

Konjenital Böbrek ve Üriner Sistem Anomalileri: Tek Merkez 14 Yıllık Deneyim

*Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract (CAKUT): Single Center
Experience for 14 Years*

Hüseyin Güngör, Kenan Bek, Mehtap Ezel Çelakıl, Zelal Ekinci
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri (DBÜSA) genellikle asemptomatiktir ve çeşitli toplumlarda son dönem böbrek yetmezliğinin% 30-60' ının sebebidir. Çalışmamızda DBÜSA'lı hastaların uzun süreli epidemiyolojik, demografik ve klinik özelliklerini paylaşmayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya, Nisan 2002-Ocak 2016 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Anabilim Dalı tarafından takip edilen, 0-18 yaş arası 11725 hastadan toplam 4625 DBÜSA hastası dahil edildi. Toplamda DBÜSA olan 4625 hasta teşhis edildi. Geçici hidronefroz tespit edilen 4164 hasta çalışmadan çıkarıldı. Çalışılan 461 hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiş ve SPSS 20.0 programı ile analiz edilmiştir.

BULGULAR: DBÜSA sıklığı% 3,9 idi. Olguların erkek / kadın oranı % 48,8 (225) /% 51,2 (236) idi. VUR % 31,5 (145) hastada tespit edildi, bunların % 71,7 (104) kadın ve% 28,3 (41) erkekti. Hidronefroz, 75 (% 162) hastada mevcuttu. Bu hastaların antenatal tanı oranı % 30,7 idi (23). UPJ obstrüksiyonu 26 (% 70,2) ve VUR 21 (% 14,4) hidronefroz ile ilişkili en sık konjenital böbrek ve üriner sistem anomalileri idi. Olguların % 50,5 (233) 'ünde idrar yolu enfeksiyonu öyküsü vardı. VUR tanısı olan hastalarda bu sıklık % 90,3 olarak saptandı. Kronik böbrek hastalığı 8 hastada mevcuttu. Bu hastaların 4'ünde (% 50) altta yatan neden VUR idi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Son yıllarda, geçici hidronefroz prevalansı antenatal USG'nin yaygın kullanımı ile artmıştır. Bu nedenle uzun dönemde kronik böbrek hastalığı riski yüksek olan DBÜSA'lı hastalar geçici hidronefrozdan ayrılmalı ve üçüncü basamak referans merkezlerinde pediatrik nefroloji ve pediatrik üroloji ile takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Konjenital böbrek ve üriner sistem anomalisi, vezikoureteral reflü, kronik böbrek hastalığı

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Sorumlu yazar yazışma adresi: Hüseyin GÜNGÖR, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nefroloji BD, Kocaeli, Türkiye
E-posta: mehtapcelakil@yahoo.com

SUMMARY

INTRODUCTION: Congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT) are usually asymptomatic and the cause of 30-60 % of the end stage renal failure in various societies. We aimed to share the long-term epidemiological, demographic and clinical characteristics of the patients with CAKUT.

METHODS: A total of 4625 CAKUT patients, out of 11725 patients aged 0-18 years who were followed up by Kocaeli University School of Medicine Pediatric Nephrology Department between April 2002 and January 2016 were included in the study. In total, 4625 patients with CAKUT were diagnosed and transient hydronephrosis was detected in 4164 patients. These patients were excluded from our study. The records of the patients studied were retrospectively evaluated and analyzed by SPSS 20.0 program.

RESULTS: CAKUT frequency was 3.9%. The male / female ratio of the cases was 48.8% (225) / 51.2% (236). VUR was detected in 31.5% (145) patients, 71.7% (104) were female and 28.3% (41) male. Hydronephrosis was present in 75 (16.2%) patients. The antenatal diagnosis rate of these patients was 30.7% (23). UPJ obstruction 26 (70.2%) and VUR 21 (14.4%) were the most common congenital renal and urinary system anomalies associated with hydronephrosis. 50.5% (233) of the cases had a history of urinary tract infection. This frequency was significantly higher in patients with VUR diagnosed as 90.3%. Chronic kidney disease was present in 8 patients. The underlying cause in 4 (50%) of these patients was VUR.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In recent years, the prevalence of transient hydronephrosis has been frequently reported with the widespread use of antenatal USG. Therefore, patients with CAKUT who have a high risk of chronic kidney disease in the long-term should be separated from transient hydronephrosis and followed up at tertiary care reference centers with pediatric nephrology and pediatric urology.

Keywords: Congenital kidney and urinary tract anomaly, vesicoureteral reflux, chronic kidney disease

Giriş

Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalileri (DBÜSA), üriner sistemin değişik seviyelerinde genetik, çevresel ve epigenetik faktörlerin neden olduğu yapısal ve fonksiyonel anomalileri içerir (1). Çocuklarda renal morbiditenin başlıca sebeplerinden olmakla birlikte çocuk ve genç erişkinlerde kronik böbrek hastalığının önemli sebeplerindedir (2).

DBÜSA çoğunlukla asemptomatik seyretmektedir. Ancak gelişmiş tanı yöntemleri sayesinde özellikle antenatal ultrasonografi (USG) ile bu anomalilerin birçoğunda prenatal dönemde tanı koymak mümkündür (3). DBÜSA antenatal dönemde ultrasonografi ile tanı koyulan anomalilerin %20-30'unu oluşturur. DBÜSA genellikle asemptomatik olmakla birlikte çeşitli toplumlarda son dönem böbrek yetmezliğinin %30-60 oranında primer nedenidir. Bu nedenle bu hastalarda erken tanı, tedavinin etkin şekilde yapılması ve son dönem böbrek yetmezliğine gidişin önlenmesi açısından önemlidir (4,5).

Böbrek ve üriner sistemin doğumsal anomalilerinde genetiğin ve anne sağlığının da dahil olduğu multifaktöryel bir patogeneze bahsedilmektedir (1). Bu anomalilere neden olan birçok gen vardır. Bu nedenle özellikle Türkiye gibi akraba evliliğinin yaygın olduğu toplumlarda aile öyküsünün etkin bir şekilde sorgulanması gelecek nesillerin korunmasında oldukça önemlidir.

DBÜSA geniş yelpazede değerlendirilmesi gereken anomalilerin genel ismi olmakla birlikte bu spektrumda yer alan posterior üretral valv (PUV), yüksek dereceli vezikoüreteral reflü (VUR) ve bilateral renal hipoplazide prognoz oldukça kötü ve son dönem böbrek yetmezliğine gidiş oldukça hızlıdır (6). Yapılan çalışmalarda bu hastalardaki doğum sırasında kreatin yüksekliği, takipteki hipertansiyon ve proteinüri varlığının prognozla en iyi korele laboratuvar bulgular olduğu görülmüştür (7,8).

Bu çalışmada, hastanemiz Çocuk Nefroloji Bölümü'ne Nisan 2002-Ocak 2016 tarihleri arasında başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalisi olan hastalar araştırılmıştır. Bu hastaların uzun dönem epidemiyolojik, demografik ve klinik özelliklerinin belirlenerek 3.basamak olan kliniğimizin uzun dönem verilerinin paylaşılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem

Bu çalışmada, Nisan 2002-Ocak 2016 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalında DBÜSA tanısı ile takip edilen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastalar yaş,cinsiyet, antenatal tanı, oligohidramnios varlığı, eşlik eden hastalık, ailede akrabalık ve böbrek hastalığı olup olmaması açısından sorgulanmıştır. Renal agenezi, renal hipoplazi, atnalı böbrek, multikistik displastik böbrek (MKDB), polikistik böbrek hastalığı (PKBH), ektopik böbrek, megaüreter, üretero-pelvik darlık (UPD), üretero-vezikal darlık (UVD), veziko-üreteral reflü

(VUR), posterior üretral valv (PUV) ve çift toplayıcı sistem tanıları ile izlenen hastalar çalışmaya alınmıştır. 1 yaşa geldiğinde düzelen geçici hidronefrozu bulunan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Çalışma, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 11.05.2016 tarih ve KU GOKAEK 2016/147 sayılı onayı ile yürütülmüştür.

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapılmıştır. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirilip normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler frekans (yüzdeler) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Fisher Exact Ki-kare, Yates Kikare ve Pearson Kikare analizi ile değerlendirilmiştir. $P < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmanın yürütüldüğü süre içinde Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı'na başvuran yaşları 0-18 arasında değişen 11725 hasta taranmıştır. Toplam 461 DBÜSA tanısı almış olgu izleme alınmıştır. Buna göre merkezimizde DBÜSA sıklığı %3,9 olarak tespit edilmiştir. Hidronefroz tanısı alan 4625 hastanın 4164 (%90)'ünde obstruksiyon veya ek patolojiye neden olmayan geçici hidronefroz saptanmıştır. Bu hastaların tamamının ultrason bulguları 1 yaşında normale dönmüştür. Olguların 225'i (%48,8) erkek, 236'sı (%51,2) kız olarak saptanmıştır. Olguların tanıları ve tanıların cinsiyete göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Ortalama tanı yaşı 4,1 yıl olarak tespit edilmiştir. Anne ve baba arasında akrabalık 24 (%5,2) hastada saptanmıştır. Antenatal dönemde yapılan fetal USG de toplam 7 (%1,5) vakada oligohidramnios saptanmış, 143 vakada saptanmamıştır. 311 vakada ise oligohidramnios sorgulanmamıştır. Ailede üriner sistem anomali öyküsü 35 (%7,5) hastada tespit edilmiştir. Hastalarda tespit edilen DBÜSA tanı dağılımı; VUR 145(%31,5), renal agenezi 75(%16,3), renal hipoplazi 50(%10,8), UPD 37 (%8), MKDB 34(%7,4), atnalı böbrek 31(%6,7), PKBH 24(%5,2), ektopik böbrek 24(5,2), çift toplayıcı sistem 24(%5,2), PUV 12(%2,6), UVD 3(%0,7), megaüreter 2(%0,4) olarak bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmaya Alınan Hastaların Tanıları ve Cinsiyet Bilgileri

TANI		KIZ	ERKEK	TOPLAM
VUR	N	104	41	145
	%	%71,8	%28,2	%100
PUV	N	0	12	12
	%	%0,0	%100	%100
UPD	N	16	21	37
	%	%43,2	%56,8	%100
MKDB	N	17	17	34
	%	%50	%50	%100
Çift Toplayıcı Sistem	N	13	11	24
	%	%54,2	%45,8	%100
UVD	N	0	3	3
	%	%0,0	%100	%100
Atmalı Böbrek	N	15	16	31
	%	%48,4	%51,6	%100
Megaüreter	N	0	2	2
	%	%0,0	%100	%100
Renal Agenezi	N	23	52	75
	%	%30,7	%69,3	%100
PKBH	N	13	11	24
	%	%54,2	%45,8	%100
Ektopik Böbrek	N	7	17	24
	%	%29,2	%70,8	%100
Renal Hipoplazi	N	28	22	50
	%	%56	%44	%100
TOPLAM	N	236	225	461
	%	%51,2	%48,8	%100

Olguların 75'inde (%16,2) hidronefroz, 40'ında (%8,6) eşlik eden ek anomali, 125'inde (%27,1) geçirilmiş ürolojik cerrahi, 8'inde (%1,7) KBY, 233'ünde (%50,5) geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu, 7'sinde (%1,5) oligohidramnios öyküsü, 20'sinde (%4,3) hipertansiyon, 5'inde (%1) proteinüri mevcuttur (Tablo 2).

Çalışmada araştırılan 461 hidronefrozlu olgunun 75'inde (%16,2) hidronefroza eşlik eden üriner anomaliler saptanmıştır. Bu 75 hastanın 52'si (%69,3) postnatal tanı alırken, 23'ü (%30,7) antenatal tanı almıştır.

Tablo 2. Olguların Klinik Özellikleri

		n	%
Kronik böbrek yetmezliği	Var	8	1,7
	Yok	453	98,2
İYE öyküsü	Var	233	50,5
	Yok	228	49,4
Hipertansiyon	Var	20	4,3
	Yok	441	95,6
Proteinüri	Var	5	1,0
	Yok	456	99,0
TOPLAM		461	%100

Hidronefrozun eşlik ettiği hastalıklardan en sık olarak UPD (26) saptanmıştır. Diğerleri; 21 VUR, 9 PUV, renal agenezi 6, MKDB 4, çift toplayıcı sistem 3, UVD 1, atnalı böbrek 1, megaüreter 1, PKBH 1, ektopik böbrek 1, böbrek hipoplazisi 1 adet olarak tespit edilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Hidronefroz Tespit Edilen Hastaların Dağılımı

HİDRONEFROZ		YOK	VAR	TOPLAM
VUR	N %	124 %85,5	21 %14,4	145 %100
PUV	N %	3 %25	9 %75	12 %100
UPD	N %	11 %29,7	26 %70,2	37 %100
MKDB	N %	30 %88,2	4 %11,7	34 %100
Çift Toplayıcı Sistem	N %	21 %87,5	3 %12,5	24 %100
UVD	N %	2 %66,6	1 %33,3	3 %100
Atnalı Böbrek	N %	30 %96,7	1 %3,2	31 %100
Megaüreter	N %	1 %50	1 %50	2 %100
Renal Agenezi	N %	69 %92	6 %8	75 %100
PKBH	N %	23 %95,8	1 %4,1	24 %100
Ektopik Böbrek	N %	23 %95,8	1 %4,1	24 %100
Renal Hipoplazi	N %	49 %98	1 %2	50 %100
TOPLAM	N %	386 %83,7	75 %16,2	461 %100

Üriner sistem dışı ek sorunları (meningomyelose, spina bifida, serebral palsi, konjenital kalp hastalığı vs.) olan hastaların %40'ı VUR, %20'si renal agenezi, %15'i at nalı böbrek, %10'u renal hipoplazi, %7,5'i PKBH, %2,5'i ektopik böbrek, %2,5'i MKDB ve %2,5'i UVD olarak tespit edilmiştir. Ürolojik cerrahi müdahale uygulanan vaka sayısı 125 (%27,1) olarak tespit edildi. Bu vakalar; 80 VUR (%55,1), 19 UPD (%51,3), 11 PUV(%91,6), çift toplayıcı sistem 3 (%12,5), renal agenezi 3(%4), renal hipoplazi 4(%8), UVD 2 (%66,6), MKDB 2(%5,8), atnalı böbrek 1 (%3,2), renal agenezi 3 (%4),renal hipoplazi 4 (%8) olarak tespit edildi (Tablo 4).

Tablo 4. Ürolojik Cerrahi Girişim Geçiren Hastaların Dağılımı

CERRAHİ		YOK	VAR	TOPLAM
VUR	N	65	80	145
	%	%44,8	%55,1	%100
PUV	N	1	11	12
	%	%8,3	%91,6	%100
UPD	N	18	19	37
	%	%48,6	%51,3	%100
MKDB	N	32	2	34
	%	%94,1	%5,8	%100
Çift Toplayıcı Sistem	N	21	3	24
	%	%87,5	%12,5	%100
UVD	N	1	2	3
	%	%33,3	%66,6	%100
Atnalı Böbrek	N	30	1	31
	%	%96,7	%3,2	%100
Megaüreter	N	2	0	2
	%	%100	%0	%100
Renal Agenezi	N	72	3	75
	%	%96	%4	%100
PKBH	N	24	0	24
	%	%100	%0	%100
Ektopik Böbrek	N	24	0	24
	%	%100	%0	%100
Renal Hipoplazi	N	46	4	50
	%	%92	%8	%100
TOPLAM	N	336	125	461
	%	%72,9	%27,1	%100

Vakaların 233 (%50,5) tanesinin idrar yolu enfeksiyonu (İYE) geçirdiği saptanmıştır. 145 VUR tanılı olgunun 131'i (%90,3), 12 PUV tanılı hastanın 8'i (%66,6), 37 UPD tanılı hastanın 13'ü (35,1), 34 MKDB tanılı hastanın 8'i (%23,5), 24 çift toplayıcı sistem tanılı hastanın 13'ü (%54,1), 3 UVD tanılı hastanın 1'i (%33,3), 31 atnalı böbrek tanılı hastanın 11'i (%35,4), 75 renal agenezi tanılı hastanın 17'si (%22,6), 24 PKBH tanılı hastanın 4'ü (%16,6), 24 ektopik böbrek tanılı hastanın 6'sı (%25), 50

renal hipoplazi tanılı vakanın 21'i (%42) İYE öyküsüne sahiptir. Buna göre VUR tanılı hastalarda diğerlerine oranla idrar yolu enfeksiyonu anlamlı olarak daha fazla görülmüştür (p <0,001) (Tablo 5).

Tablo 5. VUR ve Diğer DBÜSA Olgularında İYE Oranlarının Karşılaştırılması

İDRAR YOLU ENFEKSİYONU		YOK	VAR	TOPLAM
VUR	N	14	131	145
	%	%9,6	%90,3	%100
DİĞERLERİ	N	214	102	316
	%	%67,7	%32,2	%100
TOPLAM	N	228	233	461
	%	%49,4	%50,6	%100

Yine 124 cerrahi girişim geçiren hastanın 100'ünde (%80,6) İYE öyküsü saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır (p <0,001). Toplam 20 (%4,3) vakada hipertansiyon saptanmıştır. Vakaların 6'sı VUR, 5'i PKBH, 3'ü renal hipoplazi, 2'si PUV, 2'si MKDB, 1'i UPD, 1'i renal agenezi olarak saptanmıştır. Toplam 5 (%1) hastada proteinüri saptanmıştır. Bunlardan 3'ü VUR, 1'i renal agenezi, 1'i renal hipoplazi olarak saptanmıştır. Toplam 8 olguda KBH (4 hastada evre 3 KBH, 3hastada evre4 KBH ve 1 hastada SDBY) gelişmiştir. Saptanan 8 KBH vakasının 1'i (%12,5) kız, 7'si (%87,5) erkek olduğu belirlenmiştir. Bunların 4'ü VUR (% 2,7),1'i PUV (%8,3), 1'i UPD (2,7), 1'i MKDB (%3),1'i PKBH (4,1) olarak saptanmıştır. Buna göre KBH a gidişin en çok PUV (%8,3) hastalarında olduğu görülmüştür. PUV olan hastanın halen son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle periton diyalizi uyguladığı görülmüştür.

Tartışma

Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalileri, çocuklarda renal morbiditenin başlıca sebeplerindendir ve prenatal dönemde teşhis edilen anomalilerin yaklaşık %20-30'unu oluşturur (2,3,6,7). Fetal ultrasonografinin yaygın kullanımı ve hassasiyeti nedeniyle böbrek anomalilerinin büyük çoğunluğu antenatal dönemde saptanır. Böylece prenatal dönemde erken tanı ve tedavi ile morbidite ve mortalite oranları azalmaktadır (9).

DBÜSA ve fetal böbrek fonksiyon bozukluğu 20. hafta ve öncesinde oligohidramnios a yol açar. Özellikle ikinci trimesterde oligohidramniosun sorgulanması DBÜSA tanısı koyma açısından yol gösterici güvenli bir parametredir (10). Ancak yokluğu fetal böbrek fonksiyonlarının kesin olarak normal olduğunu göstermez. Bilateral renal agenezi veya şiddetli disgenezi, bilateral ureterik obstrüksiyon veya mesane çıkışı ya da uretrada obstrüksiyon, hamileliğin erken döneminde (18. hafta) şiddetli oligohidramniyos ile sonuçlanabilir (11). Çalışmamızdaki olguların toplam %1,5'inde (7

vakada) oligohidramnios saptanmıştır. 143 vakada oligohidramnios saptanmamıştır. 311 vakada ise oligohidramniosun sorgulanmamış olması kliniğimizizin bu çalışma ile ortaya çıkan önemli bir eksiğidir.

Böbrek ve üriner sistemin doğumsal anomalilerinde genetik, çevresel ve epigenetik faktörlerin dahil olduğu multifaktoriyel patogeneze bahsedilmektedir.¹² Buna neden olan birçok genin içinde PAX2, KAL, EYA1, AGTR2 ve HNF1beta sayılmaktadır (13). Bu durumda aile öyküsü ön plana çıkmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen olgularda genetik çalışma yapılmamıştır. Ancak aile öyküsü ve akraba evliliği özellikle sorgulanmıştır. Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalisi olan olguların %7,5'inde (35 olguda) aile öyküsünün pozitif olduğu bulunmuştur. Türkiye'de akraba evliliği sıklığı %20,9 olup yüksek orandadır. Çalışmamızdaki olguların %5,2'sinde akraba evliliği bulunmaktadır. Diğer kaynak çalışmalarında da polikistik böbrek hastalığı ve VUR olan vakalarda aile öyküsü daha sık görülmesi nedeniyle bazı araştırmacılar bu olguların birinci derece akrabalarının tetkik edilmesini önermektedir. Risk altındaki bireylerin korunması, tanı alması ve son dönem böbrek yetmezliğine gidişin bu şekilde önlenmesi amaçlanmaktadır (14).

Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalileri genel olarak erkek cinsiyette daha sık görülmektedir (15). Farklı olarak üreterosal kızlarda daha sık görülmektedir. Bizim çalışmamızda olguların 236'sı kız (%51,2), 225'i erkek saptanmıştır (%48,8). Önceki çalışmalara benzer olarak çalışmamızda VUR olan hastaların çoğunluğunu kızlar oluşturmaktayken (K/E:2,5/1) hidronefroz erkeklerde daha sık (E/K:1,3/1) tespit edilmiş olup kaynaklarla uyumludur (15).

Antenatal hidronefrozun en sık sebepleri geçici hidronefroz, üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu ve VUR'dur. Toplamda 4625 CAKUT tanılı hastanın 4164'ünde geçici hidronefroz saptanmış olup bu hastalar çalışmamızın dışında tutulmuştur. DBÜSA dağılımı açısından bakıldığında çalışmamızda UPD sıklığı literatürden farklı olarak renal agenezi-hipoplaziden daha az bulunmuştur. Ülkemizde akraba evliliğinin sık görülmesi ve takipsiz gebelik sayısının nispeten fazla olması nedeniyle renal agenezi-hipoplazi hastalarının göreceli olarak sayıca fazla olması bununla ilişkilendirilebilir. Buna rağmen hidronefroza eşlik eden patolojiler olarak baktığımızda anlamlı olarak en sık tespit edilen anomali UPD (%34,7) ikinci sıklıkta VUR (%28) dur. Diğer anomalilerle birlikteliği kaynaklara benzer olarak daha az sıklıkta saptanmıştır (16).

Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalili vakaların %30'unda renal olmayan ek hastalıklarla birlikteliği bildirilmektedir (17). Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalilerinin birçok sendromda böbrek dışı anomalilerle birlikteliği bulunmuştur (18). Buna rağmen vakaların büyük çoğunluğu sendromik değildir. Çalışmamızda üriner sistem dışı ek sorunları (meningomyelozel, spina bifida, serebral palsi, konjenital kalp hastalığı vs.) olan hastaların %40'ı VUR, %20'si renal agenezi, %15'i atnalı böbrek, %10'u renal hipoplazi, %7,5'i PKBH, %2,5'i ektopik böbrek, % 2,5'i MKDB ve %2,5'i UVD olarak tespit edilmiştir.

Hastaların postnatal takipleri sırasında dikkat edilmesi gereken durumlardan biri idrar yolu enfeksiyonudur. İdraryolunda tıkanıklığa ya da geri kaçışa neden olan durumlar idrar yolu enfeksiyonu

açısından risk oluşturmaktadır. Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalileri burisk faktörlerinden biridir. Özellikle VUR tanılı hastalarda İYE oranları birkaç kat daha yüksek saptanmaktadır (17,18).

Üriner sistem anomalileri birkaç mekanizma ile idrar yolu enfeksiyonlarına yol açabilmektedir. Bunlar; yetersiz idrar akımı, mesane boşalmasının tamamlanamaması ve kontamine olmuş idrarın geri kaçışına neden olan bozuk anatomik bileşkelerdir. Yenidoğan erkek bebeklerde işeme basıncının az olması ve rezidüel idrar hacminin fazla olmasından dolayı yaşamın ilk ayında erkeklerde daha fazla idrar yolu enfeksiyonu görülmektedir. İlk aydan sonra kızlarda daha sık İYE görülmektedir (19,20).

Çalışmamızda takipler sırasında olguların %50,6'sında idrar yolu enfeksiyonu tespit edilmiştir. Bunların %56,2'sini VUR olan hastalar oluşturmaktadır. Elde ettiğimiz bu oranlar kaynak çalışmalarıyla anlamlı benzerlik göstermektedir (20,21). 145 VUR tanılı olgunun 131'inde İYE öyküsü mevcuttur. 12 PUV tanılı hastanın 8'i, 37 UPD tanılı hastanın 13'ü, 34 MKDB tanılı hastanın 8'i, 24 çift toplayıcı sistem tanılı hastanın 13'ü, 3 UVD tanılı hastanın 1'i, 31 atnalı böbrek tanılı hastanın 11'i, 75 renal agenezi tanılı hastanın 17'si, 24 PKBH tanılı hastanın 4'ü, 24 ektopik böbrek tanılı hastanın 6'sı ve 50 renal hipoplazi tanılı vakanın 21'inde İYE öyküsü vardı. VUR tanılı hastalarda İYE gelişen olgular diğer DBÜSA'lı olgularla karşılaştırıldığında p değeri 0,000 bulunmuş olup (p <0,001) istatistiksel olarak anlamlıdır. Ayrıca ürolojik cerrahi girişim geçiren olguların %80,6'sında idrar yolu enfeksiyonu tespit edilmiştir. Cerrahi geçirmeyen 337 vakanın 133'ünde İYE öyküsü saptanmış olup, 204'ünde İYE öyküsü saptanmamıştır.

Vezikoureteral reflü, idrarın mesaneden üst üriner sisteme kaçışıdır. VUR, mesaneden böbreğe bakteri taşınmasına neden olarak akut piyelonefrit oluşumuna yol açmaktadır. Piyelonefrit akut medikal tedavi gerektiren bir durumdur. Bu enfeksiyon, renal parankim kaybına kadar uzanabilir. Uzun dönem böbrek yetmezliğinde müdahaleli ve gözlemsel yaklaşımın etkinliği karşılaştırıldığında kaynak verilerinde kesin bir sonuç elde edilememiştir (22,23). Müdahaleli yaklaşım medikal ve cerrahi tedaviyi içermektedir. Klinik çalışmalarda, medikal ve cerrahi tedavide İYE ve piyelonefrit oranlarında benzer seviyede azalma gösterilmiştir. VUR'da medikal tedavi antimikrobiyal ajanların günlük profilaktik uygulanmasından oluşmaktadır. Buradaki hipotez şu şekildedir; sürekli antibiyotik kullanımı steril idrara yol açar, sürekli geri kaçan steril idrar renal parankimde hasar oluşturmaz ve spontan olarak VUR'un düzeldiği gösterilmiştir (24,25). VUR hastalarında antibiyotik profilaksisi üzerine yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Bunların bir kısmın profilaksinin faydalı olduğu görüşünü desteklerken bir kısmı ise faydasız olduğunu savunmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalardaki ortak görüş grade 3-4 reflüsü olan hastalarda profilaksinin tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarını önlediği, ileri renal hasar oluşumunu önlemediği yönündedir. Buna rağmen özellikle alt üriner sistem disfonksiyonu olan, henüz tuvalet eğitimini tamamlamamış, sünnetsiz olan çocuklarda antibiyotik profilaksisi halen önerilmektedir (26). Profilakside genellikle kullanılan antimikrobiyal ajanlar; *trimetoprim-sulfametoksazol*, *trimetoprim* ve *nitrofurantoin*dir (27). Günlük tek doz gece yatmadan önce uygulanmaktadır. Amoksisilin ve sefalosporinler dirençli organizmaların artışına sebep olduğundan profilakside genellikle önerilmemektedir. Uzun dönem profilaktik antibiyotik

uygulanmasının bazı yan etkileri bildirilmiştir. Bunlar; bulantı-kusma, karın ağrısı, artmış antibiyotik direnci, kemik iliği süpresyonu ve nadiren de olsa *Stevens-Johnson sendromu*'dur. Vezikoureteral reflü için randomize müdahaleler (Randomized Intervention for Vesicoureteral Reflux) (RIVUR) çalışmasında ciddi yan etkiler gösterilmemiştir (26). Yenidoğanlarda sülfanomidler, trimetoprim ve nitrofurantoinden kaçınılmaktadır. Sülfanomidler ve nitrofurantoin yenidoğanda hiperbilirubinemi riskinde artış ile ilişkilidir. Trimetoprim oral solüsyonlarının yan etkileri, içeriğindeki sodyum benzoat ve propilen-glikolden kaynaklanmaktadır. Sodyum benzoat *gaspıng sendromuna*, propilen-glikol ise solunum depresyonuna yol açmaktadır (27,28).

Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalileri, çocuklarda ve genç erişkinlerde görülen kronik böbrek hastalıklarının önemli sebeplerindedir (3,6,7). Çocuklarda son dönem böbrek yetmezliği olgularının %30-50'sinde önemli bir role sahiptir. Renal hasarı en aza indirmek, son dönem böbrek yetmezliğinden korunmak veya başlangıcını geciktirmek, son dönem böbrek yetmezliğinin komplikasyonlarından kaçınmak ve destek tedavi uygulayabilmek için bu anomalilerin tespit edilip erken dönemde tedaviye başlanması çok önemlidir. Doğumdan sonraki dönemde ise DBÜSA tanısı almış hastaların takiplerinde KBH açısından özellikle araştırılması gerekir. Çalışmamızda 8 olguda (7'si erkek) KBH tespit edilmiştir. KBH sıklığı %1,7 saptanmıştır. Bunların 4'ünde altta yatan neden VUR'dur.

Proteinüri ve hipertansiyon, KBH'nin progresyonunu etkileyen risk faktörlerinden en önemlileridir (29). Çalışmamızda olguların %4,3'ünde hipertansiyon, %1'inde proteinüri tespit edilmiştir. Bunlar KBH'nin düzeltilebilir risk faktörlerinden sayılması nedeniyle hastaların takipleri sırasında gözönünde bulundurulmalıdır.

DBÜSA ile ilgili olarak kaynaklarda çok sayıda çalışma olmasına rağmen bu hastaların uzun dönem takibi ve sonuçlarını kapsayan çalışma sayısı oldukça azdır. Bu nedenle çalışmamızda kliniğimizin 14 yıllık DBÜSA deneyimini ve uzun dönem sonuçlarını paylaşarak katkı sağlamayı amaçladık.

Kaynaklar

1. Nicolaou N., Renkema KY., Bongers EM., Giles RH., Knoers NV., Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nat. Rev. Nephrol.* 2015 Dec; 11(12):720-31.
2. Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, et al. Malformations in newborn: results based on 30.940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998). *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266:163.
3. Palacios Loro ML, Segura Ramirez DK, Ordonez Alvarez FA, Santos Rodriguez F. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract. A vision for the paediatrician. *An Pediatr (Barc)* 2015 Dec; 83(6): 442.e1-5.

4. Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, et al. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709,030 births in 12 European countries. *Eur J Med Genet* 2005; 48:131.
5. Limwongse C, Cassidy SB. Syndromes and malformations of the urinary tract. In: *Pediatric Nephrology*, 5th ed, Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (Eds), Williams & Wilkins, Philadelphia 2004. p.93.
6. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, Parodi S, Haupt R, Piaggio G, Degli ML Innocenti, Somenzi D, Trivelli A, Caridi G, Izzi C, Scolari F, Mattioli G, Allegri L and Ghiggeri GM. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney International* 2009 76, 528–33.
7. Fivush BA, Jabs K, Neu AM et al. Chronic renal insufficiency in children and adolescents: the 1996 annual report of NAPRTCS. North Am Ped Renal Transplant Coop Study. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 328–37.
8. Sanna-Cherchi S, Caridi G, Weng PL, et al. Genetic approaches to human renal agenesis/hypoplasia and dysplasia. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1675.
9. Kosfeld A, Kreuzer M, Daniel C, Brand F, Schafer AK, Chadt A, Weiss AC, Riehmer V, Jeanpierre C, Klintschar M, Brasen JH, Amann K, Pape L, Kispert A, Al-Hasani H, Haffner D, Weber RG. Whole-exome sequencing identifies mutations of TBC1D1 encoding a Rab-GTPase-activating protein in patients with congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT). *Hum Genet.* 2016 Jan;135(1):69-87.
10. Abdennadher W, Chalouhi G, Dreux S, et al. Fetal urine biochemistry at 13-23 weeks of gestation in lower urinary tract obstruction: criteria for in-utero treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46:306.
11. Leibovitch L, Kuint J, Rosenfeld E, et al. Short-term outcome among term singleton infants with intrapartum oligohydramnios. *Acta Paediatr* 2012; 101:727.
12. Yürük Yıldırım ZN. Konjenital Böbrek Anomalileri. *Çocuk Dergisi* 2013; 13(4):141-146.
13. Nakanishi K, Yoshikawa N. Genetic disorders of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Pediatr Int.* 2003 Oct;45(5): 610-6.
14. Hollowell JG, Greenfield SP. Screening siblings for vesicoureteral reflux. *J Urol* 2002; 168: 2138–41.
15. Rosenblum ND., Evaluation of congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT) .2016. www.uptodate.com
16. Leibovitch L, Kuint J, Rosenfeld E, et al. Short-term outcome among term singleton infants with intrapartum oligohydramnios. *Acta Paediatr* 2012; 101:727.

17. Cheng CH, Tsai MH, Huang YC, et al. Antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux receiving prophylactic antibiotic therapy. *Pediatrics* 2008; 122:1212.
18. Chand DH, Rhoades T, Poe SA, et al. Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *J Urol* 2003; 170:1548.
19. Hiraoka M, Hori C, Tsukahara H, et al. Vesicoureteral reflux in male and female neonates as detected by voiding ultrasonography. *Kidney Int* 1999; 55:1486.
20. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, et al. The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. *Br J Urol* 1997; 80:319.
21. Skoog SJ, Peters CA, Arant BS Jr, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/Infants With Prenatal Hydronephrosis. *J Urol* 2010; 184:1145.
22. Birkelund Y, Klemetsen Q, Jacobsen SK, et al. Vesicoureteral reflux in children: a phantom study of microwave heating and radiometric thermometry of pediatric bladder. *IEEE Trans Biomed Eng* 2011; 58:3269.
23. Arthurs OJ, Edwards AD, Joubert I, et al. Interactive magnetic resonance voiding cystourethrography (iMRVC) for vesicoureteric reflux (VUR) in unsedated infants: a feasibility study. *Eur Radiol* 2011; 21:1874.
24. Fallah MM, Falahati M, Mohammadi A, et al. Comparative study of color Doppler voiding urosonography without contrast enhancement and direct radionuclide voiding cystography for diagnosis of vesicoureteric reflux in children. *J Ultrasound Med* 2012; 31:55.
25. Vasanawala SS, Keneddy WA, Ganguly A, et al. MR voiding cystography for evaluation of vesicoureteral reflux. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192:W206.
26. Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *RIVUR N Engl J Med*. 2014 19;370:2367-76
27. Cheng CH, Tsai MH, Huang YC, et al. Antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux receiving prophylactic antibiotic therapy. *Pediatrics* 2008; 122:1212.
28. Al-Sayyad AJ, Pike JG, Leonard MP. Can prophylactic antibiotics safely be discontinued in children with vesicoureteral reflux? *J Urol* 2005; 174:1587.
29. İseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63: 1468–73.