



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TURKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul Çekmece Bölgesi Kamu Hastaneler Birliği Genel Sekreterliği
İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği
Eğitim Görevlisi: Uz. Dr. Aysel KIYAK

MULTİKİSTİK DİSPLASTİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN
ÇOCUKLARDA BOY UZUNLUĞU İLE BÖBREK
BOYUTLARININ RETROSPEKTİF
KARŞILAŞTIRILMASI

DR. ŞEYDA DOĞANTAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. SEVGİ YAVUZ

İSTANBUL-2017

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübesiyle bana yardımcı olan değerli zamanını hiçbir zaman esirgemeyen, asistanlığım boyunca iyi bir hekim olma yolunda örnek aldığım değerli tez danışmanlarım Dr. Aysel Kıyak'a ve Doç. Dr. Sevgi Yavuz 'a,

Eğitim süresi boyunca klinik bilgi ve deneyimleriyle yetişmemize katkıda bulunan tüm hocalarıma, başta Dr. Gönül Aydoğan, Dr. Sultan Kavuncuoğlu, Dr. Rengin Şiraneci, Dr. Hüseyin Aldemir, Dr. Ferhan Akıcı, Dr. Zafer Şalcıoğlu, Doç. Dr. Funda Çipe, Doç. Dr. Nuray Aktay Ayaz, Doç. Dr. Hasan Önal, Doç. Dr. Günsel Kutluk, Doç. Dr. Kazım Öztarhan, Doç. Dr. Çiğdem Aydoğmuş, Doç. Dr. Merih Çetinkaya, Doç. Dr. Ali Ayçiçek, Doç. Dr. Canan Kuzdan , Doç. Dr. Gülnihal Özdemir , Doç. Dr. Tuğba Erener , Doç. Dr. Serdar Sander , Dr. Hakan Gemici , Dr. Emel Atasoy , Dr. Özlem Başoğlu , Dr. Hamide Sevinç Genç , Dr. Gonca Keskindemirci , Dr. Esin Yıldız Aldemir , Dr. Müge Payaslı, Dr. Ebru Yılmaz , Dr. Esra Polat , Dr. Yasemin Topçu , Dr. Banu Aydın , Dr. Cengiz Bayram olmak üzere,

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve hayatımın her aşamasında ve her konuda desteklerini esirgemeyen, sevgileriyle her zaman yanımda olan aile olmanın mutluluğunu yaşatan canım annem , babam ve abime, değerli eşim ve biricik oğluma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	iv
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	xi
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. NORMAL BÖBREK OLUŞUMU.....	2
2.2. ÜRİNER SİSTEM ANATOMİSİ	8
2.3. FETÜS VE YENİDOĞANDA BÖBREK FONKSİYONLARI	11
2.4. MULTİKİSTİK DİSPLASTİK BÖBREK (MKDB)	12
2.4.1. Epidemiyoloji	12
2.4.2. İnsidans	13
2.4.3. Embriyoloji	13
2.4.4. Patoloji.....	14
2.4.5. Patogeneze.....	15
2.4.6. Klinik	16
2.4.7. Hastalığın Doğal Seyri ve Komplikasyonlar	17
2.4.7.1. Böbrek Fonksiyonu	17
2.4.7.2. Multikistik Displastik Böbrek İnvolusyonu.....	18
2.4.7.3. Enfeksiyon ve Ağrı	18
2.4.7.4. Hipertansiyon	18
2.4.7.5. Malign Dejenerasyon	19
2.4.8. Tanı ve Tedavi	19
2.4.8.1. Medikal İzlem	20
2.4.8.2. Cerrahi Tedavi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. İSTATİKSEL ANALİZ	22

4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR.....	36
7. KAYNAKLAR	40



KISALTMALAR VE SİMGELER

AL	Allantois
Agtr 2	Angiotensin tip 2 reseptör geni
AP	Ön-arka (Anterior-posterior)
ARTN	Artemin
BMP4	Bone Morphogenic Protein 4
AUV	Anterior üretral valf
CB	Coma body
CD	Toplayıcı tübül (collecting duct)
CHRM3	Cholinergic receptor, muscarinic 3
CM	"Cap" mezenkim
Col4a/3-4a/4	Collagen 4a/3-4a/4
DMSA	Dimerkaptosüksinik asit
DT	Distal tübül
DTPA	Dietilen triamin penta asetik asit
ESRRG	Encoding the nuclear steroid hormone receptor
EYA1	Eyes absent homolog 1
Fgf 7/8/10	Fibroblast growth factor 7/8/10
FGF10	Fibroblast growth factor 10
Fgfr1/2	Fibroblast growth factor receptor 1/2
FOXC1	Forkhead box protein C1
FREM2	"FRAS1 related extracellular matrix"
FRAS1	Fraser sendrom 1
GDNF	Glial cell line-derived neurotropic factor
GDNF-1	GDNF-family receptor a1
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
GFL	Glial cell derived neurotrophic factor (GDNF) family ligands
GFRA 1	GDNF family receptor a1
GREM1	Gremlin1
GSK3	Glikojen sentaz kinaz 3
HN	Hidronefroz

HNF-1B	Hepatocyte nuclear factor-1B
HOXA 11	Homebox A 11
HOXD11	Homebox D 11
IM	Intermediyer mezenkim
IRX3	Iroquois-class homedomain (Irx) transkripsiyon faktör 3
IVP	Intravenöz pyelografi
İYE	İdrar yolu enfeksiyonu
KAL1	Kallmann sendrom 1 sekans
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
LAR	Leukocyte angiotensin related
LH	Loop of Henle
LiCl	Lityum klorür
Lim1	Lim1 Homebox gene
LM	Lateral mezenkim
LMX1B	LIM homebox transcriptional factor 1B
MAG3	Merkaptoasetil triglisin
MD	Mezonefrik kanal (duct)
MET	Metanefrik mezenkim
MKDB	Multikistik displastik böbrek
MM	Metanefrik mezenkim
MODY	"Maturity-onset diabetes of the young"
MRI	Manyetik Rezonans Imaging
MV	Metanefrik vezikül
NK	Nefrik kanal
NPH 1-5	Nephrocystin protein 1-5
Nphs1-2	Nephrin gene 1-2
NRTN	Neurturin
OD	Otozomal dominant
Odd1	Odd skipped related 1
OR	Otozomal resesif
PA	Pretubular aggregation
PAX1	Paired boz gene 1

PAX2	Paired box protein 2
PC	Podocyte cells
PDGF	Platelet derived growth factor
PI3K/AKT	Fosfotidil inozitol 3 kinaz/Akt
PKD 1-2	Polycystic kidney disease 1 ve 2
PKHD1	Polycystic kidney and hepatic disease 1
PNK	Primer nefrik kanalı
PSPN	Persephin
PT	Proksimal tübül
PUV	Posteriyör üretral valf
RA	Renal agenezi
RCAD	Renal kist ve diyabet
RD	Renal displazi
RH	Renal hipoplazi
ROBO 2	Roundabout homologue 2
RTK	Tirozin kinaz reseptörü
RV	Renal vezikül
SALL1	"Sal-like 1"
SB	"S-shaped" body
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
SEMA 3a	Semaphorin 3a
SH	Stromal hücre
SIX1	"SIX homebox 1"
SLIT 2	Slit homologue 2
SPRY 1	Reseptör tirozin kinaz antagonist sprouty 1
SS	Standart sapma
TK	Toplayıcı kanal
UA	Ureteral atrezi
UB	Üreter tomurcuğu (ureteric bud)
UD	Ureter duplikasyonu
UMOD	Uromodulin
UP	Uroplakin

UP darlık	Ureteropelvik darlık
USG	Ultrasonografi
USKA	Üriner sistemin konjenital anomalileri
UT	Üreterik tomurcuk
UV darlık	Ureterovezikal darlık
VATER	Vertebral anomali, anal atrezi, kardiyak anomali, trakeoözefagial fistül, renal anomali, limb anomali
VCU	Voiding sistoüretrografi (voiding cystourethrography)
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VUR	Vezikoureteral reflü
WNT11	Wingless type MMTV integration site family member 11
WT	Wolffian tüp
WT1	Wilms' tümör transcription factor

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa no:

Tablo 1. Böbreğin embriyojenik şeması	5
Tablo 2. Multikistik displastik böbrek tanısı alan hastaların perinatal ve neonatal takip aralıkları	21
Tablo 3. Hastaların demografik verileri ve MKDB lokalizasyonuna göre verilerin karşılaştırılması	25
Tablo 4. Hastaların antropometrik ve kan basıncı ölçümlerinin MKDB lokalizasyonuna göre karşılaştırılması.....	26
Tablo 5. Hastaların renal ultrasonografik ölçümlerinin ve laboratuvar parametrelerinin MKDB tarafına göre karşılaştırılması.....	28
Tablo 6. Hastaların boy z skorlarının kan basıncı, böbrek boyutu, multikistik displastik-sağlam böbrek boyut farkı ve renal fonksiyonlar ile ilişkisi	28
Tablo 7. Sağ ve sol MKDB'li hastalarda fonksiyonel böbrek boyutunun yaş, antropometrik ve laboratuvar ölçüm değerleri ile ilişkisi	30

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa no:

Şekil 1.	Böbreğin embriyolojik gelişimi	4
Şekil 2.	Glomerülün yapısı.....	9
Şekil 3.	Nefronun yapısı.....	10
Şekil 4.	Juxtaglomerüler aparatı	10
Şekil 5.	Bir günlük yenidoğan bebeğin ultrasonografisi; birbiri ile ilişkisi olmayan farklı boyutlardaki kistler	12
Şekil 6.	Renal displazinin küçük (A), orta (B) ve yüksek (C) büyütmelerde histolojik görünümü	13
Şekil 7.	Multikistik displastik böbreğin makroskopik görünümü.....	14
Şekil 8.	Multikistik displastik böbreğin mikroskopik görünümü	15
Şekil 9.	Hastaların multikistik displastik böbrek lokalizasyonuna göre dağılımı	23
Şekil 10.	Hastaların cinsiyete göre dağılımları	24

ÖZET

Amaç: Multikistik displastik böbrek (MKDB) tanılı hastalarda, boy ve fonksiyonel böbrek vertikal uzunluğunun, antropometrik, laboratuvar ve ultrasonografik ölçümlere etkisini belirlemek.

Gereç ve Yöntem: MKDB tanılı toplam 104 hasta çalışmaya alındı. Hastaların cinsiyetleri, tanı yaşı, takip süresi, eşlik eden hastalıkları, son kontroldeki ağırlık, boy ve vücut kitle indeksleri (VKİ), sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri, laboratuvar değerleri (serum kreatinin, üre, sistatin C, idrarda protein ve kreatinin), ultrasonografik parametreler (böbreklerin vertikal uzunluğu, her iki böbrek uzunlukları arasındaki fark) dosyalardan kaydedildi. Çalışma hastaları MKDB lokalizasyonuna göre iki gruba ayrıldı. Her iki grup arasındaki demografik, antropometrik, laboratuvar ve ultrasonografik parametreler karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların % 38,5'i ($n= 40$) kız, % 61,5'i ($n= 64$) erkek olup yaş ortalaması $67,32 \pm 55,5$ idi. 12 hastada (% 11,5) ek hastalık mevcuttu. Sağ MKDB'lilerin ağırlık ve VKİ z skorları sol MKDB'lilere kıyasla yüksek bulundu ($p < 0,05$). Sağ ve sol MKDB'lilerde boy z skoru, fonksiyonel böbrek uzunluğu, serum kreatinin, üre, sistatin c, idrar protein/kreatinin oranı, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri istatistiksel açıdan benzer saptandı ($p > 0,05$). MKDB'li hastaların boy z skorları ile sistolik-diyastolik kan basıncı ve fonksiyonel böbrek uzunluğu arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif ilişki gözlemlendi ($p < 0,05$). Sağ ve sol MKDB'li hastalarda fonksiyonel böbrek uzunluğu ile yaş, ağırlık ve boy z skor arasında istatistiksel olarak pozitif anlamlı ilişki tespit edildi ($p < 0,05$).

Sonuç: MKDB'li çocuk hastalar ek üriner anomali varlığı yönünden incelenmelidir. MKDB'nin sağa ya da sola lokalizasyonu renal işlevleri değiştirmez. MKDB'li çocuklarda fonksiyonel böbrek boyutundaki artış böbrek yetmezliğine gidişi belirlemeyebilir. Sistatin C, üriner protein atılımı ve yaşam içi kan basıncı ölçümleri MKDB'li hastaların renal sağkalımının izleminde kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Multikistik displastik böbrek, renal uzunluk, antropometri

ABSTRACT

Purpose: To assess the effect of height and functional kidney vertical length upon anthropometric, laboratory and ultrasonographic measurements of patients with Multicystic Dysplastic Kidney (MCDK).

Materials and Methods: A total of 104 patients with MCDK were included into the study. Systolic and diastolic blood pressure measurements, laboratory values (serum creatinine, urea, cystatin C, urinary protein and creatinine), gender, age at diagnosis, accompanying disorders, weight, height and body mass index, ultrasonographic parameters (vertical length of the kidneys, difference between both kidney lengths) of patients were recorded. Patients were divided into two groups according to the localization of the MCDK. Demographic, anthropometric, laboratory and ultrasonographic parameters were compared between the two study groups.

Findings: There were 40 females (38,5 %) and 64 males (61,5 %). The mean age was $67,32 \pm 55,5$ years. 12 patients (11,5 %) had additional disease. The weight and BMI z scores of the patients with right MCDK were higher than those with left MCKD ($p < 0,05$). Height z scores, functional kidney lengths, serum creatinine, urea, cystatin C, urine protein / creatinine ratio, systolic and diastolic blood pressure values were statistically similar in study groups ($p > 0,05$). The height z scores were positively correlated with systolic and diastolic blood pressure and kidney functional length ($p < 0,05$). The functional kidney lengths were positively correlated with age, weight and height z scores in both patients with right and left MCDK ($p < 0,05$).

Conclusion: Pediatric patients with MCDK should be examined for the presence of additional urinary tract anomalies. Right or left localization of MCDK seems to be not affecting the renal function. The increase in functional kidney size might not presume the progression to chronic renal failure in children with MCDK. Cystatin C, urinary protein excretion and ambulatory blood pressure measurements might be used to monitor the renal survival in patients with MCDK.

Key words: Multicystic dysplastic kidney, renal length, anthropometry

1. GİRİŞ

Multikistik displastik böbrek (MKDB) hastalığı böbreğin en sık görülen konjenital anomalisidir. Non herediterdir olup 1:4300 doğumda bir görülmektedir (1). Büyük oranda tek taraflı gözlenmektedir. Prognoz genellikle hastaların karşı taraf böbreğinin sağlamlığına, eşlik eden böbrek dışı anomalilere ve komplikasyonlara bağlıdır.

Etyolojide erken embriyonik dönemde (10. hafta öncesi) proksimal üreter, renal pelvis ve infundibulumun atrezisi sorumlu tutulmakta olup toplayıcı tüplerde kistik dilatasyonlar meydana gelmektedir. Böbreğin görünümü, ortada solid bir yapı etrafında üzüm salkımı gibi birçok kistin varlığı ile karakterizedir (2,3,4,5). Yapılan çalışmalarda olguların %22-37'sinde fizik muayenede karında kitle ele geldiği bildirilmektedir. Daha büyük yaş gruplarında yan ağrısı, üriner enfeksiyon, hipertansiyon ve hematüri görülebilir (6, 7).

Ultrasonografide tipik görünüm, multiple küçük kistler içeren tek büyük bir kisttir; konturları lobüle izlenir. Ultrasonografi ile inceleme, bipolar böbrek uzunluğunun, en büyük kistin ölçümü ve büyük kist içerisindeki multiple küçük kistlerin yaklaşık sayısının belirlenmesini içermelidir. Pelvikalisyel sistem ve renal parankim tanımlanamaz. Aynı anda renal pelvis ve infundibulumda atrezi söz konusudur. Arteriyel vasküler yapılar tipik olarak yok ya da son derece azalmış olarak izlenir. İntravenöz pyelografi ve sintigrafik incelemede fonksiyon gözlenmez (3).

Multikistik böbrek prenatal veya postnatal dönemde zamanla involüsyona uğrar. Bilateral multikistik böbrek hayat ile bağdaşmaz. Tek taraflı multikistik böbreğin prognozu diğer böbreğin fonksiyonu ile ilişkilidir. Tüm multikistik böbrekler displastik değildir. Tek taraflı olgularda, karşı böbrekte de %20-43 sıklıkta ek anomaliler vardır. Üreteropelvik bileşke tıkanıklığı (UPBT) (%3-12), vezikoüreteral reflü (VUR) (%15-30), üreterovezikal tıkanıklık (%4-6), ektopik üreter, üreterosel, ektopik böbrek, displazi veya renal hipoplazi en sık görülen ek üriner sistem patolojilerdir (8, 9-10).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NORMAL BÖBREK OLUŞUMU

İnsanda böbrek gelişimi gestasyonun 22. gününde bilateral, simetrik, epitelyal hücre kordonlarının primer nefrik kanalı (PNK) oluşturması ile başlar (11). PNK kaudal olarak ilerler, pronefroz ve mezonefroz olarak iki geçici böbrek tipini oluşturur. Bunlar kloakaya açılırlar. Pronefroz primitif böbrektir ve embriyonun servikal kısmından gelişmeye başlar; 5-7 vezikül veya kıvrıntılı tübülden ibarettir (nefrik vezikül, nefrotom). Zamanla pronefrik kanalın bir kısmı kalır ve bu kısımdan da mezonefroz gelişir. Mezonefroz embriyonun torasik, lomber bölgeleri arasında intermediyer mezodermden gelişir ve 40 adet mezonefrik tübülden oluşur.

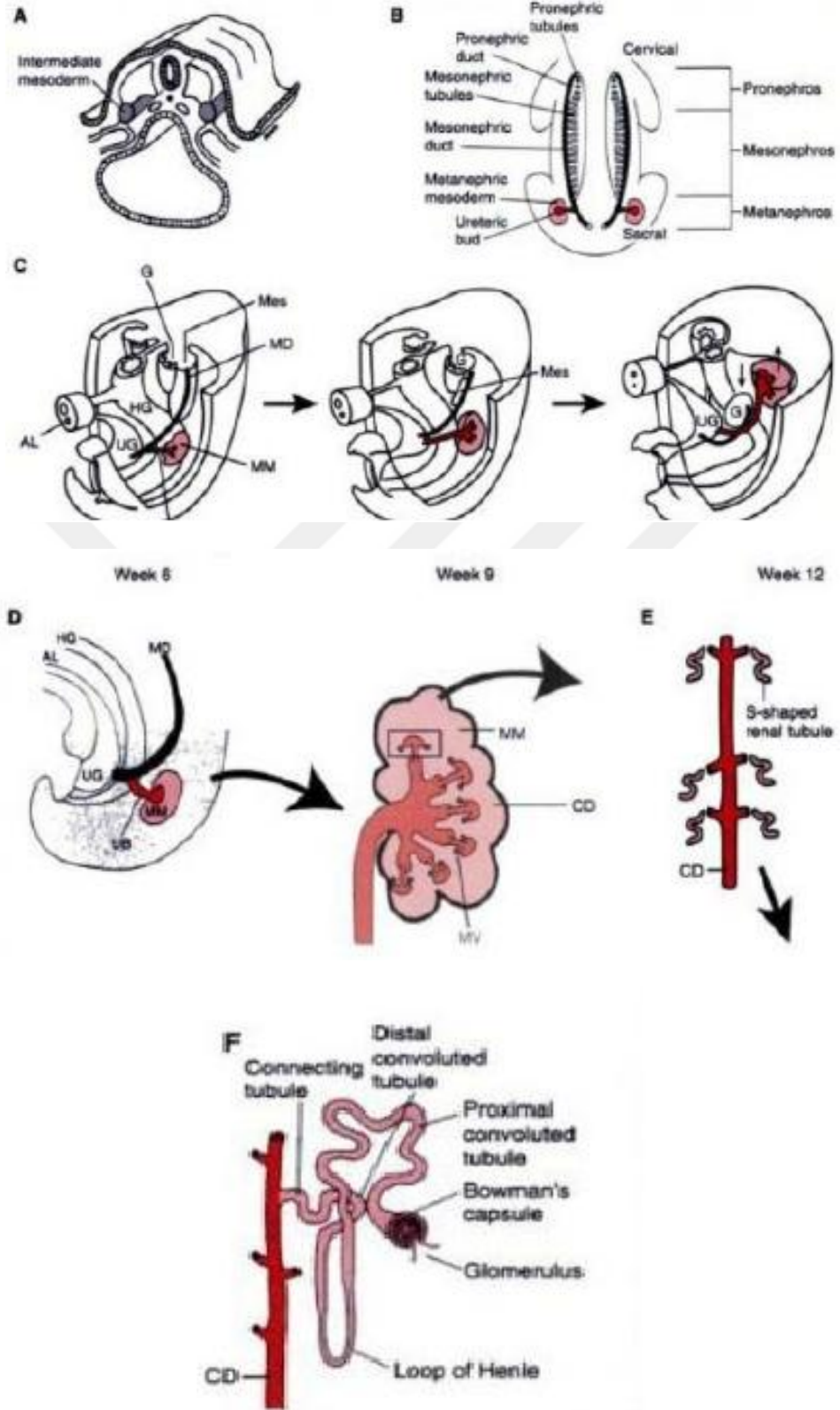
Mezonefrik tübülün distal uçları mezonefrik kanala (Wolfian Kanalı) açılır. Wolfian kanal da kloakaya açılır. Bu sırada kraniyaldeki mezonefrik tübüller 10. Gestasyonel haftadan sonra dejenerasyona uğrarken distaldeki tübüllerden yeni yapılar oluşur.

Mezonefrik tübüllerin distalde kalan bazı kısımları erkek üreme organlarını oluşturur (12). Erkeklerde Wolfian kanalından üreme organlarının oluşumu fetüste 8. Haftadan itibaren üretilen androjenlere bağlıdır. Androjenler Wolfian kanalın körelip kaybolmasını engeller ve erkek iç genital organlarının oluşumunu sağlar. Bu yapılar epididimis, vas deferens ve seminal keseciklerdir (13). Kadında ise Wolfian kanalın herhangi bir önemi yoktur ve körelir. Gestasyonun 28. gününde PNK çevresindeki metanefrik mezenkim (MM) içine ilerler ve ureterik tomucuk (UT) adı verilen epitelyal oluşumlar meydana gelir. UT ve onu çevreleyen MM hücrelerine "cap" mezenkim adı verilir (CM). CM, renal kesecikleri sonrasında sırayla virgül şekilli ve S-şekilli nefronları oluşturur. S-şekilli nefronların distal kısmı üreterleri oluşturmak üzere farklılaşırken, proksimal kısmı glomerülleri meydana getirir (14, 15).

Metanefrik böbrek 5. gestasyonel haftada sakral bölgedeki intermediyer mezenkimden köken alır ve UT ile metanefrik blastemden oluşur. UT teorisi Meckie ve Stephens tarafından geliştirilmiştir (16). UT ve MM arasındaki karşılıklı etkileşim önemlidir (17) (Şekil 1). Distal UT dallanarak renal toplayıcı sistemi (toplayıcı tübüller, kaliksler, renal pelvis ve üreterler); MM ise nefronları oluşturur. UT

dallanması gestasyonun 22. haftası gibi tamamlanırken; nefrogenez 34-36. Haftaya kadar uzar (Tablo 1) (18). Üst ve alt üriner sistem önce ayrı ayrı oluşup ikinci trimestirde birleşirler (16). Bu birleşme gerçekleşmez veya üreter tomurcuğu gelişmezse böbrekler oluşamaz. Böbrekler önce pelviste yer alırken 9. Haftada vücudun uzaması ile birlikte erişkindeki yerlerini alırlar; normal pozisyonlarına gelirken de 90 derecelik bir rotasyona uğrayıp ventral kısımlar içe bakacak şekilde yerleşirler. Dört ile altıncı gestasyonel haftalar arasında ürorektal septum, kloakayı önde primitif ürogenital sinüs ve arkada anorektal kanal olmak üzere iki parçaya böler. Primitif ürogenital sinüs de üç parçaya ayrılır; kraniyal vezikal parça, pelvik ve fallik parçalar. Mesane, primitif ürogenital sinüsün kraniyovezikal parçası ile mezenkim ve mezonefrik kanalın distal kısımlarından bazı parçaların birleşmesi ile oluşur. Primitif trigon 33. günde sağ ve sol mezonefrik kanalın orta hatta birleşmesi ile meydana gelir düz kaslar mesane tavanından tabana ve üretraya kadar uzanır. Mesane iç yüzü 21.haftada beş katlı epitel örtüyle kaplanmıştır (19).

Üreterler 28. günde tek katlı epitel ve az miktarda mezenkimal dokudan oluşan bir tüp şeklinde lümeni açık olarak belirir, sonradan 37-40. günlerde geçici bir tıkanıklık oluşur; sonra orta kısımdan başlayarak her iki yönde kanalize olmaya başlar. Otuzdokuzuncu ve kırkıncı günlerde üreter orifisini kaplayan iki hücre kalınlığındaki "Chwalla" membranı perfore olur. Düz kas ve elastik lifler 12. Haftada ureterovezikal bileşkeden başlayıp yukarı doğru çıkarak üreterde belirir; 14. Haftada iç yüzü değişici epitelle döşelidir. Üretra kızlarda kraniyovezikal parçanın bir kısmı ve fallik parçalardan oluşurken; erkeklerde kraniyovezikal, pelvik ve fallik kısımlardan oluşur.



Şekil 1. Böbreğin embriyolojik gelişimi

(CD collecting duct, MM metanephric mezenkim, MD mezonefrik duct, AL allantois, MV metanefrik vezikül, UB ureteric bud)

Tablo 1. Böbreğin embriyojenik şeması

EMRİYODAKİ YAPILAR	ERİŞKİN İNSANDA KARŞILIĞI
<i>Üreterik Tomurcuk</i>	<i>Toplayıcı tüpler</i>
	<i>Minör kaliksler</i>
	<i>Major kaliksler</i>
	<i>Üreterler</i>
<i>Metanefrik mezenkim</i>	<i>Bowman kapsülü</i>
<i>Renal kesecikler</i>	<i>Toplayıcı kanal</i>
<i>Virgül/S-şekilli cisimcikler</i>	<i>Proksimal tübül</i>
	<i>Distal tübül</i>
	<i>Henle kulpu</i>

Normal böbrek gelişimi için UT'deki epitel hücreleri ve çevresindeki mezenkimal hücrelerin birbiri ile etkileşimi gerekmektedir. UT farklılaşması; büyüme faktörleri, matriks molekülleri ve transkripsiyonel faktörlerin kontrolü altındadır (20). 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 (21).

UT oluştuktan sonra MM 'deki blastemle etkileşir ve sonra ikiye ayrılarak renal vezikülleri oluşturur. Hücreler arası iletişimi sağlayan kalsiyum bağımlı cadherin molekülleridir (22). Bu moleküller beş tekrar içeren ekstraselüler (CAD) domain, transmembranöz domain ve sitoplazmik parça içermektedir. Nefrogenezde E-cadherin, cadherin-6, cadherin-11, P-cadherin görev alır. Böbrek oluşumunun ilk başlarında 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 (23). Renal vezikül çevresindeki MM ile arasında E-cadherin bağları kurulur; daha distal kısımlar ve MM arasındaysa cadherin-6 (farelerde K-cadherin) bağları oluşur. Renal veziküller sonra uzayarak

önce virgül sonra S-şekilli cisimler halini alır. E-cadherin bağları kurulan proksimal kısımlar distal tübül ve toplayıcı kanalları oluştururken daha distal kısımlardaki MM'den "WNT" alt grupları salınarak glomerüler epitel oluturulur.

WNT metanefrik mezenkimi indükleyen WNT genlerinin kodlandığı proteinlerdir.

WNT1 normalde UT'den salgılanmaz. WNT11, 7b, 4 genleri embriyonik memeli böbreğinde ifade edilirler (24). WNT11 mRNA'ları uzayan Wolfian kanaldan sentezlenir. WNT11 sentezi için MM ve UT' nin etkileşim içinde olması gerekmektedir (25).

WNT4, virgül ve S- şeklindeki üreter parçasında epitel oluşumu için MM'deki hücrelerden sentezlenir (24). WNT4'de homozigot veya heterozigot mutasyonu olan farelerin (null mutasyon) renal agenezi nedeniyle öldüğü gösterilmiştir (26). WNT4 MM hücrelerinin epitelyum hücrelerine dönüşümünü sağlar. Diğer büyüme ve transkripsiyon faktörleri ortamda olsa bile WNT4 olmadığı için renal parankimal gelişimi olmaz (26).

BMP7, böbreğin oluşumu sırasında görev alan ve TGF- β ailesinde yer alan bir büyüme faktörüdür (27). BMP7 virgül ve S-şekilli üreter veziküllerinden salınır. Yapılan deneylerde her iki BMP7 gen allelinde mutasyon olan farelerde displastik böbrek geliştiği ve bunların kısa sürede öldüğü, BMP 7 geninin bir allelinde mutasyonu olan farelerde normal böbrek gelişimi olduğu görülmüştür (27).

MM kültürlerinde in vitro tespit edilen, böbrek oluşumunu tamamlayan diğer bir faktör ise lityum klorürdür (LiCl) (28). Bu madde Wnt sinyal yolağında görev alan "glikojen sentaz kinaz 3 (GSK3)" 'ü inhibe eder. Böylece GSK3'ün hücre çekirdeğinden transkripsiyon faktörlerinin salınmasıyla ilgili baskılaması ortadan kalkar (29). Yine böbrek gelişiminde önemli olan bir diğer faktör "Wilms' tümör WT1" geninin ifade ettiği dört adet parmak şeklinde çinko içeren protein molekülüdür. Heterozigot olarak genin mutasyonu renal tümör (Wilms' tümörü) ve ürogenital malformasyonlara yol açar (30). WT1 embriyogenezde rol alan birçok molekülü düzenlemektedir.

GDNF seviyeleri ve ifadesi PAX2, EYA1, SIX1 FOXC1, ROBO2, SLIT2, WNT11 gibi birçok büyüme ve transkripsiyonel faktörler tarafından kontrol edilir.

RTK ifadesi ve aktivitesi ise PAX2 ve retinoik asit tarafından indüklenir. RTK veya GDNF olmadığı durumlarda FGF10, UT'yi indükler; dallanma ve epitel hücre çoğalması gerçekleşir. UT, ortama WN9b salarak MM'i uyarır ve FGF8, LHX1 ve WNT4 salınımını sağlar. WNT4 ise MM'i uyararak mezenkimin epitelial hücreye dönüşümünü ve sonrasında da nefron epiteline farklılaşmasını sağlar (31). Yine bu dönüşüm sırasında HNF1B görev alır. Mezenkimden epitel hücre dönüşümü sırasında renal veziküller de oluşur ve proksimalden distale doğru uzar; sonrasında da glomerül, proksimal ve distal tübüller ile Henle kulpundan oluşan matür nefron meydana gelir. Bu dönüşümde; "LHX1, BRN1, Iroquois-class homedomain (Irx) transkripsiyon faktör 3 (IRX3)" görev alır. Podosit farklılaşması "WT1, PAX2, LMX1B ve semaphorin 3a (SEMA3a)" tarafından kontrol edilir (32, 33).

Üreterin nefrik tüpten ayrılıp mesane ile birleşmesi retinoik asit, c-Ret ve "leukocyte angiotensin related (LAR)" ailesi ilişkili protein tirozin fosfataz aracılı apoptozis ile gerçekleşir (34).

Böbreğin embriyogenezi sırasında Wolfian kanaldan UT oluşarak dallanır; MM ile etkileşir ve sonuçta glomerüller, kaliksler, renal pelvis, üreter oluşur. Bu oluşumun başlangıç noktası olan Wolfian kanaldan UT çıkışını, 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 salınır. BMP4 ya GDNF'i direkt olarak ya da GDNF/c-ret kompleksine bağlanarak dolaylı olarak inhibisyon yapar (35, 36, 37). Böylece diğer noktalarda UT oluşumu engellenip tek bir tomurcuk oluşumu sağlanır.

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 çoğalmasını dolaylı olarak etkiler.

MM'nin UT etrafında yoğunlaşmasına engel olup üreterik düz kasın düzgün bir şekilde oluşumunu sağlar (38).

2.2. ÜRİNER SİSTEM ANATOMİSİ

Üriner sistem böbrekler, üreterler, mesane ve üretradan oluşur. Üriner sistemin; idrar oluşumu ve atılımı, asit-baz dengesi, sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması, üre, amonyak gibi toksik maddelerin, bazı ilaç metabolitlerinin vücuttan atılması gibi görevleri bulunmaktadır. Böbrekler retroperitoneal olarak vertebranın her iki yanında, 12. torasik ve 3. lomber vertebralar arasında yer alırlar.

Oblik pozisyonda psoas kasının her iki yanında yağ dokusu içinde gömülü halde bulunurlar. Karaciğerin pozisyonundan dolayı sağ böbrek sola göre biraz daha aşağıda yer alır. İki yaş altı bir çocukta böbreğin longitudinal uzunluğu lomber birinci ve dördüncü vertebra arası mesafe kadarken erişkinde uzunluk 12-14 cm'ye kadar ulaşır. Ağırlığı yenidoğanda vücut ağırlığının % 1'i iken, erişkinde % 0,4'ü kadardır (39). Her iki böbrek renal kapsül ve bunun da yüzeyinde anteriordan Gerota fasyası, posteriordan ise Zuckerkandl fasyası ile çevrelenmektedir. Renal kapsül ve faysalar arası boşluğa perirenal boşluk, Gerota fasyasıyla retroperitoneal boşluğa ise pararenal boşluk denir. Morfolojik olarak parankim ve sinüs olarak ikiye ayrılır.

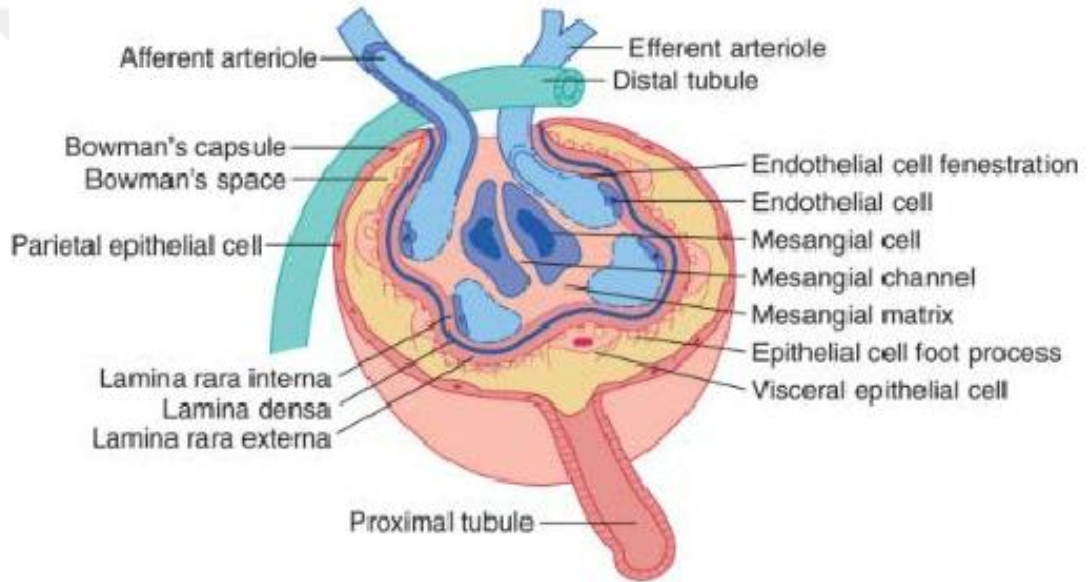
Parankim korteks ve medülladan oluşur. Medulla, sinüse piramis isimli (piramit şekilli) çıkıntılar verir. Bunların uç kısımlarına da papilla denir. Piramis ve buna uyan renal korteks bir renal lobu oluşturur. Her bir papilla minör kalliks adı verilen 7-14 arası değişen boşluklara açılır. Minör kaliksler birleşerek 2-3 majör kallikse onlar da renal pelvis'e açılır. Pelvisin devamı üreterdir. Renal sinüste böbreğin arter, ven, sinirleri ve üreter bulunur. Bu yapıları yağ dokusu çevreler. Oluşan idrar böbreklerden üreter yoluyla mesaneye boşalır (40).

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 (41).

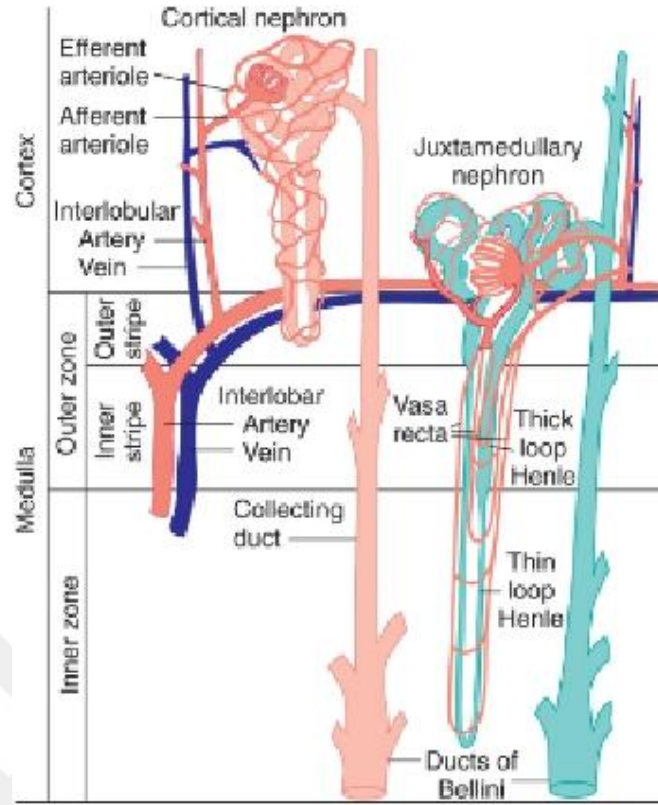
Böbreğe ulaşan afferent arteriyoller renal korpüsküller içinde kapiller damarları oluşturur. Bu kapiller damar ağı Bowman kapsülü adı verilen yapının içinde yer alır ve sonradan efferent arteriyol olarak Bowman kapsülünü terk eder.

Bowman kapsülü parietal ve visseral tabakadan oluşur (41). Böbrek tübülleri; proksimal tübül, Henle kulpu, distal tübül ve toplayıcı kanaldan oluşmaktadır (42) (Şekil 2, 3). Distal tübülün glomerülde afferent arteriyolle temas ettiği yerde afferent arteriyol ve distal tübül hücreleri değişikliğe uğrayarak "maküla densa" adını alır.

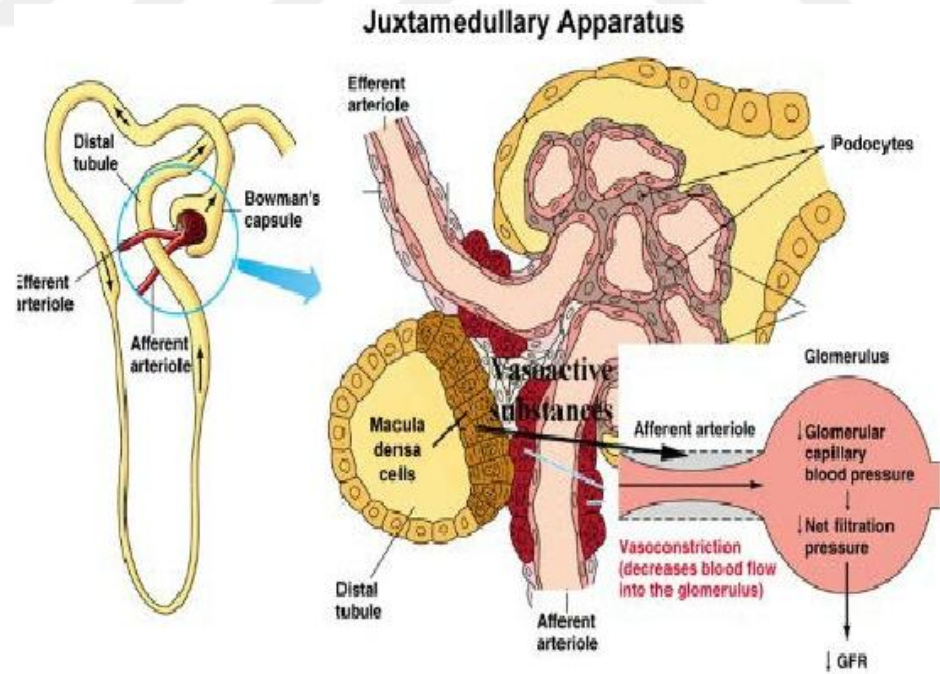
Değişikliğe uğrayan afferent arteriyol ve distal tübül hücrelerine glomerülün hemen yanında yer aldığı için "juxtaglomerüler apparatus" (glomerül yanında yer alan aygıt) adı verilmiştir (43) (Şekil 4). Görevi kan basıncını kontrol etmek, vücudun sodyum dengesini sağlamak ve glomerüler filtrasyon hızını kontrol etmektir.



Şekil 2. Glomerülün yapısı (42)



Şekil 3. Nefronun yapısı



Şekil 4. Juxtaglomerüler apparatus

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 (44). 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.

2.3. FETÜS VE YENİDOĞANDA BÖBREK FONKSİYONLARI

Normal bir fetüsta idrar yapımı 8-9. gebelik haftasında başlar ve gebeliğin son döneminde 40 ml/saat gibi çok yüksek bir debiye ulaşır. İntrauterin dönemde idrarın başlıca fizyolojik rolü, amniyon sıvısının yapımına katkıda bulunmasıdır. İki taraflı böbrek parankim yokluğu veya bozukluğu nedeniyle fetüsün idrar yapımının yetersiz olması, ya da idrar boşaltımının iki taraflı engellenmesi oligohidramniyoza yol açar.

Oligohidramniyozla birlikte sık olarak akciğer hipoplazisi ortaya çıkar. Hiç böbrek fonksiyonu olmayan bir fetüste bile, metabolik artıklar plasenta yoluyla uzaklaştırılır ve sıvı-elektrolit dengesi sağlanır. Yenidoğanın böbreği 36. gestasyonel haftadan itibaren histolojik diferansiyasyonunu tamamlamış bir organdır ve erişkin böbreğiyle eşit sayıda nefrona sahiptir. Buna karşılık yetişkin böbreğine göre hala yetersizdir. Glomerül ve tübuluslardaki immatürite nedeniyle yenidoğanlar en başta idrarlarını yoğunlaştırmak ve sodyumu emmekte zorlanırlar. Böbrekler 13-14.haftalardan itibaren sodyum atabilmeye ve üreyi yoğunlaştırabilmeye de başlarlar. Fetal idrar 18. haftadan itibaren amniyon sıvısının tamamına yakınına oluşturmaya başlar (45, 46).

2.4. MULTİKİSTİK DİSPLASTİK BÖBREK (MKDB)

2.4.1. Epidemiyoloji

1864 yılında ilk kez Hurley tarafından tanımlanmıştır, fakat daha sonra en güvenilir tanımı 1936'da Schwartz yapmıştır. Kistler üzüm salkımı gibi dizilmişlerdir (47).

Schwartz'ın tariflediği bu klasik tipin dışında hidronefrotik tip olarak bilinen ikinci bir MKDB tipi de mevcuttur. Daha nadir görülen ikinci tip üreteropelvik birleşim yerinde tıkanıklığa ve hidronefroza yol açana kadar tanı almayabilir (48).

MKDB isim benzerliği nedeniyle polikistik böbrek hastalığı ile karıştırılmamalıdır. 1950'lerde Spence ve ark. MKDB'in tipik olarak tek taraflı benign bir bozukluk olduğunu göstermiştir (48). Oysa polikistik böbrek hastalığı bilateral tutulum yaparak ilerleyici böbrek yetmezliğine neden olur ve patolojik incelemelerde normal korteksin küçük kistlerle dolu olduğu izlenir. MKDB'de ise kortekste birbiri ile ilişkisi olmayan küçükten büyüğe değişen boyutlardaki kistlerin yerleştiği ve bunların displastik parankim ile birbirlerinden ayrıldıkları görülür (Şekil 5) (50).



Şekil 5. Bir günlük yenidoğan bebeğin ultrasonografisi; birbiri ile ilişkisi olmayan farklı boyutlardaki kistler

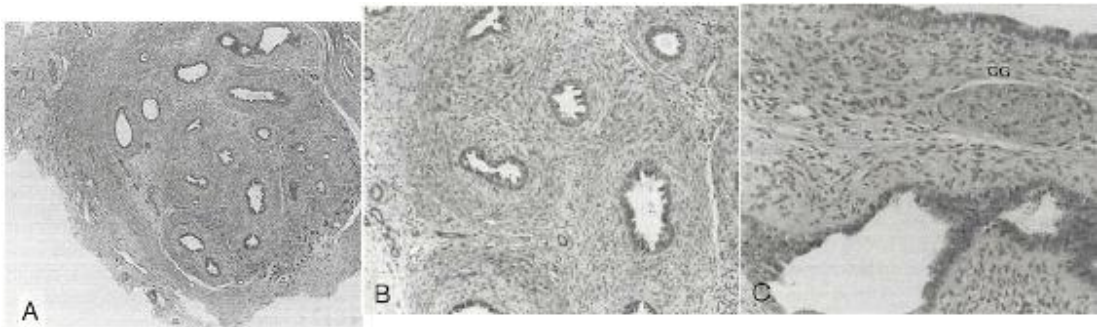
2.4.2. İnsidans

MKDB infantlarda en sık görülen konjenital üriner sistem anomalisidir. Fetal üropatilerin % 10'undan daha fazlasını oluşturur (48,50). Prenatal ultrasonografinin (USG) rutin olarak kullanılmaya başlanmasından önce, asemptomatik dönemde nadiren muayenede böbreğin ele geldiği fark edilerek tanı konurdu. Rutin fetal USG, böbrekler henüz non-palpabl iken hastalığın erken tespitini mümkün kıldı ve böylece MKDB'nin gerçek insidansının daha doğru bir biçimde hesaplanmasını sağladı. Yapılan çalışmalar ve ülkelere göre değişmekle birlikte insidansı 1/3640–1/4300 canlı doğum şeklindedir (50).

MKDB olgularının büyük kısmı tek taraflı ve asemptomatiktir. Nadiren bilateral tutulum olur ve bu durum yaşamla bağdaşmaz (48). Tek taraflı vakalarda ise en çok sol böbrek etkilenir. MKDB erkeklerde daha sık görülür. Bilateral MKDB ise kızlarda iki kat daha fazla görülmektedir (48).

2.4.3. Embriyoloji

Renal displazi, böbrek gelişiminin immatür ve düzensiz nefronlarla karakterize olduğu histolojik tanıdır. Birçok nefron oluşamaz ve mikroskobik görünüm konnektif doku yığını biçimindedir. Eğer displazik böbrekte kistler görülürse, bu duruma multikistik displastik böbrek denir (50). Nefron segmentleri etkilenebilir; atrofik veya kistik görünümle beraber tübül çevresindeki mezenkimal doku halkalar halinde izlenebilir (51) (Şekil 6).



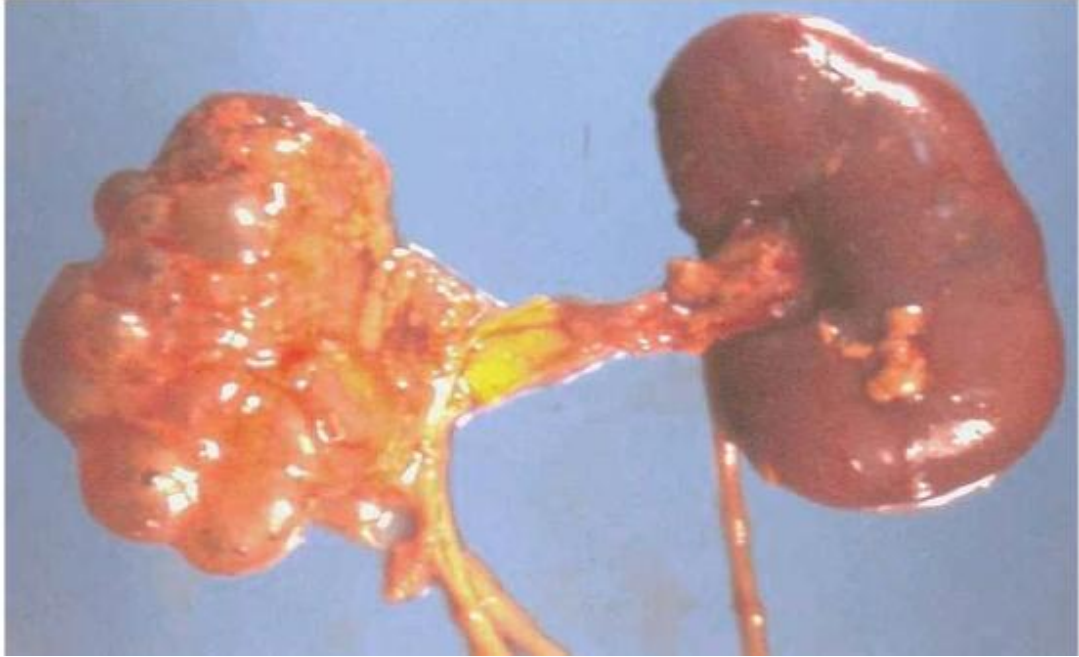
Şekil 6. Renal displazinin küçük (A), orta (B) ve yüksek (C) büyütmede histolojik görünümü

2.4.4. Patoloji

MKDB normal böbrek dokusu arasına yerleşmiş farklı boyutlardaki kistler ve bunları ayıran az miktardaki displastik parankim ile karakterizedir. Klasik ve hidronefrotik olmak üzere iki alt tipi vardır (48). Klasik tip MKDB’de normal böbrek gelişiminden yaygın kistik hastalığa kadar çeşitli patolojiler görülebilir (Şekil 7).

Hidronefrotik tip MKDB ise normal böbrek gelişimine daha yakın özellikler taşır. Her iki tipte de kistlerin birbirleriyle ve toplayıcı sistemle ilişkisi yoktur (48).

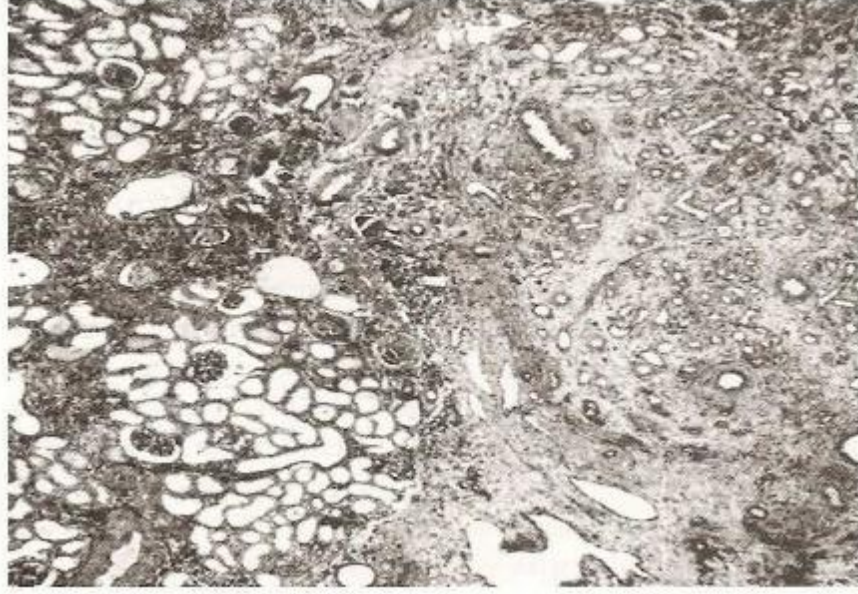
MKDB’de böbrek boyutu, tek tek kistlerin boyutlarına göre oldukça değişkenlik gösterir. Büyük kistleri olanlarda parankim dokusu daha az iken; daha küçük kistleri olanlarda stroma daha fazladır (48). Hidronefrotik tipte üreter atretik olabilir veya tam olarak tanımlanamayabilir ve bir de renal pelvis bulunur. Aynı şekilde kanlanma, küçük damarlar ihtiva eden pediküllerle olabilir ya da hiç olmayabilir (48).



Şekil 7. Multikistik displastik böbreğin makroskopik görünümü

Makroskopik görünüm farklı olabilmekle beraber MKDB mikroanatomisi ortaktır (48). Kistler çeşitli büyüklükte olup skuamöz veya küboidal epitelle döşelidir.

Kistler arasında kalan bölmeler genellikle immatür glomerül içeren displastik renal doku, primitif tübül ve metaplastik kartilajdan oluşur (48). Bazı vakalarda displastik dokular arasında matür glomerül adaları ve tübüller yer alır (48) (Şekil 8).



Şekil 8. Multikistik displastik böbreğin mikroskopik görünümü

2.4.5. Patogenez

MKDB patogenezisi multifaktöriyeldir (49,50). Etyolojide en çok kabul görülen görüş Beck'in deneysel modelinde kanıtladığı gibi, erken obstrüksiyonun bir sonucu olarak ortaya çıktığıdır. Beck ilk trimesterdeki koyun fetüslerinde üreteri bağlamış ve uniform renal displazi oluştuğunu belirlemiştir. Diğer yandan ikinci trimesterde ligate ettiği koyun böbreklerinde sadece hidronefroz olduğunu ve morfolojik olarak bu böbreklerin normal olduğunu tespit etmiştir. Benzer bir çalışmada farklı evrelerde farklı derecelerde üreteral obstrüksiyon yapılarak benzer sonuçlara ulaşılmış; yani erken ve komplet obstrüksiyonun renal displazi oluşturduğu fark edilmiştir. Nitekim obstrüksiyonun zamanlaması, konjenital obstrüktif üropatideki bu geniş yelpazenin varlığına açıklık getirebilir. Erken üreteral obstrüksiyonun yol açtığı klasik tip yelpazenin bir ucunda iken, geç üreteral darlığın sonucu olan UPJ obstrüksiyonuna sekonder hidronefroz da yelpazenin diğer ucunda yer alır. Hidronefrotik tip MKDB bu yelpazenin ortalarına yerleştirilebilir. Bu teoriyi

dolaylı olarak destekleyen bir diğer kanıt ise UPJ obstrüksiyonlarında da tıpkı MKDB hastalarında olduğu gibi, sol böbreğin daha sık etkileniyor olmasıdır (48).

MKDB etyolojisi ile ilgili öne sürülen diğer bir hipotez ise, erken fetal hayatta metanefrik blastem indüksiyonunun üreterik tomurcuk göçü tarafından kesintiye uğratılmasıdır. Renal displazi üreteral ektopi ile ilişkilendirilmiş ve Mackie ve Stephens (1975) ektopik üreterin Wolf kanalının ekzantrik parçalarından oluştuğunu öne sürmüşlerdir (49). Bu ekzantrik yerleşimin etkisi ile metanefroz indüksiyonu gerçekleşemez ve bu şekilde displastik böbrek oluşur. Bu hipotezi eleştirenler üreteral orifisin bir çok MKDB hastasında normal pozisyonunda olduğunu; bu yüzden üreteral ektopinin renal displazinin bu spesifik formuna bir açıklama getiremediğini belirtmişlerdir. Oysa farelerde yapılan güncel çalışmalar anatomik düzeydekinden ziyade moleküler düzeyde gerçekleşen mezenkimal indüksiyon değişimlerinin renal displaziye ve kist oluşumuna yol açabildiğini göstermiştir (48). Genlerdeki mutasyonların MKDB'ye benzer anomalilere yol açan üreterik tomurcuk dallanmasında ve erken epitelyal-mezenkimal indüksiyonda rolü olduğu bilinmektedir (48,49).

Konjenital üriner sistem ve böbrekle ilgili; büyük bir kohort çalışmasında konjenital üriner sistem ve böbrek anomalilerin MCDK, CHD 1L, ROBO2, HNF 1B, ve SALL1 genlerdeki kodlayıcı ekzon bölgelerindeki mutasyonlarla ilişkili olduğu gösterildi (51).

2.4.6. Klinik

MKDB en sık görülen kistik böbrek hastalığıdır ve bebeklerde karında kitle yapan nedenlerin başında gelir (48).

Geçmişte MKDB hastalarının büyük bir kısmına yaşamlarının ilk yılında teşhis konuluyordu. Bunların yaklaşık üçte biri batında ele gelen kitle ile, üçte biri MKDB'nin bası etkisine bağlı iştahsızlık ve kusma şikayetleri ile başvurur iken; geri kalanları ise idrar yolu enfeksiyonları ve konjenital anomaliler araştırılırken tesadüfen tespit edilirdi (48).

Rutin prenatal USG ile birlikte MKDB'nin klinik prezentasyonu da dramatik olarak değişmiştir. Günüümüzde prenatal tanı standart iken semptomatik tanı çok nadir görölmektedir (49). Daha geç tanı almış olan büyük çocuklarda karın ağrısı, hematüri, hipertansiyon ve ele gelen kitle gibi semptomlara neden olabilir (48).

Kontralateral böbrek normal ise, in utero döneminde itibaren Kontralateral böbrekte genellikle kompensatuar hipertrofiye uğrar ve bu ortalama iki standart sapmadan daha büyük böbrek boyutlarına neden olabilir. Kompensatuar hipertrofi yokluğunda ise rotasyonel veya pozisyonel anomaliler, hipoplazi, displazi alanları, vezikoüreteral reflü (VUR), üreterosel, üreteropelvik bileşke (UPJ) tıkanıklığı veya genital anormallikler gibi anomaliler düşünölebilir (52,53-55). VUR, böbrek anormallerinde yaygın görölür ve %25'inde kontralateral böbrekte görölür (52,53,54). Kardiyak, gastrointestinal sistemleri, miyelomeningosel gibi Ekstremital malformasyonlar da görölabilir.

2.4.7. Hastalığın Doğal Seyri ve Komplikasyonlar

2.4.7.1. Böbrek Fonksiyonu

Bilateral MKDB fetal renal fonksiyonun olmayışı ve pulmoner hipoplazi ile sonuçlanması nedeniyle yaşamla bağdaşmaz (48). Birçok bilateral MKDB vakası doğar; ancak erken postnatal dönemde ölümle sonuçlanır (48).

Tersine unilateral MKDB'de başka bir ciddi anomali yok ise prognoz oldukça iyidir. Kontralateral renal hipertrofide total kreatinin klirensi genellikle normaldir; ancak ortalama serum kreatinin değerleri yükselmiştir. Kontralateral böbrekle ilişkili anomaliler çok yaygındır ve renal fonksiyonun düzgün bir şekilde işlemesi için bir an önce tedavi edilmesi gerekir (48,49).

Obstrüktif lezyonlar düzeltme gerektirir. Düşük dereceli reflü cerrahi gerektirmeden profilaktik antibiyotik ile takip edilir ve genellikle intravezikal üreterin gelişmesi ile spontan düzelir. Yüksek dereceli reflü aynı şekilde takip edilebilir; ancak cerrahi müdahale de gerekebilir (56).

2.4.7.2. Multikistik Displastik Böbrek Involusyonu

MKDB'nin doğal seyri zamanla böbreğin küçülmesidir. Mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. İnvolüsyon, antenatal veya postnatal dönemde görülebilir (49). Çalışmalar involüsyonun hayatın ilk yılında daha hızlı olduğunu göstermiştir (49). Dokuz ay ile on yıl arasında involüsyon oranı % 19-74'tür (49). Bu süre 20 yıla kadar uzayabilir. Bazı vakalarda kitlenin boyutu giderek artış göstermektedir.

2.4.7.3. Enfeksiyon ve Ağrı

MKDB'nin enfeksiyon ve ağrıya yol açtığı pek gözlenmemiştir. Olguların çoğunda bebeklik döneminde tanı konulduğu için ağrının tanımı güçtür. Ulusal Multikistik Böbrek verilerinin analizinde abse formasyonu veya üriner enfeksiyonu sonucu cerrahi işlem yapıldığına dair bir kayıt bulunmamaktadır.

MKDB'li hastaların yapılan otopsilerinde etkilenmiş böbrekte pyelonefrit bulgularına rastlanmamıştır. Ambrose, 11 yaş ve üstünde 20 MKDB vakasını incelemiştir. 10 hastada ağrı mevcut iken hastaların hepsinde ağrı nefrektomi sonrası ortaya çıkmıştır. Sadece bir hastada MKDB'ye bağlı üriner sistem enfeksiyonu görülmüştür. Diğer hastalardaki komplikasyonlar MKDB ile ilişkili bulunmamıştır (48).

2.4.7.4. Hipertansiyon

MKDB ile hipertansiyon ilişkisi ve bu komplikasyonun insidansı hakkında farklı yayınlar vardır (58). Nefrektomi sonrası hipertansiyonu düzelen MKDB'li bir hastanın patolojisinde jukstaglomerüler aparatta hiperplaziye rastlanmış ve hipertansiyonun renin kaynaklı olduğuna karar verilmiştir (58).

Ulusal Multikistik Böbrek ilk verileri (260 hasta), 4 vaka sonucunda minimal hipertansiyonun MKDB ile ilişkilendirilemeyeceği şeklindedir (48,49). Son dönem verilerinde ise (660 hasta) MKDB'li hastalardan bir kısmında hastalıkla ilişkili hipertansiyona rastlandığı bildirilmiştir (48).

2.4.7.5. Malign Dejenerasyon

MKDB'den kaynaklanan malignensi çok nadirdir ve malign dejenerasyon riskini saptamak mümkün değildir. Ulusal Multikistik Böbrek verilerine göre yalnızca bir hastada Wilms tümörüne rastlanmıştır ve 7500 Wilms tümörlü hastanın bulunduğu çalışma grubunda sadece 5 hastada MKDB görülmüştür. MKDB'nin nefrojenik kalıntılara sığınak görevi gördüğü (immatür hücrelerin anormal artıkları), bu artıkların ise normal böbreklerden daha yüksek olasılıkla Wilms tümörüne prekürsör olduğu bilinmektedir. Nefrojenik kalıntılar yenidoğanlarda % 0,8-1 oranında, MKDB'li hastalarda % 4 oranında ve Wilms tümörlü böbreklerde % 20-40 oranında bulunur. Bu durum MKDB hastalarında Wilms tümörünün gelişme riskinin yüksek olduğunu gösterir; ancak MKDB'deki nefrotik kalıntıların malignensi riskinin düşük olduğuna inanılmaktadır. Beckwith, eğer nefrotik kalıntılar MKDB'lerde 5 kat daha fazla ise normal böbreklerde 1: 10000 ve MKDB'de 1: 2000 oranında Wilms tümörü görülme ihtimali olduğunu vurgulamış ve riskin rutin nefrektomi uygulaması için çok düşük olduğunu belirtmiştir (48,50). Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu oranın daha da az olduğu tespit edilmiştir. Tek taraflı MKDB'li 1041 çocukta konservatif tedavi yapılmış ve hiç birisinde Wilms tümörüne rastlanmamıştır. MKDB ile Wilms tümörünün birlikte görüldüğü olguların hepsi 4 yaş altında imiş ve hiçbir hasta ölmemiştir. Buna göre MKDB'nin Wilms tümörüne malign transformasyonu minimaldir ve yüksek oranda küratiftir. İnvolüsyona uğramış MKDB'de Wilms tümörüne hiç rastlanılmamıştır (49).

MKDB'de bildirilen diğer nadir karsinomlar renal hücreli ve transizyonel hücreli karsinomdur. Literatürde 15-44 yaş aralığında toplam 6 renal hücreli karsinom olgusu ve 63 yaşında bir transizyonel hücreli karsinom olgusu bildirilmiştir. Ancak bu hastaların hiç birisinde önceden alınmış MKDB tanısı yoktur. Daha ileri geniş çalışmalar, MKDB'deki karsinom riskini belirleyecektir (49).

2.4.8. Tanı ve Tedavi

Öncelikle MKDB'nin kesin tanısı radyografik olarak konulmalıdır. Sintigrafi ile non-fonksiyone olan böbrek gösterilir. Antenatal şüphesi olan yenidoğanda, eğer

postnatal USG bulguları normal ise 6 haftalık iken USG kontrolü gerekir; çünkü doğumda relatif oligüriye bağlı yalancı negatif sonuçlar alınabilir (49).

MKDB'li hastalar diğer üriner sistem anomalileri açısından kontrol edilmelidir.

VUR açısından VCUG yapılmalıdır. VUR elimine edilene kadar yenidoğanda antibiyotik profilaksisine başlanmalıdır (49).

Genellikle asemptomatik olan MKDB'nin yönetimi son zamanlarda pediatrik ürolojinin tartışmalı konularından biridir. Önceleri displastik dokunun neoplastik potansiyeli düşünülerek nefrektomi önerilir iken günümüzde USG ve klinik değerlendirme ile takip önerilmektedir (49,56).

2.4.8.1. Medikal İzlem

Wilms tümörü gelişme riski düşük olmasına rağmen önerilen ultrasonografik değerlendirme sıklığı konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır. USG genellikle hayatın ilk 2 yılında üç ayda bir, 5 yaşına kadar ya da kitle küçülene kadar 6-12 ayda bir yapılmalıdır. Kontralateral böbrekte kompensatris hipertrofi beklenir. Bu böbreğin

boyutları ve ekojenitesi de dikkatli izlenmelidir. Hastada UPJ darlık, renal pelvis dilatasyonu tespit edilmiş ise daha yakın USG takibi gerekir (49) (Tablo-2).

Aileler kan basıncının belirli aralıklarla ölçülmesi ve karın muayenesi yapmak üzere bilgilendirilmelidirler. Wilms tümörü çok hızlı bir şekilde gelişebilir ve negatif bir USG sonrasındaki 6 ay içinde kitle palpe edilebilir hale gelebilir. MKDB kaynaklı diğer renal malignansiler için ise hayat boyunca radyolojik kontrol gereklidir. MKDB'de şüpheli bir büyüme veya genişleme olduğunda ise cerrahi gerekir (50).

Tablo 2. Multikistik displastik böbrek tanısı alan hastaların perinatal ve neonatal takip aralıkları

Yöntem	Takip sıklığı	Takip amacı
Abdominal muayene	Rutin çocuk poliklinik takibi (yaşamın ilk ayı, 2. ay, 4. ay, 6. ay, 9. ay, 12. ay, 15. ay, 18. ay, 2 yaş, sonraki yıllar yıllık) Abdominal kitle takibi (hidronefroz veya tümör) Kanbasıncı değerlendirme Yıllık takip	Kitle değerlendirme (hidronefroz veya tümör)
Kan basıncı değerlendirme	3 yaş altı çocuklar HT açısından yıllık takip	Hipertansiyon
İdrar tahlili	Yıllık takip	Proteinüri, hematüri tespiti
Serum kreatinin (ve GFR değeri)	2, 5, 10. yaşlarda	Böbrek yetmezliği tespiti
Renal ultrason	2, 5, 10. yaşlarda	Komplikasyon tespiti; hidronefroz, etkilenmiş böbrekte involusyon, karşı böbrekte kompansatuvar hipertrofi

2.4.8.2. Cerrahi Tedavi

Şüpheli büyüme, malign dönüşümü düşündüren bulgu varsa cerrahi işlem uygulanabilir. Hipertansiyon, kitle etkisi, ağrı, enfeksiyon varlığı ve ailenin tercihi diğer nefrektomi endikasyonlarıdır. İşlem laparoskopik olarak da yapılabilir (48).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

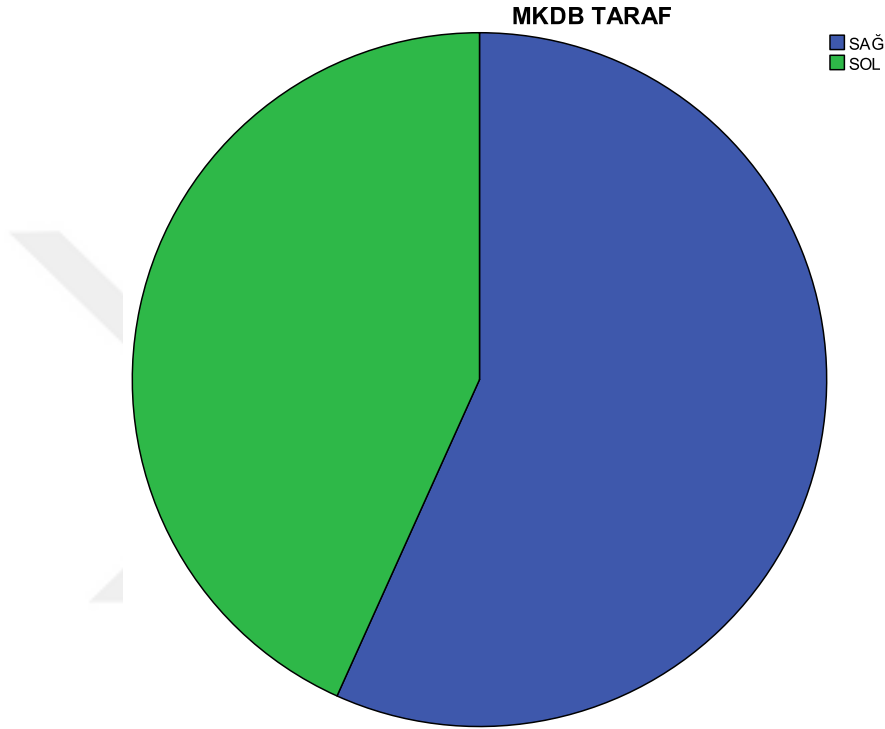
Bu çalışma Ocak 2000 ile Eylül 2017 tarihleri arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji Kliniği'nde MKDB tanısı konulup takibe alınan 104 hasta ile retrospektif olarak yapıldı. Çalışma başlangıcında etik kurul onayı alındı. Hastaların cinsiyetleri, tanı yaşı, takip süresi, eşlik eden hastalıkları, son kontroldeki ağırlık, boy ve vücut kitle indeksleri (VKİ), sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri, laboratuvar değerleri (serum kreatinin, üre, sistatin C, idrarda protein ve kreatinin), ultrasonografik parametreler (böbreklerin vertikal uzunluğu, her iki böbrek uzunlukları arasındaki fark) dosyalardan kaydedildi. Hastaların yaşı ve cinsiyetine göre ağırlık, boy ve VKİ z skorları Türk çocuklarının verileri referans alınarak hesaplandı (59). Çalışma hastaları MKDB lokalizasyonuna göre iki gruba ayrıldı. Her iki grup arasındaki demografik, antropometrik, laboratuvar ve ultrasonografik parametreler karşılaştırıldı.

3.1. İSTATİKSEL ANALİZ

Araştırma verilerinin değerlendirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Windows version 18 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) yazılım programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeler, sayısal değişkenler için ortalama (ort) ve standart sapma (SS) değerler olarak sunuldu. Homojenite levene testine göre yapıldı ve $p > 0,05$ homojen olarak değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov normalite testi ile $p > 0,05$ normal dağılım olarak değerlendirildi. Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği independ t testi ile değerlendirildi. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare (χ^2) veya Fisher'in Ki-kare testi ile incelendi. Korelasyon analizi parametrik değerler için Pearson, nonparametrik değerler için ise Spearman testine göre değerlendirildi. İstatiksel açıdan p değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

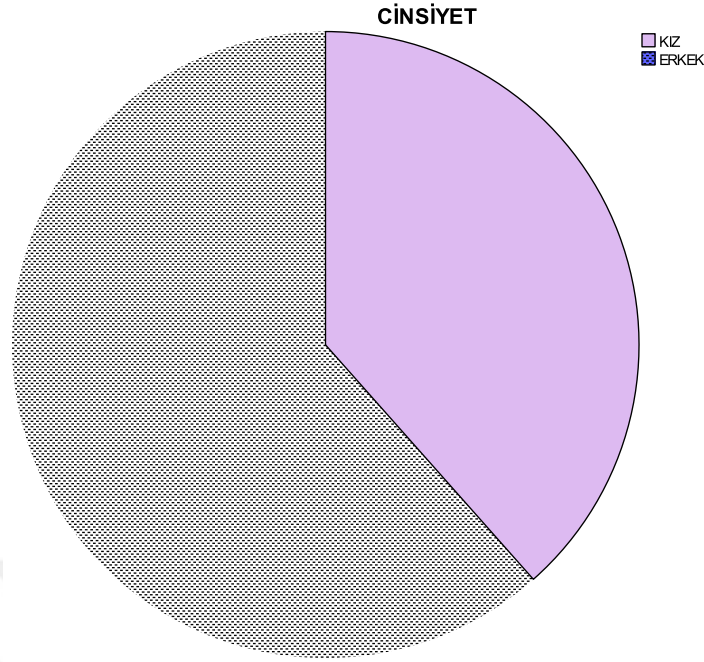
4. BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 104 hastadan 59'unda (% 56,7) MKDB sağda, 45'inde (% 43,3) sol tarafta lokalize idi (Şekil 9).



Şekil 9. Hastaların multikistik displastik böbrek lokalizasyonuna göre dağılımı

Hastaların % 38,5'i ($n= 40$) kız, % 61,5'i ($n= 64$) erkek idi (Şekil 9, Tablo 3). Toplam 59 sağ MKDB'li hastanın 23'ü (% 38,9) kız, 36'sı (% 61,1) erkekti. Toplam 45 sol MKDB'li hastanın 17'si (% 37,7) kız, 28'i (% 62,3) erkek idi. Her iki gruptaki erkek/kız oranları birbirine yakın olsa da istatistiksel olarak gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık tespit edildi ($p= 0,019$, $\chi^2= 5,53$) (Tablo 3).



Şekil 10. Hastaların cinsiyete göre dağılımları

Hastaların yaş dağılımı 1-204 ay arasında olup ort-SS değeri $67,32 \pm 55,5$ bulundu. Sağ MKDB'lerin yaşı $68,05 \pm 55,4$ ay, sol MKDB'lerin yaşı ise $66,37 \pm 56,4$ ay olup her iki grup arasında yaş dağılımı yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p= 0,88$) (Tablo 3).

Toplam 12 hastada (% 11,5) ek hastalık mevcuttu. Sağ MKDB'li hastaların 2'sinde vezikoüreteral reflü, 1 tanesinde üreterovezikal bileşke darlığı, 1'inde pulmoner hipertansiyon, 1'inde hipertansiyon ve 1'inde hidrosefali; sol MKDB'lilerin ise 3'ünde VUR, 1'inde çift toplayıcı sistem, 2'sinde hipertansiyon ve 1'inde hidrosefali mevcuttu. Ek hastalık açısından sağ ve sol MKDB gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p= 0,1$; $\chi^2= 1,88$) (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların demografik verileri ve MKDB lokalizasyonuna göre verilerin karşılaştırılması

Parametre	Sağ MKDB (n= 59)	Sol MKDB (n= 45)	Total (n= 104)	p
Yaş (ay)	68,05±55,4	66,37±56,4	67,32±55,5	0,88
Cinsiyet (n,%)				
Kız	23 (38,9)	17 (37,7)	40 (38,5)	0,019
Erkek	36 (61,1)	28 (62,3)	64 (61,5)	$\chi^2= 5,53$
Ek hastalık (n)				
VUR	2	3	5	0,1
UVB darlık	1		1	$\chi^2= 1,88$
Çift toplayıcı sistem	1		1	
Pulmoner hipertansiyon	1		1	
Hipertansiyon	1	2	3	
Hidrosefali		1	1	

VUR: Vezikoüreteral Reflü, UVB darlık: Ureterovezikal bileşke darlığı, MKDB: Multikistik displastik böbrek

Sağ MKDB’li hastaların ortalama vücut ağırlığı $24,74 \pm 20,3$ kg, sol MKDB’li hastaların ortalama vücut ağırlığı $20,6 \pm 14,3$ kg, tüm çalışma hastalarının ortalama vücut ağırlıkları $22,95 \pm 18$ kg ölçülmüş olup sağ ve sol MKDB gruplarında ağırlık açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,22$) (Tablo 4).

Ağırlık z skorunun ort $\pm$ SS değeri sağ MKDB’lilerde $-0,81 \pm 2,3$, sol MKDB’lilerde $-1,88 \pm 1,7$, tüm hastalarda ise $-1,28 \pm 2,1$ olarak hesaplanmış olup sağ MKDB’lilerde sola kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p= 0,008$) (Tablo 4).

Sağ MKDB’li hastaların ortalama boy uzunluğu $108,88 \pm 34,4$ cm, sol MKDB’li hastaların ortalama boy uzunluğu $106,06 \pm 33,4$ cm, tüm çalışma hastalarının ortalama boy uzunluğu $107,66 \pm 33,8$ cm ölçülmüş olup sağ ve sol MKDB gruplarında boy uzunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,89$) (Tablo 4).

Boy z skorunun ort $\pm$ SS değeri sağ MKDB'lilerde $-1,35 \pm 3,25$, sol MKDB'lilerde $-1,92 \pm 2,1$, tüm hastalarda ise $-1,6 \pm 2,8$ olarak hesaplandı. Her iki çalışma grubu arasında boy z skoru yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0,28$) (Tablo 4).

VKİ z skorunun ort $\pm$ SS değeri sağ MKDB'lilerde $0,12 \pm 2,5$, sol MKDB'lilerde $-0,78 \pm 1,4$, tüm hastalarda $-0,27 \pm 2,13$ hesaplanmış olup sağ MKDB grubunda VKİ sola nazaran istatistiksel açıdan daha yüksek bulundu ($p= 0,02$) (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların antropometrik ve kan basıncı ölçümlerinin MKDB lokalizasyonuna göre karşılaştırılması

Parametre	Sağ MKDB (n= 59)	Sol MKDB (n= 45)	Total (n= 104)	p
Ağırlık (kg)	24,74 $\pm$ 20,3	20,6 $\pm$ 14,3	22,95 $\pm$ 18	0,22
Ağırlık z skor	-0,81 $\pm$ 2,3	-1,88 $\pm$ 1,7	-1,28 $\pm$ 2,1	0,008
Boy (cm)	108,88 $\pm$ 34,4	106,06 $\pm$ 33,4	107,66 $\pm$ 33,8	0,89
Boy z skor	-1,35 $\pm$ 3,25	-1,92 $\pm$ 2,1	-1,6 $\pm$ 2,8	0,28
VKİ z skor	0,12 $\pm$ 2,5	-0,78 $\pm$ 1,4	-0,27 $\pm$ 2,13	0,02
Sistolik KB (mmHg)	89,05 $\pm$ 14,7	86,15 $\pm$ 14,5	87,79 $\pm$ 14,6	0,32
Diastolik KB (mmHg)	55,88 $\pm$ 11,37	55,55 $\pm$ 13,35	55,74 $\pm$ 12,2	0,89

MKDB: Multikistik Displastik Böbrek, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, KB: Kan Basıncı,

Sağ MKDB'li hastaların ortalama sistolik kan basıncı ölçümü $89,05 \pm 14,7$ mmHg, sol MKDB'li hastaların ortalama sistolik kan basıncı ölçümü $86,15 \pm 14,5$ mmHg, tüm hastaların ortalama sistolik kan basıncı ölçümü $87,79 \pm 14,6$ olup gruplar arasında sistolik kan basıncı ölçümü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0,32$), (Tablo 4).

Sağ MKDB'li hastaların diastolik kan basıncı ölçümü $55,88 \pm 11,37$ mmHg, sol MKDB'li hastaların diastolik kan basıncı ölçümü $86,15 \pm 14,5$ mmHg, tüm çalışma hastalarının ortalama diastolik kan basıncı ölçümü $87,79 \pm 14,6$ mmHg olup

gruplar arasında diastolik kan basıncı ölçümü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0,89$) (Tablo 4).

Sağ MKDB'li hastaların fonksiyonel böbrek (sol böbrek) vertikal uzunluğu $92,87 \pm 22,4$ cm, sol MKDB'li hastaların fonksiyonel böbrek (sağ böbrek) vertikal uzunluğu $85,8 \pm 21,26$ cm ölçüldü. İstatistiksel olarak sağ ve sol MKDB'li gruplar arasında fonksiyonel böbrek uzunluğu açısından anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,104$) (Tablo 5).

Sağ MKDB'li hastaların her iki böbrek arasındaki vertikal uzunluk farkı $20,53 \pm 18,5$ cm, sol MKDB'li hastaların her iki böbrek arasındaki vertikal uzunluk farkı $22,42 \pm 17,6$ cm bulundu. Sağ ve sol MKDB grupları arasında vertikal renal uzunluk farkı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p= 0,59$) (Tablo 5).

Sağ MKDB'li grupta kan üre değeri $27,37 \pm 6,8$ mg/dl, sol MKDB'li grupta $26,65 \pm 8,1$ mg/dl, tüm çalışma hastalarında $27,06 \pm 7,4$ mg/dl ölçülmüş olup gruplar arasında kan üre değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0,63$) (Tablo 5).

Sağ MKDB'li grupta serum kreatinin değeri $0,49 \pm 0,15$ mg/dl, sol MKDB'li grupta $0,53 \pm 0,24$ mg/dl, tüm çalışma hastalarında $0,5 \pm 0,19$ mg/dl ölçülmüş olup gruplar arasında serum kreatinin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,38$) (Tablo 5). Toplam 104 hastanın 4'ünde (% 3,8) serum kreatinin değerleri yaşına göre yüksek ölçüldü.

Sağ MKDB'li grupta serum sistatin C değeri $1,0 \pm 0,19$ mg/L, sol MKDB'li grupta $1,08 \pm 0,32$ mg/L, tüm çalışma hastalarında $1,04 \pm 1,0$ mg/L ölçülmüş olup gruplar arasında serum sistatin C değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0,13$) (Tablo 5). Toplam 104 hastanın 33'ünde (% 31,7) serum sistatin C değerleri referans değerlerin üzerinde ölçüldü.

İdrar proteini/idrar kreatinini oranı sağ MKDB'li grupta $0,08 \pm 0,07$ mg/mg, sol MKDB'li grupta $0,34 \pm 1,52$ mg/mg, tüm çalışma hastalarında $0,19 \pm 1,0$ mg/mg idi. İstatistiksel olarak gruplar arasında idrar proteini/idrar kreatinini oranı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,26$) (Tablo 5). Toplam 104 hastanın 5'inde (% 4,8) idrar protein/idrar kreatinin değerleri yüksek saptandı.

Tablo 5. Hastaların renal ultrasonografik ölçümlerinin ve laboratuvar parametrelerinin MKDB tarafına göre karşılaştırılması

Parametre	Sağ MKDB (n= 59)	Sol MKDB (n= 45)	Total (n= 104)	<i>p</i>
Fonksiyonel böbrek (cm)	92,87±22,4	85,8±21,26		0,104
Böbrek boyut farkı (cm)	20,53±18,5	22,42±17,6		0,59
Üre (mg/dl)	27,37±6,8	26,65±8,1	27,06±7,4	0,63
Serum kreatinin (mg/dl)	0,49±0,15	0,53±0,24	0,5±0,19	0,38
Sistatin C (mg/L)	1,0±0,19	1,08±0,32	1,04±0,25	0,13
İdrar protein/kreatinin	0,08±0,07	0,34±1,52	0,19±1,0	0,26

MKDB: Multikistik Displastik Böbrek

Korelasyon analizinde hastaların boy z skorlarının kan basıncı, böbrek boyutu, multikistik displastik-sağlam böbrek boyut farkı ve renal fonksiyonlar ile ilişkili olup olmadığı değerlendirildi (Tablo 6). MKDB’li hastaların boy z skorları ile sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve fonksiyonel böbrek boyutu arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif ilişki saptandı ($p= 0,001$, $r= 0,394$; $p= 0,001$, $r= 0,422$; $p= 0,00$, $r= 0,501$, sırasıyla) (Tablo 6).

Hastaların boy z skorları ile sağlam-kistik böbrek boyut farkı, serum kreatinin, üre, sistatin C ve idrar protein/idrar kreatinin oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p= 0,056$, $r= 0,188$; $p= 0,467$, $r= 0,072$; $p= 0,495$, $r= 0,068$; $p= 0,69$, $r= -0,40$; $p= 0,56$, $r= 0,058$, sırasıyla) (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların boy z skorlarının kan basıncı, böbrek boyutu, multikistik displastik-sağlam böbrek boyut farkı ve renal fonksiyonlar ile ilişkisi

Parametre	<i>p</i>	<i>r</i>	Parametre	<i>p</i>	<i>r</i>
Sistolik KB	0,001	0,394	Üre	0,495	0,068
Diastolik KB	0,001	0,422	Serum kreatinin	0,467	0,072
Fonksiyonel böbrek boyutu	0,001	0,501	Sistatin C	0,69	-0,40
Böbrek boyut farkı	0,056	0,188	Uprotein/kreatinin	0,56	0,058

KB: Kan Basıncı, Uprotein/kreatinin: idrar protein/idrar kreatinin oranı

Korelasyon analizinde hastaların fonksiyonel böbrek boyutu ile yaş, antropometrik ve laboratuvar ölçüm değerleri arasında bir ilişki olup olmadığı değerlendirildi (Tablo 7). Sağ ve sol MKDB'li gruplarda fonksiyonel böbrek boyutu ile yaş, ağırlık z skorları ve boy z skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif bir ilişki tespit edildi ($p= 0,001$, $r= 0,81$ ve $p= 0,001$, $r= 0,927$; $p= 0,001$, $r= 0,569$ ve $p= 0,001$, $r= 0,606$; $p= 0,001$, $r= 0,540$ ve $p= 0,001$, $r= 0,506$, sırasıyla) (Tablo 5).

Sağ ve sol MKDB'li hastalarda fonksiyonel böbrek boyutu ile VKİ z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p= 0,052$, $r= 0,254$ ve $p= 0,289$, $r= 0,162$), (Tablo 7).

Sağ ve sol MKDB'li hastalarda fonksiyonel böbrek boyutu ile sağlam-displastik böbrek boyut farkı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir bağlantı saptanmadı ($p= 0,073$, $r= 0,225$ ve $p= 0,141$, $r= 0,223$), (Tablo 7).

Sağ ve sol MKDB'li hastalarda fonksiyonel böbrek boyutu ile kan üre değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p= 0,445$, $r= -0,101$ ve $p= 0,739$, $r= -0,51$), (Tablo 7).

Sağ ve sol MKDB'li hastalarda fonksiyonel böbrek boyutu ile serum kreatinin değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p= 0,08$, $r= 0,23$ ve $p= 0,977$, $r= -0,004$), (Tablo 7).

Sağ ve sol MKDB'li hastalarda fonksiyonel böbrek boyutu ile sistatin C değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı saptanmadı ($p= 0,965$, $r= -0,14$ ve $p= 0,621$, $r= -0,76$), (Tablo 7).

Sağ ve sol MKDB'li hastalarda fonksiyonel böbrek boyutu ile idrar protein/ idrar kreatinin oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p= 0,915$, $r= 0,235$ ve $p= 0,141$, $r= 0,223$), (Tablo 7).

Tablo 7. Sağ ve sol MKDB'li hastalarda fonksiyonel böbrek boyutunun yaş, antropometrik ve laboratuvar ölçüm değerleri ile ilişkisi

Parametre	Sağ MKDB		Sol MKDB	
	<i>p</i>	<i>R</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
Yaş	0,001	0,81	0,001	0,927
Ağırlık z skor	0,001	0,569	0,001	0,606
Boy z skor	0,001	0,540	0,001	0,506
VKİ z skor	0,052	0,254	0,289	0,162
Böbrek boyut farkı	0,073	0,235	0,141	0,223
Üre	0,445	-0,101	0,739	-0,51
Serum kreatinin	0,08	0,23	0,977	-0,004
Sistatin C	0,965	-0,14	0,621	-0,76
Uprotein/kreatinin	0,915	0,235	0,141	0,223

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, Uprotein/kreatinin: idrar protein/idrar kreatinin oranı, MKDB: Multikistik Displastik Böbrek,

5. TARTIŞMA

MKDB, displastik doku ile ayrılan ve birbiri ile ilişkisi olmayan çok sayıdaki kistlerden oluşur. Proksimal üreter atretik ya da agenetiktir. Geçmiş yıllarda tesadüfen fark edilen, hatta involüsyon nedeni ile renal agenezi olarak da değerlendirilebilen bu durum günümüzde USG'nin yaygın kullanımı ile prenatal dönemde tanınabilmektedir (60).

MKDB'nin etyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamakla birlikte bu konuda iki hipotez ortaya atılmıştır. İlk görüş renal pelvik üreteral atrezinin ağır obstrüktif hidronefroz ve MKDB'ye yol açtığıdır. İkinci hipotez üreterik tomurcuk ve metanefrik blastem arasındaki bağlantı bozukluğunun bu yapılarda anormal farklılaşma meydana getirdiğidir. Ayrıca viral enfeksiyonlar ve ilaçlar gibi teratojenler de suçlanmıştır (60).

MKDB olgularının büyük kısmı tek taraflı ve asemptomatiktir. Nadiren bilateral tutulum olur ve bu durum yaşamla bağdaşmaz (48). Hangi tarafın daha fazla etkilendiği konusunda literatürde farklı görüşler vardır. 67 çalışmanın derlendiği bir meta-analizde 3500 hastada % 53 oranında hafif sol predominansı gözlenmiştir (61). Aksine bizim çalışmamızda % 56,7'lik bir oranla sağ baskınlığı saptanmıştır. Bu oran tek merkezin verilerini yansıttığı için kıyaslama yetersiz kalabilir.

MKDB erkeklerde daha sık görülür. Bilateral MKDB ise kızlarda iki kat daha fazla görülmektedir (48). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da erkek ağırlığı göze çarpmıştır. Bilateral MKDB olgusuna ise rastlanmamıştır.

Böbreğin en sık görülen anomalilerinden birisi olan MKDB'de prognozu fonksiyonel böbreğin işlevi belirler. MKDB'de ek anomali insidansı % 5-48 arasında değişkenlik gösterir. 3500 hasta üzerinde yapılan geniş bir meta-analiz çalışmasında hastaların % 33'ünde karşı böbrekte anomali olduğu ve en sık görülen bozukluğun ise VUR (% 20) olduğu gösterilmiştir (61). MKDB'de bildirilmiş ek anomaliler VUR (%7-26), kontralateral üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu (% 1,5-5), kontralateral üreterovezikal bileşke obstrüksiyonu (% 2), daha az sıklıkla üreterosel ve atnalı böbrektir (60). Bizim çalışmamızda literatür verileri ile benzer şekilde MKDB olgularının % 12, 5'inde ek anomali tespit edildi ve bunların çoğunluğunu

VUR (% 41) oluştuyordu. Çalışmamızda bir diğer dikkat çeken nokta ise MKDB tarafının ek üriner anomali insidansını etkilememesi idi. Bununla birlikte, literatürde sağ-sol MKDB'deki ek anomali sıklığının karşılaştırıldığı kapsamlı bir çalışma olmadığı için verilerimizin geçerliliği teyit edilememiştir.

MKDB'li hastaların yaklaşık üçte birinde görülen kontralateral renal anomaliler bireyi İYE'ye yatkın hale getirebilir. Üriner enfeksiyona sekonder renal skarlanma kronik böbrek yetmezliğine yol açabilir. Diğer yandan, unilateral MKDB'de konjenital renal kitle azalır. Hiperfiltrasyon hipotezine göre düşük nefron kitlesi arta kalan glomerüllerde hipertrofi ve hiperfiltrasyon yaparak hipertansiyon, proteinüri ve glomerüloskleroza neden olur. Bu nedenle fonksiyonel soliter böbreğin fonksiyonun takibi hayati önem kazanır (60).

MKDB'nin potansiyel bir komplikasyonu olan hipertansiyon kistik böbreğin nefrektomi endikasyonlarından birini de doğurur. Soliter fonksiyon gösteren böbrekle doğan hastalarda hiperfiltrasyon ve/veya renin aktivitesindeki artışa bağlı olarak yaşamın ilerleyen yıllarında hipertansiyon riski artar (60). Pardo de la Vega ve ark ile Seeman ve ark'nın yaptıkları iki farklı çalışmada ambulatuvar kan basıncı ölçümü ile gizli hipertansiyon ortaya çıkarılmıştır (62, 63). Ancak daha çok sayıda hasta ile yapılan çalışmalarda MKDB'li hastalarda genel popülasyona kıyasla hipertansiyon riskinde artış gösterilememiştir. Bu konuda yapılmış en kapsamlı ve ikna edici çalışma Narchi ve ark.'nın yaptığı sistematik derleme olup 1115 MKDB'li hastanın sadece 6'sında hipertansiyon geliştiği gözlenmiştir ve genel popülasyondaki 5,4/1000'lik hipertansiyon oranından daha yüksek bulunmamıştır (64). Son yayınlarda MKDB'de % 1,5 ile % 6 arasında değişen oranlarda göreceli olarak düşük hipertansiyon rakamları bildirilmiştir (65-68). 300 MKDB'li hastada yapılan yeni bir kohort çalışmasında hipertansiyon insidansı % 3 bulunmuştur (% 75) (66). Bizim çalışmamızda da 104 MKDB hastasının sadece 3'ünde (% 2,9) hipertansiyon tespit edilmiştir. Diğer yandan hastalarımızın tümüne ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılmadığından maskelenmiş hipertansiyon gözden kaçırılmış olabilir. Ayrıca verilerimiz pediatrik yaş grubunda değerlendirilmiş olup erişkin dönemi de kapsayacak uzun dönem çalışmalar MKDB'de hipertansiyon riski konusunda daha aydınlatıcı olacaktır.

MKDB'li hastalarda hiperfiltrasyon hasarına bağılı olarak uzun dönem renal fonksiyonlarda kötüleşme beklenebilir. Az sayıdaki çalışmada özellikle komplike (ek üriner anomali) veya bilateral MKDB olgularında böbrek işlevlerinde ilerleyici bozulma gösterilmiştir. Basit MKDB'de ise glomerüler filtrasyon hızının normale yakın değerlerde seyrettiği bildirilmiştir (69). Ülkemizde Doğan ve ark'nın 59 MKDB'li çocuk üzerinde yaptığı çalışmada hastaların % 3'ünde kronik böbrek yetmezliği tespit edilmiştir (67). Aynı şekilde Kuwertz-Broeking ve ark. 97 MKDB'li hastanın yaklaşık % 3'ünde serum kreatinin değerlerini yüksek bulmuşlardır (70). Kıyak ve ark.'nın daha önce merkezimizde yaptıkları bir çalışmada ise tüm MKDB'li çocuk hastaların üre ve serum kreatinin değerleri normal olarak bildirilmiştir (71). Bizim çalışmamızda hastaların % 3,8'inde serum kreatinin değerleri yüksek bulunmuştur.

Sistatin C renal fonksiyonları değerlendirmede serum kreatininden daha üstün olup hafif-ılımlı renal hasarı çok daha erken haber verebilmektedir. Çalışmamızda MKDB'li çocuk hastaların yaklaşık üçte birinde kan sistatin C değeri yüksek saptanmıştır. Literatürde saf MKDB'li hastalarda serum sistatin C'nin değerlendirildiği bir çalışma mevcut değildir. Soliter böbrekli hastalarda yapılmış az sayıdaki çalışmada serum kreatinin düzeyleri normalken sistatin C'nin arttığı ve sistatin C'nin fonksiyonel renal rezervi daha iyi yansıttığı gösterilmiştir (72, 73). MKDB'de ilk kez serum sistatin C'nin değerlendirildiği çalışmamızda ayrıca MKDB lokalizasyonunun renal fonksiyonları etkilemediği ortaya konulmuştur.

Proteinüri glomerüler hiperfiltrasyon ve böbrek hasarının öncü bir belirtecidir (60). Mansoor ve ark non-komplike MKDB'li hastalarda % 9,8'e varan oranda proteinüri bildirmişlerdir (74). Doğan ve ark'nın yaptığı pediatrik MKDB çalışmasında bu oran % 1,7 iken Kıyak ve ark MKDB'li çocuk hastalarda proteinüri tespit etmemişlerdir (67,71). Bizim çalışmamızda ise % 5'e varan oranda proteinüri tespit edildi. Ayrıca MKDB lokalizasyonunun renal fonksiyon testlerinde olduğu gibi üriner protein atılımını etkilemediği gözlemlendi. Hem bizim hem de daha önce yapılan çalışmalarda daha hassas bir gösterge olan mikroalbumin bakılmış olsa idi daha yüksek proteinüri sonuçlarının tartışılması daha muhtemel olacaktı.

MKDB spontan involusyona eğilim gösterir. Involusyon genellikle antenatal dönemde başlayıp doğum sonu ve hatta ilerleyen yıllarda devam eder. Involüsyon oranı % 35-62 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte, MKDB erişkinlerde nadir rastlandığından bu rakam gerçek değerinin altında olabilir. Kısa süreli izlemde involüsyon meydana gelmezse MKDB boyutu azalabilir (% 30-44) ya da değişkenlik göstermeyebilir (% 13-34) (60). Eickmeyer ve ark. kümülatif involüsyon olasılığını 1 yaşta % 9,8, 5 yaşta % 38,5 ve 10 yaşta % 53,5 saptamışlardır. Tam involüsyonun tek ve mutlak belirleyicisi ise bazal MKDB boyutu bulunmuştur. Esasen küçük MKDB'lerde (ilk boyut < 5 cm) büyük olanlara kıyasla involüsyon deneyiminin daha fazla olduğu ve çok daha erken yaşlarda gerçekleştiği bildirilmiştir (66). Öte yandan, çeşitli çalışmalarda involüsyonla birlikte non-kistik böbrekte % 45-81 oranında kompansatuar hipertrofi tespit edilmiştir (60). Ne yazık ki bizim çalışmamız longitudinal olmadığı için involüsyon ya da kompansatuar hipertrofi gelişim oranları belirlenememiştir.

Pek çok yayında sağlam çocuklarda böbreğin vertikal uzunluğunun yaş ve vücut yüzey alanı ile doğru orantılı olarak arttığı rapor edilmiştir (75,76). MKDB'de kompansatuar hipertrofiyi belirleyen parametrelerle ilgili veriler ise sınırlıdır. Alaygut ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastalar unilateral renal atrofi/displazi ve renal agenezi/MKDB olarak ikiye ayrılmış. İkinci grupta ağırlık, boy, vücut yüzey alanı ve fonksiyonel böbrek uzunluğu daha düşük bulunmuştur (77). Saf MKDB hastalarında yaptığımız çalışmamızda diğerlerinden farklı olarak sağ ve sol MKDB'lerde antropometrik, radyolojik ve laboratuvar ölçümleri karşılaştırılmıştır. İlginç olarak sağ MKDB'li hastalarda ağırlık ve VKİ daha yüksek saptanmıştır. Böbrek boyutları (kistik-fonksiyonel) ise birbirine yakın bulunmuştur.

Alaygut ve ark. vertikal böbrek uzunluğunun yaş, vücut ağırlığı, vücut yüzey alanı ve VKİ ile korelasyon gösterdiğini; bunların arasında en belirleyici faktörün boy uzunluğu olduğunu bildirmişlerdir (77). Boydan yola çıkılarak bizim çalışmamızda MKDB hastalarının boy uzunluğunun fonksiyonel böbrek boyutu, sistolik ve diastolik kan basıncı ile pozitif bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda hem sağ hem sol MKDB'li çocuk hastalarda fonksiyonel böbrek boyutunun yaş, ağırlık ve boy z skoru ile doğrudan ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, böbrek vertikal uzunluğunun serum kreatinin, üre, sistatin C ve

idr r protein/kreatinin oranları ile korelasyon göstermediği saptanmıştır. Başka bir deyişle MKDB’li çocuklarda fonksiyonel böbrek boyutundaki artışın böbrek yetmezliğine gidişi etkilemediği ortaya konulmuştur. Yine de bu prematüre hipotezimizin uzun süreli, geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalarla irdelenmesi gerekir.

Bu çalışmada birtakım sınırlamalar söz konusudur. Öncelikle kesitsel olup tek merkezin deneyimini yansıtılmaktadır. Hastaların bir kısmının antropometrik ölçümleri eksik olduğu için longitudinal çalışma yapılamamıştır. Sağlam bireylerden kan sistatin C çalışılması ve idrarda protein bakılması için onay alınamadığından kontrol grubu oluşturulamamıştır. Uzun soluklu, çok sayıda merkezin katılacağı ve kontrol grubunun dahil edileceği prospektif  alışmalar MKDB’nin morbiditesinin ve prognozunun daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

Sonuc olarak MKDB’li  ocuk hastalar ek üriner anomali varlığı yönünden incelenmelidir. MKDB’nin sağa ya da sola lokalizasyonu renal işlevleri değiştirmez. MKDB’li çocuklarda fonksiyonel böbrek boyutundaki artış böbrek yetmezliğine gidişi belirlememektedir. Sistatin C,  riner protein atılımı ve yaşam içi kan basıncı  l  mleri MKDB’li hastaların renal sağkalımının izleminde kullanılabilir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil edilen toplam 104 hastanın 40'ı (% 38,5) kız, 64'ü (% 61,5) erkekti (Tablo1, Şekil1). MKDB etkilenen tarafta cinsiyete göre değerlendirdiğimizde, sağ MKDB'lerde kız sayısı 23 (% 38,9), erkek sayısı 36 (% 61,1) ve sol MKDB'lerde ise kız sayısı 17 (% 37,7),erkek sayısı 28 (% 62,3) idi (Tablo 1).
2. Hastaların yaş dağılımı 1-204 ay olup ort-SS değeri $67,32 \pm 55,5$ ay idi (Tablo 1).
3. Hastaların 92'sinde (% 88,4) eşlik eden hastalık yok iken, sağ MKDB'li hastaların 2'sinde (% 1,9) vezikoüreteral reflü, 1 hastada (% 0,9) üreterovezikal darlık, 1 hastada(% 0,9) pulmoner hipertansiyon, 1 hastada (% 0,9) hipertansiyon ve 1 hastada (% 0,9) hidrosefali, sol taraflı MKDB'lilerde ise 3'ünde (% 2,88) vezikoüreteral reflü, 1 hastada (% 0,9) çift toplayıcı sistem, 2 hastada (% 1,9) hipertansiyon ve 1 hastada (% 1,9) hidrosefali mevcuttu. İstatiksel olarak olarak gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,1$, $\chi^2= 1,88$) (Tablo 1).
4. Sağ MKDB böbreği olan hastalar ile sol MKDB böbreği olan hastalar ($p= 0,88$) (Tablo 1).
5. Sağ MKDB böbreği olan hastalar için vücut ağırlığı (kg) ort $\pm$ SS değeri $24,74 \pm 20,3$, sol MKDB böbreği olan hastalar için vücut ağırlığı (kg) ort $\pm$ SS değeri $20,6 \pm 14,3$, total olarak ort $\pm$ SS değeri $22,95 \pm 18$ idi. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0,22$) (Tablo 2).
6. Ağırlık z skoru parametresi olarak sağ MKDB böbreği olan hastalar ile sol MKDB böbreği olan arasında istatiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p= 0,008$) (Tablo 2).
7. Boy uzunluğu olarak sağ MKDB böbreği olan hastalar ile sol MKDB böbreği olan hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0,89$) (Tablo 2).

8. Boy z skoru parametresi sağ MKDB böbreği olan hastalar ile sol MKDB böbreği olan hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0,28$) (Tablo 2).
9. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) z skoru parametresi sağ MKDB böbreği olan hastalarla, sol MKDB böbreği olan hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p= 0,02$) (Tablo 2).
10. Sağ MKDB böbreği olan hastaların sistolik kan basıncı ölçümü, sol MKDB böbreği olan hastaların sistolik kan basıncı ölçümü karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,32$) (Tablo 2).
11. Sağ MKDB böbreği olan hastaların diastolik kan basıncı ölçümü ile sol MKDB böbreği olan hastaların diastolik kan basıncı ölçümü karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($p= 0,89$) (Tablo 2). Sağ MKDB’li hastaların fonksiyonel böbrek (sol böbrek) longitudinal uzunluğu $92,87 \pm 22,4$ cm, sol MKDB’li hastaların fonksiyonel böbrek (sağ böbrek) longitudinal uzunluğu $85,8 \pm 21,26$ cm ölçüldü. İstatistiksel olarak sağ ve sol MKDB’li gruplar arasında fonksiyonel böbrek uzunluğu açısından anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,104$) (Tablo 3).
12. Sağ MKDB’li hastaların her iki böbrek arasındaki longitudinal uzunluk farkı $20,53 \pm 18,5$ cm, sol MKDB’li hastaların her iki böbrek arasındaki longitudinal uzunluk farkı $22,42 \pm 17,6$ cm bulundu. Sağ ve sol MKDB grupları arasında böbrek uzunluk farkı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p= 0,59$) (Tablo 3).
13. Sağ MKDB’li grupta kan üre değerı $27,37 \pm 6,8$ mg/dl, sol MKDB’li grupta $26,65 \pm 8,1$ mg/dl, tüm çalışma hastalarında $27,06 \pm 7,4$ mg/dl ölçülmüş olup gruplar arasında kan üre değerı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0,63$) (Tablo 3).
14. Sağ MKDB’li grupta serum kreatinin değerı $0,49 \pm 0,15$ mg/dl, sol MKDB’li grupta $0,53 \pm 0,24$ mg/dl, tüm çalışma hastalarında $0,5 \pm 0,19$

mg/dl ölçülmüş olup gruplar arasında serum kreatinin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,38$) (Tablo 3).

15. Sağ MKDB'li grupta serum sistatin C değeri $1,0 \pm 0,19$ mg/L, sol MKDB'li grupta $1,08 \pm 0,32$ mg/L, tüm çalışma hastalarında $1,04 \pm 1,0$ mg/L ölçülmüş olup gruplar arasında serum sistatin C değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0,13$) (Tablo 3).

16. İdrar proteini/idrar kreatinini oranı sağ MKDB'li grupta $0,08 \pm 0,07$ mg/mg, sol MKDB'li grupta $0,34 \pm 1,52$ mg/mg, tüm çalışma hastalarında $0,19 \pm 1,0$ mg/mg idi. İstatistiksel olarak gruplar arasında idrar proteini/idrar kreatinini oranı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,26$) (Tablo 3). Korelasyon analizinde hastaların boy z skorlarının kan basıncı, böbrek boyutu, multikistik displastik-sağlam böbrek boyut farkı ve renal fonksiyonlar ile ilişkili olup olmadığı değerlendirildi (Tablo 4). MKDB'li hastaların boy z skorları ile sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve fonksiyonel böbrek boyutu arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif ilişki saptandı ($p= 0,001$, $r= 0,394$; $p= 0,001$, $r= 0,422$; $p= 0,00$, $r= 0,501$, sırasıyla) (Tablo 4).

17. Hastaların boy z skorları ile sağlam-kistik böbrek boyut farkı, serum kreatinin, üre, sistatin C ve idrar protein/idrar kreatinin oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p= 0,056$, $r= 0,188$; $p= 0,467$, $r= 0,072$; $p= 0,495$, $r= 0,068$; $p= 0,69$, $r= -0,40$; $p= 0,56$, $r= 0,058$, sırasıyla) (Tablo 4). Korelasyon analizinde hastaların fonksiyonel böbrek boyutu ile yaş, antropometrik ve laboratuvar ölçüm değerleri arasında bir ilişki olup olmadığı değerlendirildi (Tablo 5). Sağ ve sol MKDB'li gruplarda fonksiyonel böbrek boyutu ile yaş, ağırlık z skorları ve boy z skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif bir ilişki tespit edildi ($p= 0,001$, $r= 0,81$ ve $p= 0,001$, $r= 0,927$; $p= 0,001$, $r= 0,569$ ve $p= 0,001$, $r= 0,606$; $p= 0,001$, $r= 0,540$ ve $p= 0,001$, $r= 0,506$, sırasıyla) (Tablo 5).

18. Sağ ve sol MKDB'li hastalarda fonksiyonel böbrek boyutu ile VKİ z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p= 0,052$, $r= 0,254$ ve $p= 0,289$, $r= 0,162$) (Tablo 5).

19. Sağ ve sol MKDB'li hastalarda fonksiyonel böbrek boyutu ile sağlam-displastik böbrek boyut farkı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir bağlantı saptanmadı ($p= 0,073$, $r= 0,225$ ve $p= 0,141$, $r = 0,223$) (Tablo 5).
20. Sağ ve sol MKDB'li hastalarda fonksiyonel böbrek boyutu ile kan üre değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p= 0,445$, $r= -0,101$ ve $p= 0,739$, $r = -0,51$) (Tablo 5).
21. Sağ ve sol MKDB'li hastalarda fonksiyonel böbrek boyutu ile serum kreatinin değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p= 0,08$, $r= 0,23$ ve $p= 0,977$, $r = -0,004$) (Tablo 5).
22. Sağ ve sol MKDB'li hastalarda fonksiyonel böbrek boyutu ile sistatin C değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı saptanmadı ($p= 0,965$, $r= -0,14$ ve $p= 0,621$, $r = -0,76$) (Tablo 5).
23. Sağ ve sol MKDB'li hastalarda fonksiyonel böbrek boyutu ile idrar protein/ idrar kreatinin oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p= 0,915$, $r= 0,235$ ve $p= 0,141$, $r = 0,223$) (Tablo 5).

7. KAYNAKLAR

1. Seeman T, John U, Bláhová K, Vondrichová H, Jan J, Misselwiltz J. Ambulatory blood pressure monitoring in children with unilateral multicystic dysplastic kidney. *Eur J Pediatr* 2001; 160:78-83.
2. Oliveira EA, Diniz JS, Vilasboas AS, Rabole EA, Silva JM, Filgueros MT. Multicystic dysplastic kidney detected by fetal sonography: conservative management and follow-up. *Pediatr Surg Int* 2001;17: 54–57.
3. Tunacı A, Yekeler E. *Pediatric Ultrason Kitabı*. 1st ed. İstanbul Medikal Yayıncılık. 2007; 39-112
4. Al Khaldi N, Watson AR, Zuccollo J, et al. Outcome of antenatally detected cystic dysplastic kidney disease. *Arch Dis Child* 1994;70: 520–522
5. Atiyeh B, Husman D, Baum M. Contralateral renal abnormalities in multicystic dysplastic kidney disease. *J Pediatric* 1992; 121–165
6. Kuruoğlu S. *Pediatric ürolojik radyoloji*. *Klinik Çocuk Forumu Dergisi* 2006; 6: 55–64
7. Strife JL, Souza AS, Kirks DR Strife CF, Gelfand MJ, Wacksman J. Multicystic dysplastic kidney in children: US follow-up. *Radiology* 1993;186: 785–788.
8. Saltık Nur İ. Konjenital ürogenital malformasyonlar. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1998;19: 82-91.
9. Wacksman J, Phipps L. Report of multicystic dysplastic kidney registry. Preliminary findings. *J Urol* 1993;150: 1870-1872.
10. Kaplan BS, Kaplan P et al. Polycystic kidney diseases in childhood. *J Pediatr* 1989;115: 867-880
11. Nakanishi K and Yoshikawa N . Genetic disorders of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Pediatrics International* 2003; 5: 610–616
12. Lindahl P, Hellström M, Kalén M, Karlsson L, Pekny M, Pekna M, Soriano P, Betsholtz C. Paracrine PDGF-B/PDGF-Rbeta signaling controls mesangial cell development in kidney glomeruli. *Development* 1998;125: 3313–3322
13. Sherwood L. *Human Physiology from cells to system* 2001; 5: 14-20

14. Bouchard M. Transcriptional control of kidney development. *Differentiation* 2004; 72: 295-306
15. Ribes D, Fischer E, Calmont A, Rossert J. Transcriptional control of epithelial differentiation during kidney development. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 9-15
16. Mackie GG, Stephens FD. Duplex kidneys. A correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice. *J Urol* 1975; 114: 274-280
17. Rosenblum ND. Developmental biology of the human kidney. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13:125-132
18. Costantini F. Renal branching morphogenesis: concepts, questions and recent advances. *Differentiation* 2006; 74: 402-421
19. Alcaraz A, Vinaixa F, Tejedo-Mateu A, Fores MM, Gotzens V, Mestres CA, et al. Obstruction and recanalization of the ureter during embryonic development. *J Urol* 1991; 145: 410-6
20. Winyard P, Chitty LS. Dysplastic kidneys. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13: 142-151
21. 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
22. Takeichi, M. Morphogenetic roles of classical cadherins. *Curr. Opin. Cell. Biol* 1995; 7: 619-627.
23. Cho EA, Patterson LT, Brookhiser WT, Mah S, Kintner C, Dressler GR. Differential expression and function of cadherin-6 during renal epithelium development. *Development* 1998; 125: 803-812
24. Stark K, Vainio S, Vassileva G, McMahon AP. Epithelial transformation of metanephric mesenchyme in the developing kidney regulated by Wnt-4. *Nature* 1994; 371: 679-683
25. Mount DB, Pollak MR. Molecular and genetic basis of renal disease 2008; 1: 1-85
26. Carroll TJ, Park JS, Hayashi S, Majumdar A, McMahon AP. Wnt9b plays a central role in the regulation of mesenchymal to epithelial transitions underlying organogenesis of the mammalian urogenital system. *Dev Cell* 2005; 9: 283-292

27. Kingsley DM. The TGF-beta superfamily. New members, new receptors, and new genetic tests of function in different organisms. *Genes Dev* 8 1994; 8: 133–146
28. Klein PS, Melton DA. *Developmental Biology* 1996; 93: 8455-8459
29. Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR. *Cell* 1998; 59: 411-419.
30. Bruening W, Pelletier J, *Developmental Biology* 1994; 5: 333-343
31. Patterson LT, Pembaur M, Potter SS Hoxa11 and Hoxd11 regulate branching morphogenesis of the ureteric bud in the developing kidney. *Developmental Biology* 2001; 128: 2153–2161
32. 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
33. Tabatabaeifar M, Schlingmann KP, Litwin M, Emre S, Bakkaloglu A, Mehls O, Antignac C, Schaefer F. Weber S Functional analysis of BMP4 mutations identified in pediatric CAKUT patients. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2361–2368
34. Batourina E, Gim S, Bello N, Shy M, Clagett-Dame M, et al. Vitamin A controls epithelial mesenchymal interactions through Ret expression. *Nat Genet.* 2001; 27: 74–78
35. Sainio K, Suvanto P, Saarni 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
36. 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
37. 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
38. 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

39. Agur AMR, Dalley AF. Grants Atlas of Anatomy 1995; 12: 320
40. Singh V. General anatomy 2008; 15: 221-231
41. Hudson DW. The Urinary System. Human anatomy and physiology 2012; 4: 106-108
42. Kleigman RM, Marcdanto KJ, H, Jenson HB, Berman RE. Nelson Textbook of Pediatrics 2011; 508: 2164-2165
43. Benjamin CL, Garman GR, Funston CH. Human biology 2010; 9: 1118
44. Cormack DH. Essential Histology 2001; 13: 355-356-357
45. Kuruğöglü S. Pediatrik ürolojik radyoloji. Klinik Çocuk Forumu Dergisi. 2006;6: 55-64
46. Ganong WF. Formation and excretion of urine. Review of Medical Physiology. . Appleton and Lange 1991;15: 567-570
47. Wiener JS, Belman AB, King LR, Kramer SA. Multicystic dysplastic kidney. Clinical Pediatric Urology 2004;4: 633-645.
48. Glassberg KI, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Eds. Renal dysgenesis and cystic disease of the kidney. Campbell-Walsh Urology, 2007; 9:3305-3358.
49. Hains DS, Bates CM, Ingraham S, Schwaderer AL. Management and etiology of the unilateral multicystic dysplastic kidney. a review. Pediatr Nephrol 2009; 24:233-241.
50. Elder JS, Behrman RE, Kliegman, Jenson HB., Eds. Congenital anomalies and dysgenesis of the kidneys Nelson Textbook of Pediatrics 2007;18: 2221-2223.
51. Schluskel RN, Gonzales ET, Bauer SB. Disorders of renal position and parenchymal development. Pediatric Urology Practise. Lippincott Williams and Wilkins 1999; 285-293.
52. Ismaili K, Avni FE, Alexander M, et al. Routine voiding cystourethrography is of no value in neonates with unilateral multicystic dysplastic kidney. J Pediatr 2005; 146:759.
53. Onal B, Kogan BA. Natural history of patients with multicystic dysplastic kidney-what followup is needed. J Urol 2006; 176:1607.
54. Guarino N, Casamassima MG, Tadini B, et al. Natural history of vesicoureteral reflux associated with kidney anomalies. Urology 2005; 65:1208.

55. Merrot T, Lumenta DB, Tercier S, et al. Multicystic dysplastic kidney with ipsilateral abnormalities of genitourinary tract: experience in children. *Urology* 2006; 67:603.
56. Krzemien G, Roszkowska-Blaim M, Kostro I, Wojnar J, Karpinska M, Sekowska R. Urological anomalies in children with renal agenesis or multicystic dysplastic kidney. *J Appl Genet* 2006; 47:171-176.
57. H Narchi. Risk of hypertension with multicystic kidney.a systematic review. *Arch Dis Child* 2005; 90:921–924.
58. Webb NJA, Lewis MA, Bruce J, Gough DCS, Ladusans EJ, Thomson APJ, Postlethwaite RJ. Unilateral multicystic dysplastic kidney: the case for nephrectomy. *Arch Dis Child* 1997; 76:31-34
59. Neyzi O, Günöz H, Furman A, R, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, Baş F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 1-14
60. Cardona-Grau D, Kogan BA. Update on Multicystic Dysplastic Kidney. *Curr Urol Rep* 2015;16: 67
61. Schreuder MF, Westland R, van Wijk JA. Unilateral multicystic dysplastic kidney .a meta-analysis of observational studies on the incidence,associated urinary tract malformations and the contralateral kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:1810–8
62. Pardo de la Vega R, Herrero Morin D, Ordonez Alvarez FA, Martinez Suarez V, Santos Rodriguez F, Malaga Guerrero S. Ambulatory blood pressure monitoring in multicystic dysplastic kidney disease. *An Pediatr* 2003; 58:545–549
63. Seeman T, John U, Bláhová K, Vondrichová H, Janda J, Misselwitz J. Ambulatory blood pressure monitoring in children with unilateral multicystic dysplastic kidney. *Eur J pediatr.* 2001; 160:78-83.
64. Narchi H. Risk of hypertension with multicystic kidney disease. a systematic review. *Arch Dis Child* 2005; 90:921–924
65. Sarhan OM, Alghanbar M, Alsulaim A, Alharbi B, Alotay A, Nakshabandi Z. Multicystic dysplastic kidney: Impact of imaging modality selection on the initial management and prognosis. *J Pediatr Urol* 2014;10:645–9

66. Eickmeyer AB, Casanova NF, He C, et al. Retrospective review of a large cohort of patients over a 30 year period describing rates of involution, compensatory hypertrophy and contralateral anomalies. The natural history of the multicystic dysplastic kidney is limited follow-up warranted. *J Pediatr Urol.* 2014; 10:655–61.
67. Doğan ÇS, Bayram MT, Aybar MD. Unilateral multicystic dysplastic kidney in children. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2014; 56: 75-79
68. Moralioglu S, Celayir AC, Bosnali O, Pektas OZ, Bulut IK. Single center experience in patients with unilateral multicystic dysplastic kidney. *J Pediatr Urol* 2014;10:763–8
69. Hains DS, Bates CM. Bates, Ingraham S, Andrew , Schwaderer AL. Management and etiology of the unilateral multicystic dysplastic kidney: a review. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:233–241
70. Kuwertz-Broeking E, Brinkmann OA, Von Lengerke HJ, Sciuk J, Fruend S, Bulla M, Harms E, Hertle E. Unilateral multicystic dysplastic kidney experience in children. *Bju International* 2004; 93:388–39
71. Kiyak A, Yilmaz A, Turhan P, Sander S, Aydin G, Aydogan G. Unilateral multicystic dysplastic kidney single-center experience. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:99–104
72. Peco Antic A, Paripovic D, Kotur Stevuljevic J, Stefanovic A, Scekcic G, Milosevski Lomic G. Renal functional reserve in children with apparently normal congenital solitary functioning kidney. *Clin Biochem* 2012; 45:1137-7
73. Wasilewska A, Zoch-Zwierz W, Jadeszko I, Porowski T, Biernacka A, Niewiarowska A, Korzeniecka-Kozerska A. Assessment of serum cystatin C in children with congenital solitary kidney. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:688-93
74. Mansoor O, Chandar J, Rodriguez MM, Abitbol CL, Seeherunvong W, Freundlich M, Zilleruelo G. Long term risk of chronic kidney disease in unilateral multicystic dysplastic kidney . *Pediatr Nephrol* 2011; 26:597-603
75. Currarino G, Williams B, Dana K. Kidney length correlated with age: normal values in children. *Radiology* 1984; 150:703-704.
76. Han BK, Babcock DS. Sonographic measurements and appearance of normal kidneys in children. *AJR Am J Roentgenol* 1985;145: 611-616.

77. Alaygut D, Soylu A, Kasap B, Turkmen M, Çakmakçı H, Kavukcu S. The relationships between renal compensatory hypertrophy etiologic factors and anthropometric development in the pediatric age group. *Urology* 2013;82: 442-447

