKUT group while it was not present in the control group. All of these 4 patients were diagnosed with hypoplasia/dysplasia.

Conclusion: Our study showed that variations in the BMP4 gene play a role in the pathogenesis of CAKUT, especially in the development of hypoplasia/dysplasia. However, it is thought that the interaction of different genes in this matter may play a role in the emergence of CAKUT. Further studies are needed in this regard.

Key words: Bone morphogenetic protein 4, childhood, CAKUT

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
Teşekkür.....	iii
Özet.....	iv
İngilizce özet.....	v
İçindekiler dizini.....	vi
Kısaltmalar ve simgeler dizini.....	vii
Şekiller dizini.....	x
Tablolar dizini.....	xii
1. Giriş ve amaç	1
2. Genel bilgiler.....	2
2.1. Üriner Sistem Anatomisi.....	2
2.2. Üriner Sistem Embriyolojisi.....	8
2.2.1. Böbrek gelişimi.....	8
2.2.2. Mesane ve üreterin gelişimi.....	15
2.3. Üriner Sistemin Konjenital Anomalileri	18
2.3.1. Böbrek kökenli anomaliler.....	19
2.3.2. Böbrek pelvisi ve üreter kökenli anomaliler.....	23
2.3.3. Mesane kökenli anomaliler	24
2.3.4. Vezikoüreteral reflü.....	25
2.3.5. Üretra kökenli anomaliler	27
2.3.6. Antenatal hidronefroz.....	27
2.4. CAKUT Patogenez ve Genetik	29
2.4.1. Kemik morfojenetik proteinler	39
2.4.1.1 Kemik morfojenetik protein 4.....	47
3. Gereç ve yöntem.....	51
4. Bulgular.....	56
5. Tartışma.....	64
6. Sonuç ve Öneriler.....	69
7. Kaynaklar.....	71

KISALTMALAR VE SİMGELER

Agtr 2	:Angiotensin tip 2 reseptör geni
AP	: Anterior-posterior
ATRX	: Alpha-thalassemia X-linked intellectual disability
BMP	: Kemik morfogenetik protein
BMP4	: Kemik morfogenetik protein 4
CAKUT	: Üriner sistemin konjenital anomalileri
CBP	: Creb-binding protein
CHD7	: Chromodomain helicase DNA-binding 7
Col4a/3-4a/4	:Collagen 4a/3-4a/4
DHCR7	: 7-Dehydroxycholesterolreductase gene
DMSA	: Dimerkaptosüksinik asit
DSTYK	: Dual serine-threonine and tyrosine protein kinase gene
DT	: Distal tübül
DTPA	: Dietilen triamin penta asetik asit
ERK	: Extracelluler signal regulated kinase
ESCO	: Establishment of cohesion 1 homolog
EVC	: Ellis-Van Creveld
EYA1	: Eyes absent homolog 1
Fgf 7/8/10	: Fibroblast growth factor 7/8/10
Fgfr1/2	: Fibroblast growth factor receptor 1/2
FOXC1	: Forkhead box protein C1
FOP	: Fibrodisplazi ossificans
FREM2	: "FRAS1 related extracellular matrix"
FRAS1	:Fraser sendrom 1
GATA3	: GATA binding protein 3
GDNF	: Glial cell line-derived neurotropic factor
GDNF-1	: GDNF-family receptor a1
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
GSK3	: Glikojen sentaz kinaz 3
GLI3	: The glioma-associated oncogene family zinc finger 3
GPC	: Glypican 3

HHT	: Kalıtsal hemorajik telenjiektazi
HN	: Hidronefroz
HNF-1B	: Hepatocyte nuclear factor-1B
HSPG2	: Heparan sulphate perlecan gene 2
HOXA 11	: Homebox A 11
HOXD11	: Homebox D 11
JAG1	: JAGGED1
JNK	: c-Jun amino-terminal kinaz
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
KAL1	: Kallmann sendrom 1 sekans
KCP	: Kielin/kordin benzeri protein
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
LH	: Loop of Henle
LiCl	: Lityum klorür
LMX1B LIM	: homebox transcriptional factor 1B
MAG3	: Merkaptoasetil triglisin
MAPKs	: Mitojenle aktive protein kinazlar
MD	: Mezonefrik kanal (duct)
MKDB	: Multikistik displastik böbrek
MKS1-4	: Meckel-Gruber syndrome 1-4
MM	: Metanefrik mezenkim
MODY	: "Maturity-onset diabetes of the young"
MRI	: Manyetik Rezonans Imaging
NIPBL	: Nipped-B-like
NS	: Noonan Syndrome
Nphs1-2	: Nephrin gene 1-2
Odd1	: Odd skipped related 1
OD	: Otozomal dominant
OR	: Otozomal resesif
PAH	: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PAX1	: Paired box gene 1
PAX2	: Paired box protein 2
PEX	: Peroxisome biogenesis genes
PI3K	: Fosfoinositol-3 kinaz

PNK	: Primer nefrik kanalı
PolyPhen	: Polimorfizm fenotip
PT	: Proksimal tübül
PUV	: Posteriyor üretral valf
RA	: Renal agenezi
RCAD	: Renal kist ve diyabet
RD	: Renal displazi
RHD	: Renal hipodisplazi
RH	: Renal hipoplazi
ROBO2	: Roundabout homologue 2
RTK	: Tirozin kinaz reseptörü
SALL1	: "Sal-like 1"
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SIFT	: Sorting intolerant from tolerant
SIX1	: "SIX homebox 1"
SLIT 2	: Slit homologue 2
SPRY 1	: Reseptör tirozin kinaz antagonist sprouty 1
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktörü
TK	: Toplayıcı kanal
UMOD	: Uromodulin
UP	: Uroplakin
UP darlık	: Ureteropelvik darlık
UV darlık	: Üreterovezikal bileşke darlığı
USAG-1	: Uterine sensitization-associated gene-1
USG	: Ultrasonografi
UT	: Üreterik tomurcuk
VATER	: Vertebral anomali, anal atrezi, kardiyak anomali, trakeoözefagial fistül, renal anomali, limb anomali
VCUG	: Voiding sistoüretrografi
VUR	: Vezikoüreteral reflü
WNT11	: Wingless type MMTV integration site family member 11
WNT4	: Wingless-type member 4
WT	: Wolfiyan tüp
WT1	: Wilms' tümör transcription facto

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1 Böbreklerin önden görünümü ve komşulukları.....	3
Şekil 2.2 Böbreğin kaliks yapısı.....	4
Şekil 2.3 Glomerül yapısı.....	5
Şekil 2.4 Nefronun yapısı	5
Şekil 2.5 Juxtaglomerüler aparatı.....	6
Şekil 2.6 Böbrek gelişimine genel bakış	9
Şekil 2.7 Gelişimin değişik dönemlerinde embriyoda nefrik tübül oluşumu	9
Şekil 2.8 Böbrek ve idrar yollarının gelişimi.....	11
Şekil 2.9 5 hafta sonunda sonbarsak ve kloaka arasındaki ilişki	12
Şekil 2.10 Metanefroz, renal pelvis, kaliksler ve toplayıcı sistemin gelişimi.....	13
Şekil 2.11 Nefron ve toplayıcı tübüllerin oluşumu	14
Şekil 2.12 Kloakanın ürogenital sinüs ve anorektal kanala bölünmesi.....	15
Şekil 2.13 Ürogenital sinüsün mesane ve kalıcı ürogenital sinüse gelişimi	16
Şekil 2.14 Gelişim sırasında ureterler ve mezonefrik kanalların ilişkisini gösteren mesanenin dorsal görünümleri	17
Şekil 2.15 VUR derecelendirilmesi.....	26
Şekil 2.16 Genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin böbrek gelişiminde önemi.	29
Şekil 2.17 Nefrogenezde rol alan moleküller ve etkileşimleri.....	30
Şekil 2.18 Mackie ve Stephen'in tomurcuk teorisi.....	31
Şekil 2.19 Nefron gelişimi sırasında cadherin ifade özeti.....	33
Şekil 2.20 BMP ailesi ve sinyalizasyon yolları.....	41
Şekil 2.21 BMP sinyal yolağı üyelerinin insan hastalıkları ile ilişkisi	42

Şekil 2.22 Kemik morfogenetik protein ve büyüme farklılaşma faktörü (BMP/GNF) ligandları, reseptörler ve Smad arasındaki ilişkiler.....	44
Şekil 2.23 BMP uyarıcıları ve inhibitörleri.....	45
Şekil 2.24 A) BMP ^{+/+} embriyosunda üreterin tomucuklandığı yer B) BMP ^{+/-} olan mutant fare embriyosunda üreterin tomurcuklandığı yer.....	49
Şekil 2.25 BMP4'ün inhibitör etkisiyle Wolfian kanaldan üreterik tomurcuğun çıkış yerinin belirlenmesi	49
Şekil 4.1 Hasta ve kontrol grubunda BMP4 sıklığının dağılımı.....	58



TABLULAR

	Sayfa
Tablo 2.1 Antenatal hidronefroz dereceleri.....	28
Tablo 2.2 CAKUT sendromları ile ilgili seçilmiş gen mutasyonları	39
Tablo 3.1. BMP4 geni primer dizileri.....	52
Tablo 3.2. BMP4 geni Ekzon 3 için PCR içeriği.....	52
Tablo 3.3 BMP4 geni Ekzon 4.1 için PCR içeriği.....	53
Tablo 3.4 BMP4 geni Ekzon 4.2 için PCR içeriği.....	53
Tablo 3.5 BMP4 geni ekzon 3 ve 4 için PCR koşulları.....	53
Tablo 4.1 Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı.....	56
Tablo 4.2 CAKUT'lu hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri	57
Tablo 4.3 Hasta ve kontrol gruplarının BMP4 dağılımları	58
Tablo 4.4 CAKUT'lu hastaların BMP4 dağılımına göre demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.....	59
Tablo 4.5 Hastaların BMP4 özelliklerine göre böbrek fonksiyonları.....	60
Tablo 4.6 Hasta ve kontrol grubunda BMP4 dizi analizinde genetik varyasyon dağılımları ve hastaların fenotipik özellikleri.....	62
Tablo 4.7 CAKUT'lu hasta grubunda çift heterozigot varyasyon gösteren vakaların genotipik ve fenotipik özellikleri.....	63

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çocuklarda üriner sistem bozuklukları büyük oranda konjenital nedenlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Böbrek ve üriner sistem konjenital anomalileri (CAKUT); böbrek ve idrar yollarının morfogenezindeki kusurlardan kaynaklanan, yapısal malformasyonları içeren geniş bir hastalık grubunu ifade eder. Bu tanım içinde; böbreğin, toplayıcı sistemin, mesanenin ve üretranın doğuştan gelen anomalileri yer alır (1). Bu anomaliler; renal hipoplazi-displazi-agenezi, füzyon ve pozisyon anomalileri (at nalı, ektopik böbrek gibi); megaüreter, ureteropelvik darlık, üreter duplikasyonu, üreter agenezisi, ureterovezikal darlık, ureterosel, vezikoüreterik reflü, dev mesane, hipoplastik mesane; üretral atrezi, posterior üretral valvdir. Bunlar 1000 doğumdan 3-7'sini etkileyen ve doğum kusurlarının %20'sinden fazlasını temsil eden en yaygın malformasyon tipleridir (2). CAKUT patogenezi genetik, epigenetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak nefrogenezin bozulmasına dayanır (3). CAKUT ile ilgili yapılan çalışmalarda nefrogenez basamaklarında etkili olan bir çok gen sorumlu tutulmaktadır. Ancak bunların etkileri net olarak henüz bilinmemektedir. Nefrogenez ve organogenezde rol oynayan faktörlerden biri de Kemik morfogenetik protein 4 (BMP4)'dür. BMP4'ün embriyolojik gelişimin bir çok aşamasında ve morfogenezde hücre proliferasyonunu düzenlediği, farklılaşma ve apoptozda rol aldığı gösterilmiştir. Üreterin tomurcuklanması aşamasında inhibitör etki göstererek doğru bölgeden tek bir tane üreter tomurcuğu ortaya çıkmasında, ortaya çıkan üreter tomurcuğunun büyümesi ve uzamasında etkin olduğu gösterilmiştir. CAKUT' si olan hastalarda BMP4 genindeki mutasyonların önemi konusunda bilgiler son derece yetersizdir. Açıklanamayan CAKUT vakalarının çoğunun çözülmesine yardımcı olabilecek yeni genetik yaklaşımların belirlenmesi, hastalığın patogenezinin aydınlatılması ve ekstrarenal komplikasyonların daha iyi tanınabilmesi açısından önemlidir. Kesin bir genetik tanı, doktorun hastalığı ve diğer şüpheli klinik özellikleri önceden tanımasına, ileride oluşacak komplikasyon, morbidite ve mortalitenin önlenmesine olanak sağlar. Biz çalışmamızda BMP4 mutasyonunun CAKUT ve sağlıklı çocuklardaki sıklığını, mutasyon oranlarını her iki grupta karşılaştırarak mutasyonların CAKUT grubundaki önemini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

Konjenital malformasyonlar arasında böbrek ve üreterin konjenital anomalileri sık görülmekte olup çocuklardaki son dönem böbrek yetersizliği nedenlerinin %35-60'ını oluşturmaktadır. Genetik olarak çoğunlukla heterojen hastalıklardır, fakat tek gen hastalıkları ve kromozom bozuklukları da CAKUT'ne yol açabilir. Bu anomaliler alt ve üst üriner sistem anomalileri olarak görülebilir (1).

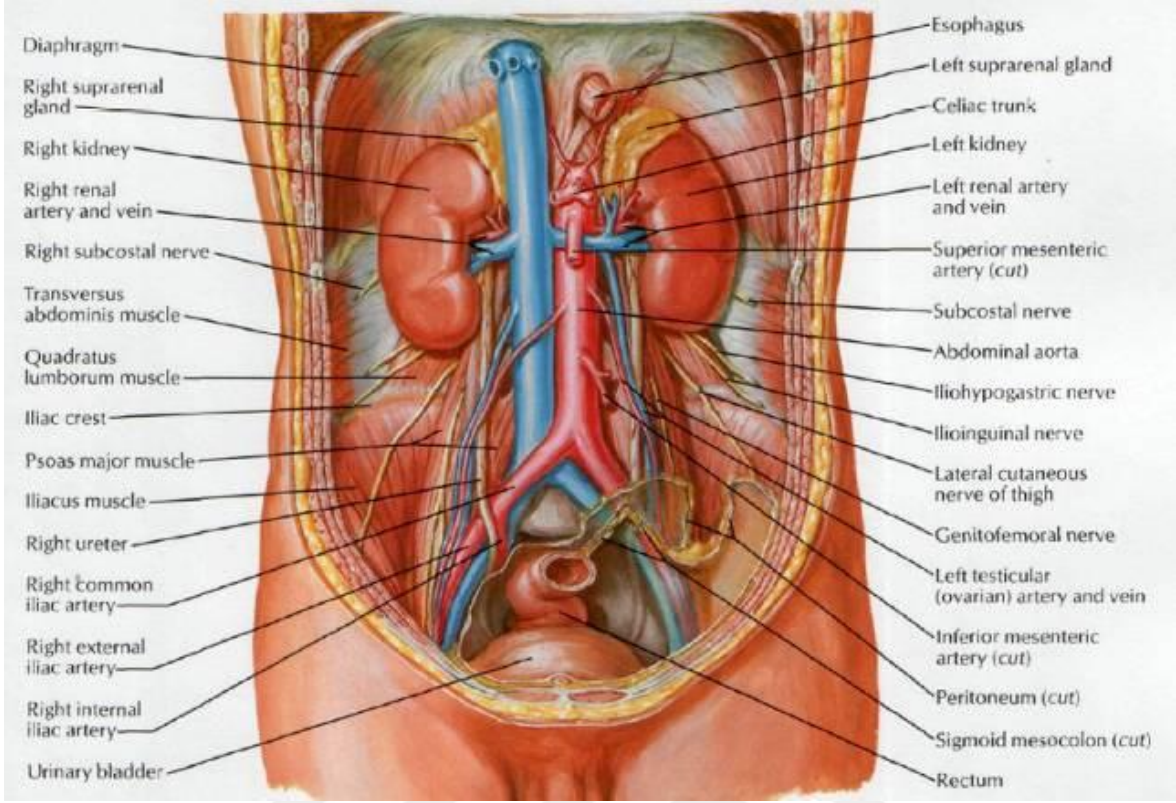
2.1 Üriner Sistem Anatomisi

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 (11). Sağ böbrek karaciğerle olan komşuluğu nedeniyle sol böbreğe göre 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 (12) (şekil 2.1).

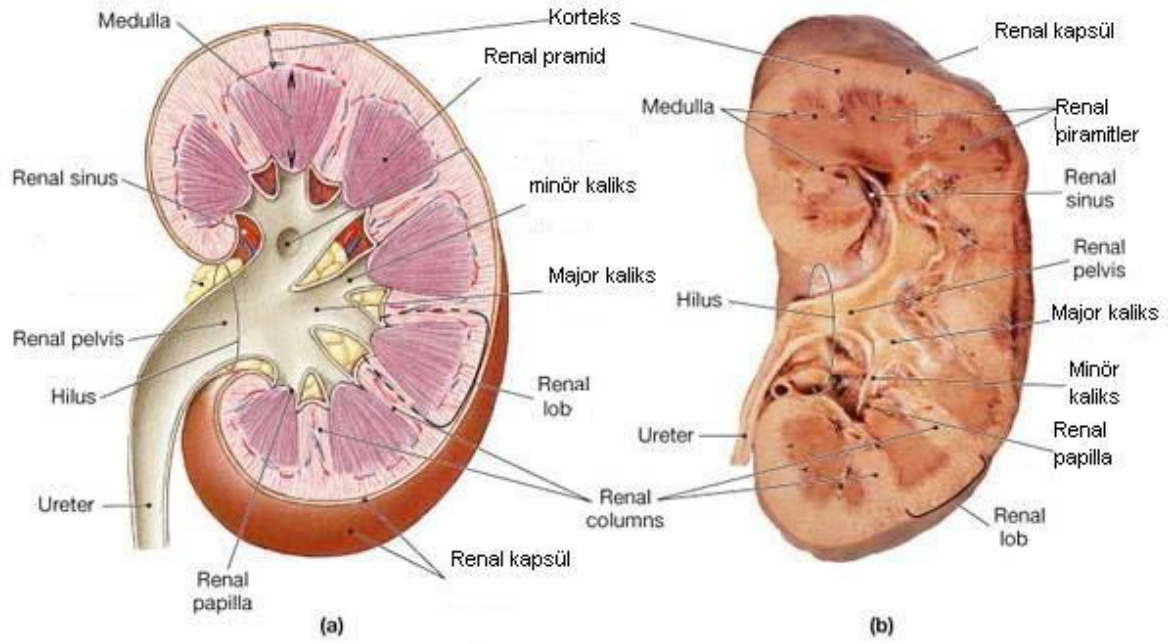
Böbreklerin boyutları vücut yapısı ile orantılıdır ve böbrekler erişkin boyutuna 20 yaşında ulaşırlar. Yetişkinlerde ortalama 11 cm uzunluğunda, 6 cm genişliğinde ve 3 cm kalınlığındadır. Sol böbrek sağa göre daha büyüktür. Ağırlığı yenidoğanda vücut ağırlığının % 1'i iken, erişkinde % 0,4'ü kadardır (13).



Şekil 2.1 Böbreklerin önden görünümü ve komşulukları (14)

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 durumdaki 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 sınırlanır ve böbrek kaliksleri ile pelvis mevcuttur (11).

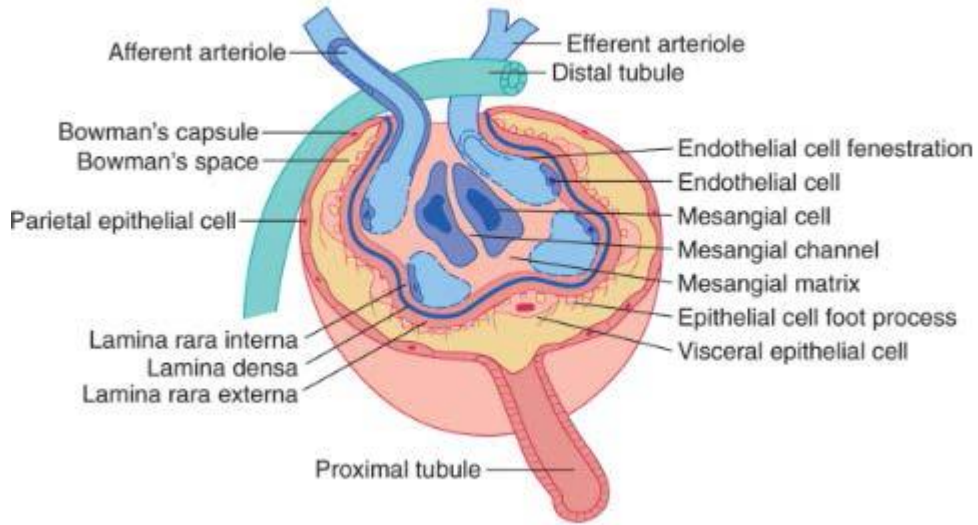
Morfolojik olarak böbrek parankim ve sinus olarak ikiye ayrılır. Parankim korteks ve medülladan oluşur. Fibröz kapsülün hemen altında korteks görülür. Burada glomerüller, kıvrıntılı tübüller ve bunların arasına giren ince medulla şeritleri bulunur. Bu tabakanın altında ise piramitler şeklinde medulla yer alır. Piramitlerin kalikslere uzanan tepe kısımlarına papilla denir (11). 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 (11) (şekil 2.2).



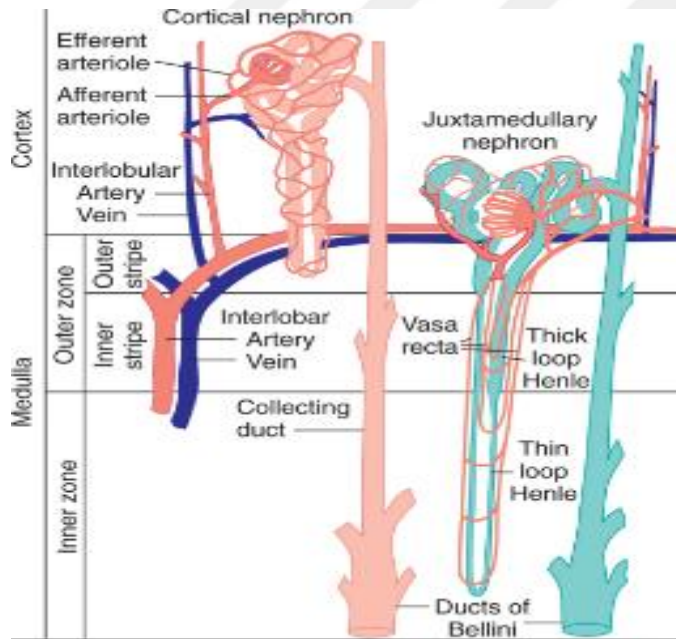
Şekil 2.2 Böbreğin kaliks yapısı (24)

Pelvisin devamı üreterdir. Renal sinüste böbreğin arter, ven, sinirleri ve üreter bulunur. Bu yapıları yağ dokusu çevreler. Oluşan idrar böbreklerden üreter yoluyla mesaneye boşalır (14). Böbreklerde idrar oluşumunda görev alan en küçük birim nefronlardır. Nefron iki kısımdan oluşur; renal tübülüs ve renal korpüskül. Renal korpüskül glomerül ve Bowman kapsülünden, renal tübülüs Henle kulpu, distal ve proksimal tübüller ile toplayıcı kanallardan oluşur (15).

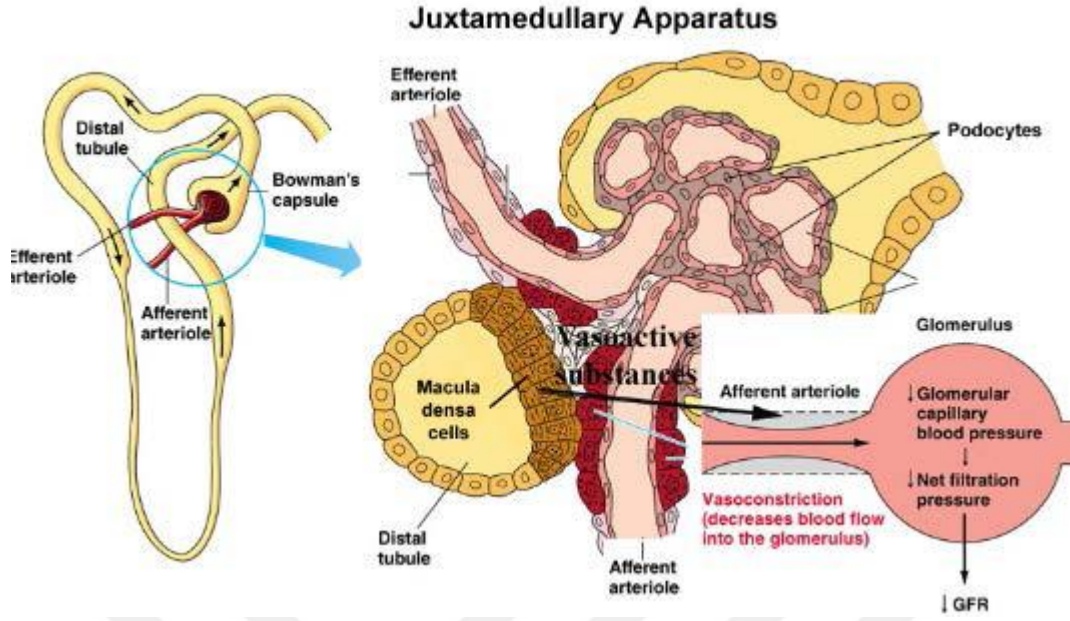
Böbreğe ulaşan afferent arteriyoller renal korpüsküller içinde kapiller damarları oluşturur. Bu kapiller damar ağı Bowman kapsülü adı verilen yapının içinde yer alır ve sonradan efferent arteriyol olarak Bowman kapsülünü terk eder. Bowman kapsülü parietal ve visseral tabakadan oluşur (15). Böbrek tübülleri; proksimal tübül, Henle kulpu, distal tübül ve toplayıcı kanaldan oluşmaktadır (Şekil 2.3, 2.4). Distal tübülün glomerülde afferent arteriyolle temas ettiği yerde afferent arteriyol ve distal tübül hücreleri değişikliğe uğrayarak "maküla densa" adını alır. Değişikliğe uğrayan afferent arteriyol ve distal tübül hücrelerine glomerülün hemen yanında yer aldığı için "juxtaglomerüler aparat" (glomerül yanında yer alan aygıt) adı verilmiştir (Şekil 2.5). Görevi kan basıncını kontrol etmek, vücudun sodyum dengesini sağlamak ve glomerüler filtrasyon hızını kontrol etmektir.



Şekil 2.3 Glomerülün yapısı (16)



Şekil 2.4 Nefronun yapısı (16)



Şekil 2.5 Juxtaglomerüler apparatus (17)

Glomerülde kapillerden süzülen plazma glomerüler bazal membran ve Bowman kapsülünün visseral tabakasını geçerek Bowman boşluğuna dökülür. Bowman'ın visseral epiteli geniş parmaklı çıkıntılar oluşturarak podositlerin ayaklı çıkıntılarını meydana getirir. Ayaklı çıkıntılar birbirine çok sıkı bir şekilde bağlanırlar ve sadece aralarında 20-30 nm mesafe bırakacak şekilde dizilirler. Bu aralıklara "filtrasyon yarıkları" adı verilir. Süzülen filtrat buradan proksimal tübül, Henle kulpu, distal tübül ve toplayıcı kanala doğru ilerler, geri emilim, sekresyon işlemlerine uğrar, idrar halini alır ve buradan mesanede depolanmak üzere üretere geçer (18).

2.1.2. Üreter

Pelvis renalisin devamı olan üreterler idrarı böbreklerden mesaneye ileten retroperitoneal kanallardır. Yaklaşık uzunlukları 25-30 cm'dir. İç yüzü değişici tipte epitelle örtülü olup toksik maddelerin geri emilimini engelleyen mukus tabaka ile kaplıdır. 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 ureterisler 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. İdrar üreterden mesaneye geçerek depolanmaya başlar (12).

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 cinste önde simpisis pubis ile komşuluk yapar. Arkada ise kadında uterus, erkekte rektum ile komşudur. Korpus vezika, apeks vezika, fundus vezika ve serviks vezika olarak dört bölgeye ayrılır. Fizyolojik kapasitesi 300 cc'dir. Infantta ([Ağırlık (kg) x 7] - 1.2), 2 -12 yaş arasında ([Yaş (yıl) + 2] x 30) ve 12 yaş sonrasında ([30 mL x 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 (12).

Mesane duvarı helezon şeklinde sıralanmış "detrüsör" adı verilen düz kas tabakasından oluşmaktadır. Mesanenin iç yüzü değişici epitel ile örtülüdür. Mesanede idrar depolanırken sempatik uyarı artar parasempatik uyarı baskılanır ve idrarın depolanması sağlanır. Bu sırada detrüsör kaslar gevşektir ve üretral sfinkter kasılıdır. Ancak giderek mesane içinde basınç artar. Detrüsör kası kasılır, sfinkter gevşer, sempatik aktivite baskılanırken parasempatik aktivite artar olur ve işeme gerçekleşir (14).

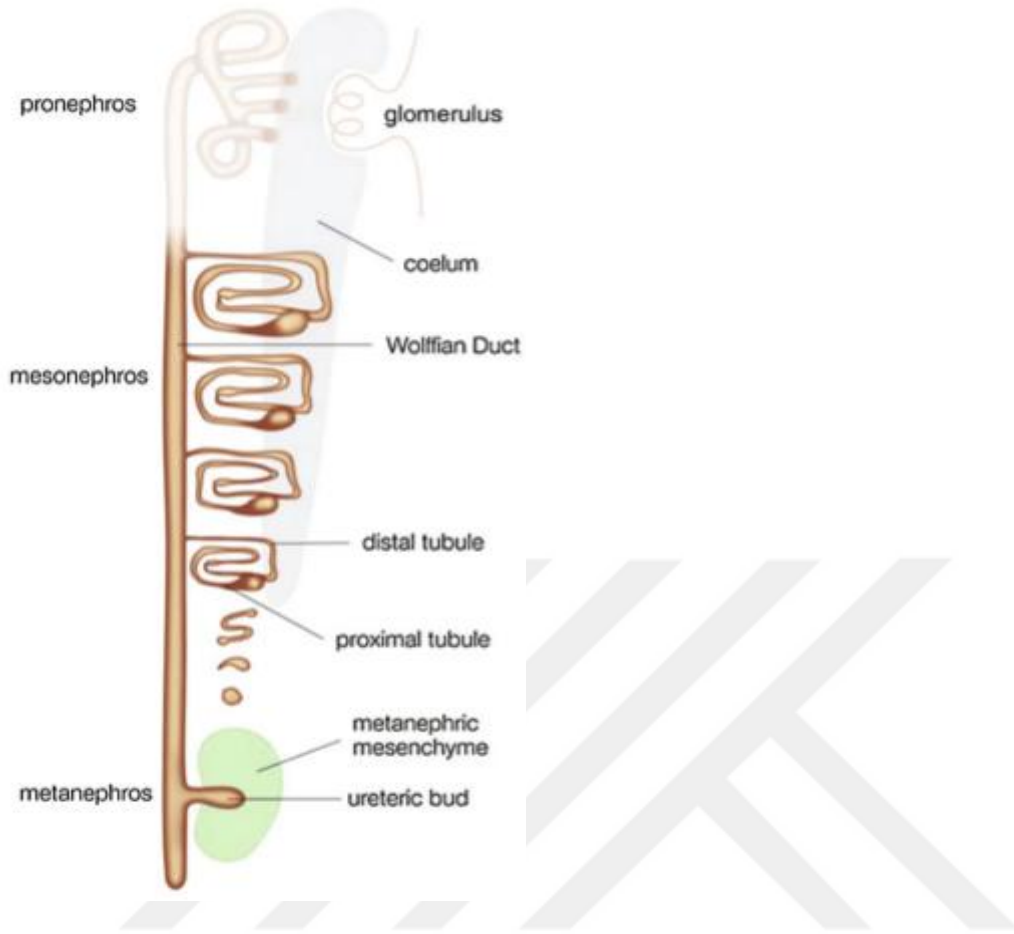
2.1.4. Üretra

Mesaneden idrarın dışarı atıldığı yoldur. Üretra kadın ve erkekte seyri sırasında geçtiği yerlere göre isim alır. Erkek üretrası pars prostatika, pars membranasea ve pars spongiosa 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 (12).

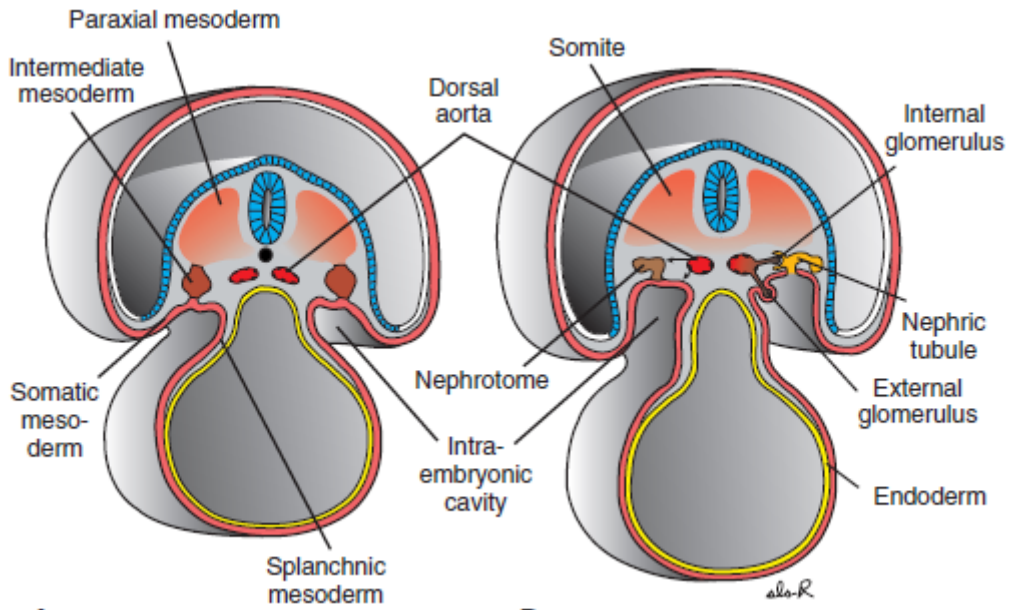
2.2 Üriner Sistem Embriyolojisi

2.2.1. Böbrek Gelişimi

İnsanda böbrek gelişimi gestasyonun 22. gününde bilateral, simetrik, epitelyal hücre kordonlarının primer nefrik kanalı (PNK) oluşturması ile başlar. PNK kaudal olarak ilerler ve gelişim sırasına göre pronefroz, mezonefroz ve metanefrozu oluşturur (Şekil 2.6). Embriyolojik olarak her üç böbrek formu da intermediate (ara) mezoderm tabakasından köken almaktadır (Şekil 2.7). Notokord ve nöral tüp gelişimi sırasında, orta hattın her iki yanında bulunan mezoderm üç alt bölüme farklılaşır: paraksiyel, intermediate ve lateral mezoderm. Embriyo, transvers planda katlandıkça intermediate mezoderm, paraksiyel mezodermden ayrılır ve gelecekte peritoneal kaviteyi oluşturacak olan intraembryonik boşluğa doğru ilerlemeye başlar. Bu aşamada mezodermal kitleler kraniokaudal düzlemde gelişerek nefrojenik kord adını alır. Nefrojenik kordlar, coelomik kavitenin posteriorunda bir çıkıntı olarak belirmeye başlayınca ürogenital ridge (kabartı) adını alır. Ürogenital kabartı metamerik segmentasyona uğrayarak nefrotom denilen hücre kümelerini oluşturur (19, 20).



Şekil 2.6 Böbrek gelişimine genel bakış (18)



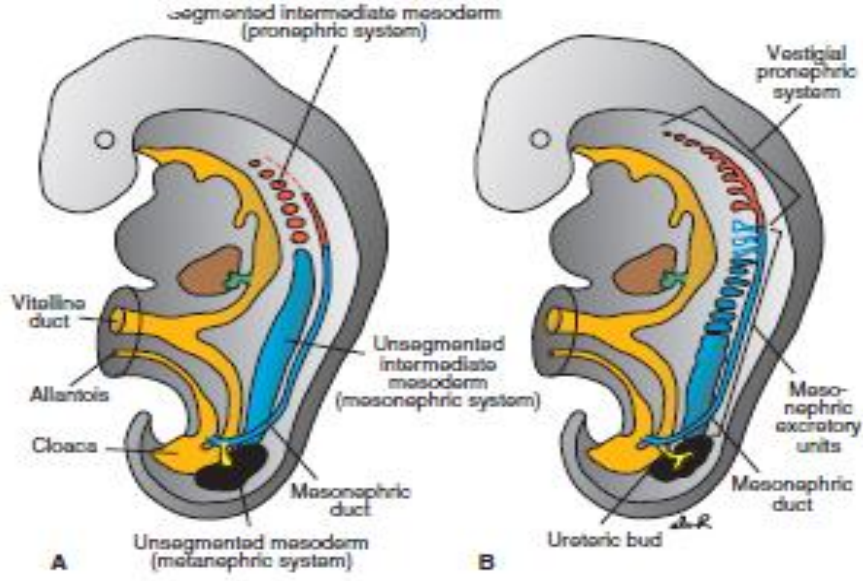
Şekil 2.7 Gelişimin değişik dönemlerinde embriyoda nefrik tübül oluşumu (24)

a. Pronefroz

Böbrek oluşumunun en primitif halidir. Gestasyonun üçüncü haftası ile dördüncü haftasının başındaki evredir. Bu evre servikal bölgedeki tomurcuklanan 7-10 adet solid hücre topluluğu tarafından temsil edilir. 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 (21,22).

b. Mezonefroz

Mezonefroz ve mezonefrik kanallar, üst torasikle üst lumbal (L3) segmentlerin intermediate mezoderminden gelişirler. Gelişimin 4. Haftasının başlarında, yani pronefrik sistemin regresyonu sırasında, mezonefroza ait ilk boşaltım tübüleri belirmeye başlar (19,20). Mezonefroz ikinci ayın ortasında orta hattın her iki yanında büyük ve oval şekilli bir organ halinde belirir. Gebeliğin 8. haftasına kadar varlığını koruduktan sonra kısa bir süre fonksiyon göstererek ikinci ayın sonunda tümüyle yok olur (23). Mezonefroz üriner sistemin gelişiminde kritik role sahiptir ve gelişimindeki aksaklıklar çeşitli genitoüriner sistem anormallikleriyle sonuçlanabilir (23,24). Mezonefrik sistemin üriner sistem gelişimi üzerindeki etkisi, mezonefrik kanaldan 5. gebelik haftasında ayrılan üreter tomurcuğu ile ilişkilidir. Üreter tomurcuğu mezonefrik kanaldan ayrılarak metanefrozun metanefrik blastem haline farklılaşmasını uyarır (25) (Şekil 2.8).

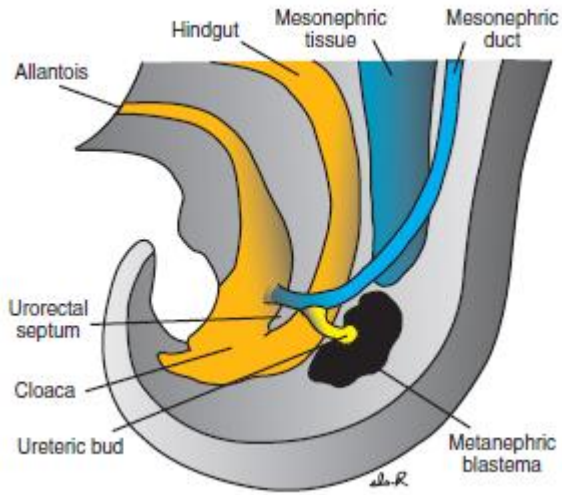


Şekil 2.8 Böbrek ve idrar yollarının gelişimi **A.** İntermediate mezodermin pronefrik,mezonefrik ve metanefrik sistemler arasındaki ilişki **B.** 5 haftalık embriyoda pronefrik ve mezonefrik sistemler (24)

Mezonefrik tübüllerin gelişiminden önce nefrik kanalların (Wolf kanalı) gelişimi gerçekleşir. Nefrik kanallar, 24. günde embriyonun dorsolateral bölümünde, nefrojenik kordlara paralel longitudinal doku yoğunlaşmaları olarak dikkati çeker. Nefrik kanalların kör, distal ucu kloaka ile 28. günde birleşir. Bu birleşim bölgesi daha sonra trigon ve mesane posterior duvarının bir bölümünü oluşturacaktır. Nefrik kanal, kloaka ile birleştikten sonra, kaudalden başlamak üzere kanalizasyon süreci başlar. Lümen oluşumu kranyale doğru, tüm nefrik kanal boyunca ilerler. Nefrik kanallar, 4. haftanın başlangıcında belirdikten sonra mezonefrik veziküller oluşmaya başlar. Öncelikle nefrojenik kordun kranyal ucunda, medialde gözükürler. Bu farklılaşma, kaudale doğru ilerler ve sonuçta 40-42 çift mezonefrik tübül oluşur. Kranyal yerleşimli tübüller, 5. haftadan itibaren dejenere olmaya başlarlar. 4. ay itibariyle mezonefrozun neredeyse tamamı kaybolur. Erkeklerde, kranyal yerleşimli mezonefrik tübüllerin bazıları testisin efferent kanallarını oluşturur. Epididim ve vas deferens de, nefrik kanaldan (Wolf kanalı) gelişir. Dişilerde ise, kranyal ve kaudal mezonefrik tübüllerin artıkları, küçük ve fonksiyonsuz mezosalpingiyel yapılar olan epoöforon, paroöforon adını alır. Mezonefrik tübüllerin ekskresyon fonksiyonu vardır. Lateral ucu, nefrik kanalla irtibat halindedir. Medial ucu ise glomerüler kapiller damarları sarıp, renal korpuskülü oluşturur (19,26).

c. Metanefroz

Metanefroz intrauterin dönemdeki üçüncü üriner sistem olarak kabul edilir ve gebeliğin 5. haftasında oluşmaya başlar (24). Metanefroz son olarak oluşan böbrek sistemidir, sakral bölgede oluşur. Metanefrik böbrek kalıcı böbrek sistemidir ve üreter tomurcuğunun belirmesi ve bunun dorsal olarak metanefrik blasteme doğru büyümesi ile gelişmeye başlar (27). Metanefrozun içine yukarı doğru uzayarak gömülen üreter tomurcuğu metanefrik dokunun kalıcı böbrek haline gelebilmesi için gereken süreci başlatırken; metanefrik doku da üreter tomurcuğunu toplayıcı sistemi oluşturması için uyarmaktadır (Şekil2.9).

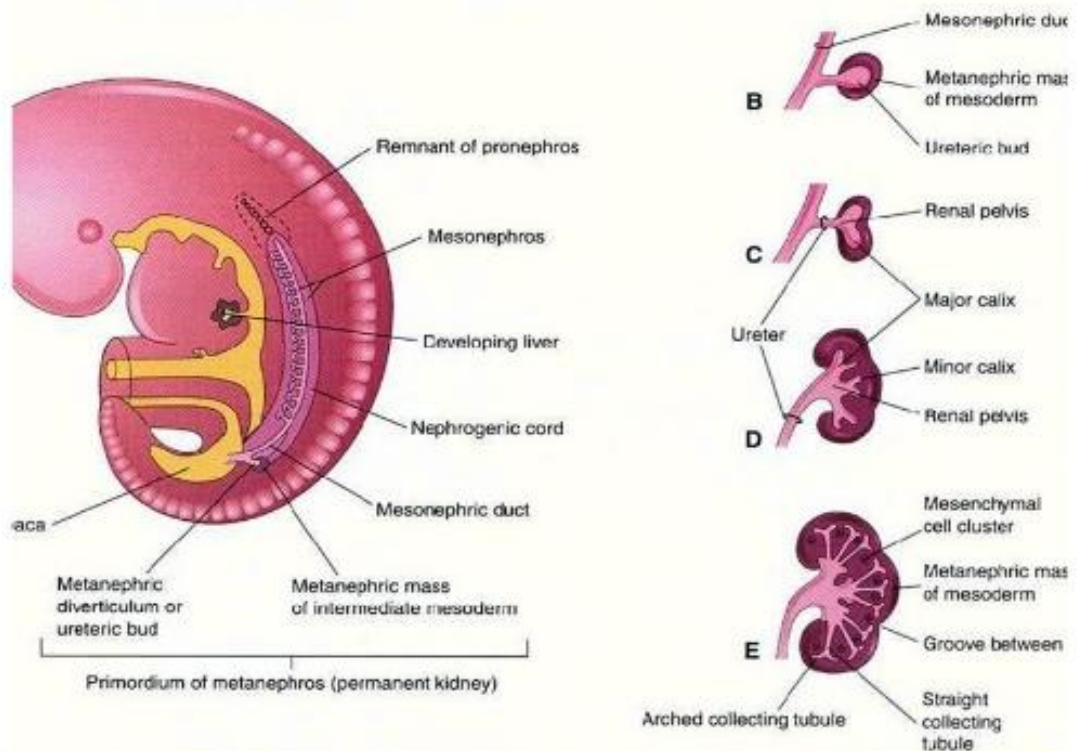


Şekil 2.9 5 hafta sonunda son barsak ve kloaka arasındaki ilişki. Üreter tomurcuğu metanefrik mezoderme gömülmüştür (24)

Eğer üreter tomurcuğu bu uyarıyla metanefrozla ilişki kuramazsa metanefroz kalıcı böbrek haline gelemez (28). Üreter tomurcuğu ve metanefrik dokunun gelişimi birbirine bağlıdır. Metanefrik mezenkim (MM), üreter tomurcuğunun dallanmasını uyarırken, üreter tomurcuğu mezenkimin yoğunlaşmasını ve epitelizasyonunu sağlar. Nefronu oluşturan glomerül, proksimal tübül, Henle kulbu ve distal tübül metanefrik mezenkimden; toplayıcı kanallar, kaliksler, pelvis ve üreterin oluşturduğu toplayıcı sistem ise üreter tomurcuğundan köken alır. Daha eski ve daha fazla diferansiyasyona uğramış olan nefronlar böbreğin iç kısmında, juksttaglomerüler bölgeye yakın yerleşirken, yeni ve daha az diferansiyasyona uğramış olan nefronlar böbreğin periferinde lokalize olur (19,26).

d. Toplayıcı Sistem

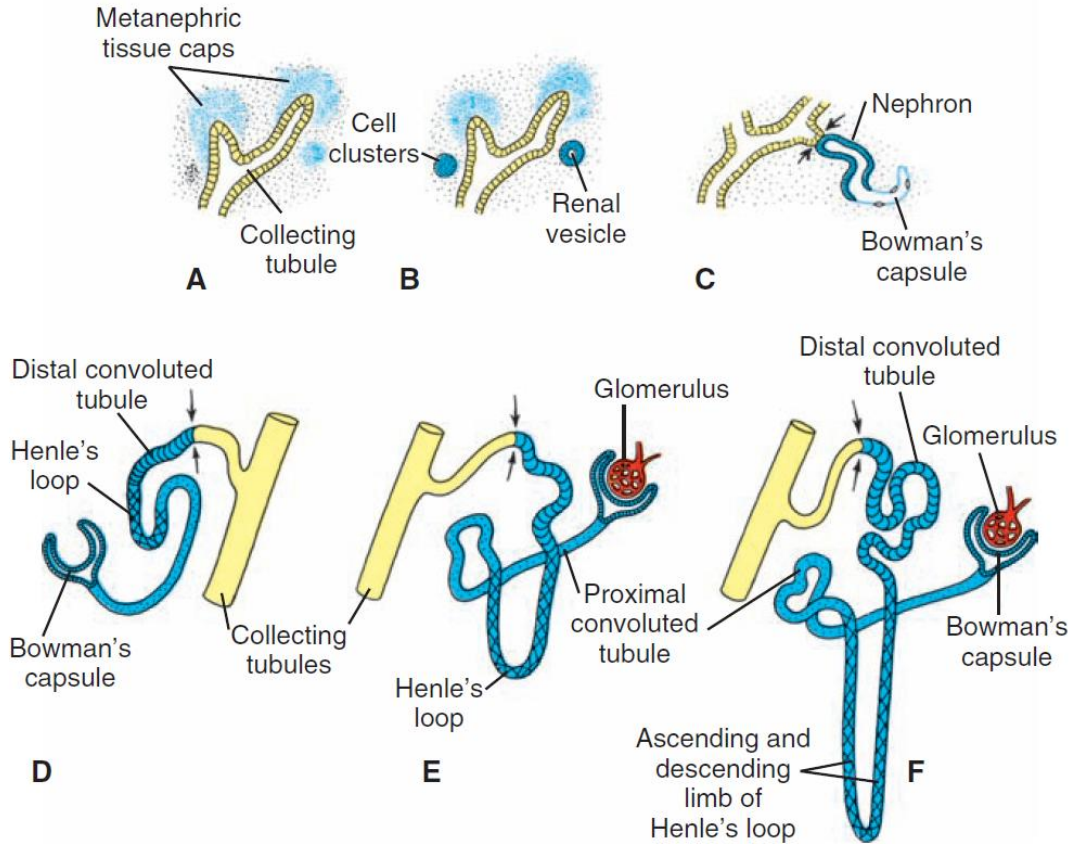
Pelvikalisiyel konfigürasyonu ve renal lobüler anatomiye üreter tomurcuğunun dallanma paterni belirler. Üreter tomurcuğunun ilk birkaç dalından, pelvis, majör ve minör kaliksler, toplayıcı kanallar oluşur. Metanefrik mezenkime ilk gömüldüğünde üreter tomurcuğu genişler ve ucunda beliren ampulla renal pelvisi oluşturur. Ayrıca, ana kaliksleri oluşturmak üzere kranial ve kaudal parçalara ayrılır. Metanefrik dokuya gömülü olan her kaliksten iki yeni tomurcuk gelişir (Şekil 2.10).



Şekil 2.10 Metanefroz, renal pelvis, kaliksler ve toplayıcı sistemin gelişimi A. 5 haftalık embriyonun lateral görünümünde metanefroz primordiumu. B den F ye kadar metanefrik divertikülün gelişme safhaları görülmektedir (24)

6. haftaya kadar, en az dört defa dallanmış olur. Toplamda ise yaklaşık olarak 16 dal verir. Bu dallar daha sonra birleşerek, sayısı 2-4 arasında değişen majör kaliksleri oluşturur. 7. haftada ise majör kalikslerden çıkan dallar birleşerek minör kaliksleri oluşturur. Minör kalikslerden köken alan dalların birleşmesiyle sayısı 1-3 milyon arasında değişen toplayıcı kanal tübülü oluşur (19,26). Metanefrik doku hücreleri tübüllerin tetikleyici etkisiyle renal vezikül olarak bilinen küçük keseciklere dönüşerek küçük tübüllerini meydana getirir. Küçük tübüller ve glomerül adı verilen kapiller yumaklar birlikte nefronu oluştururlar. Her

nefronun proksimal ucu, glomerül tarafından derin şekilde çevrelenmiş Bowman kapsülünü oluşturur. Distal ucu ise, toplayıcı kanallardan biriyle ilişki kurup uzamaya devam eder ve proksimal kıvrıntılı tübüller, Henle kulpu ve distal kıvrıntılı tübüller oluşur (25) (Şekil 2.11).



Şekil 2.11 Nefron- toplayıcı tübüllerin oluşumu (24)

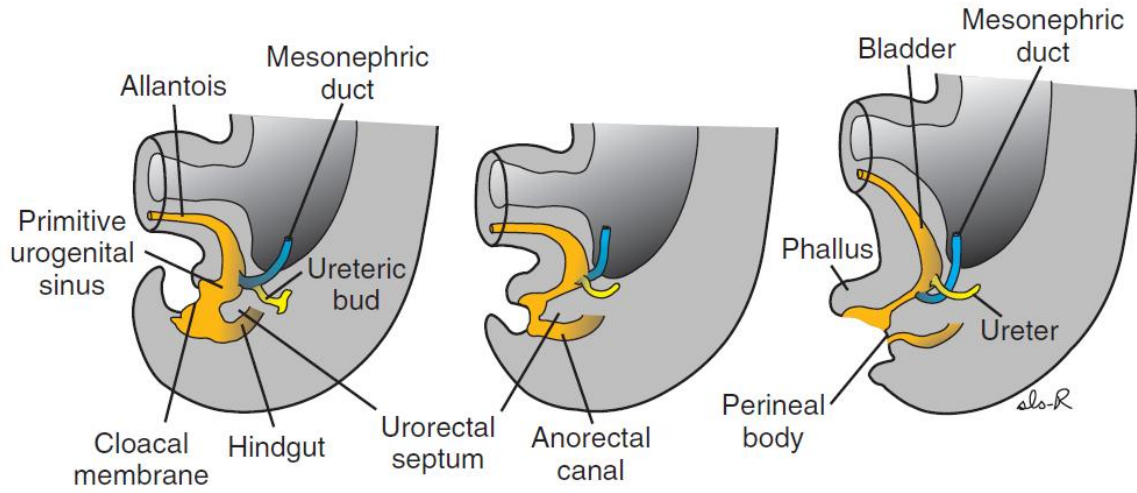
e.Böbreklerin migrasyonu

6-9. hafta arasında böbrekler böbreküstü bezinin hemen altında yerleşecek şekilde kranyale doğru ilerlerler. Embriyonun lumbal ve sakral bölgelerinin farklı oranda ve hızda büyümesinin bu migrasyonda etkili olduğu düşünülmektedir. Migrasyon sırasında böbrek dokusu, aortadan çıkan damarlar ile kanlanır. Böbreğin seviyesi yükseldikçe, böbrek dokusunu besleyen arter dejenere olup görevini daha kranyalden köken alan yeni bir damara bırakır. En son arter çifti, üst lumbal bölgede lokalize olur ve esas renal arterleri oluşturur (19,26)

2.2.2 Mesane ve Üreterin Gelişimi

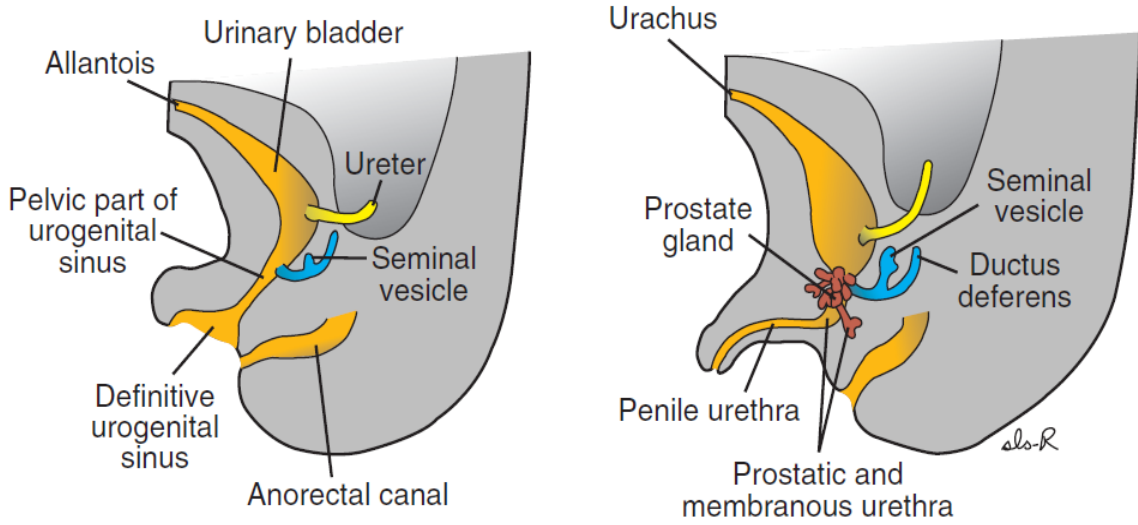
a. Ürogenital Sinüs

Gestasyonun 3. haftasında kloakal membran endoderm ve ektodermden oluşan bilaminar bir oluşumdur. 4. haftada nöral tüp ve embriyonun kuyruğu kloakal membranın üzerinde dorsale ve laterale doğru büyüme gösterir. Bu diferansiyel büyüme neticesinde embriyo bükülmeye başlar. Kloakal membran böylelikle embriyonun ventral bölümünde yer alır ve endoderm ile dōşeli yolk-sac'ın uç kısmı genişleyip kloaka adını alır (19,26). Antenatal gelişimin 4 ve 7. haftaları arasında, ürorektal septum kloakayı anorektal kanal ve primitif ürogenital sinüse böler. Kloakal membran, önde ürogenital membran, arkada da anal membran olmak üzere ikiye bölünür (Şekil 2.12).



Şekil 2.12 Kloakanın ürogenital sinüs ve anorektal kanala bölünmesi (24)

Primitif ürogenital sinüs üç kısımdan oluşur. Bunlardan birincisi yukarıda yerleşen en büyük parça olan mesane, ikincisi erkeklerde prostatik ve membranöz üretranın geliştiği ürogenital sinüsün pelvik parçası ve üçüncüsü ürogenital sinüsün fallik parçası olarak da tanımlanan definitif ürogenital sinüştür (25) (Şekil 2.13).



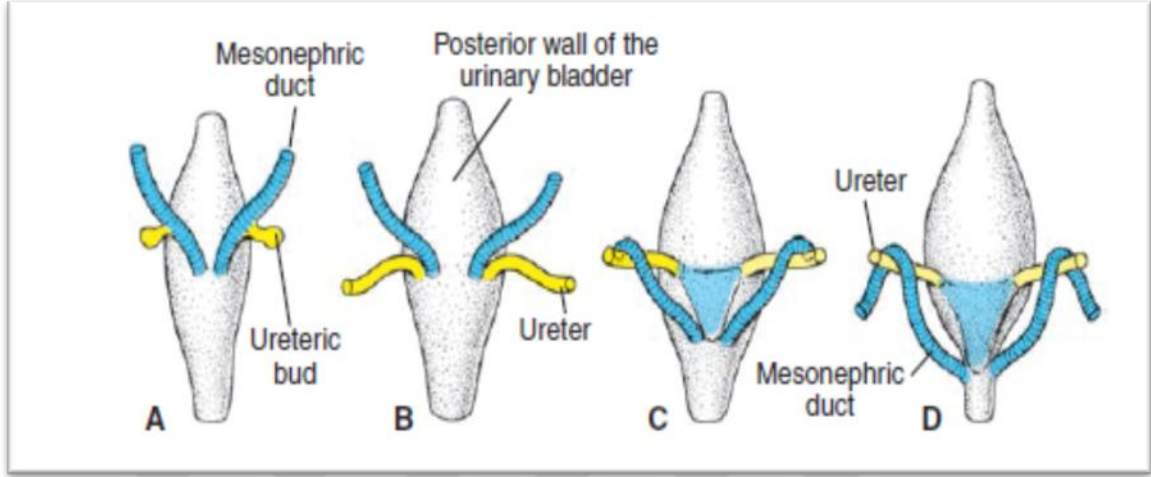
b. Mesane

Mesane başlangıçta allantoisle ilişkilidir. Allantoisin kaybolmasının ardından geride mesanenin tepesini göbeğe bağlayan urachus adı verilen fibröz bir kordon kalır. Bu parçanın dış tarafı ürogenital membranla ayrılan yassılaştırmış bir yapıdır. Kloakanın bölünmesi esnasında, mezonefrik kanalların kaudal kısımları mesane duvarı içine doğru emilir. Mezonefrik kanalların tomurcukları halindeki üreterler mesaneye ayrı ayrı girerler. Böbreklerin yukarı doğru yükselişi sonucu, üreter orifisleri de yukarı doğru kayar. Mezonefrik kanal orifisleri birbirine yaklaşarak prostatik üretraya açılır ve erkeklerde ejakülatuar kanalları meydana getirir. Her iki cinstede, çevre bağ ve düz kas dokusu mezodermal, üretra epiteli ise endodermal kaynaklıdır. Üçüncü ayın sonunda, prostatik üretra epiteli prolifer olmaya başlayarak çevresindeki mezenşimal doku içine gömülen bazı tomurcuklanmalar gösterir. Erkeklerde bu tomurcuklardan prostat bezi gelişirken kızlarda üretral ve paraüretral bezler oluşur (25).

c. Üreter

Üreter, öncelikle etrafı mezenkimal hücreler ile sarılmış olan küboidal epitel ile döşeli tübüler bir yapı olarak belirir. Lümen oluşumu gestasyonun 28. gününde gerçekleşir. Lümen oluşumundan sonra 37.-40. günler arasında geçici luminal obstrüksiyon gelişir

(19,26). Üreter gebeliğin 6. haftasında solid kordon şeklindedir. Rekanalizasyon üreterin ortasından başlar ve her iki yöne doğru ilerler. Daha sonra ortasında lümeni olan bir yapı halini alır (25) (Şekil 2.14).



Şekil 2.14 Gelişim sırasında üreterler ve mezonefrik kanalların ilişkisini gösteren mesanenin dorsal görünüşleri (24)

İdrar üretimini takiben, üreter epitelinde proliferatif değişimler başlar. 14. hafta itibariyle, epitel transizyonel konfigürasyona erişir. 12. haftada üreter duvarında muskularizasyon ve elastik lif sentezi başlar. Epitel ve mezenkim arasındaki etkileşim neticesinde ürotelyum, lamina propria ve muskularis propria tabakaları oluşur (19,20).

Üreter tomurcuğunun ortasından başlayan ve her iki uca doğru ilerleyen rekanalizasyonun en son ulaştığı bölümler üreteropelvik (UP) ve üreterovezikal (UV) bileşkelerdir. Rekanalizasyon sırasında oluşan Chwalle membranları UP bileşkede oluşurlarsa geçici hidronefroza, UV bileşkede yer alırlarsa geçici hidroüreteronefroza neden olurlar (23). Başlangıçtaki fetal üreterler gerekenden daha uzun ve büküntülüdürler. Fetusun boyunun uzaması ve böbreğin yukarı yükselmesiyle birlikte fetal üreterler düzleşirler. İdrar yollarının embriyolojik gelişimi ile ilgili çok sayıda çalışma yapmış olan Ostling ve arkadaşları gebeliğin ortasında fetus üreterinde doğal büküntü, kıvrım ve valv'lerin olduğunu saptamışlardır (29). Fetal kıvrım ve büküntülerin ortadan kaybolmaması ile konjenital üreteral tıkanıklıklar ortaya çıkabilir. Bu oluşumlar kas dokusu ve çevresinde adventisya kılıfından ibarettir. Çevresindeki kılıf nedeniyle kapak etkisi oluşturarak tıkanıklığa yol açabilmektedir. Normalde hem antenatal hem de postnatal dönemde UP bileşke etrafındaki üreter lümeni üreterin diğer kısımlarından (UV bileşke hariç) daha

dardır. UP bileşkedeki düz kas hücrelerinin sayısı da daha azdır. Bu nedenle klinik yakınmalara neden olan UP bileşke tıkanıklıklarının normalin patolojik bir ucu olduğu düşünülmektedir. Buna rağmen üreter gelişimiyle ilgili bugünkü bilgiler konjenital üreteral tıkanıklıkların neden en sık üreteropelvik bileşkede olduğunu halen tam olarak açıklayamamaktadır. (25).

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

2.3. Üriner Sistemin Konjenital Anomalileri (CAKUT)

CAKUT; böbrek ve toplayıcı sistemin doğuştan anomalilerini içeren geniş bir hastalık grubudur. Bu tanım içinde; böbreğin, toplayıcı sistemin, mesanenin ve üretranın doğuştan gelen anomalileri yer alır. Bunlar sırasıyla renal, hipoplazi, displazi, agenezi, füzyon ve pozisyon anomalileri (at nalı, ektopik böbrek gibi); megaüreter, ureteropelvik darlık, üreter duplikasyonu, üreter agenezisi, üreterovezikal darlık, üreterosel, vezikoüreterik reflü, dev mesane, hipoplastik mesane; üretral atrezi, posterior üretral valf ve hipospadiasdır.

Tüm canlı ve canlı olmayan doğumların %1 'inde anomali görülmekte ve bunların % 20-30 kadarında genitoüriner sisteme ait malformasyonlar bulunmaktadır (30). CAKUT toplumun %3-4' ünü etkilemektedir. CAKUT tüm yaşayan yenidoğanların % 0.5'inde görülür ve yenidoğanda tespit edilen abdominal kitlelerin % 50'sini oluşturur (31). CAKUT; gelişmiş ülkelerde çocuklardaki kronik böbrek yetmezliğinin en sık nedeni olması ve son dönem böbrek yetmezliğinin % 35-60 'ından sorumlu olup, çocuklardaki hipertansiyon ve kardivasküler hastalıkların da sebebi olması nedeniyle oldukça önem taşımaktadır (32).

Bazı formları ailesel veya sendromların bir parçası olabileceği gibi, çoğu zaman sporadiktirler ve sendromlara eşlik etmezler (30). Ancak ailesel olup sendromik olmayan formlar da bildirilmiştir. Etkilenen tüm vakaların %30'u sendromiktir. CAKUT'daki genotip fenotip çeşitliliği patogeneizde çok çeşitli faktörlerin rol oynadığını göstermektedir (32). Görülme sıklığı erkek ve kızlar arasında farklılık göstermez. Prenatal taramanın gelişmesi ile birçok vaka 18-20. gestasyonel haftada ultrasonografi ile tanı alır (33). CAKUT'nın en sık antenatal bulgusu oligohidramniosis iken postnatal olarak abdominal kitle, tek umbilikal arter, abdominal duvar kas deformiteleri, az idrar çıkarımı ve inmemiş testistir (34).

2.3.1. Böbrek kökenli anomaliler

2.3.1.1 Renal agenezi

Renal agenezi (RA) mezonefrik kanaldan üreter tomurcuğunun gelişmemesi ve buna bağlı olarak metanefrik blastemin diferansiye olamaması sonucu, tek ya da iki taraflı olarak böbreğin gelişmemiş olmasıdır. Bilateral böbrek agenezisi 4500 doğumda bir rastlanan bir anomali iken unilateral agenezi 1000 veya 2000 doğumda bir görülmektedir (35,36).

Normal böbrek oluşumu için üreter tomurcuğu epitel hücreleri ile çevresindeki mezenkimal hücreler arasında salgılanan mediatörler aracılığıyla etkileşim olması gerekmektedir. Bunlardan GDNF mezenterik tübüldeki tirozin kinaz reseptörü (RTK) ile bağlanır ve epitel hücrelerinin çoğalmasını sağlayan sinyal aktive edilmiş olur. Bu yolakta bir aksaklık olması renal agenezi ile sonuçlanabilir (37).

Tek taraflı RA daha sık görülür ve radyolojik incelemeler sırasında tesadüfen saptanır. Tek taraflı RA diğer sistem malformasyonları ile beraber görülebilir; en sık solunum sistemi anomalileri eşlik eder, diğerleri ise sindirim sistemi, genital bölge ve kalp anomalileridir. Çoğu tek taraflı RA izoledir. Sendromik RA örnekleri; Trizomi 13-18, VATER, Fraser Sendromu, Williams Sendromu, kloakal ekstrofi olarak sayılabilir (38). Genellikle tek taraflı RA 'da tanı tesadüfen radyolojik görüntülemeler sırasında konur. Bu durumda böbrek fonksiyon testlerine bakmalı, diğer böbrekte herhangi bir parankim hasarı olup olmadığı tespit edilmelidir. Tek taraflı RA'da prognoz diğer böbreğin durumuna, eşlik eden anomalilerin varlığına ve ciddiyetine bağlıdır. Diğer böbrek her iki böbreğin işini üstlendiğinden hipertrofiye uğrayarak fonksiyonu yerine getirmeye çalışır; bu hastalar hipertansiyon ve böbrek yetmezliği açısından takip edilmelidir. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, böbrek taşı, VUR diğer görülebilecek komplikasyonlardır (39). Yapılan bir çalışmada en sık olarak % 28 oranında veziköüreteral reflü saptanmıştır. Tek taraflı RA olan çocukların gelişimi normaldir. Son yıllarda; tek taraflı RA veya bir böbreğin displazik diğer böbreğin ajenetik 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 displazide başka kalıtım modellerinin de olabileceğini göstermektedir. Moerman ve arkadaşları (40) herediter renal displazili bir hastada de-novo 6p/19q translokasyonu saptamışlar ve 6p bölgesindeki

genlerde kayıp olduğunu bulmuşlardır. 6p bölgesinde bulunan genlerin de normal böbrek gelişiminde önemli bir yere sahip olduğu gösterilmiştir (22).

İki taraflı RA erkeklerde kızlardan iki kat daha sıktır ve hayatla bağdaşmaz (5). Bebeklerin %40'ı ölü doğar, diğerleri de doğumdan hemen sonra genellikle pulmoner hipoplaziye bağlı solunum yetmezliği nedeniyle ölürlere (41). İki taraflı RA ile birlikte tek umbilikal arter de görülebilir (42,43). Hayatta kalan bebekler kaçınılmaz olarak periton diyaliz gereksinimi gösterir (44). İki taraflı agenezide idrar yapımı olmadığı için oligohidramniyoz vardır. Gebeliğin 16. Haftasından sonra amniyon sıvısının miktarı giderek azalır (22). Bu durum yeterli sıvı olmaması nedeniyle uterus duvarının fetus üzerine yaptığı bası sonucu Potter sekansı olarak bilinen yüz ve ekstremiteler anomalilerinin (birbirinden uzak gözler, papağan gagası burun, belirgin iç epikantus, geriye çekilmiş küçük çene, düşük kulaklar, el ve alt ekstremiteler şekil bozuklukları) oluşumuna da yol açmaktadır (37,45).

2.3.1.2 Renal hipoplazi

Renal hipoplazi (RH) böbreğin doğuştan normalden daha küçük (yaşa göre boyutlarının 2SD altında) olmasıdır. 400 canlı doğumda 1 görülür (46,47,48). Sağlam böbrek de normalden daha büyüktür. RH; basit hipoplazi veya oligomeganefroni şeklinde ikiye ayrılır (38,49). Gelişim sırasında oluşan hata nedeni ile hipoplastik böbreğin glomerül, tübül, pelvis ve kaliksleri küçük, az sayıda olup normal morfolojidedir, displazi görülmez. Hipoplastik bir böbrekte kaliks sayısı beşi geçmez (normalde 7-13 arasındadır) (46). Basit RH genellikle tek taraflı olarak görülür. İki taraflı olduğunda hipoplazinin dercesine bağlı olarak böbrek yetmezliğine kadar gidebilir. Oligomeganefroni daha sık görülen RH formudur. Böbrekte nefron sayısı azalmıştır ancak glomerüller normalin 12 ile 17 kadar daha büyüktür. Oligomeganefronik RH'li çocuklar idrarı konsantre edemezler. Juvenil nefronofitiziste olduğu gibi çok su içme, çok idrara çıkma ve tuz kaybı olmaktadır. Parankimde skarlaşma oluştuğunda da yavaş yavaş böbrek yetmezliği tablosu ortaya çıkar (38). Aile hikayesinin olmaması, böbreklerin radyolojik görüntülemelerde iki taraflı olarak küçük olması ve kist görülmemesi ile juvenil nefronofitizisten ayrılır. Fetal alkol sendromu, annenin yetersiz beslenmesi, maternal diyabet, gebelikte retinoik asidin yetersiz alınması, ilaçlar (antenatal dekzametazon, talidomid), uteroplasental yetmezlik de renal hipoplaziye neden olabilir. Yetersiz retinoik asit, RET ifadesini azaltarak renal hipoplaziye yol açar (47). Hastalar hipertansiyon açısından takip edilmelidir; sağlam olan böbrek, fonksiyonları

yerine getirebilmek için büyür. Hastalar hipertansiyona eğilimlidir. Ayrıca renal hipoplazisi olan hastalarda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ve taş oluşum riski artmıştır.

2.3.1.3 Renal displazi

Renal displazi (RD) böbrek dokusu içinde çeşitli boyutlarda kistler ve bu kistler arasında displastik parankim ile karakterlidir. Pediatrik otopsilerin %2'sinde görülür; kız ve erkeklerde eşit oradadır. Olguların %14'ü sendromlara eşlik eder. RD'li fetüslerin %22'si ölü doğar, %47'si doğduktan bir süre sonra ölürlere (50). 1994'te Bernstein ve Gilbert Barnes tarafından beş gruba ayrılmıştır; 1) Multikistik displastik, 2) Hipoplastik displastik, 3) Segmental displastik, 4) Diffüz kistik displastik, 5) Aplastik displazi. RD total ya da segmental olabilir (51). Multikistik displastik böbrek, segmental veya fokal renal displazi ile multiloküler renal kist bu grubun en iyi bilinenlerindedirler. RD'nin %10'u herediterdir ve bunlarda üreter açıktır; ancak %90'ında kalıtsal olmayıp intrauterin dönemde toplayıcı sistemdeki tıkanıklığa ikincil oluşur ve burada üreterler açık değildir. Birçok RD'ye üreteral darlık, üreteral atrezi ve diğer toplayıcı sistem anomalileri eşlik eder. Hastalar çoğu zaman bulgu vermez. Bazen karında bir kitle olarak, bazen de tesadüfen tespit edilirler. Prenatal ultrasonografinin yaygınlaşması ile birlikte artık çoğu hasta intrauterin dönemde tespit edilebilmektedir. RD yenidoğan döneminde karında kitlenin en sık nedenidir (52). Ayrıca çocukta son dönem böbrek yetmezliğinin de önemli bir nedenidir. RD; morfolojik görünümüne göre sınıflandırılmaktadır. Bu da genellikle kistlerin varlığı ve büyüklüğü, dağılımı ile olmaktadır. Genellikle primitif, displastik tübüller, immatür fetal dokular ve kıkırdak dokusu RD'de bulunmaktadır. RD; intrauterin dönemde alt üriner sistemdeki ciddi bir tıkanıklık nedeniyle oluşabilir. Bunun nedeni ciddi bir PUV olabilir. Burada üreterler çok geniş, tortiyoz ve mesane hipertroftir. Bu tür böbreklerde ciddi bir displazi vardır.

Üriner sistemde tıkanıklık olmadan difüz kistik displazi veya meduller kistler çeşitli herediter 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 (35,43,45,53).

Multikistik displastik böbrek (MKDB)'de normal böbrek dokusu arasına yerleşmiş displazik doku ve değişik büyüklükte kistik yapılar bulunmaktadır. MKDB'de böbrek boyutunu bulunan kistlerin büyüklüğü etkilemektedir. Displastik dokuda primitif tübüller,

kıkırdak doku, fetal doku kalıntıları bulunmaktadır. MKDB; böbreğin en sık görülen kistik hastalığıdır. Her 4300 canlı doğumda 1 görülür. İki taraflı MKDB; prenatal olarak tespit edilecek MKDB vakalarının %20'sini oluşturur (54). Olguların %55'inde sol, %45'inde sağ böbrek etkilenmiştir. %50'sine diğer sistem anomalileri eşlik eder. Diğer böbrekte görülen üreteropelvik bileşke darlığı ve vezikoureteral reflü (VUR) en sık görülen toplayıcı sistem anomalisidir. Hastalar genellikle batında ele gelen kitle, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu; bası nedenli kusma, iştahsızlık gibi nedenlerle araştırılırken veya antenatal taramalar sırasında tespit edilirler. Mutlaka diğer böbrek VUR, UP darlık açısından değerlendirilmelidir. Hastalığın prognozunu etkileyen en önemli faktör diğer böbrekte VUR (%15 oranında) olmasıdır. MKDB genellikle intrauterin dönemde veya ilk yılda kendiliğinden kaybolur (involüsyon). Bu kistlerin büyüklüğüne de bağlıdır. Bazı kaynaklarda 4 cm'lik kistlerin varlığının involüsyonu zorlaştırdığından bahsetmektedir (55).

MKDB 'de anormal immatür hücre artışı olduğundan malignite riskinin olduğu bilinmektedir. Hastalar hipertansiyon ve malignite açısından rutin takip edilmelidir. Böbrekte şüpheli büyüme (malign dönüşüm açısından), kitle etkisi, hipertansiyon, sık idrar yolu enfeksiyonu varsa nefrektomiye gidilebilir; bunun dışında konservatif izlem yapılmalıdır (55).

2.3.1.4 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 (22). Binde iki oranında görülür (45). 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 (37). 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 (41). Hipoplazi, displazi ve hidronefrozun eşlik etmediği ektopik böbreklerde ek anomalilerin olma sıklığı oldukça düşüktür (56).

2.3.1.5 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 (37). 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 (42). Pelvisleri ön yüzde kalabilir, bazen de kısmen veya tamamen displazik olabilirler. Turner sendromlu çocukların %7'sinde görülür (37). Birleşim bölgesinin nefroblastik dokudan zengin olması nedeniyle Wilms tümörlü gelişme riski normal popülasyondan fazladır (57). Genellikle asemptomatiklerdir. Bazen üreteropelvik bölgede darlığa bağlı hidronefroz, enfeksiyon ve taş gelişimi izlenebilir (58).

2.3.2 Böbrek Pelvisi Ve Üreter Kökenli Anomaliler

2.3.2.1 Üreteropelvik bileşke darlığı

Çocuklarda görülen hidronefroz nedenleri arasında ilk sırada yer alır. Her 500 canlı doğumda 1 görülmekte olup ciddi üreteropelvik bileşke darlığı (UP darlık)'a 1500 canlı doğumda 1 rastlanmaktadır (59). Bu anomalide idrar renal pelvisden üretere geçemez ve biriken idrar nedeniyle böbrek pelvisinde artan basınç böbrekte progresif bir hasar oluşturmaya başlar. UP darlığında böbrek fonksiyonunda meydana gelen hasar tıkanıklığın oluşum zamanına ve derecesine göre değişir. Birinci trimesterde MKDB, 2. Trimesterde renal displazi, böbrek fonksiyonlarında bozulma, 3. trimesterde HN olarak kendini gösterir. (erken ve tam tıkanıklıklarda tamamen fonksiyonunu kaybetmiş ve displastik böbrek oluşabilmektedir). Çift taraflı olduğunda oligohidramnios gelişebilir (60).

UP darlık patogenezinde farklı teoriler üretilmiştir. Embriyolojik oluşum sırasında çevre dokular tarafından oluşturulan bası, böbreğin oluşumu sırasında üreterin proksimal kısmının kanallaşamaması ve bunun sonucunda da düz kas liflerinin bu bölgede anormal dağılmasının darlık oluşturduğu ileri sürülmektedir (59). UP bileşke darlığı diğer doğuştan gelen anomalilere eşlik edebilir; en sık genitoüriner anomaliler görülür. Bunlar arasında en yaygın görülenler düşük dereceli VUR (%40 kadar) ve diğer tarafta UP darlığıdır (%10-40). UP darlık her yaş grubunda görülebilir. Çoğu asemptomatik olup rastlantısal olarak bakılan

USG'de hidronefroz saptanması üzerine araştırılarak saptanır. Çoğu prenatal dönemde tespit edilir. Olguların ¼'ü 1 yaş civarında tanı alırlar (60).

2.3.2.2 Üreterovezikal bileşke darlığı

Üreterovezikal bileşke darlığı (UV darlık) darlığı 6500 canlı doğumda 1 görülen sporadik bir anomalidir. Üreteri saran kas tabakasındaki hücresel eksiklikten kaynaklanmaktadır. (61). Primer obstrüktif megaüreter olarak da adlandırılır. Erkeklerde iki kat ve sol tarafta daha sık görülür. UP darlıktan daha az görülmektedir; çoğu UV darlığı da kendiliğinden kaybolur. Tanıda ultrasonografi, işeme sistoüretrografisi kullanılır.

2.3.2.3 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 siktir. Çift üreter sistemlerinde genelde vezikoüreteral reflü ve obstrüksiyona da sık rastlanır (44). Prognoz iyidir. Tanıda ultrasonografi, işeme sistoüretrografisi, böbrek fonksiyon testleri kullanılır.

2.3.2.4 Üreter agenezi

Üreter agenezisinde; üreter tomurcuğunun mezonefrik kanaldan çıkışındaki bir hata nedeni ile üreter tomurcuğu oluşamaz, metanefrik blastem ile etkileşemez ve sonuçta üreter oluşamaz. Renal agenezi, MKDB ile beraber görülür. Genelde tek taraflıdır. Çift taraflı olursa Potter sendromuna neden olur ve yaşam ile bağdaşmaz. Tek taraflı ageziler genelde asemptomatiktir (62).

2.3.3 Mesane Kökenli Anomaliler

Mesane anomalileri seyrek görülür. Mesane agenezisi, hipoplazisi, divertikülü ve dev mesane (megasistis) görülebilen anomalilerdir (63). Dev mesane (megasistis) mesanenin doğuştan anomalilerinden bir tanesidir. Mesanenin çok geniş, mesane duvarının

çok ince, trigonun ise az gelişmiş ve geniş olması ile karakterlidir. Mesane çıkışında herhangi bir darlık söz konusu değildir. Üreterler daha lateralden mesaneye girerler, ureter ağzları geniştir ve her işeme sırasında ureterlere doğru ciddi bir reflü söz konusudur; ancak mesane kasılması normaldir. Bu hastalar genellikle antenatal olarak tespit edilirler. Mesane agenezisi; mesanenin hiç oluşmamasıdır. Hastalar ancak idrar urakus yoluyla boşalır veya ureterler kloakaya ya da müllerian yapılarına boşalır hayatta kalabilirler. Genellikle diğer malformasyonlarla birlikte (63). Hipoplastik mesanede mesane kapasitesi oldukça azalmıştır. İntrauterin dönemde mesanenin yeterince dolum ve boşaltım işlemi yapamaması nedeni ile tam gelişmemesi söz konusudur. Bu nedenlerin başında renal agenezi, ureteral atrezi, ektopik ureter gibi nedenler gelir (62). 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 (44).

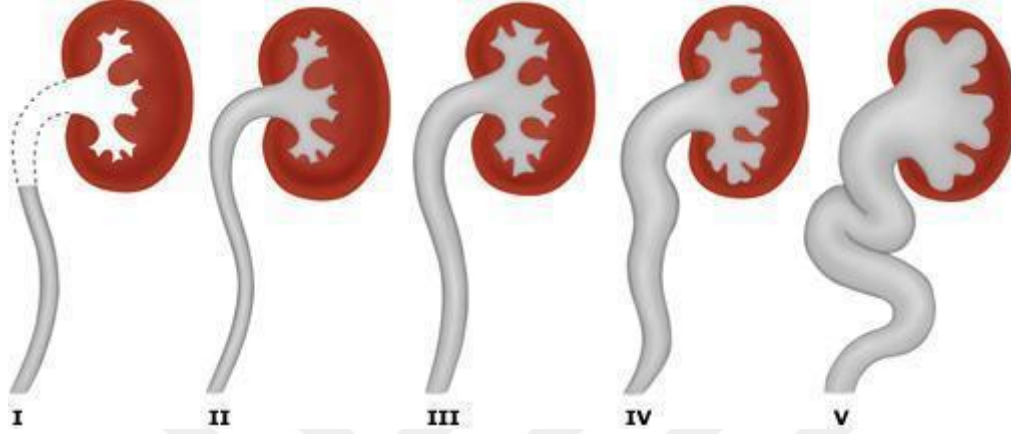
2.3.4 Vezikoüreteral reflü

Mesane içindeki idrarın patolojik olarak üst üriner sisteme geri kaçması VUR olarak tanımlanır (64). Yenidoğanlarda %1-3 oranında saptanmaktadır (65). Antenatal hidronefroz'u olan çocuklarda bu oran %10-20'ye, kardeşinde VUR olanlarda %30'a kadar çıkmaktadır (65). Çocuklarda yaş büyüdükçe VUR prevalansının azaldığı ise iyi bilinen bir gerçektir (66). VUR, İYE geçiren 1 yaşın altındaki çocukların %50'sinden fazlasında ve 0-4 yaş arası çocukların %25'inde saptanmıştır (66,67). İYE geçiren daha büyük çocukların yaklaşık %30'unda VUR bildirilmektedir. VUR, tek başına (primer) olabileceği gibi böbrekler ve idrar yollarının doğuştan gelen diğer anormallikleriyle (UP bileşke darlığı, böbrek displazisi, nörojenik mesane) birlikte de (sekonder) olabilmektedir (68).

Embriyolojik gelişim sırasında ureterotrigonal bileşimin hatalı gelişimi sonucu oluşan anatomik yapının, yani yetersiz valvüler mekanizmanın neden olduğu reflüye primer vezikoüreteral reflü denir. Üreterovezikal bileşim yerinde aktif ve pasif rol oynayan bu valv mekanizması, mesane içine giren ureterin oblik olarak submukoza boyunca ilerlemesi ve ureterin longitudinal kas tabakasının detrusör içinde dağılımı sonucu oluşur (69).

Mesane obstrüksiyonu veya artmış mesane basıncı sonucu ortaya çıkan reflüye ise sekonder vezikoüreteral reflü denir. Obstrüksiyonun süresi ve şiddeti, reflünün şiddetini doğrudan etkiler. Bozulmuş mesane dinamiğine sahip her çocuk risk altındadır. Spina

bifida ve nörojen mesaneye sahip hastalarda VUR görülme sıklığı artmaktadır (70). PUV reflünün en sık karşılaşılan anatomik nedenidir. PUV'u olan erkeklerin yarısında VUR vardır, PUV'un düzeltilmesiyle birlikte VUR'ların %50'si düzelir.



Şekil 2.15. Vezikoureteral reflünün derecelendirilmesi (69)

I. Kontrast madde, işeme sırasında ancak üreterin distal kesimine ulaşır **II.** Kontrast madde, renal kalikslere kadar çıkar, üriner sistemde dilatasyon yoktur

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

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

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

Vezikoureteral reflünün spontan olarak gerilemesi VUR'un derecesine (Şekil 2.15) 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 (70).

2.3.5 Üretra kökenli anomaliler

2.3.5.1 Posterior üretral valv

Posterior üretral valf (PUV) erkek yenidoğanlarda alt üriner sistem anomalilerinin en sık nedenidir ve yenidoğanda hidronefrozun ikinci en sık nedenidir (71). Erkek çocuklarda görülmesinin nedeni PUV'a neden olan valfler verumontarumdan köken alır. Bu parça kızlarda hymene dönüşür. Bu nedenle kızlarda böyle bir üretra obstrüksiyonu söz konusu değildir. Kronik böbrek yetmezliğine ilerleme potansiyeli yüksek bir hastalıktır. Tüm kronik böbrek yetmezliklerinin %20'sinden sorumludur. Her 4000 canlı erkek doğumda 1 görülür (72). Bu vakaların %8'i intrauterin, % 34'ü yenidoğan döneminde, % 32'si ilk bir yaşta, % 25'i ise bir yaşından sonra tespit edilir (71). PUV yedinci gebelik haftasında mezonefrik tüp ve ürogenital sinüsteki anormal etkileşim sonucunda üretral kapakta tıkanıklık olması ile oluşur (72). Bu tıkanıklık ne kadar erken dönemde olursa o kadar ciddi sonuçlara sebep olur; böbrek oluşumu durabilir, Potter sendromu görülebilir veya fetüs ölebilir. Fakat çok hafif olup herhangi bir semptomu da yol açmayabilir. PUV nadiren diğer anomalilere eşlik eder; beraber görüldüğü en sık anomali %12 oranında inmemiş testistir (72). PUV tanısı %80 oranında intrauterin olarak konulur. (72). İntrauterin renal disfonksiyon ve oligohidramniyoza bağlı gelişen akciğer hipoplazisi temel ölüm nedenidir (73).

2.3.5.2 Üretral atrezi

Üretral atrezi; mesane çıkışında darlığa neden olan ikinci en sık anomalidir ve kızlarda daha sık görülür (62). Antenatal olarak erken dönemlerde tespit edilebilir. Hastalarda geniş ve ince duvarlı bir mesane, çift taraflı hidroüreteronefroz ve oligohidramnioz vardır. Kloakal ve kromozomal anomalilerle birliktelik gösterebilir bu nedenle fetüse kromozomal analiz mutlaka yapılmalıdır. Prognoz oldukça kötüdür. Çoğu fetüs intrauterin dönemde ya da pulmoner hipoplazi sebebi ile doğduktan kısa süre sonra kaybedilir (62).

2.3.6 Antenatal Hidronefroz

Renal pelvis ve kalikslerdeki genişleme ile birlikte renal parankimde basınç atrofisi de varsa buna hidronefroz denir. Her ne kadar patolojik bir tanı olsa da radyolojik olarak üreterin ve renal pelvisin her türlü genişlemesine HN adı verilmektedir. Tek veya iki taraflı olabilir. Tüm gebeliklerin %1-5'inde görülür; fetal dönemde görülen en sık anomalidir (74,75). Görülen tüm anomalilerin %50'sini oluşturur (76). Önemli idrar yolu

anormalliklerinin % 0,2'sini oluşturur. Erkeklerde iki kat daha sıktır, bilateral olma olasılığı %20-40 arasında değişmektedir; %60'ı geçidir ve fizyolojiktir (76,77,78). Olguların %8'inde aile hikayesi vardır (77,78). Antenatal hidronefrozun (HN) patogenezinde üreteral tomurcuğun gelişimi sırasında oluşan patolojiler yer alır. Bu patolojiler sonucunda oluşan görüntü fetal ultrasonografide HN olarak görülür. Antenatal HN'nin birçoğu herhangi bir girişimde bulunulmadan kendiliğinden geriler. Bunun nedenleri; üreteropelvik bileşkedeki olgunlaşmanın zamanla düzelmesi, anneden geçen hormonların üreter peristaltizmi üzerindeki olumsuz etkilerinin kalkması, bebeğin büyümesi ile üreterlerdeki kıvrımların düzelmesidir. Antenatal hidronefrozda renal anterior-posterior (AP) çap ölçümü ve HN'nin saptandığı gestasyonel hafta önemlidir (tablo 2.1). Ne kadar erken gestasyonel haftada saptanırsa o kadar ciddi olmaktadır. Antenatal HN'un birçok nedeni bulunmaktadır ve bunların çoğu da böbreğin gelişim anomalilerinden kaynaklanır. HN nedenleri obstrüktif ve non obstrüktif olarak ikiye ayrılabilir. Ostrüktif nedenler arasında; UP darlık, UV darlık, ektopik üreter, üreterosel, PUV; non obstrüktif nedenler arasında ise VUR, nörojen mesane sayılabilir. Ayrıca MKDB ise HN ile karışabilir. Ancak HN'un en sık patolojik nedeni UP darlıktır. HN'lerin çoğu fizyolojiktir veya kendiliğinden kaybolur (80).

RENAL AP ÇAP	HN DERECEŚİ
5-8mm	Hafif derece HN
9-12mm	Orta derece HN
>12mm	Ağır HN

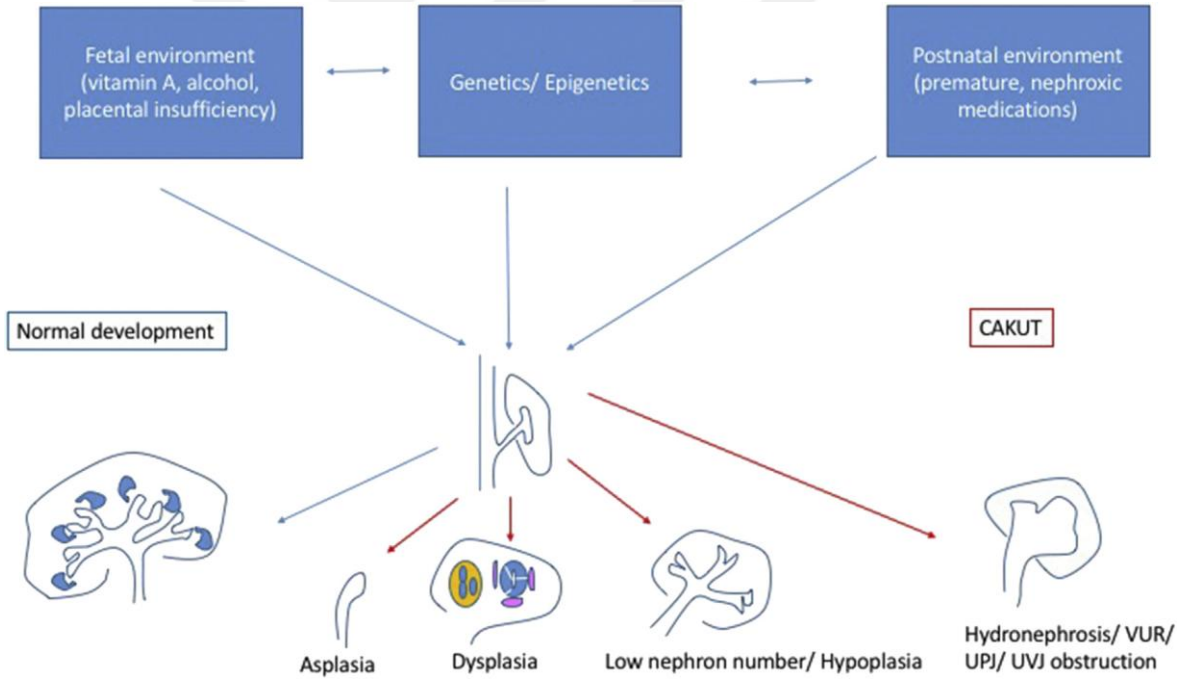
Tablo 2.1 Hidronefrozun derecelendirilmesi (79)

Antenatal HN'da bilateral veya ürogenital anomalisi olan olgularda ilk 48 saatte, tek taraflı ve ürogenital anomali eşlik etmeyen vakalarda (ilk üç gün rölatif oligüri olacağından HN derecesi tam olarak değerlendirilemeyebileceğinden) 7-10. günde renal USG istenmelidir. Bu hastalarda ciddi HN varsa birinci ay sonunda işeme sistoüretrografisi yapılabilir. Hastaların çoğu kendiliğinden düzelir. Düzelmeyen olgularda operasyon gerekebilir (81).

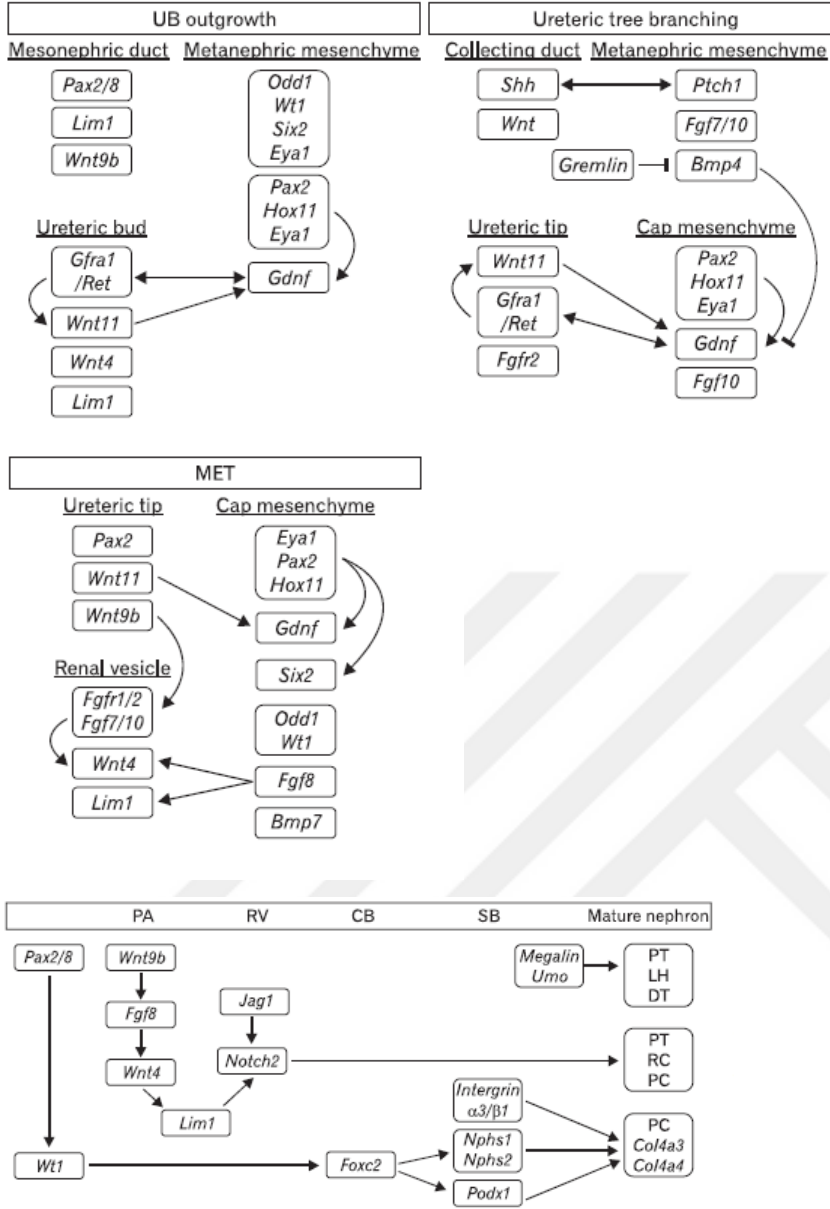
2.4 CAKUT Patogenez ve Genetik

Genetik, epigenetik ve çevresel faktörler böbrek gelişim yollarını modifiye etmekte ve böbreğin doğuştan gelen anomalilerine yol açmaktadır (Şekil 2.16) . CAKUT ile ilişkili birçok gen son yıllarda yapılan çalışmalarda bulunmuştur (Şekil 2.17). Bu genlerdeki mutasyonların çeşitli sendromlara veya CAKUT alt gruplarına yol açtığı gösterilmiştir . CAKUT'daki anomalilerin oluşumunu açıklamak için birçok teori üretilmiştir (82,83,84). Bunlar;

- 1) Kısmi olarak üreter veya böbrek üzerine bası olması ve idrar akımını engellenmesi
- 2) UT ve metanefrik blastem arasındaki iletişimde sorun olması
- 3) UT'un dallandığı yerin normal yerinden farklı bir yerde olması (ektopi)
- 4) Mesanenin işlev bozukluğu nedeni ile idrar akışının engellenmesi ve üst üriner sistemde basınç artması

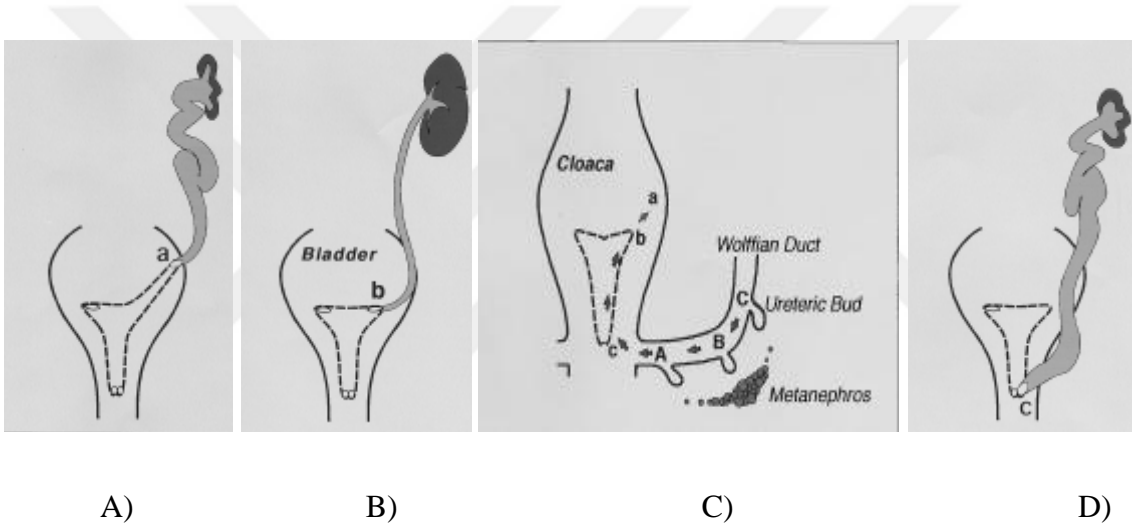


Şekil 2.16 Genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin böbrek gelişiminde önemi (140)



Şekil 2.17 Nefrogenezde rol alan moleküller ve etkileşimleri (131) (MET; mesenchime to epithelial transition, UT; ureteric bud, PA; pretubular aggregation, SB; S-shaped body, CB; coma shaped body, LH; loop of Henle, DT; distal tubulus, PT; proksimal tubulus, RV; renal vesical, PC; podocyte cells, cap, Wt1; Wilms' tümör 1, Lim1; Lim1 Homebox gene, Nphs1-2; nephrin gene 1-2, Fgf 7/8/10; Fibroblast growth factor 7/8/10, Fgfr1/2; col4a/3-4a/4; collagen 4a/3-4a/4, fibroblast growth factor receptor 1/2; MM ve UT etkileşimi ile oluşan UT ve çevresindeki şapka şeklindeki mezenkim)

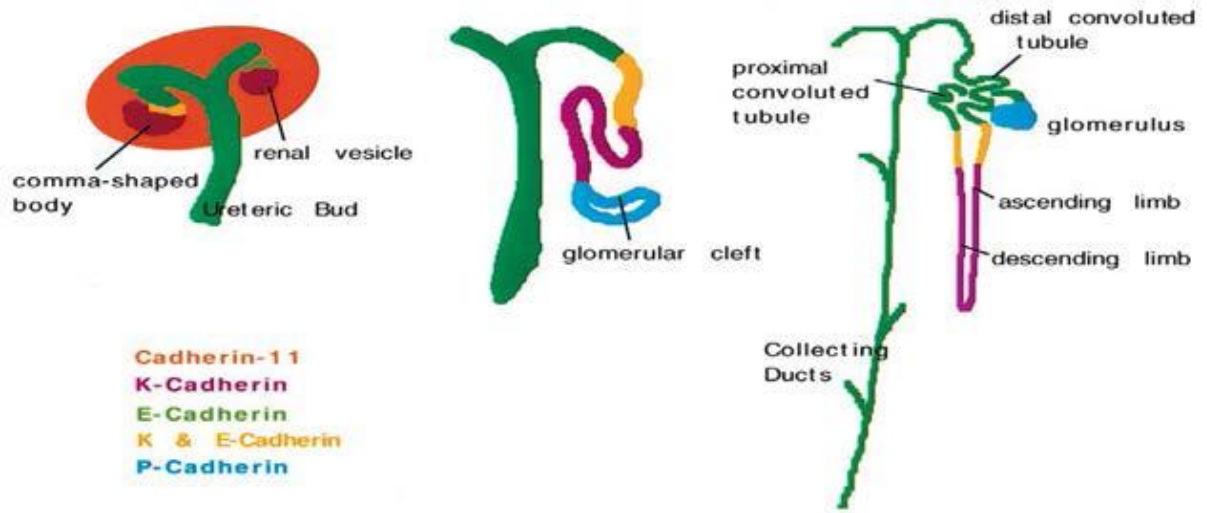
Mackie ve Stephens 1995 yılında ÇAKUT'nın patogenezi için bir hipotez ortaya atmıştır (85,86). Bu hipoteze göre üreter orifisinin yerleşim noktası oluşacak olan patolojiyi belirlemektedir. Normalde Wolfian kanalın son kısmı mesane trigonunu oluşturmak için kloaka içinde kaybolur, üreterin tomurcuklanan kısmı göç eder. Bu nokta mesane içindeki üreter orifisidir. Eğer UT'nin başlangıç noktası ektopik bir yerde oluşursa varış noktası da ektopik olur; bu da üreterde tıkanıklık, genişleme, idrarda geri kaçış yapabilir (87). Ayrıca UT'nin başlangıç kısmı da ektopik olduğundan metanefrik blastem ile olması gerektiği bölgede etkileşemez; metanefrik blastemin az farklılaşmış kısımları ile etkileşeceğinden renal parankimde de hipoplazi ve displazi oluşur. Bu teoriyle Mackie ve Stephens tüm ÇAKUT olgularının açıklanabileceğini savunmuştur (Şekil 2.18).



Şekil 2.18 Mackie ve Stephen'in tomurcuk teorisi (86,87) **A)** UT ve MM A bölgesinde etkileşirse böbrek tam gelişemez ve renal hipoplazi olur; ayrıca üreter mesaneye daha yukarıdan gireceği için vezikoureteral reflü (VUR) gözlenir **B)** B bölgesi ve çevresindeki mezonefrik mezenkim arası etkileşimle normal böbrek gelişimi olmaktadır. **C)** Normal UT-MM etkileşimi ve normal böbrek oluşumunu göstermektedir **D)** UT ve MM C bölgesinde etkileşirse; böbrek tam gelişemez; üreter mesaneye daha distalden girer ve VUR gözlenir.

Peter ve arkadaşları insan embryosunda 14-16. hafta ile eş değer 55-66 günlük olan koyun fetüslerinde üreterlerin çeşitli seviyelerinde tıkanıklık yaratarak renal parankimde oluşan patolojiler incelenmiş, tıkanıklığın olduğu taraftaki renal parankimin gelişmediği veya kistik yapılar oluşturduğu saptanmıştır. Koyun fetüsleri ile yapılan benzer çalışmalarda oluşan renal patolojilerin insandaki multikistik böbrek hastalığı ile benzer olduğu gözlenmiştir (88).

CAKUT'nin değişik fenotipleri gelişim programındaki bozukluğun hangi nefrogenezis evresinde olduğuna bağlıdır. Normal böbrek gelişimi için UT'deki epitel hücreleri ve çevresindeki mezenkimal hücrelerin etkileşimi gerekmektedir. UT farklılaşmasında büyüme faktörleri, matriks molekülleri ve transkripsiyonel faktörler rol alırlar (89). İlk olarak mezenkimden salınan "glial cell line-derived neurotropic factor (GDNF)" , mezenterik tübüldeki "tirozin kinaz reseptörü (RTK)" ve "GDNF-family receptor a1" reseptörlerine bağlanır ve sinyal yolağı aktive olur; böylece epitel hücre çoğalması ve dallanması gerçekleşir (90). Farelerde ise ilk önce "Odd skipped related 1 (Odd1)" isimli progenitör genin aktive olması gerekmektedir. Daha sonra diğer moleküller sırayla sinyal yolağında görev alır. Odd1(-/-) olan farelerde UT oluşumu gerçekleşemez ve renal agenezi olur (91). UT oluştuktan sonra MM 'deki blastemle etkileşir, ikiye ayrılır ve renal vezikülleri oluşturur. Hücreler arası iletişimi sağlayan ise kalsiyum bağımlı cadherin molekülleridir. Nefrogenezde E-cadherin, cadherin-6, cadherin-11, P-cadherin görev alır. Böbrek oluşumunun ilk evresinde indüklenen MM'de cadherin-11 görev alır. Mezenkimal hücre topluluğu arasındaki ilişki, renal vezikül ve proksimal tübül oluşumu sırasında cadherin-6, glomerül yumağının ve podositlerin oluşumunda P-cadherin, UT, toplayıcı tübül ve olgun tübüllerin oluşumunda E-cadherin görev alır (92,93). Renal vezikül çevresindeki MM ile arasında E-cadherin bağları kurulur; daha distal kısımlar ve MM arasındaysa cadherin-6 (farelerde K-cadherin) bağları oluşur (Şekil 2.19). Renal veziküller sonra uzayarak önce virgül sonra S-şekilli cisimlere dönüşürler. E-cadherin bağları kurulan proksimal kısımlar distal tübül ve toplayıcı kanalları oluştururken daha distal kısımlardaki MM'den "WNT" alt grupları salınarak glomerüler epitel oluşturulur. WNT metanefrik mezenkimi indükleyen WNT genlerinin kodladığı proteinlerdir.



Şekil 2.19 Nefron gelişimi sırasında "cadherin" ifadesinin özeti (93)

WNT4, virgül ve S- şeklindeki üreter parçasında epitel oluşumu için MM'deki hücrelerden sentezlenir. WNT4 MM hücrelerinin epitelyum hücrelerine dönüşümünü sağlar. Diğer büyüme ve transkripsiyon faktörleri ortamda olsa bile WNT4 olmadığı için renal parankimal gelişimi olmaz. WNT4'de homozigot veya heterozigot mutasyonu olan farelerin renal agenezi nedeniyle öldüğü görülmüştür (94).

MM kültürlerinde in vitro tespit edilen, böbrek oluşumunu tamamlayan diğer bir faktör ise lityum klorürdür (LiCl). Bu madde Wnt sinyal yolağında görev alan "glikojen sentaz kinaz 3 (GSK3)" 'ü inhibe eder. GSK3 hücre çekirdeğinden transkripsiyon faktörlerinin salınımını baskılar (95,96). Yine böbrek gelişiminde önemli olan bir diğer faktör "Wilms' tümör WT1" geninin ifade ettiği dört adet parmak şeklinde çinko içeren protein molekülüdür. WT1 embriyogenezde rol alan birçok molekülü düzenlemektedir. Heterozigot olarak genin mutasyonu ren Wilms tümörü ve ürogenital malformasyonlara yol açar (97). WT1 null farelerde UT oluşamaması ve MM farklılaşmaması nedeniyle böbrek oluşamamaktadır (98).

Angiotensin tip 2 reseptör geni (Agtr 2) insan ve hayvan embriyolarında böbrek ve toplayıcı sistemin gelişiminde rol oynayan bir gen olup fetal dönem boyunca aktif kalır ve doğumdan sonra etkinliğini yitirir. Yapılan deneylerde çeşitli yöntemlerle inaktive edilen Agtr 2 geni fare embriyolarına yerleştirilmiş ve mutant farelerde normal Agtr 2 genine sahip olanlara göre daha fazla renal anomali (%2-3) gözlenmiştir (99). Bu farelerden olan yavrularda da %20 oranında benzer renal anomaliler gözlemlenmiştir. İnsanda Agtr 2 mutasyonuna sahip CAKUT vakaları daha çok erkek hastalardır ve tek taraflıdır (100).

Farelerde yapılan çalışmalarda; anjiyotensin, anjiyotensin dönüştürücü enzim, anjiyotensin reseptör 2 ve renini kodlayan genlerdeki mutasyonların ciddi medüller hipoplazi ve hidronefroz yaptığı gözlemlenmiştir (101).

Böbreğin embriyolojik gelişiminde mezenkimden salınan GDNF, reseptörü olan RET'e bağlanarak sinyal yolağını aktive etmektedir. Böylece epitel hücre çoğalması ve dallanması gerçekleşir. GDNF ve RET etkileşimi gerçekleşmezse unilateral veya bilateral renal agenezi, böbrek dokusunun olmadığı, kör uçlu ürterler, hipoplastik veya displastik böbrekler ortaya çıkabilir (102,94). Homozigot Ret mutasyonu (Ret -/-) olan farelerde UT oluşumu başlamış fakat GDNF ile etkileşim olmadığı için nefrogenezin durduğu gösterilmiştir (103). Yine homozigot null GDNF mutasyonu (GDNF-/-) olan mutant farelerde de mezonefrik tübüller gelişmiş, Wolfian kanal oluşmuş, fakat UT oluşmamıştır ve MM apoptozise gitmiştir (104). Homozigot null Ret mutasyonu (Ret -/-) olan farelerde üreter agenezi, kör sonlanan üreterler, üst üriner sistemin ürogenital sinüsle etkileşmemesi gibi malformasyonlar oluşmaktadır. Bu da Ret'in alt ve üst üriner sistem gelişiminde önemli rol oynadığını göstermektedir (105). Ret'teki mutasyonlar bilateral renal aplazi ile ilişkilidir (106). Yakın tarihli bir çalışmada CAKUT ile izlenen bir grup hastanın %5'inde GDNF ve Ret nadir varyantları ve yeni mutasyonları gösterildi (107). Ret mutasyonları aynı zamanda Hirschsprung hastalığı ile ilişkilidir ve bu hastaların %20'sinde renal anomaliler vardır (108).

"Reseptör tirozin kinaz antagonist sprouty 1 (SPRY1)" hücre içi RTK sinyal yolağını inhibe ederek işlev görür ve mutasyonunda ektopik üreter oluşur. Forkhead box protein C1 (FOXC1), Slit homologue 2 (SLIT2), Roun dabout homologue 2 (ROBO2) ise nefrik tüpün kaudal parçasında GDNF ifadesinin gerçekleşmesini sağlar; eğer bu faktörlerden herhangi birinin mutasyonu gerçekleşirse rostral kısımda GDNF ekspresyonu gözlenir ve üreter duplikasyonu, çoklu üreter görülebilir (101).

Aynı aile içinde farklı CAKUT tipleri ve hatta CAKUT'nın aynı tipi farklı derecelerde görülebilir. Bu durum kişinin genetik alt yapısı ve çevresel faktörlere bağlıdır. İzole CAKUT olan çocukların sadece %10-%17'si kadarında genetik mutasyon gösterilebilmiştir (110). Avrupa toplumunda sendromik olmayan CAKUT tanısı alan hastaların %2'sinde Hepatosit nükleer faktör 1B (HNF1B), Paired boz gene 2 (PAX2), Uromodulin (UMOD), Eyes absent homolog 1 (EYA1), SIX homebox 1 (SIX1), Sal-like 1 (SALL1) mutasyonları gösterilmiştir (111). CAKUT tanılı sendromik ve sendromik olmayan vakaların genel toplamına bakıldığında %35'inde çeşitli mutasyonlar mevcuttur.

Çoğu vakada ise mutasyonların yüzdesi ve hangi toplumda hangi mutasyonların daha sık görüldüğü konusunda yeterli bilgi mevcut değildir (109).

1955 yılında CAKUT da tanımlanan ilk gen optik sinir kolobomu,renal hipoplazi ve VUR bulunan bir ailede PAX2'di (114). PAX2; GDNF-RTK yolağının aktivasyonuna katkı sağlamakta bu da üreter dallanması ve nefron oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Nefrogenezde önemli rolü olan PAX2 ve EYA1 genlerindeki homozigot(-/-) null mutasyonu olan farelerde böbrek ve toplayıcı sistemin hiç oluşmadığı görülmüştür. PAX2'de homozigot null mutasyon olup EYA 1 geni normal olsa bile bu farelerde üriner sistem gelişmez. Bunun nedeni PAX2 geni Wolfian kanalın büyümesi ve uzaması için gerekli olmasıdır. PAX2 ve PAX 8 ayrıca, insanda böbrek kanseri ile doğrudan bağlantılıdır. PAX2,EYA1 ve SALL1 böbrek gelişimi sırasında üreterik tomurcuğun normal büyümesi ve nefrogenezisi için gerekli olan GDNF-Ret sinyal yoluna aittir (113). Daha erken evrede rol alan moleküller sonraki aşamaları da kontrol etmektedir. Üreter tomurcuğu dallanır ve üreter ucundaki sinyallerle nefronlar oluşur. Böbrek boyutu toplam olan nefron sayısı ile doğru orantılıdır. Üreter dallanmasındaki olabilecek herhangi bir sorun nefron sayısında ve fonksiyonel böbrek dokusunda azalmaya neden olacaktır (114,115). Weber ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada renal hipodisplazisi olan hastalar taranmış ,sonuç olarak % 15'i PAX2'de mutasyonlar gösterirken, EYA1, SALL1 ve SIX1'deki anormallikler daha az sıklıkta görülmüş (4). Üreter ucundan salınan WNT11; mezenkim üzerine etki ederek GDNF ifadesini artırır; WNT11'deki herhangi bir mutasyon böbrek boyutlarında küçülme ile sonuçlanır. Aynı şekilde GDNF-RTK sinyalinde herhangi bir azalma da WNT11'in azalmasına; bu da hipoplastik böbrek oluşumuna neden olmaktadır (116).

Hepatosit nükleer faktör (HNF-1 β) pankreas, böbrek ve karaciğer başta olmak üzere birçok dokudan salınan bir transkripsiyon faktörüdür. Bu faktör böbrekte renal tübüller ve toplayıcı kanaldan salınır (117). Renal hipodisplazi ve tek taraflı multistik displastik böbrek tespit edilen Japon hastaların %10'unda HNF1B saptanmıştır.. Pek çok çalışmada PAX2 ve HNF1B mutasyonlarının %15 CAKUT vakalarını açıklayabildiği doğrulanmıştır(117,118). ESCAPE çalışmasında, böbrek hipodisplazisi olan geniş bir çocuk kohortunda böbrek gelişiminde rol alan genlerin ilk kapsamlı analizi yapılmıştır.Bu çalışmada PAX2 ve HNF1B mutasyonlarının sıklığı %15 dir (5). Ulinski ve ark.nın yaptığı çalışmada ise kistik böbrek hipodisplazisi olan çocukların %22 de HNF1B mutasyonu gösterilmiş ve HNF1B mutasyonlarının bu hasta gruplarında taraması önerilmiştir (119).

HNF-1 β 'yı kodlayan gendeki mutasyon sonucunda otozomal dominant kalıtılan ‘‘maturity-onset diabetes of the young, type 5 (MODY type 5)’’ ve renal kistler (renal kist ve diabet birlikteliği) oluşmaktadır..Ayrıca otizm ve şizofreni ile ilgili olduğuna dair yapılan çalışmalar vardır (120).

Yapılan deneylerde farelerde çeşitli böbrek ve toplayıcı sistem anomalilerine neden olabilecek mutasyonların insanda gösterilemediği veya nadir vakada tespit edildiği de görülmüştür. Örneğin; ROBO2/SLIT2 mutant olan farelerde çok sayıda üreter oluşumu görülmüştür. Prenatal böbrek anomalisi bulunan fetüslerde yapılan otopsi çalışmasında, bilateral böbrek agenezisi bulunan fetüslarda SLIT-ROBO sinyalizasyonunda bozukluk tespit edilmiştir (142). Homebox A11 ve D11 (HOXA11/HOXD11) mutasyonu farelerde renal hipoplazi ve agenezi yaparken insanda CAKUT' ne neden olduğu gösterilememiştir (121,122). Yine aynı şekilde uroplakin (UP) 2 ve 3 mutasyonları farede VUR ve hidronefroz yaparken insanda nadir vakada VUR veya multistikistik displastik böbreğe neden olduğu gösterilmiştir (123).

Üriner sistem gelişiminde rol alan FOX1 geni heliks şeklinde, kıvrımlı transkripsiyon faktörünü kodlamaktadır. Deneylerde Fox1 homozigot FOX2 null mutasyonu FOX1 (-/-) olan farelerde çok sayıda anomali olduğu ve bunların öldüğü görülmüştür. Bu farelerin önemli bir kısmında da çift böbrek ve çift toplayıcı sistem gözlemlenmiştir (124).

Homozigot null Fox2 (-/-) mutant olan farelerde ektopik bir UT, Wolfian kanaldan daha kranial bir seviyeden normal UT ile beraber fazladan çıkmaktadır; böylece çift toplayıcı sistem oluşur. Mackie ile Stephens'in teorilerinde olduğu gibi bu ektopik UT, MM ile tam etkileşemez ve displastik/hipoplastik böbrek gelişir. Normal UT ile normal yerinde üreter ve normal böbrek gelişir; böylece homozigot Fox1 null mutant farede hem normal hem anormal renal doku ve toplayıcı sistem oluşur.

DSTYK (dual serine–threonine and tyrosine protein kinase gene), hücre zarlarında lokalize tüm önemli organların olgunlaşan epitelyumunda yüksek oranda eksprese edilir. Zebra balığında DSTYK eksikliğinde, birden fazla organda gelişimsel bozukluklar ortaya çıkmıştır; bunun fibroblast büyüme faktörünün (FGF) sinyal kaybına bağlı olduğu öngörülmüştür. Bu bulgu ile uyumlu olarak, DSTYK'nin nefrogeneziste üreter tomurcuğu ve metanefrik mezenkimde FGF reseptörleri ile birlikte bulunduğu ileri sürülmüştür. İnsan embriyonik böbrek hücrelerindeki DSTYK eksikliği, reseptör tirozin kinaz yolağındaki ana sinyal olan hücre dışı sinyalle regüle edilen kinazın (ERK; extracelluler-signal-regulated

kinase) FGF uyarımlı fosforilasyonunu inhibe eder. DSTYK, FGF reseptör aktivasyon yolağında ERK fosforilasyonunun pozitif regüatörüdür.

Konjenital böbrek ve idrar yolları anomalisi olan hastaların % 2.3'ünde bağımsız DSTYK mutasyonları tespit edilmiştir . Bu bulgu, DSTYK'nin insan idrar yolları gelişiminde önemli bir belirteç olduğunu, FGF sinyali akışında önemli olduğunu göstermektedir.Son dönem yapılan çalışmalardan konjenital böbrek ve idrar yolları anomalileri olan 311 hasta serisi incelenmiş ve bu hastalardan 7'sinde (5 tanesinde konjenital obstrüktif üropati) DSTYK gen mutasyonu saptanmıştır (126).

Uromodulin (UMOD) geni, henlenin distal bölümünde renal tübüler hücreler tarafından üretilen ,insanlarda en bol fizyolojik üriner protein olan Tamm-Horsfall proteinini kodlar (127). Mutasyonları ailesel juvenil hiperürisemik nefropati, glomerülökistik böbrek hastalığı ve otozomal dominant medüller kistik böbrek hastalığının patogenezinde vardır (128). İzole CAKUT'u olan 96 hastada UMOD mutasyonu saptanmamıştır, bu da nadir etyolojiyi temsil ettiğini gösterir (129).

CAKUT birden çok sendromun parçası olabilir (tablo2.2). HNF1B/TCF2 mutasyonu ile giden MODY tip 5 veya renal kist ve diabet (RCAD) sendromu bunlara örnek olarak verilebilir. Burada böbrekte kistler ve hastada diabet ortaya çıkar. EYA1, SIX1, 4, 5, SPRY1 mutasyonlarında renal agenezi, hipoplazi, displazi, ektopik ureter, çoklu ureter, kulak anomalileri, boyunda brankial kleft kalıntılarına ait olan fistül veya kist ile karakterize otozomal dominant geçen brankiootorenal sendrom gelişir (130). PAX2 gen mutasyonunda renal kolobom, (optik sinir displazisi, renal hipodisplazi, multikistik displastik böbrek ve at nalı böbrek, %7 vakada işitme kaybı); LMX1B mutasyonunda tırnak patella sendromu (tırnak deformiteleri, diz, kalça, dirsek, el bileği anomalileri, glomerüler bozukluklar); WT1 mutasyonunda Denys-Drash sendromu (gonodal disgenezi, Wilms' tümörü, diffüz mezangial skleroz); KAL1 mutasyonu ile Kallman sendromu (anosmi, hiposmi, hipogonadotropik hipogonadizm, tek taraflı renal agenezi veya aplazi, kraniyofasyal defektler); FRAS1, FREM2 mutasyonlarında Fraser sendromu (kriptoftalmus, genital, burun, kulak, larenks, renal malformasyon, sindaktili); SALL1 mutasyonu ile Townes Brocks sendromu (trifalangeal başparmak, imperfore anüs, iç kulak deformiteleri, hipoplastik böbrekler) meydana gelir (130).

Sendrom	Genetik Hasar	Kalıtım	Renal Fenotipler
Alagille	JAG1	OD	Agenezi,hipoplazi,kistikdisplazi,VUR
Aniridia-Wilms tumor(WAGR)	WT1	OD	Tümör,nefromegali
ATR-X	ATRX	X'bağlantılı	Hipoplazi,agenezi,VUR,hidronefroz
Branchio-oto-renal	EYA1,SIX1	OD	VUR,hipoplazi
Caudal regression	WANGL1	OD , OR	Agenezi,ektopik böbrek,hipoplazi,VUR,hidronefroz
CHARGE	CHD7	OD	Agenezi,hipodisplazi,hidronefroz
Cornelia de Lange	NIPBL	OD	Hipoplazi,VUR,ektopi
Fraser	FRAS1,FREM1	OR	Agenezi,kistik displazi,hipoplazi,hidronefroz
Kallmann	KAL1,KAL2	X'bağlantılı - OR	Tek taraflı renal agenezi,VUR,kistik displazi
MODY tip5	HNF1β	OD	Kistik displazi,hipoplazi,agenezi
Meckel-Gruber	MKS1-4	OR	Kistik displazi,hipoplazi
Noonan	NS1	OD	Kistik displazi,duplikasyon,hidronefroz
Okihiro(acro-renal-okuler)	SALL4	OD	Atmalı böbrek,hipoplazi,VUR
Pallister-Hall	GLI3	OD	Agenezi,hidronefroz,renal ektopi,atmalı böbrek
Renal coloboma	PAX2	OD	Hipoplazi,VUR,UP darlık
Renal-hepatic-pancreatic dysplasia	EVC,EVC2	OR	Kistik displazi
Rubinstein-Taybi	CBP,EP300	OD	Tek taraflı agenezi,kistik hipodisplazi

Townes-Brocks	SALL1	OD	Agenezi,hipoplazi,PUV,VUR
Roberts	ESCO2	OR	Agebezi,hipodisplazi,hidronefroz
Silverman	HSPG2	Bilinmiyor	Hidronefroz
Simpson-Golabi- Behmel	GPC-3	X'bağımlı	Medüller kistik displazi
Smith-Lemli- Opitz	DHCR7	OR	UP darlık,hidronefroz,VUR
Hipoparatroidizm -sağrlık-böbrek	GATA3	OD	Agenezi,hipodispazi,VUR
Zellweger	PEX	OR	Kistik diplazi,hidronefroz

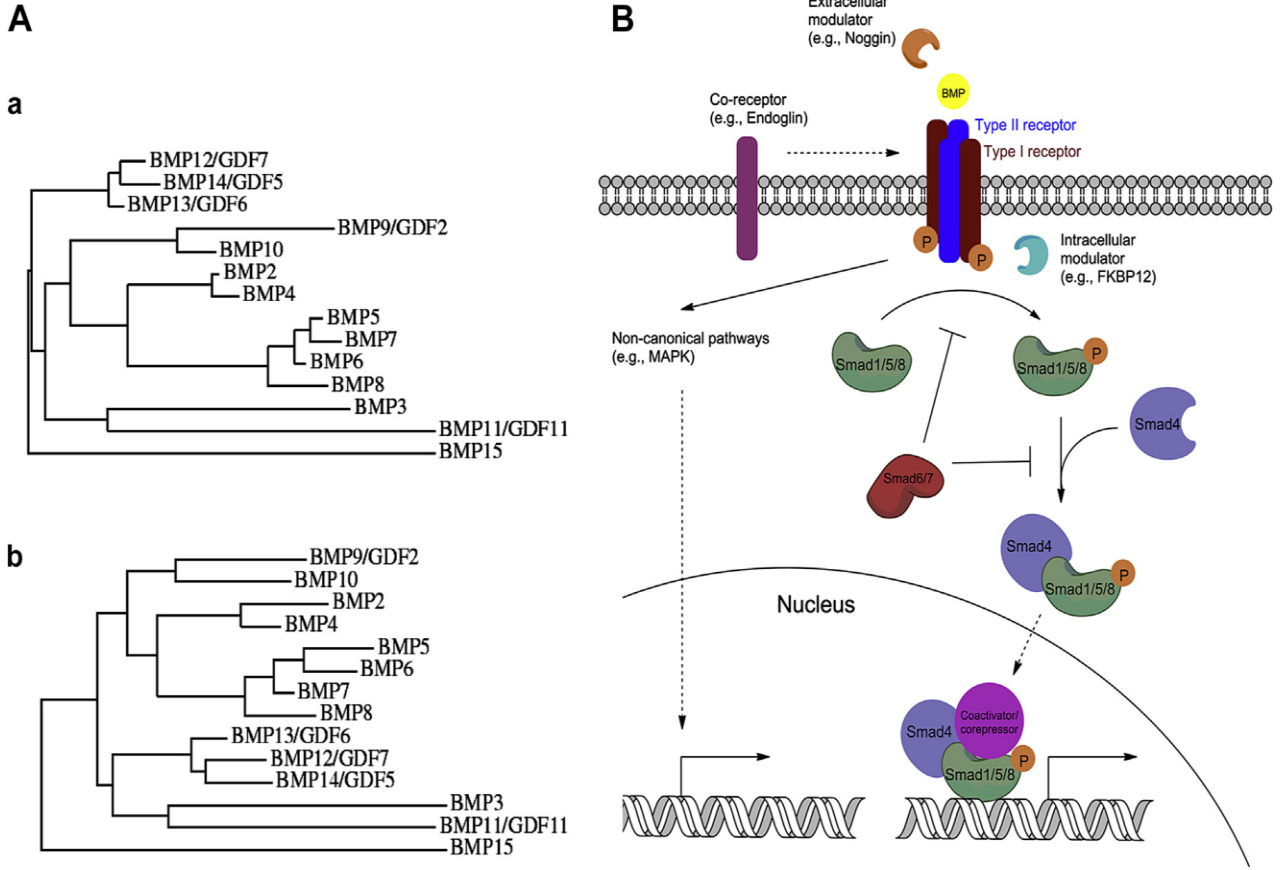
Tablo 2.2 CAKUT sendromlarıyla ilişkili seçilmiş gen mutasyonları (132) (OD:otozomal dominant OR:otozomal resesif)

2.4.1 Kemik morfogenetik proteinler (BMP)

Kemik Morfogenetik Proteinlerin (BMP) aktivitesi ilk olarak 1960'lı yılların başında keşfedilmiş ve ektopik kemik oluşumunu indükleyebilecekleri gözlemlenmiştir. Birçok çalışma BMP'lerin mezenkimal kök hücreleri kemiğe dönüştürme yeteneğini göstermiş ve kemik, kırık oluşumundaki rollerini teyit etmiştir. BMP'ler Transformasyon Edici Büyüme Faktörü- β (TGF- β) ailesinin bir parçasıdır (134). İlk keşfinden bu yana kemik ve osteogenezin ötesinde çok çeşitli hücre tiplerini ve süreçlerini etkilediği gösterilmiştir. Erken gelişmedeki bir çok süreç, hücre büyümesi, apoptoz ve farklılaşma BMP sinyalizasyonuna bağımlıdır (şekil 2.20). BMP'ler ayrıca kırık onarımının başlatılması, vasküler yeniden modellenme, üriner sistem gelişimi ve yetişkin homeostazını korumada önemli rol oynamaktadır. İnsan patolojileri ile ilişkili mutasyonlar, işlev kazanımları veya işlev kaybı olabilir. Bazı durumlarda, yüksek veya düşük gen ekspresyonu hastalıkla korele edilir. BMP sinyalleme birden çok organ sisteminde yer aldığından BMP üretimindeki veya işlevselliğindeki yetersizlikler genellikle belirgin kusurlara veya ciddi patolojilere yol açmaktadır (134) (şekil 2.21).

Yapısal olarak BMP ailesi üyeleri BMP 2/4, BMP 5/6/7/8, BMP 9/10, BMP 12/13/14 (GDF 5/6/7) olarak gruplandırılır. BMP-1 metalloproteinaz yapısına sahiptir ve TGF- β ailesinin üyesi değildir. Tip 1 kollajen için bir karboksi-terminal propeptidaz görevi görür (133).

TGF- β ailesinin diğer üyelerine benzer şekilde BMP ailesi üyeleri, amino terminallerinde sinyal peptidleri ve karboksi terminallerinde pro-domainler ile ayrılmış olgun polipeptitleri içeren inaktif büyük pre-pro-polipeptitler olarak sentezlenirler. BMP-4 öncü proteini olgun BMP polipeptidini serbest bırakmak için bir protein öncü dönüştürücü olan furin ile ayrılır. Bu olgun BMP monomerleri yedi sistein içerir, bunların altısı intramoleküler disülfür bağı oluştururlar. Geriye kalan yedinci sistein kalıntısı bir kovalent disülfid bağı vasıtasıyla başka bir BMP monomeri ile dimerizasyona katılır, böylece BMP reseptör aktivasyonu için biyolojik açıdan aktif dimerik ligand oluşur. BMP homodimerlerinin in vitro ve in vivo olarak üretilmesine rağmen, bazı heterodimerler artırılmış aktiviteler sergilemektedir (133).

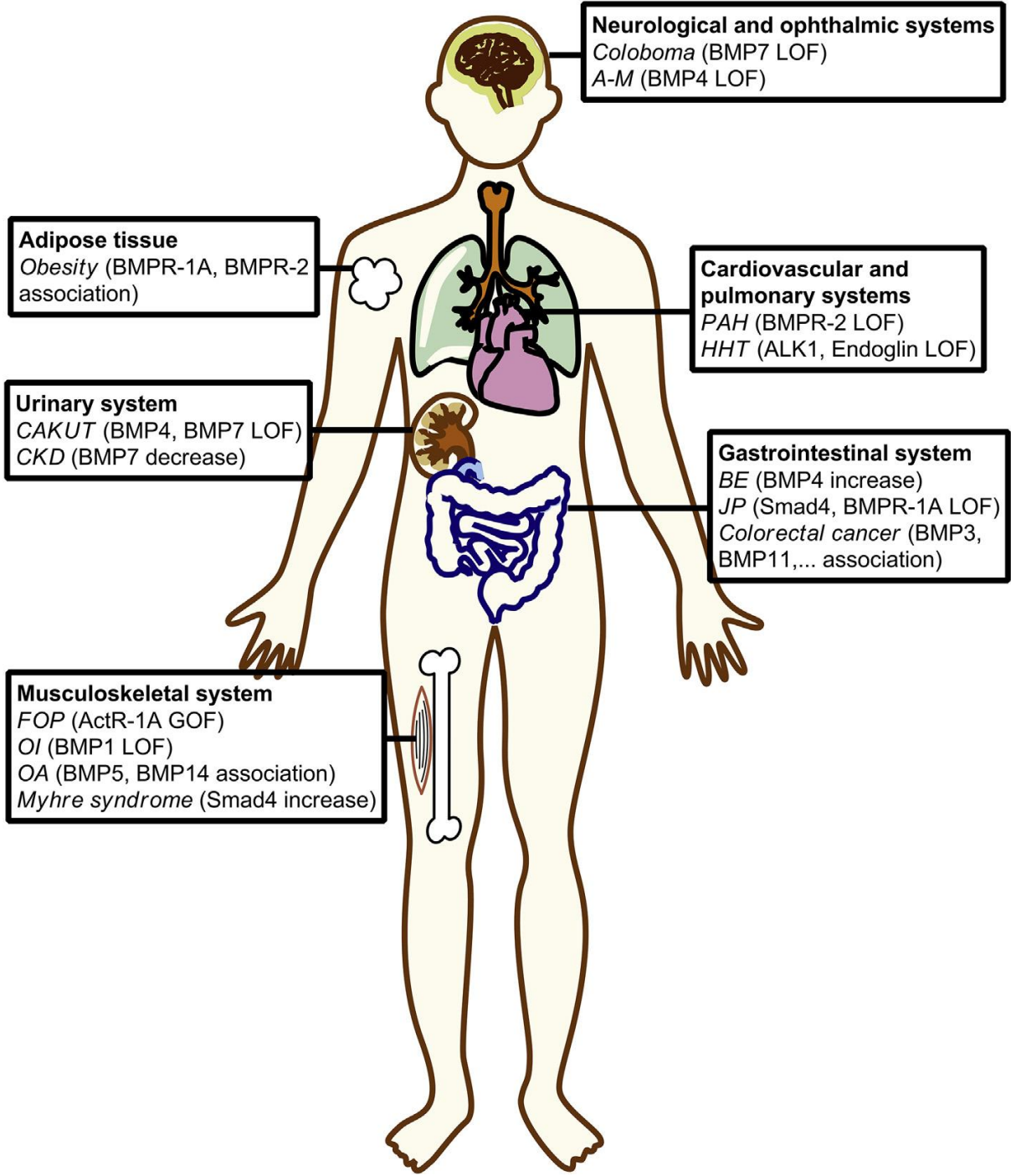


Şekil 2.20 BMP Ailesi ve Sinyalizasyon Yolları (134)

(A) İnsan BMP ailesi üyelerinin filogenetik analizi

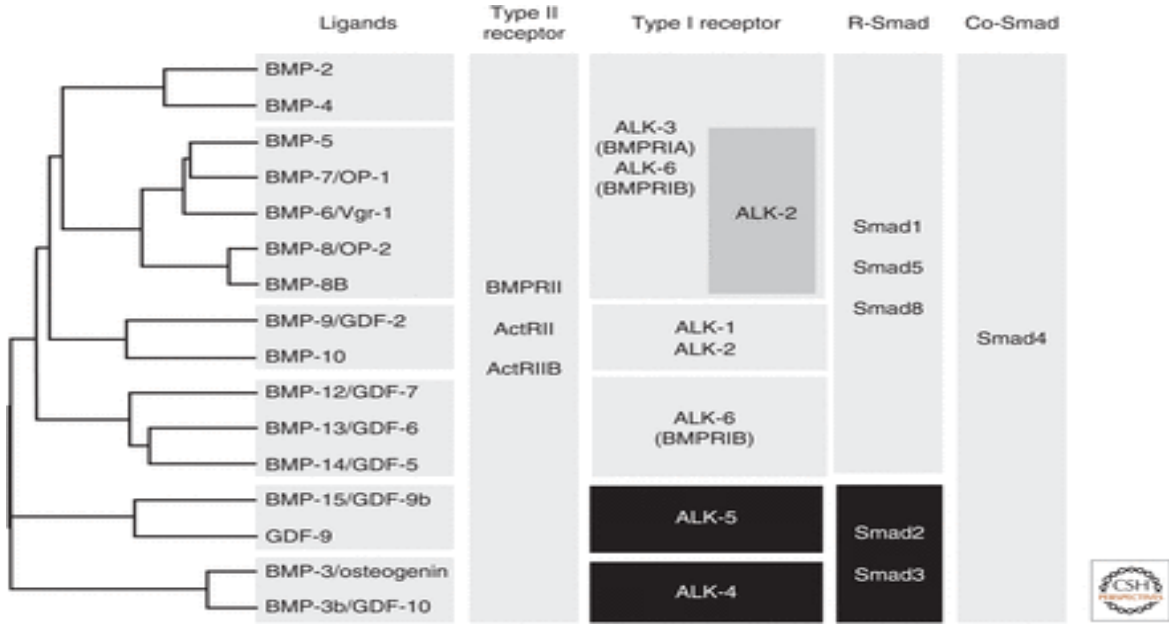
(a) Filogenetik analiz, insan BMP'leri. (b) Filogenetik analiz, insan BMP'lerinin kodlayıcı bölgesi

(B) BMP'ler standart (Smad aracılı yolak) veya standart olmayan yollar. Standart yolda, BMP'ler sinyal iletim kaskadını, tip I veya tip II serin / treonin kinaz reseptörlerine bağlanma ve bir heterotetramerik kompleks oluşturma. Yapısal olarak aktif II reseptörü tip I reseptörünü transfosforilatlandırır ve tip I reseptörü R-Smad'ları fosforile eder (Smad1 / 5/8) Fosforile Smad1 / 5/8, Co-Smad (Smad4) ile ilişkilidir ve kompleks çekirdeğe translokasyon yapar ve burada gen ekspresyonunu düzenlemek koaktivatörler veya çekirdek baskılayıcılarla ilişkilidir. MAPK dahil çeşitli standart olmayan yollar kaskad da, gen ifadesinin düzenlenmesine yol açabilir. BMP sinyalleme ekstraselüler olarak modüle edilir (örn., Noggin), hücre içi(örn., FKBP12, mikro RNA'lar, fosfatazlar ve I-Smad'lar) ve plazma membranındaki ortak reseptörler (örn., Endoglin) ile gerçekleştirir.



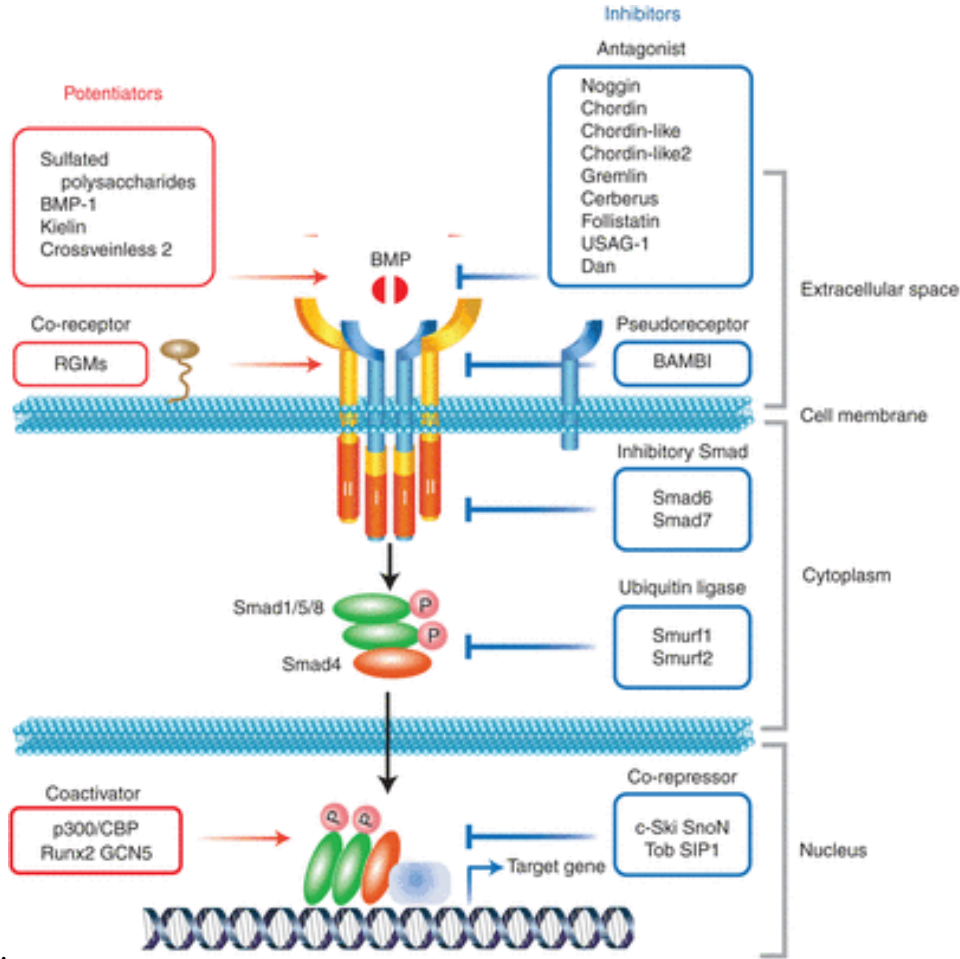
Şekil 2.21 BMP sinyal yolağının temsilci üyelerinin insan hastalıkları ile ilişkisi (134)
 Kısaltmalar: LOF, fonksiyon kaybı; GOF: işlev kazancı; Cakut, konjenital böbrek ve üriner sistem anomalileri; KBB, kronik böbrek hastalığı; FOP, fibrodisplazi ossificans progressiva; OI, osteogenezis imperfekta; OA, osteoartrit; AE, anoftalmi mikrosefali; PAH, pulmoner arteriyel hipertansiyon; HHT, kalıtsal hemorajik telenjiektazi; BE, Barrett özofagus; JP, çocuk polipozisi.)

BMP'ler diğ er TGF- β aile ü yeleri gibi etkinliklerini iki tip serin-treonin kinaz transmembran reseptör tip 1 ve tip 2 aracılığıyla ortaya çıkarmaktadır. TGF- β 'ların aksine , BMP'ler tip 2 reseptör yokluğ unda tip 1 reseptöre de bağ lanabilirler. Memelilerde BMP'ler için üç adet tip 2 reseptör , Tip2 BMP reseptörü (BMPR-2), tip 2 aktivin reseptörü (ActR-2A) ve tip 2B aktivin reseptörü (ActR-2B) vardır. BMPR-2 BMP'ler için spesifik olmasına rağmen , ActR-2A ve ActR-2B BMP'ler, aktivinler ve miyostatinler tarafından paylaşılır. Bu tip 2 reseptörler çoğ u BMP ligandını bağ lar ve BMP'lerin tip 1 reseptör seçimlerini kontrol eder. BMP'ler için tip 2 reseptörlerinin serin-treonin kinazları yapısal olarak aktiftir ve ligand bağ lanmasında tip 1 reseptörlerinin glisin-serin açısından zengin alanını fosforile eder. TGF- β ailesi için 7 tane tip1 reseptör vardır (ALK1-7). Bunlardan 3 tanesi BMP'leri bağ lar ; bunlar tip1A BMP sreseptörü (BMPR-1A veya ALK3), tip1B BMP reseptörü (BMPR-1B veya ALK6) ve 1A aktivin reseptörü (ActR-1A veya ALK2) dir. Aktive edilmiş tip 1 reseptör kinazlar daha sonra Smad proteinleri de dahil olmak üzere stoplazmada substratları fosforile eder. BMP'lerin tip 1 reseptörlerine bağ lanmasının spesifitesini, etkileş en tip 2 reseptör ve hücre tipi belirler (133) (Ş ekil 2.22).



Şekil 2.22 Kemik morfogenetik protein/büyüme ve farklılaşma faktörü (BMP/GDF) ligandları, tip 1, tip 2 reseptörler ve sinyal iletiminde Smad proteinleri arasındaki ilişkiler. Yapısal olarak ilgili ligandlar ,reseptörler ve Smad proteinleri gruplandırılmış ve aynı kutular içerisinde gösterilmiştir (133)

Memelilerde sekiz adet Smad proteini (Smad1 ve Smad8) belirlenmiştir. Aktive edilmiş BMP tip 1 reseptörleri, karboksi terminal SSXS motiflerinde reseptör tarafından düzenlenen Smad'leri (R-Smad) , yani Smad1,Smad5 ve Smad8'i (BMP spesifik R-Smad'lar) fosforile eder. Fosforile edilmiş ve aktive olmuş R-Smad proteinleri Smad4 ile kompleksler oluşturur ve çekirdeğe taşınır. İki R-Smad ve bir Smad4 içeren kompleksler çeşitli transkripsiyonel koaktivatörler (p300,CBP,Runx2,GCN5) veya baskılayıcılar (c-Ski,SnoN,Tob,SIP1) ile birleşir ve transkripsiyon faktörü olarak işlev görürler.BMP'ler aynı zamanda mitojenle aktive protein kinazlar (MAPKs), c-Jun amino-terminal kinaz (JNK), fosfoinositol-3 kinaz (PI3K), Akt ve küçük GTPazlar gibi Smad'den bağımsız sinyal yollarını da etkinleştirirler. Bu Smad dışı yollar çeşitli hücrel tepkileri düzenlemek için Smad yollarıyla birlikte çalışabilirler (133) (şekil 2.23).



Şekil 2.23 Kemik morfogenetik proteininin (BMP) uyarıcıları ve inhibitörleri (133)

BMP sinyallenmesinin uyarıcıları (solda) ve inhibitörleri (sağda) listelenmiştir. Bu faktörler hücre dışı, membran, sitoplazma ve çekirdekte sinyal verme üzerine etki eder.

İskelet sisteminde BMP'ler kemik ve kıkırdak oluşumunda çok önemlidir. BMP'lerin başlangıçta kemik oluşumunu indüklediği keşfedilmiş olsada BMP3'ün kemik yoğunluğunun negatif düzenleyicisi olduğu gösterilmiştir. BMP2 kırık iyileşmesinin erken aşamalarını başlatmada etkilidir. BMP5 mutasyonu olan farelerde daha kısa ve zayıf kemikler bulunmuştur. Yarı damak çeşitli etyolojilere sahip tanınmış bir doğum kusurudur. BMP2 delesyonu olan bir aile incelenmiş ve yarı dudak ile ilişkilendirilmiştir. BMP4 maksillofasiyal gelişimde rol oynar ve BMP4 deki 3 varyant sendroma bağlı olmayan yarı damak-dudak için risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Osteogenezis imperfekta kemik kitlesinde azalma ve kemik frajilitesinde artma ile karakterize, yaklaşık 20 000 doğumda bir görülen genetik bir bozukluktur. Organik matrikste bozukluk olması

nedeniyle fetal kollajen matür kollajene dönüşmemektedir. Kalsifikasyonda herhangi bir problem yoktur. Klasik osteogenezis imperfekta otozomal dominant kalıtıma sahiptir ve tip 1 kollajen genlerinde mutasyona bağlıdır, ancak nadir görülen formlar otozomal resesif geçiş gösterir. Akriba olan Mısırlı bir ailenin iki çocuğu ağır otozomal resesif osteogenezis imperfekta tanısı almış ve bunlarda BMP1 'in proteaz alanında F249L homozigot mutasyon bulunmuştur. Başka bir çalışma da ülkemizde yapılmış, akrabalık olan 31 hastada BMP1 sinyal peptidinde homozigot G12R mutasyonu bulunmuştur.

Osteoartrit, diz kalça ve el gibi sinoviyal eklemlerde eklem kıkırdağının dejenerasyonunu içeren bir hastalıktır, patogenezi tam olarak anlaşılammıştır. Yapılan çalışmalarda BMP5 polimorfizm ile arasında ilişki gösterilmiş. BMP7'nin kartilajı koruması ve bozulmayı inhibe ettiği bilinmektedir, insanlarda tedavide uygulanabilirliğinin araştırılması devam etmektedir. Yine kıkırdak onarımını uyarmak için enjekte edilebilir bir BMP2 araştırmaları devam etmektedir.

Pulmoner hipertansiyon ile ilgili yapılan genetik çalışmalarda BMP ile ilişkilendirilmiştir. BMP15 özellikle yumurtalık fonksiyonu, granülosa hücre proliferasyonu ile ilişkilidir, BMP8 spermatogenez gibi erkek üreme sistemi ile bağlantılıdır. Çok sayıda çalışmada hem kanser hücrelerinin hem de tümör ortamlarını modüle ederek kanser oluşumu ve ilerlemesi sırasında BMP sinyallerinin farklı rollere sahip olduğu ileri sürülmüştür. BMP'ler hem baskılayıcı hem de kanser hızlandırıcı olarak işlev görebilir. Sporadik kolorektal kanserlerin çoğunda BMP sinyal bileşenlerinin mutasyonu gözlemlenmiştir. Yine prostat, diffüz tip gastrik karsinoma, meme kanseri ve akciğer kanserinde mutasyonlar tanımlanmıştır.

BMP sinyallerinin böbrek gelişmesinin pek çok aşamasında yer aldığı bildirilmiştir (141). BMP4 üreterik tomurcuklanmada, BMP7 midgestasyon sırasında nefron progenitörlerinin bakımında önemli rol oynarlar. BMP7 bol miktarda böbrekte, özellikle distal tübül epitelyum hücrelerine eksprese edilir. Yüksek BMP7 seviyesinin böbrek hasarında ve böbrek fonksiyonlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir. BMP7 eksik olan farelerin ağır böbrek yetersizliği nedeni ile doğumdan kısa süre sonra öldüğü bildirilmiştir. BMP'lerin her iki güçlendirici ve antagonisti böbrekte ifade edilir. BMP sinyallerinin bir güçlendiricisi olan Crossveinless-2'nin silinmesi böbrek hipoplazisine yol açar. Nefron öncüllerinin kaybolduğu doğumdan sonra Dullard, BMP reseptörlerini inaktive eden bir fosfatazdır ve BMP sinyallerini uygun bir seviyede tutar. Dullard eksikliği aşırı BMP sinyalleriyle sonuçlanır ve doğum sonrası nefronların apoptozuna neden olur.

Kielin/kordin benzeri protein (KCP) embriyonik böbrek DNA'sında bulunan sisteinden zengin bir proteindir. KCP BMP'leri bağlar ve parakrin bir şekilde BMP sinyalini artırır. BMP7'nin güçlendiricisi olan KCP yetersiz fareler, renal interstisyel fibrozis gelişimine ve akut tübüler hasara daha duyarlıdır. Bu sonuçlar KCP'nin böbrek fibrotik hastalıklarının önlenmesinde önemli rol oynayadığını düşündürmektedir. Böbrekte bol miktarda ifade edilen bir BMP antagonisti olan USAG-1'den yoksun olan fareler böbrek yaralanmasına dirençlidir. Bu bulgular BMP7, BMP4 tarafından düzenlenen sinyallerin, BMP sinyalinin güçlendiricileri ve antagonistlerinin böbrekte gelişme ve patolojik süreçlerde önemli rol oynadığını göstermektedir (133).

BMP ailesi üyelerinin fizyolojik ve patolojik rolleri üzerine yapılan araştırmalar, sadece kemik onarımında değil aynı zamanda vasküler sendromlar, böbrek anomalileri ve kanser gibi diğer hastalıklarda klinik potansiyellerini ortaya koymuştur. Kırık iyileşmesinin klinik uygulamsı için FDA tarafından BMP-2 ve BMP07 olmak üzere iki BMP ürünü onay almıştır. Bununla birlikte BMP'lerin klinik kullanımı, kısa yarı ömürleri ve istenmeyen yan etkileri olması nedeni ile engellenmiştir. Öte yandan küçük molekülü BMP agonisteleri bu sınırlamaları aşabilir. BMP agonisteri gibi inhibitörleride geliştirilmiştir. Bu inhibitörler FOP ve bazı kanser türlerinde metastazın neden olduğu çeşitli hastalıkların tedavisinde yararlı görünmektedir (133).

2.4.1.2 Kemik morfogenetik protein 4 (BMP4)

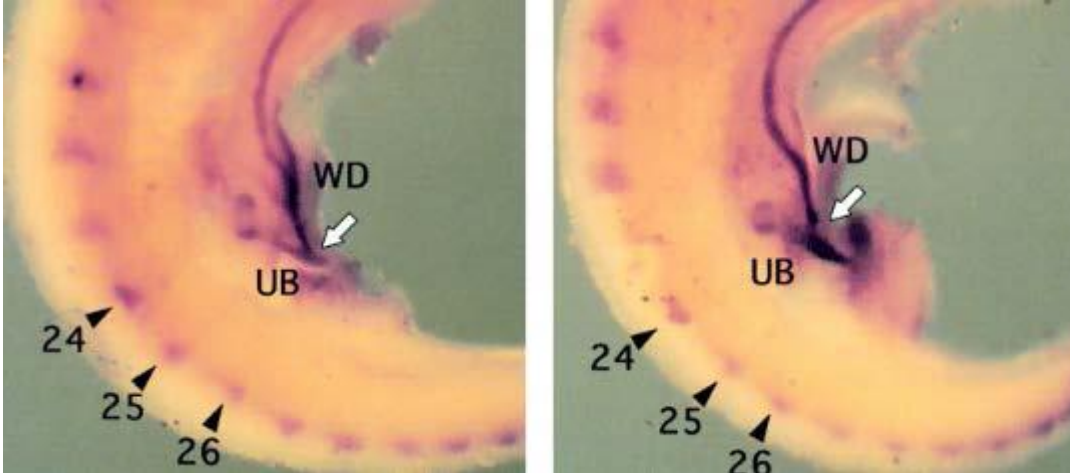
BMP4 'Bone morphogenetic protein 4': Dört ekzondan oluşan gen, DNA'nın yaklaşık 4,8 kb'ini oluşturmaktadır. Kromozom 14q22'de yerleşen gen p-telomerden yaklaşık 10Mb uzaklıktadır. *BMP4*, TGF- β sitokin ailesine aittir. *Bmp4*'ün aktivitesi, tip I ve tip II serin / treonin kinaz reseptörlerinin heterodimerik kompleksleri aracılıdır. Ligand bağlandığında tip II reseptör, tip I reseptörün yanı sıra kendisini de fosforile eder. Buna karşılık, tip I reseptör fosforilat Smad 1/5/8 çekirdeğe translokasyonu ve hedef genlerin transkripsiyonunu aktive eder. Tip I reseptör ayrıca Tak aracılığıyla mitojenle aktive protein kinaz (MAPK) kaskadını harekete geçirir. Tak, p38 ve Jnk'yi fosforile eder; bu da c-Jun, Ets1 ve Atf2 gibi kopyalama faktörlerini fosforile eder (136).

BMP4 embriyolojik gelişimin birçok aşamasında, temel embriyonik vücut planının oluşturulmasından organların morfogenezisine, hücre proliferasyonunu düzenleyerek

farklılaşma ve apoptozda önemlidir. Yapılan çalışmalar BMP4'ün böbrek ve idrar yolları organogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Böbreğin embriyogenezinde sırasında Wolfian kanaldan UT oluşarak dallanır; MM ile etkileşir ve sonuçta glomerüller, kaliksler, renal pelvis ve üreter oluşur. Bu oluşumun başlangıç noktası olan Wolfian kanaldan UT çıkışı, çıkış noktasını neyin belirlediği tam anlaşılamasa da son yıllarda yapılan çalışmalarda bu konu aydınlatılmaya başlamıştır. UT'nin Wolfian kanaldan çıkış noktasında Wolfian kanalda "c-ret"; kanal komşuluğundaki MM'de ise c-ret ligandı olan "GDNF" yoğun bir şekilde ifade edilmeye başlar. C-ret ve GDNF etkileşerek UT oluşumunu sağlarlar. Bu arada BMP4, UT'nin olduğu nokta hariç Wolfian kanala komşu olan MM'de çok miktarda salgınır. BMP4 ya GDNF'i direkt olarak ya da GDNF/c-ret kompleksine bağlanarak dolaylı olarak inhibisyon yapar (7,8,9). Böylece diğer noktalarda UT oluşumu engellenip tek bir tomurcuk oluşumu sağlanır. GDNF ve Ret sinyalleri üreterik tomurcuğun metanefrik mezenşime gelişmesi için gereklidir. Ret-GDNF, Slit-Robo, fibroblast büyüme faktörleri (FGF), kemik morfogenetik proteinler (BMP), Shh ve anjiyotensin reseptör 2 sinyal yolları üreter tomurcuk dallanmasını düzenlerler (132).

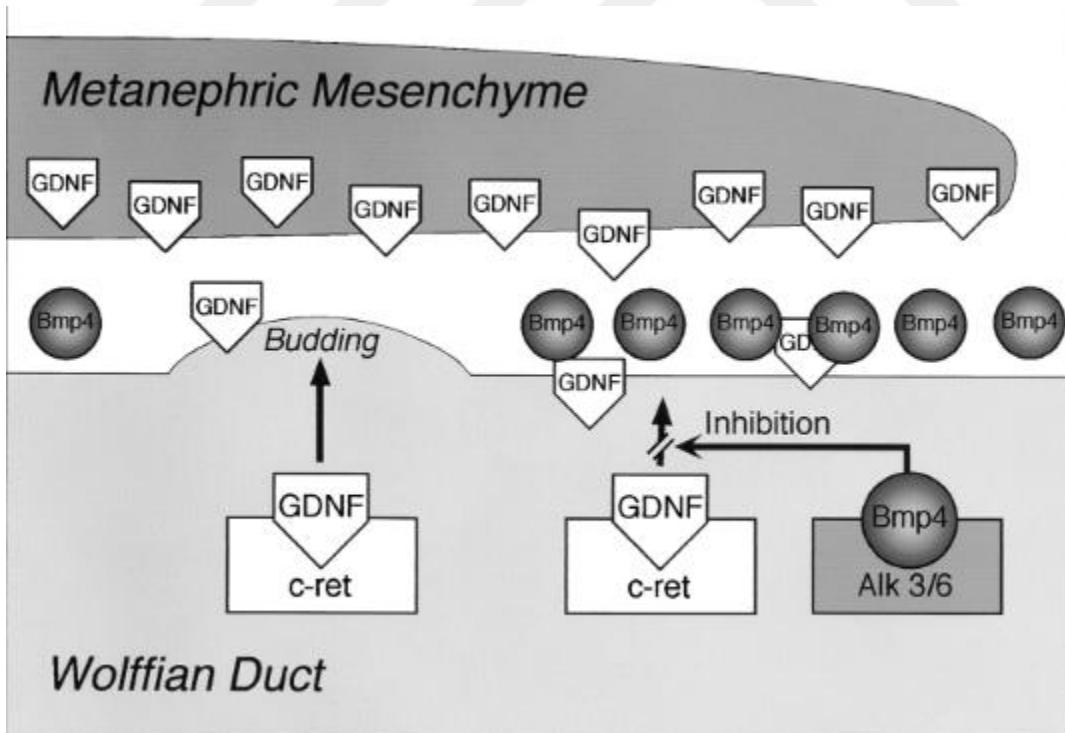
BMP4'ün böbrek morfogenezinde birçok fonksiyonu bulunmaktadır. Üreterin tomurcuklanmasında inhibitör etkisi bulunurken (doğru bölgeden bir tane UT çıkması için etki gösterir) çıkan UT'nin uzaması ve büyümesini, MM'deki hücrelerin ölümünü engelleyerek hücrelerin çoğalmasına dolaylı olarak etkiler. MM'nin UT etrafında yoğunlaşmasına engel olup üreterik düz kasın düzgün bir şekilde oluşumunu sağlar (10) (Şekil 2.25).

BMP4 renal gelişimde rol alan bir büyüme faktörüdür (133). Fare embriyolarında yapılan deneylerde homozigot null BMP4 mutasyonu olanlar (BMP4^{-/-}) ölmekteyken; heterozigot mutasyonu (BMP4^{+/-}) olan farelerin %50'sinde insandaki CAKUT 'ya bezer patolojilerin ortaya çıktığı gösterilmiştir (Şekil 2.24). BMP4 mutasyonu olan farelerde UT'un normale göre daha kraniyalden çıktığı, ektopik yerden gelişen UT'nin de CAKUT'na neden olduğu (Mackie ve Stephen UT hipotezi) gösterilmiştir (135).



A) B)

Şekil 2.24. A) BMP^{+/+} embriyosunda üreterin tomucuklandığı yer B) BMP^{+/-} olan mutant fare embriyosunda üreterin tomucuklandığı yer (daha kranialde) (135)



Şekil 2.25. BMP4'ün inhibitör etkisiyle Wolfian kanaldan üreterik tomurcuğun çıkış yerinin belirlenmesi (87)

Üreter tomurcuk uçlarının tomurcuklanması ve dallanması GDNF tarafından olumlu, BMP4 tarafından ise olumsuz şekilde düzenlenir. Bu nedenle uygun bir tomurcuklanma ve dallanmaya izin vermek için, BMP aktivite göstergesi olan fosforile Smad 1/5/8 düzeyi tomurcuk uçlarında düşük tutulmalıdır. Üreter tomurcuk uçlarını çevreleyen MM 'de fosforile Smad 1/5/8 seviyesi düşüktür. Gremlin 1 (GREM1) ekstrasellüler işlev gören bir BMP antagonistidir. Farelerde MM 'de eksprese edilir ve mezenşimde Smad aktivitesini üreter tomurcuğunda düşük seviyede tutar. GREM1 yokluğunda üreter tomurcuk uçlarında ve MM'de fosforile Smad 1/5/8 seviyeleri artar ve bu da her iki hücre tipinde de apoptozise ve üreter tomurcuk çekiminde başarısızlığa neden olur ve sonuçta böbrek agenezisine yol açar (143). BMP4, GDNF aktivitesini; Gremlin 1 (GREM1) ise BMP4 'ü inhibe eder. Farelerde GREM1 mutasyonu olanlarda renal agenezi saptanırken; insanda BMP4 mutasyonunun renal hipodisplaziye neden olduğu gösterilmiştir (130).

Böbrek hipodisplazisi (RHD) ,böbreğin ortak gelişimsel kusurlarını içerir ve pediatrik son dönem böbrek hastalıklarının %20 den fazlasını oluşturur.Moleküler patogenezi hakkında çok az şey bilinir. İnsan RHD benzer çok sayıda hayvan üzerinde çalışmalar yapılmış ve PAX2,EYA1,HNF-1dahil olmak üzere bir dizi gen mutasyonu ile ilişkilendirilmiştir.Fakat bu genlerdeki mutasyonlar yalnızca bir grup RHD hastalarında tespit edilmiştir.Weber ve ark tarafından 250 RHD çocuk hastada BMP4 ve SIX2 mutasyonuna bakılmış, beş hastada BMP4 gen mutasyonu tespit edilmiştir. Bu çalışmada BMP4'in erken organogenez ile ilişkili olduğu kanıtlanmış ve ilk insan mutasyonları tanımlanmıştır (130).

Brezilya'da yapılan bir çalışmada 211 CAKUT tanılı hasta ve 246 kontrol grubuna BMP4 polimorfizm bakılmıştır. Mevcut veriler BMP4 polimorfizmine sahip bireylerin multistik displastik böbrek hastalığı ve ureteropelvik darlık gibi ilk dallanma ile ilişkili malformasyonların gelişimi için yüksek risk taşıdıkları bulunmuştur. Tersine VUR ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (137).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Çocuk Nefroloji Polikliniğinde takip edilmekte olan 0-18 yaş arasındaki 96 ÇAKUT tanılı hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak genel pediatri polikliniğine başvuran ve herhangi bir üriner sistem anomalisi olmayan benzer yaş ve cinsiyetteki 96 hasta alındı.

ÇAKUT tanımı kapsamına giren hastalıklar (renal hipoplazi ve displazi, renal agenezi, füzyon ve pozisyon anomalileri (at nalı, ektopik böbrek gibi), üreteropelvik darlık, üreter duplikasyonu, üreter agenezisi, üreterovezikal darlık, üreterosel, veziköüreteral reflü, dev mesane, hipoplastik mesane; üretral atrezi, posterior üretral valf) olarak belirlendi.

ÇAKUT tanısı konulduğu dönemde yapılan USG, VCUG, DMSA, DTPA veya MAG3 tetkiklerinin sonuçları kaydedildi. Tüm hastalardan alınan BUN, kreatinin, tam idrar analizi ve idrar kültürü sonuçları incelendi. Schwartz formülüne göre (k (yaşa ve cinsiyete göre kat sayısı) x L (cm değerinden boy) / plazma kreatinin değeri) GFH'ları hesaplandı.

Herhangi bir sendroma ait bulguları olan hastalar ile diabetes mellitus, kas hastalığı, epilepsi, meningomyeloseli olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm çocukların ayrıntılı anamnez, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, ebeveynler arasındaki akrabalık hikayesi, böbrek nakli ve ailede doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalisi varlığı ayrıntılı olarak sorgulanıp; hastalar için oluşturulan formlara kaydedildi. Tüm çocuklardan genetik çalışma için EDTA'lı tüpe 5ml serum örneği alındı. Bu örnekler çalışma tamamlanıncaya kadar -20 °C'de saklandı. Kontrol grubundaki hastalardan rutin kan tetkikleri alındığı sırada genetik inceleme için 5ml ilave kan örneği alındı.

Araştırmamız için Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı. Proje no: KA17/341.

Kan örnekleri Başkent Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Moleküler Genetik Laboratuvarında çalışıldı. Çalışma ve kontrol grubuna alınan çocukların ailelerine sözlü ve yazılı olarak çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Araştırmayı kabul eden ailelerden bilgilendirilmiş aile gönüllü olur formu imzalatılarak izin alındı.

BMP4 Geni için Mutasyon Analizi

1. DNA izolasyonu: Çalışmaya dâhil edilen CAKUT tanısı ile takip edilen hastaların ve kontrol grubunun periferik kan örneklerinden kolonla pürifikasyon yöntemi kullanılarak genomik DNA izolasyonu gerçekleştirildi. Bu amaçla Invitrogen PureLink Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen, Carlsbas, USA) kullanıldı. DNA izolasyon işlemi üreticinin önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi. İzole edilen DNA'ların kalite kontrol ve kantitasyonları Nanodrop 2000 Spectrophotometer (Thermo Scientific, Willmington, DE ABD) kullanılarak belirlendi.

2. Primerler: *BMP4* geni 4 ekzondan oluşmaktadır. Bunlardan ikisi protein kodlayan dizi içermektedir. Çalışma kapsamında primerler, kodlanan tüm ekzonların ve ekzon-intron sınırlarının incelenmesi sağlayacak şekilde dizayn edildi. Ekzon 4, örtüşen iki primer çifti ile çoğaltıldı ve dizi analizi yapıldı.

Primer Adı	Primer Dizisi (5' – 3')
BMP4_ Ex3-F	CTTGCCCTCCATTCTAGC
BMP4_ Ex3-R	ACTGGGGCTTTGATGTAACC
BMP4_ Ex4.1-F	ATTCATTGCCCAACCCTG
BMP4_ Ex4.1-R	ATGCTTAGGGCTACGCTTGG
BMP4_ Ex4.2-F	GCCAGCATGTCAGGATTAGC
BMP4_ Ex4.2-R	GGGAACGTGTGTGTGTGG

Tablo 3.1. BMP4 geni primer dizileri

3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR): Hedef ekzonlar PCR yöntemi ile çoğaltıldı. PCR reaksiyonu içeriği Tablo 2, 3 ve 4'de verilmiştir. Reaksiyon için kullanılan DNA miktarına göre su hacmi değişmekte ve son hacim 25µl olmaktadır. PCR ürünleri %2'lik agaroz jel elektroforezinde yürütüldü ve reaksiyonun başarılı olup olmadığı belirlendi.

İçerik	Kullanılan Hacim	Son Konsantrasyon
10X Tampon	2.5	1X
Q Tamponu (5X)	5.0	1X
MgCl ₂ (25mM)	1.5	1.5mM
dNTPs (2.5mM)	1.0	0.1mM
Primer F (20µM)	0.5	0.4 µM
Primer R (20µM)	0.5	0.4 µM
Taq DNA Polimeraz (5U/µl)	0.15	0.03 U/µl
H ₂ O		
DNA (100ng)		
TOPLAM Hacim	25µl	

Tablo 3.2. BMP4 geni Ekzon 3 için PCR içeriği

İçerik	Kullanılan Hacim	Son Konsantrasyon
10X Tampon	2.5	1X
Q Tamponu (5X)	5.0	1X
MgCl ₂ (25mM)	1.5	1.5mM
dNTPs (2.5mM)	1.0	0.1mM
Primer F (20µM)	1.0	0.8 µM
Primer R (20µM)	1.0	0.8 µM
Taq DNA Polimeraz (5U/µl)	0.15	0.03 U/µl
H ₂ O		
DNA (150ng)		
TOPLAM Hacim	25µl	

Tablo 3.3 BMP4 geni Ekzon 4.1 için PCR içeriği

İçerik	Kullanılan Hacim	Son Konsantrasyon
10X Tampon	2.5	1X
Q Tamponu (5X)	5.0	1X
MgCl ₂ (25mM)	1.5	1.5mM
dNTPs (2.5mM)	1.0	0.1mM
Primer F (20µM)	1.0	0.8 µM
Primer R (20µM)	1.0	0.8 µM
Taq DNA Polimeraz (5U/µl)	0.15	0.03 U/µl
H ₂ O		
DNA (100ng)		
TOPLAM Hacim	25µl	

Tablo 3.4 BMP4 geni Ekzon 4.2 için PCR içeriği

	Ekzon 3			Ekzon 4.1 ve Ekzon 4.2 için		
	95°C	15dk		95°C	15dk	
Döngü	94°C	1dk	35 döngü	94°C	30sn	30 döngü
	60°C	1dk		62°C	30sn	
	72°C	1dk		72°C	1dk	
	72°C	7dk		72°C	7dk	
	4°C	∞		4°C	∞	

Tablo 3.5 BMP4 geni ekzon 3 ve 4 için PCR koşulları

4. PCR saflaştırması: PCR ürünleri, ExoSAP enzim karışımı kullanılarak üreticinin önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi. Bu amaçla 5µl PCR ürünü 2µl ExoSAP-IT (ExoSAP-IT PCR Product Cleanup Product, Affymetrix) enzim karışımı ile birleştirildi. Toplam hacim 7µl olacak şekilde 37°C'de 15 dakika ve 80°C 15 dakika bekletildi. BioRAD C1000 Touch- Thermal cycler cihazı kullanıldı.

5. DNA Dizi Analizi: BigDye v3.1 reaktifi kullanılarak her bir ekzon için Forward ve Reverse primerler ile ayrı ayrı dizi analizi reaksiyonu gerçekleştirildi (Big Dye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit, Austin, ABD). Sekans ürünleri Sephadex G-50 (Sephadex G-50, Sigma Aldrich) kullanılarak saflaştırıldı ve ABI-Prism 3500 (Applied Biosystems, ABD) cihazında yürütüldü.

6. Analiz: DNA dizi analizi yürütmesi biten örnekler olası varyasyonların tespit edilmesi için referans veri bankaları ile karşılaştırılarak analiz edildi. SIFT (sorting intolerant from tolerant) ve PolyPhen (polimorfizm fenotip) bilgisayar ortamında bir aminoasit değişiminin protein fonksiyonuna etkisini tahmin eden programlardır. Saptanan varyasyonların daha önce bildirilmiş olup olmadığı ve patojenik olup olmadığı belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum – maksimum) biçiminde, kategorik değişkenler için ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Hastalık varlığı ve gen polimorfizmlerinin ilişkisini değerlendirmek için Hardy-Weinberg eşitliği hesaplandı. Denek sayısının nispeten az olması ve heterozigot sıklığının çok nadir saptanmış olmasından dolayı özellikle kontrol grubu içerisindeki çoğu polimorfizm açısından Hardy-Weinberg dengesinin sağlanıp sağlanmadığı değerlendirilemedi. Buna karşın Hardy-Weinberg dengesinin sağlanıp sağlanmadığının incelenebildiği tüm durumlarda ise jenerik Ki-Kare testine göre söz konusu dengenin sağlanmış olduğu gözlemlendi ($p>0.05$).

Her bir gen bölgesine göre Hardy-Weinberg dengesinin sağlanıp sağlanmadığı jenerik Ki-Kare testi kullanılarak gözlenen frekans ile beklenen frekans arasındaki farkın önemliliği kıyaslanarak incelendi.

2x2'lik çapraz tablolarda beklenen frekansın 5'in altında olduğu durumda Fisher'in Kesin Sonuçlu Olasılık testi, 5-25 arasında olması halinde Süreklilik Düzeltmeli Ki-Kare testi, 25'ten büyük olması durumunda ise Pearson'un Ki-Kare testi kullanılarak kategorik veriler değerlendirildi. Genotip ve allel dağılımının hastalık yatkınlığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olup olmadığı Odds Oranı ve %95 güven aralıkları hesaplanarak incelendi.

Gruplar arasında normalden uzak dağılıma sahip sürekli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testiyle değerlendirildi. Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. $p<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza CAKUT tanısı ile izlenen toplam 96 hasta dahil edildi. Bu hastaların 46'sı (%47.9) erkek, 50'si (%52.1) kız idi. Kontrol grubuna sağlıklı 96 çocuk alındı. Bu çocukların 41'i (%42.7) erkek, 55'i (%57.3) kız idi. Gruplar arasında kız ve erkeklerin dağılımı yönünden istatistiki olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0.469$).

Hasta grubunda medyan yaş 6.4 yıl (min-max:0,1-18), kontrol grubunda ise 6.1 yıl (min-max:0,5-18)' idi. Kontrol ve hasta grubunun yaş dağılımları benzerdi ($p=0.384$). Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı tablo 4.1'de verilmiştir.

	Kontrol (n=96)	Hasta (n=96)	p-değeri
Yaş (yıl)	6.1	6.4	0.384†
(min-max)	(0.5-18.0)	(0.1-18.0)	
Cinsiyet			0.469‡
<i>Kız</i>	55 (%57.3)	50 (%52.1)	
<i>Erkek</i>	41 (%42.7)	46 (%47.9)	

† Mann Whitney U testi, ‡ Pearson'un Ki-Kare testi.

Tablo 4.1 Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı

Çalışmamıza CAKUT tanısı ile dahil edilen 96 hastanın, medyan vücut ağırlığı 22,5 kg (min-max:4,5-98) idi. Hastaların medyan boy uzunluğu ise 115,5 cm (min-max:43-182) olarak saptandı. Hastaların 14'ünde (%14,6) ailede akrabalık öyküsü mevcuttu. %11.4'ünün (11 hasta) ailesinde CAKUT tanısı almış hastalar vardı.

CAKUT'lu hastaların 27'sinde (%28.2) hipoplazi/displazi/agenezi, 58'inde (%60.4) VUR, 3'ünde (%3.1) UP darlık, 6'sında (%6.3) PUV, 1'inde (%1) At nalı böbrek, 1'inde (%1) ektopik böbrek tanısı mevcuttu.

CAKUT lu hastaların 79'unda (%82.3) USG incelemesinde patolojik bir bulgu vardı. 17 hastanın ise (%17.7) USG sonucu normaldi. Çalışmaya alınan 96 hastanın 50'sine DMSA yapılmıştı, bunların 39'unda (%78) böbreklerde skar olduğu görüldü, sadece 11 hastanın (%22) DMSA'si normal bulundu.

VUR tanısı alan hastaların medyan VUR derecesi 4 olarak bulundu (min-max:1-5).

Bunlardan 50 hastada (%86.2) evre 3 ve üzeri VUR mevcuttu.

Hastaların medyan kreatinin değeri 0.64 mg/dl (min-max:0,4-14) olup medyan GFH 78 ml/dk/1.73m² (min-max:4-194) olarak bulundu, 17 hastada (%17.7) evre 5 KBY mevcuttu. Çalışmamızda 20 hastaya (%20.8) çalışma başlamadan önce CAKUT'a bağlı kronik böbrek yetmezliği nedeni ile böbrek nakli yapıldığı görüldü. CAKUT'lu hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4.2'de verilmiştir.

	Hasta sayısı (n:96)
Cins (K/E)	50/46 (%52.1/47.9)
Yaş(yıl) Medyan(min-max)	6.4 (0.1-18.0)
Ağırlık(kg) Medyan(min-max)	22.5 (4.5-98)
Boy (cm) Medyan(min-max)	115 (43-182)
Akrabalık öyküsü	14 (%14.5)
Aile öyküsü	11 (%11.4)
TANI Dİsplazi/Hipoplazi VUR PUV UPdarlık Atnalı böbrek Ektopik böbrek	27 (%28.2) 58 (%60.4) 6 (%6.3) 3 (%3.1) 1 (%1) 1 (%1)
USG Normal Patolojik	17 (%17.7) 79 (%82.3)
DMSA Normal Skar	11 (%22) 39 (%78)
VCU Reflü Var Reflü Yok	73 (%76) 23 (%24)

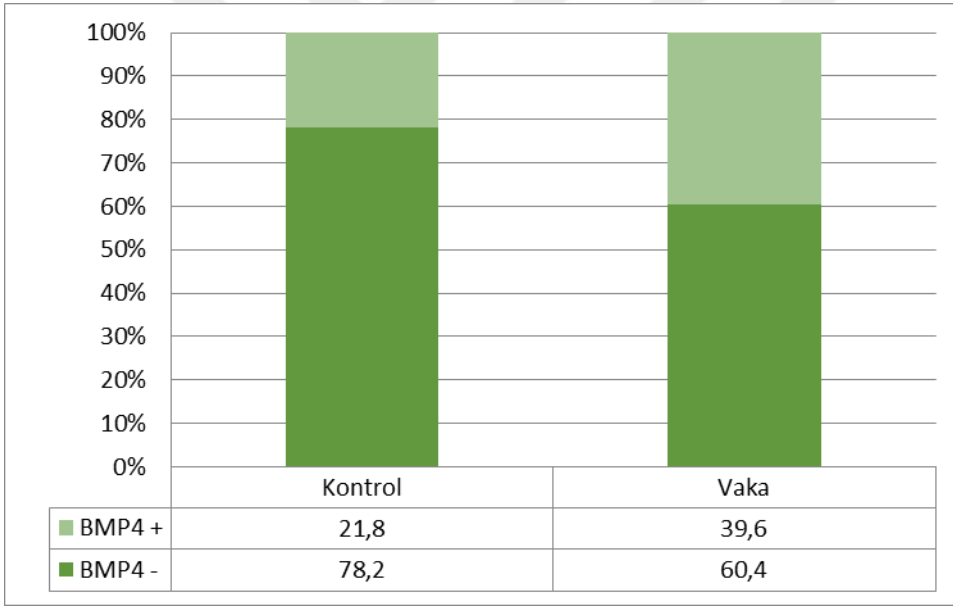
Tablo 4.2 CAKUT'lu hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

BMP4 genindeki allel frekansları hasta ve kontrol gruplarında incelendiğinde hastaların %39.6'da (38 hasta), kontrollerin ise %21.8'de (21 hasta) BMP4 geninde mutasyon olduğu görüldü (Tablo 4.3). İki grup arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulundu. Hastalarda BMP4 sıklığının görülme riski 2.204 (%95 Güven Aralığı:1.177-4.128) artmış olarak değerlendirildi (p=0.013) (Şekil 4.1).

	Kontrol (n=96)	Vaka (n=96)	p-değeri	OO (%95 GA)
BMP4				
<i>Negatif</i>	75 (%78.2)	58 (%60.4)	-	1.000
<i>Pozitif</i>	21 (%21.8)	38 (%39.6)	0.013†	2.204 (1.177-4.128)

OO: Odds oranı, GA: Güven aralığı, † Pearson'un Ki-Kare testi.

Tablo 4.3 Hasta ve kontrol gruplarının BMP4 dağılımları



Şekil 4.1 Hasta ve kontrol grubunda BMP4 sıklığının dağılımı

Çalışmamızda BMP4 gen varyasyonu görülen hastalar ile BMP4 geninde herhangi bir patoloji saptanmayan hastalar karşılaştırıldığında 96 CAKUT'lu hastanın 38'inde (%39.6) BMP4 geninde varyasyon tespit edildiği görüldü. Bu hastaların medyan yaşı 5.95 yıl (min-max:0.4-18) olarak bulundu. BMP4 varyasyonu görülmeyen hastaların medyan yaşı ise 7.3 yıl (min-max:0.4-18) idi (p>0.05).

Aile öyküsü ve akrabalık oranları her iki grupta benzer bulundu (p>0.05).

BMP4 varyasyonları görülen hastaların 13'ünde (%34.2) hipoplazi/displazi/agenezi mevcuttu. VUR 21 hastada (%55.2) , UP darlık 1 hastada (%2.6), PUV 2 hasta da (%5.3), At nalı böbrek 1 hastada (%2.6) tespit edildi. BMP4 varyasyonu görülen ve görülmeyen hastalarda tanı grupları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Her iki gruptaki hastaların USG, DMSA ve VCU sonuçları benzer oranda bulundu ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

	BMP4 pozitif (n:38)(%39.6)	BMP4 negatif (n:58)(%60.4)
Cins (K/E)	18/20 (%47/52)	32/26 (%55/44)
Yaş(yıl) Medyan(min-max)	5,95 (0,40-18)	7,3 (0,11-18)
Ağırlık(kg) Medyan(min-max)	20 (5-73)	23,75 (4,5-98)
Boy (cm) Medyan(min-max)	111 (43-175)	121 (58-182)
Akrabalık öyküsü	6 (%15)	8(%13)
Aile öyküsü	5 (%13,2)	6 (%10,3)
TANI		
Dİsplazi Hipoplazi	13(%34.2)	14(%24)
VUR	21(%55.2)	37(%63,8)
UPdarlık	1(%2,6)	2(%3,4)
PUV	2(%5,3)	4(%6,9)
Atnalı böbrek	1(%2,6)	
Ektopik böbrek		1(%1,7)
USG		
Normal	7(%18,4)	10(%17,2)
Patolojik	31(%81,6)	48(%82,8)
DMSA		
Normal	5(%13,2)	6(%10,3)
Skar	12(%31,6)	27(%46,6)
VCU		
Reflü Var	29(%76,3)	44(%76)
Reflü Yok	9(%23,7)	14(%24)
Evre 3 ve üzeri VUR	24 (%82.8)	41 (%93.7)

Tablo 4.4 CAKUT'lu hastaların BMP4 dağılımına göre demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

BMP4 varyasyonu tespit edilen vakalarla BMP4 görülmeyen vakalar karşılaştırıldığında medyan serum kreatinin düzeyleri benzer 0.65 mg/dl (min-max:0.4-14), 0.64mg/dl (min-max:0.4-13.1) bulundu ($p>0.05$).

BMP4 pozitif vakaların medyan GFH düzeyi 77.5 ml/dk/1.73m² (min-max:4-194) iken BMP4 negatif olanların medyan GFH düzeyi 79 ml/dk/1.73m² (min-max:6-172) idi. BMP4 olan hastaların 5'inde (%13.1) SDBY mevcuttu (Tablo 4.5).

	BMP4 pozitif (n:38)(%37.6)	BMP4 negatif (n:58)(%60.4)
Serum kreatinin(mg/dl) Medyan(min-max)	0.65 (0.4-14)	0.64 (0.4-13.1)
GFH(ml/dk/1.73m ²) Medyan(min-max)	77.5 (4-194)	82 (6-172)
SDBY	5 (%13.1)	12 (%20.6)

Tablo 4.5 Hastaların BMP4 özelliklerine göre böbrek fonksiyonları

Çalışma grubumuzda BMP4 geninde 12 farklı allelik varyasyon tespit edildi. Varyasyonların hepsinin heterozigot olduğu görüldü. Bu varyasyonların hasta ve kontrol grubundaki dağılımları ve hastaların fenotipik özellikleri Tablo 4.6' da ayrıntılı olarak verildi.

Çalışma grubumuzda BMP4 geninde tespit edilen allelik varyasyonlar tek tek incelendiğinde c.450C>G (pN150K) pozisyonundaki varyasyonun 4 hastada (%4.1) görüldüğü, ancak kontrol grubunda hiçbir hastada görülmediği tespit edildi. Bu hastaların hepsinde fenotip olarak hipoplazi/displazi bulguları mevcuttu. c.450C>G (pN150K) varyasyonu ile hipoplazi/displazi görülmesi arasında anlamlı ilişki olabileceği düşünüldü.

c.481T>C (pF161L) pozisyonundaki varyasyon 5 hastada (%5.2) bulundu. Kontrol grubunda hiç bir hastada bu varyasyon yoktu. Hastaların fenotipik özellikleri incelendiğinde 2'sinde hipoplazi/displazi, 2'sinde VUR, 1'inde ise UP darlık olduğu görüldü. Bilgisayarla yapılan silico analizinde bu varyasyonun SIFT'te göre patojenik, PolyPhen'e göre ise patojenik olmadığı şeklinde yorumlanmasına karşın, bizim çalışmamızda kontrol grubunda saptanmaması ve görülme sıklığının %1'den az olması (veri tabanında görülme sıklığı %0.000008) nedeni ile pF161L varyasyonunun CAKUT ile ilişkili bir mutasyon olabileceği düşünüldü.

c.455T>C (pV152A) pozisyonundaki varyasyon hasta grubunda 9 hastada (%9.3) saptanırken, kontrol grubunda 12 çocukta (%12.2) mevcut olduğu görüldü. Hasta grubundaki vakaların hepsi VUR kliniği ile izlenmekteydi. Ancak kontrol grubunda da

%1'den daha fazla sıklıkta görüldüğü için polimorfizm olabileceği ve hastalık varlığı ile ilişkilendirilemeyeceği düşünüldü.

c.461C>T (pS154F) pozisyonundaki varyasyon 11 hastada (%11.4) görüldü. Kontrol grubunda ise 9 hastanın (%9.3) aynı varyasyona sahip olduğu tespit edildi. Hastaların fenotipik özellikleri incelendiğinde 5'inde (%5.2) hipoplazi/displazi, 4'ünde (%4.2) VUR, 1'inde (%1) PUV, 1'inde (%1) At nalı böbrek olduğu görüldü. Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında hastalık varlığı ile bu varyasyonun ilişkili olmadığı düşünüldü.

c.619C>G (pH207D) pozisyonundaki varyasyon 1 hastada (%1) görüldü. Kontrol grubunda bu varyasyon yoktu. Bu hastanın PUV ve hipopadias tanısı ile izlenmekte olduğu görüldü. Kontrol grubunda olmaması, görülme sıklığının %1'in altında olması nedeni ile CAKUT ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

c.503G>C (pG168A) pozisyonundaki varyasyon 1 hastada (%1) görüldü. Bu hastanın displazi ile izlendiği tespit edildi. Kontrol grubunda bu varyasyon yoktu. Görülme sıklığı ile ilgili bilgi olmayan bu varyasyonun kontrol grubunda olmaması %1den daha az görüldüğünü düşündürdüğü için, CAKUT için anlamlı mutasyon olabilir.

c.447G>A (pE149=) pozisyonundaki varyasyon 1 hastada (%1) görüldü. Bu hasta VUR tanısı ile takip edilmekteydi. Bu varyasyonda nükleotid değişimi olmakla birlikte 149. pozisyonundaki Glutamik asidin değişmemiş olduğu görüldü. Veri tabanına bakıldığında sessiz SNP polimorfizm olduğu görüldü. CAKUT ile ilişkisinin olmadığı düşünüldü.

c.530G>A (pR177H) pozisyonundaki varyasyon 1 hastada (%1) görüldü. Bu hastamız VUR tanısı ile takip edilmekteydi. Kontrol grubunda bu varyasyonun olmaması ve görülme sıklığının %1'in altında olması bize önemli bir mutasyon olabileceğini düşündürdü. . Bilgisayarla yapılan silico analizinde SIFT ve PolyPhen'e göre patojenik olması üzerine CAKUT ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

c.476G>A (pR159Q) pozisyonundaki varyasyon VUR tanılı 2 hastada (%2) ve c.41G>A (pC14Y) pozisyonundaki varyasyon VUR tanılı 1 hastada (%1) görüldü. Kontrol grubunda bu varyasyonlar saptanmadı. SIFT'e göre benign, PolyPhen' e göre ise patojenik olması nedeni ile CAKUT ile ilişkili olmadığı düşünüldü.

c.*132_*135delAAAA varyasyonu 1 hastada (%1) görüldü, bu hastanın VUR ile izlendiği görüldü. Kontrol grubunda yoktu. G örülme sıklığı bilinmiyor.

c.1181T>C (pL394P) pozisyonundaki varyasyon 1 hastada (%1) görüldü. Bu hasta displazi tanısı ile izlenmekteydi. Kontrol grubunda olmaması, SIFT ve PolyPhen' e göre patojenik olması bu varyasyonun CAKUT ile ilişkili önemli bir mutasyon olabileceğini düşündürdü (Tablo 4.6).

DNA	PROTEİN	HASTA N:38/96	KONTROL N:21/96	REFERANS
c.619C>G	pH207D	1 PUV+HİPOSPADİAS		rs1357135828
c.450C>G	pN150K	4 DİSPLAZİ		rs767216159
c.503G>C	pG168A	1 DİSPLAZİ		CM091518
c.455T>C	pV152A	9 VUR	12	rs17563
c.447G>A	pE149=	1 VUR		rs1011355680
c.530G>A	pR177H	1 VUR		rs201411996
c.481T>C	pF161L	2 DİSPLAZİ 2 VUR 1 UPDARLIK		rs749431429
c.476G>A	pR159Q	2 VUR		rs777406477
c.41G>A	pC14Y	1 VUR		rs779603940
c.*132_*135 delAAAA	-	1 VUR		rs869100801
c.461C>T	pS154F	5 DİSPLAZİ 4 VUR 1 ATNALI 1 PUV	9	rs935421961
c.1181T>C	pL394P	1 DİSPLAZİ		rs965380934

Tablo 4.6 Hasta ve kontrol grubunda BMP4 dizi analizinde genetik varyasyon dağılımları ve hastaların fenotipik özellikleri

CAKUT hasta grubunda 4 hastada (%4.1) iki farklı allelik varyasyonun bir arada olduğu görüldü. Bu durum çift heterozigot olarak adlandırıldı (Tablo 4.7). Hastaların 2'sinde (%2) c.455T>C (pV152A) pozisyonunda allelik varyasyon tespit edildi. Bu hastaların her ikisinde de VUR mevcuttu. 1 hastada (%1) ise c.447G>A (pE149=) pozisyonunda, 1 hastada (%1) c.450C>G (pN150K) pozisyonunda varyasyon görüldü. Hepsinde ikinci allellerde c.461C>T (pS154F) varyasyonu görüldü. Bu ikinci varyasyonun kontrol grubundaki hastalarda da görülmüş olması nedeni ile anlamlı olmayacağı düşünüldü.

DNA	PROTEİN	HASTA	
c.447G>A, c.461C>T	pE149= pS154F	1 VUR	
c.450C>G, c.461C>T	pN150K pS154F	1 DİSPLAZİ	
c.455T>C, c.461C>T	pV152A pS154F	1 VUR	
c.455T>C, c.461C>T	pV152A pS154F	1 VUR	

Tablo 4.7 CAKUT'lu hasta grubunda çift heterozigot varyasyon gösteren vakaların genotipik ve fenotipik özellikleri

5. TARTIŞMA

CAKUT; böbrek ve toplayıcı sistemin doğuştan anomalilerini içeren geniş bir hastalık grubudur (1). CAKUT, böbrek gelişme süreci ile ilgili genlerdeki mutasyonların neden olduğu genetik olarak heterojen bir gruptur. Genetik mutasyonlara bağlı malformasyonlar, normal fonksiyon ve yapıdaki böbrekten, şiddetli hipodisplazi ve son dönem böbrek yetmezliğine kadar çeşitlilik gösterir (132). Prenatal taramanın gelişmesi ile birçok vaka 18-20. gestasyonel haftada ultrasonografi ile tanı alır hale gelmiştir (2). İnsan böbreğinin gelişimi intermediate mezodermden köken alan nefrik kanaldan (NK), ureterik tomucuğun (UT) gelişmesi ile beşinci haftada başlar. UT'deki epitel hücreleri ile çevresindeki mezenkimal hücreler etkileşerek üriner sistemi oluştururlar. Bu aşamada birçok büyüme faktörü, matriks molekülleri ve transkripsiyon faktörleri (RET, GDNF, PAX2, BMP4, EYA1, gibi) görev alır.

Gelişmiş ülkelerde çocuklardaki kronik böbrek yetmezliğinin en sık nedeni CAKUT'tur. Son dönem böbrek yetmezliğinin % 35-60 'ından sorumlu olup, çocuklardaki hipertansiyon ve kardivasküler hastalıkların da sebebi olması nedeniyle oldukça önem taşımaktadır (1). Bazı formları ailesel yada sendromlara içinde olabilir. Fakat bir kısmı sporadiktir ve sendromlara eşlik etmezler. Ancak ailesel olup sendromik olmayan formlar da bildirilmiştir (30). CAKUT tanımı içinde; böbreğin, üreterlerin, mesanenin ve üretranın doğuştan gelen anomalileri yer alır (1). Bu anomaliler içerisinde VUR en sık karşılaşılan tanılardan biridir. Bizim hasta grubumuzda da vakaların %63'ünü VUR tanılı hastalar oluşturmaktaydı.

CAKUT ile ilgili yapılan çalışmalarda nefrogenez basamaklarında etkili olan bir çok gen patognenezde sorumlu tutulmaktadır. Ancak bunların etkileri net olarak henüz bilinmemektedir. Nefrogenez ve organogenezde rol oynayan faktörlerden biri de BMP4'dür. BMP4'ün embriyolojik gelişimin bir çok aşamasında ve morfogenezde hücre proliferasyonunu düzenlediği, farklılaşma ve apoptozda rol aldığı bilinmektedir. Üreterin tomurcuklanması aşamasında inhibitör etki göstererek doğru bölgeden tek bir tane üreter tomurcuğu ortaya çıkmasında, ortaya çıkan üreter tomurcuğunun büyümesi ve uzamasında etkin olduğu gösterilmiştir (8,9).

CAKUT olan hastalarda BMP4 genindeki mutasyonların önemi konusunda bilgiler son derece yetersizdir. BMP'lerin biyolojik aktiviteleri çeşitli morfogenetik süreçler sırasında çeşitli faktörlerin karmaşık kombinasyonu ile sıkı bir şekilde düzenlenir. Yeni nesil yüksek

verimli sekanslama sistemleri de dahil olmak üzere deneysel tekniklerdeki son gelişmeler, BMP'lerin in vivo fonksiyonlarının daha iyi anlaşılmasını kolaylaştırabilir (145).

Literatürde BMP4 gen mutasyonunun CAKUT ile ilişkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır. Bizim çalışmamızda BMP4 geninde allel frekansları incelendiğinde, CAKUT'lu hastalarda BMP4 sıklığının , kontrol grubuna göre 2.2 kat daha fazla oranda görüldüğü tespit edildi ($p < 0.05$). Bu sonuç bize BMP4 geninin CAKUT patogenezinde rolü olduğunu düşündürdü.

Literatürde bu konuda yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde Reis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 211 CAKUT tanılı hasta, 246 sağlıklı birey ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada BMP4 geninin MKDB ve UP darlık vakaları ile ilişkisini ortaya koydukları görülmektedir (137). Benzer şekilde Li ve arkadaşları UP darlığı olan 108 Çinli hastada BMP4 geninin önemini göstermişlerdir (142). Bu makalelerde de görüldüğü üzere literatürde yapılan çalışmalar, CAKUT ile ilgili seçilmiş hasta gruplarında, BMP4 geninin çeşitli varyasyonlarını değerlendirmişlerdir. Biz ise çalışmamızda Pediatrik Nefroloji Polikliniğine başvuran tüm CAKUT 'lu hastalarda BMP4 genindeki varyasyonları araştırdık. Bu yönüyle çalışmamız literatürde ilk olma özelliğini taşımaktadır.

Bizim çalışmamıza en yakın olan araştırma 2012 yılında yayınlanan Reis'in çalışmasıdır. Bu çalışmada BMP4 geni için seçilmiş 3 genetik varyasyonun önemi Brezilyalı hastalarda araştırılmıştır. Çalışmamızda ise BMP4 geninin tüm ekzonları dizi analizi ile değerlendirilmiş ve genin tüm bölgeleri taranmıştır. Hasta grubumuzda BMP4 geninde varyasyon görülme oranı %39.6 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda BMP4 geninde 12 varyasyon gösterildi. Bu varyasyonların 4'ü daha önce literatürde gösterilmiş olan varyasyonlardır. Bunların 3'ü CAKUT ile ilişkilendirilmiş, 1'i ise yarık dudak ve damak vakalarında gösterilmiştir (147). Çalışmamızda gösterdiğimiz 8 yeni varyasyon ile ilgili daha önce yapılmış bir literatür çalışması bulunmamıştır. Bu varyasyonlar silico analizinde SIFT ve PolyPhen programları ile araştırıldığında 3'ünün patojenik, 5'inin ise patojenik olmadığı görülmüştür. Bulunan yeni varyasyonlardan 4'ünün CAKUT patogenezi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda c.455T>C (pV152A) varyasyonu, hasta grubunda %9.3 kontrol grubunda ise %12.2 oranında görüldü. Kontrol grubunda da %1'den daha fazla sıklıkta görüldüğü için polimorfizm olabileceği ve hastalık varlığı ile ilişkilendirilemeyeceği düşünüldü. Ancak Reis ve arkadaşları c.455T>C (pV152A) varyasyonunun MKDB ve UP darlık olan

hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde sık olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda bu çalışmada VUR ile ilişkisi olmadığını belirtmişlerdir (137). Bizim çalışmamızda ise c.455T>C (pV152A) (152. pozisyondaki Valin amino asidi yerine Alanin amino asidi gelmiş) VUR tanısı olan 9 hastada pozitif bulunmuştur. BMP4 üreterin tomurcuklanmasında inhibitör etkisi bulunurken (doğru bölgeden bir tane UT çıkması için etki gösterir) çıkan UT'nin uzaması ve büyümesinde rol alır. BMP4 üreter uzaması ile birlikte mesane içinde üreterin yerleştirilmesini de düzenler. VUR patogenezinde kritik öneme sahip olan üreterin mesane içerisinde doğru yerde yerleşimi, BMP4'ün VUR ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu çelişkili sonuçlar nedeniyle VUR patogenezi aydınlatmak için daha ayrıntılı genetik araştırmalara ihtiyaç olduğu ve birden çok faktörün etkili olabileceği yorumu yapılabilir (137).

Böbrek hipo/displazisi (RHD) böbreğin ortak gelişimsel kusurlarını içerir ve çocukluk çağında son dönem böbrek hastalığının %20'sinden fazlasını oluşturur. RHD nefron sayısında azalma, toplamda küçük böbrek boyutu, böbrek dokusunun kistik değişiklikler ile hipoplastik veya displastik böbrek ile karakterizedir. Moleküler patogeneze hakkında yapılan çalışmalar sınırlıdır. Böbrek gelişimsel genleri için insan RHD 'sini son derece anlamsız fenotipleri ile çok sayıda transgenik hayvan modelleri oluşturulmuş ve PAX2, EYA1 ve HNF-1B da dahil olmak üzere bir dizi insan gen mutasyonları kalıtsal RHD ile ilişkilendirilmiştir (130). Ancak bu genlerdeki mutasyonlar yalnızca RHD hastalarının bir kısmında tespit edilmiştir. Metanefrik mezenkim (MM), erken böbrek gelişimi sırasında çok önemli bir adımı oluşturmaktadır ve karmaşık gen ağının kooperatif eylemleri tarafından düzenlenmektedir. Bu basamaklarda ki değişiklikler hasarlı üretorenal gelişmeye ve RHD 'ye neden olmaktadır. BMP4, GDNF işlevinin bir inhibitörüdür, böbrek ve üriner sistemin embriyonik gelişimi boyunca devamlı eksprese edilir. Farelerde yapılan çalışmalarda BMP4 mutasyonlarının insan böbrek malformasyonları ile çarpıcı benzerlik göstermesi, insan RHD 'sinde etkili olabileceğini düşündürmüştür. Yine BMP4 kaybının zebra balığında kusurlu pronefrik gelişimle sonuçlanması bu genin böbrek gelişiminde rolünü ön plana çıkarmaktadır. Weber ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 250 RHD olan çocuk ve 150 sağlam çocuktan oluşan kontrol grubunda BMP4 mutasyonu araştırılmış ve ilk kez 3 insan BMP4 mutasyonu (c.272C>G, c.347C>G ve c.450C>G) böbrek anomalisi olan 5 hastada ortaya konmuştur. Bu mutasyonların BMP4 için son derece korunmuş prodomainleri etkilediği, doğrudan yıkım bölgelerini etkilemezken büyük olasılıkla prodomain konfigürasyonuna etki ederek matur protein stabilizasyonunu bozduğunu

göstermişlerdir (130). Bizim çalışmamızda 13 RHD tanılı hastada BMP4 geninde varyasyon gösterdik. 4 hastamızda (%4.1) c.450C>G (p.N150K) pozitifdi, ancak kontrol grubunda hiçbir hastada tespit edilemedi. Bu 4 hastanın hepsinin de fenotipik olarak hipoplazi/displazisi mevcuttu. c.450C>G (p.N150K) varyasyonunun missense mutasyon olduğu düşünüldü ve hipoplazik/displazik böbrek anomalilerinin etyolojisinde rolü olabileceği sonucuna varıldı. Ek olarak bu hastaların 3'ünde KBY mevcuttu. BMP4 geninin doku fibrozisinde rolü olduğu bildirilmektedir. Astımlı hastalarda BMP4 geninin fibrozis gelişiminde ve kötü prognozu göstermede önemli olduğu bulunmuştur (146). Buradan yola çıkarak CAKUT'un potansiyel bir sonucu olan renal fibrozis ve SDBY gelişiminde BMP4'ünde sorumlu faktörlerden biri olabileceği sonucuna varılabilir.

c.619C>G (p.H207D) pozisyonundaki varyasyon 1 hastada (%1) görüldü. Kontrol grubunda bu varyasyon yoktu. Bu hastanın PUV ve hipospadias tanısı ile izlenmekte olduğu görüldü. Kontrol grubunda olmaması, görülme sıklığının %1'in altında olması nedeni ile CAKUT ile ilişkili olabileceği düşünüldü. İnsan mutasyon gen veri tabanında bu varyasyon mutasyon olarak tanımlanmıştır. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipospadias olan 90 hasta araştırılmış, çalışmada BMP4 geninde 3 farklı heterozigot nükleotid sekans varyasyonu bulunmuştur. Bu varyasyonlardan birisi bizim gösterdiğimiz varyasyon ile aynı olup c.619C>G (p.H207D)'dur. Bu varyasyon 380 kontrol hastasında bulunamamış, bu nedenle hipospadias ile ilişkisinin olabileceği öne sürülmüştür (143). Yine farelerde yapılan çalışmalar BMP4 ve BMP7 moleküllerinin işlev bozukluklarının ya tek başına ya da bir kombinasyon halinde değiştirilmiş genital fenotipe neden olabileceğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda hasta sayımız azdı fakat biz de kontrol grubumuzda bu varyasyonu bulamadık. Ürogenital sistem birbiri ile iç içe olan gelişim sürecindedir, BMP4'ün organogenezin erken safhalarına olan etkisi düşünüldüğünde hipospadias etyolojisinde rol alabileceği düşünüldü. Ancak bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

Çalışmamızda böbrek displazi/agenезisi ile takip ettiğimiz bir hastamızda c.1181T>C (p.L394P) bölgesinde 394.pozisyonundaki Lösin amino asidi yerine Prolin amino asidi gelmişti. Literatürde bu varyasyon ile ilgili herhangi bir veriye ulaşamamıştır. Veri tabanında görülme sıklığı ile ilgili bir bilgi yoktur. Bizim kontrol grubumuzda olmaması ve %1'den daha nadir bir varyasyon olması nedeni ile mutasyon kabul edilebilir. Silico analizlere göre de patojenik olarak gruplandırılmıştır. Aynı zamanda değişen amino asitlere bakılırsa yapıya yeni katılan prolin amino asiti polar yapıdadır ve proteinde girdiği

bölgede bir bükülme yaratıp proteinlerin üç boyutlu yapısını önemli şekilde etkiler. Bu nedenle önemli bir değişim olarak kabul edilebilir. Bizim tek hastada tespit ettiğimiz bu varyasyonun öneminin doğrulanması ancak çok sayıda hasta içeren ileri çalışmaların yapılması ile mümkün olacaktır.

c.503G>C (pG168A) pozisyonundaki varyasyon 1 hastada (%1) görüldü. Bu hastanın da displazi ile izlendiği tespit edildi. Kontrol grubunda bu varyasyon yoktu. Görülme sıklığı ile ilgili bilgi olmayan bu varyasyonun kontrol grubunda olmaması ve %1den daha az görülmesi CAKUT için anlamlı değişiklik olabileceğini düşündürdü.

CAKUT hasta grubunda çift heterozigot varyasyon gösteren 4 hastamız vardı. Bu hastaların 2.varyasyonun kontrol grubundaki hastalarda da görülüyor olması nedeni ile anlamlı olmayacağı düşünüldü.

Bizim çalışmamız gibi, CAKUT genetiği ile ilgili yapılan çalışmalar klinik pratikte CAKUT için ideal genetik tanı testinin geliştirilmesinde yol gösterici olacaktır. Ayrıca erken tanı, hastalığın yönetimini kolaylaştırmak ve ailesel genetik danışmanlık konusunda olanak sağlayacaktır. Genom boyunca varyantların tespiti için çalışmaları arttırmak ve yeni genlerdeki CAKUT ile ilişkili varyantların birlikteliğini istatistiksel olarak test etmek için daha geniş sayıda popülasyon ile ve kontrol bireylerle genom çalışması yapılması gerekmektedir . Bu yeni araçları kullanarak çok geç olmadan böbrek deformiteleri için yüksek riske sahip hastaları teşhis etmek mümkün olabilecektir (145). Bu çalışmalar sadece CAKUT'un patogenezi çözmeye yardımcı olmakla kalmayacak, aynı zamanda bireysel hücre tiplerinde değiştirilebilecek epigenetik mekanizmaları hedef alabilecek ilaçlar gibi terapötik hedefler için yeni yollar da tanımlayacaktır. Nitekim BMP aktivatörleri ve inhibitörlerinin terapötik kullanımı konusunda çalışmalar devam etmektedir. Bu tedavi yöntemlerinin kullanılması BMP sinyallerinin işlevlerinin kaybedilmesi ya da kazanılmasının neden olduğu çeşitli insan hastalıklarının tedavisinde potansiyel fırsat yolları sağlayacaktır (144).

Sonuç olarak çalışmamız BMP4 geninde bulunan varyasyonların CAKUT patogenezi özellikle hipoplazi/displazi gelişiminde rolü bulunduğunu düşündürmüştür. Ancak bu konuda BMP4'ün tek sorumlu faktör olmadığını, birden fazla genetik varyasyonun CAKUT'un ortaya çıkmasında etkili olduğunu göz önünde bulundurursak, ileri ve kapsamlı çalışmaların gerekliliği daha çok önem kazanmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- ÇAKUT'lu hastalar ve sağlıklı kontrol grubundaki hastaların cinsiyet ve yaş dağılımları benzer bulundu ($p>0.05$).
- 2- ÇAKUT'lu hastaların tanılarına göre dağılımları incelendiğinde çalışmamızdaki vakaların %60.4'ünün VUR, %28.2'sinin displazi/hipoplazi, %6.3'ünün PUV, %3.1'inin UP darlık, %1'inin At nalı böbrek, %1'inin ektopik böbrek olduğu görüldü. VUR'lu hasta sayısı en büyük grubu oluşturmaktaydı.
- 3- BMP4 geninde allel frekansları incelendiğinde, ÇAKUT'lu hastalarda BMP4 sıklığının, kontrol grubuna göre 2.2 kat daha fazla oranda görüldüğü tespit edildi ($p<0.05$). Bu sonuç bize BMP4 geninin ÇAKUT patogenezinde rolü olduğunu düşündürdü.
- 4- ÇAKUT'lu hastalarda BMP4 geninde varyasyon görülme oranı %39.6 olarak bulundu. BMP4 (+) bulunan hastalar ile BMP4 (-) olan hastaların demografik özellikleri, ÇAKUT etyolojisi yönünden tanı grupları ve laboratuvar bulguları benzerdi ($p>0.05$).
- 5- Çalışma grubumuzda BMP4 geninde 12 varyasyon bulundu. Bunlardan c.455T>C (pV152A) ve c.461C>T (pS154F) varyasyonları hem hasta hem de kontrol grubunda mevcuttu. c.455T>C (pV152A) varyasyon hasta grubunda %9.3 kontrol grubunda ise %12.2 oranında görüldü. Kontrol grubunda da %1'den daha fazla sıklıkta görüldüğü için polimorfizm olabileceği ve hastalık varlığı ile ilişkilendirilemeyeceği düşünüldü. c.461C>T (pS154F) varyasyonu ise hastaların %11.4'ünde , kontrol grubunun ise %9.3'ünde görüldü. Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında hastalık grupları ile bu varyasyonun ilişkili olmadığı düşünüldü.
- 6- c.450C>G (pN150K) varyasyonu ÇAKUT grubunda 4 hastada (%4.1) görüldü. Ancak kontrol grubunda hiçbir hastada tespit edilemedi. Bu 4 hastanın hepsinde fenotipik olarak hipoplazi/displazi mevcuttu. c.450C>G (pN150K) varyasyonunun missense mutasyon olduğu düşünüldü ve hipoplazik/displazik böbrek anomalilerinin etyolojisinde rolü olabileceği sonucuna varıldı.
- 7- c.481T>C (pF161L) pozisyonundaki varyasyon ÇAKUT'lu 5 hastada (%5.2) görüldü. Kontrol grubundaki hastalarda gösterilemedi. Hastaların fenotipik özellikleri incelendiğinde 2'sinde hipoplazi/displazi, 2'sinde VUR, 1'inde ise UP darlık olduğu görüldü. Bilgisayarla yapılan silico analizinde bu varyasyonun

SIFT'te göre patojenik, PolyPhen'e göre ise patojenik olmadığı şeklinde yorumlanmasına karşın, biz çalışmamızda kontrol grubunda saptanmaması ve görülme sıklığının %1'den az olması nedeni ile pF161L varyasyonunun CAKUT ile ilişkili bir mutasyon olabileceğini düşündük.

- 8- c.619C>G (pH207D) pozisyonundaki varyasyon 1 hastada (%1) görüldü. Kontrol grubunda bu varyasyon yoktu. Bu hastanın PUV ve hipospadias tanısı ile izlenmekte olduğu görüldü. Kontrol grubunda olmaması, görülme sıklığının %1'in altında olması nedeni ile CAKUT ile ilişkili olabileceği düşünüldü.
- 9- c.1181T>C (pL394P) pozisyonundaki varyasyon 1 hastada (%1) görüldü. Bu hasta displazi tanısı ile izlenmekteydi. Kontrol grubunda olmaması, SIFT ve PolyPhen'e göre patojenik olması bu varyasyonun CAKUT ile ilişkili önemli bir mutasyon olabileceğini düşündürdü.
- 10- c.503G>C (pG168A) pozisyonundaki varyasyon 1 hastada (%1) görüldü. Bu hastanın da displazi ile izlendiği tespit edildi. Kontrol grubunda bu varyasyon yoktu. Görülme sıklığı ile ilgili bilgi olmayan bu varyasyonun kontrol grubunda olmaması %1'den daha az görüldüğünü düşündürdüğü için CAKUT için anlamlı mutasyon olabileceği sonucuna varıldı.
- 11- CAKUT hasta grubunda 4 hastada (%4.1) 2 farklı allelik varyasyonun bir arada olduğu görüldü. Bu durum çift heterozigot olarak adlandırıldı. Hepsinde ikinci allellerde c.461C>T (pS154F) varyasyonu görüldü. Bu ikinci varyasyonun kontrol grubundaki hastalarda da görülmüş olması nedeni ile anlamlı olmayacağı düşünüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Loane M., Dolk H., Kelly A., Teljeur C., Greenlees R., Densem J. EUROCAT working group paper 4: EUROCAT statistical monitoring: Identification and investigation of ten year trends of congenital anomalies in Europe. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2011; 91: 31–43.
2. Sanna-Cherchi S., Caridi G., Weng P., Scolari F., Perfumo F., Gharavi A., Ghiggeri G. Genetic approaches to human renal agenesis/hypoplasia and dysplasia. *Pediatr. Nephrol.* 2007;22:1675–1684.
3. Schedl A. Renal abnormalities and their developmental origin. *Nature Review Genetics* 2007; 8: 791–802.
4. Weber S, Moriniere V, Knuppel T, et al. Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2864–70
5. Thomas R, Sanna-Cherchi S, Warady BA, Furth SL, Kaskel FJ, Gharavi AG. HNF1B and PAX2 mutations are a common cause of renal hypodysplasia in the CKiD cohort. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:897–903.
6. Mizuno K, Nakane A, Nishio H, Moritoki Y, Kamisawa H, Kurokawa S, Kato T, Ando R, Maruyama T, Yasui T, Hayashi Y. Involvement of the bone morphogenic protein/SMAD signaling pathway in the etiology of congenital anomalies of the kidney and urinary tract accompanied by cryptorchidism. *BMC Urol.* 2017 2;17(1):112
7. Sainio K, Suvanto P, Saarme M, Arumae U, Lindahl M, Davies JA, et al, Glial cell derived neurotrophic factor is a morphogen for the ureteric bud epithelium. *Development* 1997; 20: 4077-87
8. Yu T, Scully S, Yu Y, Fox GM, Jing S, Zhou R, expression of GDNF family receptor components during development: implication in the mechanism of interection. *J Neurosci* 1998; 18: 4684-96

9. Enomoto H, Hughes I, Golden J, Baloh RH, Yonemura S, Heuckeroth RO, et al. GFR alpha 1 expression in cells lacking RET is dispensable for organogenesis and nerve regeneration. *Neuron* 200; 44: 62-36
10. Schuchardt A, D'Agati V, Pachnis V, Costantini F. Renal agenesis and hypodysplasia in ret-k-mutant mice result from defects ureteric bud development. *Development* 1996; 122: 1919-1929
11. 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.
12. Sancak B, Cumhuriyet M, Fonksiyonel Anatomi, 1. Baskı, Ankara, METU Press. 1999; 290-302.
13. A. M. R. Agur, Arthur F. Dalley. *Grants Atlas of Anatomy* 1995; 12: 320
14. Vishram Singh. *General anatomy* 2008; 15: 221-231
15. Dawn M. Hudson. *The Urinary System, Human anatomy and physiology* 2012; 4: 106-108
16. Robert M. Kleigman, Karen J. Marcdanto, Hal B. Jenson, Richard E. Berman. *Nelson Textbook of Pediatrics* 18th edition 2011; 508: 2164-2165
17. Clinton L Benjamin, Gregory R Garman, James H Funston. *Human biology* 2010; 9: 1118
18. David H Cormack. *Essential Histology* 2001; 13: 355-356-357
19. Wein Alan J, Kavoussi Louis R, Novick Andrew C, Partin Alan W, Peters Craig A. *Campbell-Walsh Urology: Expert Consult Premium Edition: Enhanced Online Features and Print, 4-Volume Set: Elsevier Health Sciences; 2011.*
20. Tanagho EA, Mc Aninch JW, Smith DR. *Smith's general urology*. 17th. New York: McGraw-Hill Companies 2008.
21. 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.

22. Risdon RA. The urinary system. In *Fetal and Neonatal Pathology* (3rd ed). Keeling J. (eds). London: Springer Verlag 2001: 525-551.
23. Alcaraz A, Vinaixa F, Tejedo-Mateu A, Fores MM, Gotzens V, Mestres CA, et al. Obstruction and recanalization of the ureter during embryonic development. *The Journal of urology*. 1991;145(2):410-416.
24. Sandler T W. *Langman 's Medical Embryology Seventh Edition* 2000.
25. Filiz Gökaslan. *Antenatal hidronefroz tanılı bebeklerin izlemi: Ankara Üniversitesi; 2010.*
26. Arıncı K Elhan A. *Anatomi*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2014.
27. Yay Arzu Armağan. *Doğum öncesi dönemde böbrek gelişiminde E-cadherin ekspresyonunun immunohistokimyasal olarak gösterilmesi: Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2006.*
28. Başaklar A Can. *Bebek ve çocukların cerrahi ve ürolojik hastalıkları*. Ankara: Palme Yayıncılık. 2006:1765-1786.
29. Östling Karl. *The Genesis of Hydronephrosis, Particularly with Regard to the Changes at the Ureters-pelvic Junction: Norstedt & söner; 1942.*
30. A. Daneman and D. J. Alton. Radiographic manifestations of renal anomalies, *Radiologic Clinics of North America* 1991; 29: 351–363
31. Scott JE, Renwick M. Antenatal diagnosis of congenital abnormalities in the urinary tract. Results from the Northern Region Fetal Abnormality Survey. *Br J Urol*. 1988; 62: 295–300
32. K. Nakanishi and N. Yoshikawa. Genetic disorders of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT), *Pediatrics International* 2003; 5: 610–616
33. Miyazaki Y, Oshima K, Fogo A, Hogan BL, Ichikawa I. Bone morphogenetic protein 4 regulates the budding site and elongation of the mouse ureter. *J Clin Invest* 2001; 105: 863–873
34. Grieshammer U, Ma L, Plump AS, Wang F, Tessier-Lavigne M, Martin GR. SLIT2-mediated ROBO2 signaling restricts kidney induction to a single site. *Dev Cell* 2004; 6: 709–717

35. McPherson E. Renal anomalies in families of individuals with congenital solitary kidney. *Genet Med* 2007; 9: 298-302.
36. 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
37. 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
38. David G, Botswick Liang Cheng. *Urologic surgical pathology* 2008; 323: 1970-1975
39. Rajesh Yalvarthy, Chirag R Parikh. Congenital renal agenesis *Saudi Journal of Kidney Disease and transplantation* 2003; 14: 336-341
40. Moerman P, Fryns JP, Sastrovujoto SH, Vanderberghe K, Lauweryns JM. Hereditary renal adysplasia: new observations and hypotheses. *Pediatr Pathol* 1994; 14: 405-410
41. Bernstein J, Gilbert-Barnes E. Congenital malformations of the kidney. In *Renal Pathology: With Clinical and Functional Correlations* (2nd ed) vol 2. Tisher CC, Brenner BM (eds). Philadelphia: J. B. Lippincott Company 1994: 1355-1386.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Gilbert-Barnes E, Lacson A, Bernstein J, Risdon RA. Renal system. In *Potters Pathology of the Fetus, Infant and Child* (2nd ed), vol. 2. Gilbert Barnes E. (eds). Mosby Elsevier Inc. 2007: 1281-1344.
46. Akalın Z, Aydoğanlı L, Yıldız M, Aten A, Afşar H. A nine years old patient with hypertension and enuresis nocturna who had an asymptomatic hypoplastic kidney and dynamic disorder of the lower urinary tract 2010
47. Jason E Cain, Valeria Di Giovanni, Joanna Smeeton and Norman D Rosenblum. Genetics of renal hypoplasia: insights into the mechanisms controlling nephron endowment. *Pediatr Research* 2010; 68(2): 91-98

48. Hiroaka M, Tsukahana H, Ohshima Y, Kasuga K, Ishihana Y, Mayvmi M. Renal aplasia is the predominant cause of congenital solitary kidneys. *Kidney Int* 2002; 61: 1840-1844
49. Robert O Peterson, Isabell a, Sesterhenn, Charles J Dawis. *Urologic Pathology* 2008; 13: 134-176-286
50. Chan-Yao WU, Chiou YH, Sung PK. Left Multicystic dysplastic kidney with contralateral ectopic kidney and ureterovesicle junction obstruction. *Chinese Med J (Taipei)* 2001; 64: 129-32
51. Bernstein J, Risdon RA, Gilbert-Barnes E. Renal system: kidney and urinary tract. In: Gilbert-Barnes E, (ed) *Potter's Pathology of the Fetus and Infant*. St. Louis: Mosby, 1997;2
52. LANGINO, L.H. and MARTIN; L:W: Abdominal masses in newborn infants. *Urology* 1952; 68: 60-62
53. Mackenzie HS, Lawler EV, Brenner BM. Congenital oligonephropathy: The fetal flaw in essential hypertension. *Kidney nt Suppl* 1996; 55: 30-34.
54. Numanoğlu Yurdakan G, Kertiş G, Bahadır B, Numanoğlu K.V., Özdamar O.Ş., Renal hypoplastic dysplasia. *OMÜ Tıp dergisi*; 2008; 25(1); 25-29
55. Wiener JS, Brelman AB, King LR, Kramer SA, Multicystic dysplastic kidney; *Clinical Pediatr Urol* 2004; 4: 653-645
56. 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.
57. 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.
58. Herndon CD, Kitchens DM. The management of ureteropelvic junction obstruction presenting with prenatal hydronephrosis. *Scientific World Journal* 2009; 29: 400-403.
59. Robert O, Peterson, Isabell A, Sesterhenn, Charles J.Dawis, *urologic Pathology*, 2008; 3: 134, 176, 286
60. 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.

61. Munver, R, Sosa, R.E. Pizzo, J J. del: Laparoscopic pyeloplasty: history, evolution and future 2004, 55: 748
62. Gonzales, R. Ludwikowski, M.B. Handbook of urological disease in children, 2011; 1: 7-32
63. Becker, W. meller, J, Zapper, H, Leenen, A. Seselbe, F. İmaging in peditric Urology 2003; 1: 20-22
64. Kramer SA. Vesicoureteral reflux. In: Kelalis PP, King LR (eds). Clinical Pediatric Urology. 3rd ed. Philadelphia, Saunders. 1992. p. 224-35.
65. Costers M, Van Damme-Lombaerts R, Levtschenko E, Bogaert G. Antibiotic prophylaxis for children with primary vesicoureteral reflux: where do we stand today? Adv Urol. 2008: 217805
66. Dayanç M. Vezikoüreteral Reflü. In: Yıldırım İ, Dayanç M (eds). Güncel Çocuk Ürolojisi. Ankara, Atlas Kitapçılık. 2004.p.145-46.
67. Shapiro E, Elder JS. The office management of recurrent urinary tract infection and vesicoureteral reflux children. Urol Clin North Am 1998; 25(4):725-34.
68. Phan V, Traubici J, Hershenfield B, Stephens D, Rosenblum ND, Geary DF. Vesicoureteral reflux in infants with isolated antenatal hydronephrosis. Pediatr Nephrol. 2003; 18:1224-1228.
69. Caldamone AA. Embryology. In: Sant GR (eds). Pathophysiologic Principles of Urology. Oxford, Blackwell Science Company. 2001. p. 177-220.
70. Bauer SB, Colondny AH, Retik AB. The management of vesicoureteral reflux in children with myelodysplasia. J Urol 1982;128:102-5.
71. Martin I, Resnick, Robert A. Older. Diagnosis of genitourinary disease; second edition, 1997; 573-577
72. Grigoris C, Kousidis. Posterior Urethral Valve; Essential in Pediatric Urology; 2012; 115-124
73. Nasir AA, Emmanuel AA, et al. Posterior urethral valve. World J Pediatr 2011; 7: 205- 216.
74. Gunn TR, Mora JD, Pease P, Antenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasonography after 28 weeks gestation: incidence and outcome. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 479-486
75. Livera LN, brookfield DS, Egginton JA et al. Antenatal USG to detect fetal renal abnormalities: a prospective screening programme. BMJ 1989; 298: 1421-1423

76. Liang CC, Cheng PJ, Lin CJ, Chen HW, Chao AS, Chang SD. Outcome of prenatally diagnosed fetal hydronephrosis. *J. Reprod. Med.* 2002; 47: 27-32
77. Woodwar M, Frank D, postnatal management of antenatal hydronephrosis. *BJU Int.* 2002; 89: 149-156
78. Di Sandro MJ, Kagen BA. Neonatal management. Role for early intervention. *Urol Clin North Am* 1998; 25: 187-197
79. Odibo AO, Raab E, Elowitz M, Merrill JD, Macones GA. Prenatal mild pyelectasis: evaluating the tresholds of renal pelvic daimeter associated with normal postnatal renal function. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 513-7
80. Woodwar M, Frank D, postnatal management of antenatal hydronephrosis. *BJU Int.* 2002; 89: 149-156
81. Zerlin JM, Ritchey ML, Chang AC. Incidental vesicourethral reflux in neonates with antenatallydetected hydronephrosis and other renal abnormalities. *Radiol.* 1993; 187: 157-60
82. Chen A, Francis M, Ni L, et al: Phenotypic manifestations of branchiootorenal syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 58: 365–370
83. Abdelhak S, Kalatzis V, Heilig R, et al: A human homologue of the *Drosophila* eyes absent gene underlies branchio-oto-renal this mutation alone does not result in the disease. In (BOR) syndrome and identifies a novel gene family. *Nat Genet* 1997; 15: 157–164
84. Peters CA, Carr MC, Lais A, *et al*: The response of the fetal kidney to obstruction. *J Urol* 1992; 148:503–509
85. Hiraoka M, Taniguchi T, Nakai H, et al: No evidence for *AT2* gene derangement in human urinary tract anomalies. *Kidney Int* 2001; 21: 1244–1249
86. Oshima K, Miyazaki Y, Brock JW III, et al: Angiotensin type-2 receptor (*AT2*) expression and ureteral budding. *J Urol* 2001; 166: 1848–1852
87. Miyazaki Y, Oshima K, Fogo A, et al: Bonemorphogenetic protein 4 regulates the budding site and elongation of the mouse ureter. *J Clin Invest* 2000; 105: 863–873
88. Matsell D, Benett T, Goodyer P, Goodyer C, Han WKM: The pathogenesis of multicystic dysplastic kidney disease: insights from the study of fetal kidneys *Lab invest* 1996; 74: 883-893
89. Winyard P, Chitty LS. Dysplastic kidneys, *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008; 13: 142–151

90. 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
91. Wang Q, Lan Y, Cho ES, Maltby KM, Jiang R. Odd-skipped related 1 (Odd 1) is an essential regulator of heart and urogenital development. *Dev Biol* 2005; 288: 582-94
92. Takeichi, M. Morphogenetic roles of classical cadherins. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 1994; 7: 619-627.
93. 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 *Development* 1998: 125; 803-812
94. Stark K, Vainio S, Vassileva G, McMahon AP. Epithelial transformation of metanephric mesenchyme in the developing kidney regulated by Wnt-4. *Nature*. 1994; 15: 372(6507): 679-83
95. Peter S. Klein, Douglas A. Melton. *Developmental Biology* 1996; 93: 8455-8459
96. Berridge, M. J. Downes, C. P. & Hanley, M. R. *Cell* 1998; 59: 411-419.
97. Bruening, W. & Pelletier, J. *Semin. Dev. Bio.* 1994; 5: 333-343
98. Kreidberg, J. A. Sariola, H. Loring, J. M., Maeda, M., Pelletier, J., Housman, D. & Jaenisch, R. *Cell* 1994; 74: 679-691
99. Hein L, Barsh GS & Pratt RE et al. Behavioural and cardiovascular effects of disrupting the angiotensin II type-2 receptor gene in mice. *Nature* 1995; 377: 744
100. Johnston JH, Evans JP, Glassberg KI & Shapiro SR. Pelvic hydronephrosis in children: A review of 219 personal cases. *J Urol* 1977; 117: 97–101
101. I.V.Yosypiv, Renin angiotensin system in ureteric bud branching morphogenesis: insights into the mechanisms; *pediatric nephrology* 2011; 26: 1499-1512
102. Cullen-McEwen LA, Caruana G, Bertram JF The where, what and why of the developing renal stroma. *Nephron Exp Nephrol* 2005; 99: 1–8
103. Schuchardt, A, D'Agati, V, Larsson-Blomberg, L, Costantini, F, and Pachnis, V. Defects in the kidney and enteric nervous system of mice lacking the tyrosine kinase receptor Ret. *Nature* 1994; 367: 380-383
104. Pichel, J.G., Shen, L., Sheng, H.Z., Granholm, A.-C., Drago, J., Grinberg, A., Lee, E.J., Huang, S. P., Saarma, M., Hoffer, B.J., Sariola, H. And Westphal, H. Defects in enteric innervation and kidney development in mice lacking GDNF. *Nature* 1996; 382: 73-76

105. Batourina E, Choi C, Paragas N, Bello N, Hensle T, Constantini FD, distal ureter morphogenesis depends on epithelial cell remodelling, mediated by vitamin A and Ret, *Nat. Genet.* 2002
106. Skinner MA, Safford SD, Reeves JG, Jackson ME, Freemerman AJ. Renal aplasia in humans is associated with RET mutations. *Am J Hum Genet* 2008;82(2):344–351
107. Chatterjee R, Ramos E, Hoffman M, et al. Traditional and targeted exome sequencing reveals common, rare and novel functional deleterious variants in RET-signaling complex in a cohort of living US patients with urinary tract malformations. *Hum Genet* 2012;131(11):1725–1738
108. Pini Prato A, Rossi V, Mosconi M, et al. A prospective observational study of associated anomalies in Hirschsprung's disease. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:184
109. Thomas R, Sanna-Cherchi S, Warady BA, Furth SL, Kaskel FJ, Gharavi AG. HNF1B and PAX2 mutations are a common cause of renal hypodysplasia in the CKiD cohort. *Pediatr Nephrol* 2011;26(6):897–903
110. Kume T, Deng K, Hogan BLM: Murine forkhead/winged helix genes *Foxc1 Mf1* and *Foxc2 Mfh1* are required for the early organogenesis of the kidney and urinary tract. *Development* 2000; 127: 1387-1395
111. J. Quinlan, M. Lemire, T. Hudson et al, a common variant of the Pax2 gene is associated with reduced newborn kidney size; *Journal of American society of nephrology* 2007; 18: 1915-1921
112. Sanyanusin, P.; Schimmenti, L.; McNoe, L.; Ward, T.; Pierpont, M.; Sullivan, M.; Dobyms, W.; Eccles, M. Mutation of the PAX2 gene in a family with optic nerve colobomas, renal anomalies and vesicoureteral reflux. *Nat. Genet.* **1995**, 9, 358–364.
113. Costantini, F.; Shakya, R. GDNF/RET signaling and the development of the kidney. *Bioessays* **2006**, 28, 117–127.
114. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 101-8
115. Brenner BM, Mackenzie HS. Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease. *Kidney Int Suppl* 1997; 63: 124-7

116. Majumdar A, Vainio S, Kispert A, McMahon J, McMahon AP. Wnt11 and Ret/Gdnf pathways cooperate in regulating ureteric branching during metanephric kidney development. *Development* 2003; 130: 3175-85
117. Thomas, R.; Sanna-Cherchi, S.; Warady, B.; Furth, S.; Kaskel, F.; Gharavi, A. HNF1B and PAX2 mutations are a common cause of renal hypodysplasia in the CKiD cohort. *Pediatr. Nephrol.* **2011**, 26, 897–903.
118. Madariaga, L.; Morinière, V.; Jeanpierre, C.; Bouvier, R.; Loget, P.; Martinovic, J.; Dechelotte, P.; Leporrier, N.; Thauvin-Robinet, C.; Jensen, U.; et al. Severe prenatal renal anomalies associated with mutations in HNF1B or PAX2 genes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2013**, 8, 1179–1187.
119. Ulinski, T.; Lescure, S.; Beaufils, S.; Guignonis, V.; Decramer, S.; Morin, D.; Clauin, S.; Deschênes, G.; Bouissou, F.; Bensman, A.; et al. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1 α (TCF2) mutations in a pediatric cohort. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2006**, 17, 497–503.
120. Moreno-De-Luca, D.; Mulle, J.G.; Kaminsky, E.B.; Sanders, S.J.; Myers, S.M.; Adam, M.P.; Pakula, A.T.; Eisenhauer, N.J.; Uhas, K.; Weik, L. Deletion 17q12 is a recurrent copy number variant that confers high risk of autism and schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet.* **2010**, 87, 618–630.
121. Quinlan J, Lemire M, Hudson T, Qu H, Benjamin A, Roy A, Pascuet E, Goodyer M, Raju C, Zhang Z, Houghton F, Goodyer P. A common variant of the PAX2 gene is associated with reduced newborn kidney size. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1915–1921
122. Zhang Z, Quinlan J, Grote D, Lemire M, Hudson T, Benjamin A, Roy A, Pascuet E, Goodyer M, Raju C, Houghton F, Bouchard M, Goodyer P. Common variants of the glial cell-derived neurotrophic factor gene do not influence kidney size of the healthy newborn. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1151–1157
123. Wu XR, Kong XP, Pellicer A, Kreibich G, Sun TT Uroplakins in urothelial biology, function, and disease. *Kidney Int* 2009; 75: 1153–1165
124. Kume T, Deng KY, Winfrey V, et al: The forkhead / winged helix *Nat Genet* 1999; 23: 113–117

125. Park, J.; Ma, W.; O'Brien, L.; Chung, E.; Guo, J.; Cheng, J.; Valerius, M.; McMahon, J.; Wong, W.; McMahon, A. Six2 and Wnt regulate self-renewal and commitment of nephron progenitors through shared gene regulatory networks. *Dev. Cell* 2012, 23, 637–651.
126. Sanna-Cherchi S., Sampogna RV., Papete N., Burgess KE., Nees SN., Perry BJ., et al. Mutations in DSTYK and Dominant Urinary Tract Malformations. *N Engl J Med* 2013; 369:621-629.
127. Hart, T.; Gorry, M.; Hart, P.; Woodard, A.; Shihabi, Z.; Sandhu, J.; Shirts, B.; Xu, L.; Zhu, H.; Barmada, M.; et al. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J. Med. Genet.* 2002, 39, 882–892.
128. Weichhart, T.; Zlabinger, G.; Säemann, M. The multiple functions of Tamm-Horsfall protein in human health and disease: A mystery clears up. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2005, 117, 316–322.
129. Wolf, M.; Hoskins, B.; Beck, B.; Hoppe, B.; Tasic, V.; Otto, E.; Hildebrandt, F. Mutation analysis of the Uromodulin gene in 96 individuals with urinary tract anomalies (CAKUT). *Pediatr. Nephrol.* 2009, 24, 55–60.
130. Weber S, Taylor JC, Winyard P, Baker KF, Sullivan-Brown J, Schild R, Knüppel T, Zurowska AM, Caldas-Alfonso A, Litwin M, Emre S, Ghiggeri GM, Bakkaloglu A, Mehls O, Antignac C, Network E, Schaefer F, Burdine RD SIX2 and BMP4 mutations associate with anomalous kidney development. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 891–903
131. Chai OH, Song CH, Park SK, Kim W, Cho ES. Anatomy Cell Biology, molecular regulation of kidney development 2013; 46(1):19-31
132. Uy N, Reidy K, Developmental Genetics and Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract., *J Pediatr Genet* 2016;5:51-60
133. Katagiri T, Watabe T, Bone morphogenetic Proteins, *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016 Jun 1;8(6)

134. Wang NR, Green J, Wang Z, Deng Y, Qiao M, Peabody M, Zhang Q, Ye J, Yan Z, Denduluri S, Idowu O, Li m, Shen C, Hu A, Haydon CR, Kang R, Mok J, Lee JM, Luu LH, Shi LL, Bone Morphogenetic Protein (BMP) signaling in development and human diseases, *Genes Diseases* 2014;1:87-105
135. Stephens FD, Smith ED, Hutson JM: *Congenital Anomalies of Urinary and Genital Tracts*. Oxford, ISIS Medical Media, 1996
136. Von Bubnoff A, Cho KW. Intracellular BMP signaling regulation in vertebrates: pathway or network? *Dev Biol*. 2001 Nov 1;239(1):1-14. Review.
137. Reis GS, Silva SCA, Freitas SI, Heilbuth TR, Marco AL, Oliveira AE Miranda MD, Study of the association between the BMP4 gene and congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J pediatr (Rio J)*. 2014; 90(1):58-64
138. Rosenblum S, Pal A, Reidy K, Renal development in the fetus and premature infant. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2017; 22:58-66
139. Miranda DM¹, Dos Santos AC Jr, Sarubi HC, Bastos-Rodrigues L, Rosa DV, Freitas IS, De Marco LA, Oliveira EA, Simões e Silva AC. Association of angiotensin type 2 receptor gene polymorphisms with ureteropelvic junction obstruction in Brazilian patients. *Nephrology (Carlton)*. 2014 Nov;19(11):714-20.
140. Rasmussen M, Sunde L, Nielsen ML, Ramsing M, Petersen A, Hjortshøj TD, Olsen TE, Tabor A, Hertz JM, Johnsen I, Sperling L, Petersen OB, Jensen UB, Møller FG, Petersen MB, Lildballe DL: Targeted gene sequencing and whole-exome sequencing in autopsied fetuses with prenatally diagnosed kidney anomalies. *Clin Genet*. 2018 Apr;93(4):860-869.
141. Nishinakamura R, Sakaguchi M. BMP signaling and its modifiers in kidney development. *Pediatr Nephrol* 2014;29:681.
142. He LJ, Liu HJ, Liu F, Tan P, Lin T, Li LX. Mutation screening of BMP4 and Id2 genes in Chinese patients with congenital ureteropelvic junction obstruction. *Eur Pediatr* 2012;171;451

143. Chen T, Li Q, Xu J, Ding K, Wang Y, Wang W, Li S, Shen Y. Mutation screening of BMP4, BMP7, HOXA4 and HOXB6 genes in Chinese patients with hypospadias. *Eur J Hum Genet.* 2007 Jan;15(1):23-8.
144. Nicalaou N, Renkema YK, Bongers E, Giles R, Knoers N. Genetic, environmental and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nat.Rev.Nephrol* 2015.720-731.
145. Lee H, Gee Y, Shin J. Genetics of vesicoureteral reflux and congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Investing Clin Urol* 2017;58
146. Pegorier S, Campbell GA, Kay AB, Lloyd CM. Bone morphogenetic protein (BMP)-4 and BMP-7 regulate differentially transforming growth factor (TGF)-beta1 in normal human lung fibroblasts (NHLF). *Respir Res.* 2010;11:85.
147. Suzuki S, Marazita ML, Cooper ME, Miwa N, Hing A, Jugessur A, Natsume N, Shimozato K, Ohbayashi N, Suzuki Y, Niimi T, Minami K, Yamamoto M, Altannamar TJ, Erkhembaatar T, Furukawa H, Daack-Hirsch S, L'heureux J, Brandon CA, Weinberg SM, Neiswanger K, Deleyiannis FW, de Salamanca JE, Vieira AR, Lidral AC, Martin JF, Murray JC. Mutations in BMP4 are associated with subepithelial, microform, and overt cleft lip. *Am J Hum Genet.* 2009 Mar;84(3):406-