

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

**PERİNATAL HİDRONEFROZLU OLGULARIN TEDAVİ
YÖNTEMİ VE ZAMANLAMASINI BELİRLEMEDE ETKİLİ
FAKTÖRLER**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Tuğba KARACA**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesi ve hazırlanmasının her aşamasında desteğini ve yardımını gördüğüm değerli hocam Doç. Dr. Metin Kaya Gürgöze'ye, uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki hocalarım Prof. Dr. Erdal Yılmaz, Prof. Dr. Denizmen Aygün, Doç. Dr. Saadet Akarsu, Doç. Dr. Metin Kaya Gürgöze, Doç. Dr. Yaşar Şen, Doç. Dr. Yaşar Doğan, Doç. Dr. Mehmet Kılıç ve serum örneklerinin çalışılmasında yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Bilal Üstündağ'a, ACE gen polimorfizmi için analizlerin yapılmasında emeği geçen Fırat Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Hüseyin Yüce, Uzman Dr. Deniz Erol'a, birlikte çalıştığım süre içinde yardım ve dostluklarını gördüğüm asistan arkadaşlarıma, hemşire, klinik personeli ve intern doktor arkadaşlarıma, son olarak her zaman yanımda olan, beni yalnız bırakmayan, manevi desteklerini ve sevgilerini hep hissettiğim aileme teşekkür etmeyi bir borç biliyorum.

FÜBAP Proje No:1924 FÜBAP tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

Hidronefroz prenatal ultrasonografi (USG) ile tespit edilebilen ve renal pelvis ve/veya kalikslerin dilatasyonu ile karakterize, en sık gözlenen antenatal renal anomalidir. Antenatal hidronefroz prenatal USG'de tesbit edilen anomalilerin %50'sini oluşturur. Antenatal hidronefroz tanısında en sık kullanılan yöntem, renal pelvisin maksimum anteroposterior (AP) çapıdır. Tek taraflı hidronefroz pelviüreterik bileşke darlığı, veziko-üreteral reflü (VUR) ya da displaziye bağlı olarak ortaya çıkabilir. En sık neden üreteropelvik darlık (UP) ve geçici hidronefrozdur. İkinci sıklıkta VUR görülmektedir. Bilateral hidronefrozun en sık erkeklerde görülen sebebi posterior üretral valv (PUV), kızlarda ise ektopik obstrüktif üreteroseldir. Perinatal dönemde hidronefroz saptanan hastaların tedavisinde medikal izlem ve/veya cerrahi tedavi seçeneklerinden faydalanılmaktadır. Ancak hangi tedavi yöntemini uygulamak gerektiği başlangıçta genellikle belirlenememekte ve izlemede karar verilmektedir. Çalışmamızda teşhis anında tedavi yöntemine karar vermede etkili olabilecek faktörlerin olup olmadığına bakıldı.

Pediyatrik Nefroloji polikliniği tarafından perinatal hidronefroz tanısı ile izlenmekte olan 65 hasta çalışmaya alındı. Tüm olgular klinik, fizik muayene bulguları yönünden değerlendirildikten sonra USG ile takibe alındı. Hastalarımızın tümü VUR yönünden voidingsistoüretrografi (VCUG) ile değerlendirildi. Ayrıca obstrüktif hidronefroz saptanan olgular sintigrafi ile değerlendirildi. Böbrek fonksiyonları, serum sistatin C (cys C) ve serum human neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) düzeyleri için tetkik edilen hastalarımızın anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) gen polimorfizmi yönünden değerlendirilmesi yapıldı.

Olgularımızın 46'sı erkek (%70,8), 19'u kız idi (%29,2). Hastalarımızın yaş aralığı 1-30 gün arasında değişiyordu. Hastalarımızın 44'ünde (%67,7) unilateral hidronefroz, 21'inde (%32,3) bilateral hidronefroz vardı. İzlemlerinde USG'da hidronefroz gerileyen, VCUG'de VUR saptanmayan olgularımız fizyolojik hidronefroz olarak değerlendirildi. Fizyolojik hidronefroz grubunda 27 hastamız (%41,5) vardı. Geriye kalan 38 (%58,4) hastamız obstrüktif hidronefroz olarak değerlendirildi. Obstrüktif hidronefrozun en sık sebebi UP darlık olarak belirlendi. Yapılan değerlendirmeler sonucunda 10 hastamızda (%15,3) cerrahi düzeltme işlemi yapıldı. Antenatal hidronefroz saptanan hastaların fizyolojik veya obstrüktif

hidronefroz olup olmadığını teşhis anında belirlemede idrar protein/idrar kreatinin oranının etkili bir faktör olduğu görüldü. Ayrıca obstrüktif hidronefrozlu olguların tedavi yönteminin belirlenmesinde özellikle cys C düzeyinin cerrahi düzeltme gereken olgularda anlamlı bir faktör olduğu tespit edildi. Serum NGAL düzeyleri fizyolojik hidronefrozlu grupta, ACE insersiyon/delesyon (ID) polimorfizmi obstrüktif hidronefrozlu grupta daha yüksek olmasına rağmen bu veriler istatistiksel olarak anlamlılık taşııyordu.

Sonuç olarak çalışmamızda antenatal hidronefrozda tanı, takip ve tedavideki sorunsuz seyredilebilecek olguları tespit edip ve gereksiz cerrahi işlemlerden kaçınmak gerektiği, ancak diğer taraftan gerçekten cerrahi gerektiren olgularda da girişim için geç kalınmadan bu olgulara dinamik bir yaklaşım gerektiği kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Hidronefroz, sistatin c, NGAL, ACE gen polimorfizmi, yenidoğan.

ABSTRACT

EFFECTIVE FACTORS IN THE DETERMINATION OF THE TREATMENT METHOD AND TIMING IN CASES WITH PERINATAL HYDRONEPHROSIS

Hidronefroz, which is characterized with the dilatation of renal pelvis and/or calix, is the most frequent antenatal renal anomaly. Antenatal hydronephrosis constitutes 50 % of the anomaly that is observed in prenatal USG. The most widely used method at the diagnosis of antenatal hydronephrosis is the maximum anteroposterior (AP) diameter of renal pelvis. It may occur depending on the unilateral hydronephrosis pelvi ureteric intersection obstruction, vesico-ureteral reflux or dysplasia. The most common cause is ureteropelvic obstruction and temporary hydronephrosis. The second common cause is vesicoureteral reflux. The most common cause of bilateral hydronephrosis observed among males is posterior uretral valv (PUV) and among females is ectopic obstructive ureterosel. It is utilized from medical monitoring and/or operation in the perinatal period, for the treatment of hydronephrosis patient. However, it is not defined which treatment method should be applied at first and it is settled upon monitoring. In our study, it is searched whether there are factors that can be effective on defining treatment method during diagnosis.

The study enrolled 65 patients with perinatal hydronephrosis diagnosed and followed in the department of pediatric nephrology. After patients were evaluated for the clinic and physic findings, all patients were followed with USG. All of our patients were assessed with voidingsistouretrography (VCUG) in terms of VUR. However obstructive hydronephrosis ascertained facts were assessed with scintigraphy. Patients were examined for levels of serum cystatin C (cys C) and serum neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and were evaluated in terms of angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism and kidney functions.

46 of our cases were males (%70.8) and 19 (%29.2) were females. The age range of our patients changes between 1-30 days. 44 of our patients had (%67.7) unilateral hydronephrosis and 21 of our patients (%32.3) had bilateral hydronephrosis. It is assessed as physiological hydronephrosis in our cases in which the hydronephrosis regressed in terms of USG in the monitorings and no detected VUR in the VCUG. In our physiological hydronephrosis, there were 27 (%41.5)

patients. The rest of our 38 patients (%58.4) were assessed as obstructive hydronephrosis. The most common reason of obstructive hydronephrosis were defined as UP stenosis. In the consequence of evaluation, surgical correction were performed in our 10 patients(%15.3). It was understood that in the defining, during the diagnosis, the rate of urine protein / urine creatine were an effective factor whether the patients which were detected antenatal hydronephrosis, are physiological or obstructive hydronephrosis or not. In addition that it was determined that the especially level of cyc C for the cases requiring surgical correction was a significant factor in defining the treatment method for the cases with obstructive hydronephrosis. Although in the physiological hydronephrosis group the levels of serum NGAL, and ACE insertion/deletion polymorphism in group of obstructive hydronephrosis were higher, there were not as statistically significant for these results in the between groups.

Consequently, in our study, we come to conclusion that we need to define cases that can be applied properly in terms of diagnosis, monitoring and treatment for antenatal hydronephrosis and we need to abstain from unnecessary operation but then, we should not be late for the cases which requires real operation and we need dynamic approach to these cases.

Key words: Hydronephrosis, cystatine C, NGAL, ACE, gene polymorphism, the newborn

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Böbreklerin Anatomik Yapısı ve Fonksiyonları	1
1.2. Fetus Böbreği	2
1.3. Hidronefroz	3
1.3.1. Tanım	3
1.3.2. Hidronefrozun Sebepleri ve Eşlik Eden Anomaliler	4
1.3.3. Tanı Yöntemleri	7
1.3.4. Hidronefrozlu Hastaların İzlemi	11
1.4. GFH ve Serum Cystatin C	15
1.5. Human Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin	16
1.6. Renin Anjiotensin Sistemi	17
1.6.1. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) Geni	20
1.6.2. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim Gen Polimorfizmi	20
2. GEREÇ VE YÖNTEM	23
2.1. Kandan DNA İzolasyonu	24
2.2. ACE I/D Polimorfizmin Belirlenmesi	26
2.2.1. Kitin İçeriği	26
2.2.2. Kitin Protokolü	26
2.2.3. PZR Programı	26
2.2.4. PZR Ürünlerinin Elektrofrezisi	26
2.2.5. PZR Ürününün Agaroz Jele Yüklenmesi	27
2.3. İstatistiksel Analizler	27

3. BULGULAR	29
4. TARTIŞMA	38
5. KAYNAKLAR	49
6. ÖZGEÇMİŞ	64

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Antenatal saptanan böbrek anomali tipleri	3
Tablo 2.	Antenatal sonografik olarak tanısı yapılabilen renal anomaliler	4
Tablo 3.	Antenatal hidronefroz nedenleri	6
Tablo 4.	Antenatal hidronefrozun derecelendirilmesi	7
Tablo 5.	Sistatin c için yaş grubuna göre referans aralıkları.	16
Tablo 6.	Olguların Demografik Özellikleri	29
Tablo 7.	Olguların başvuru semptomları	29
Tablo 8.	Başvuru sırasında anormal fizik muayene bulguları	30
Tablo 9.	Olgulardaki hidronefroz dışı ek hastalıklar	30
Tablo 10.	Fizyolojik ve obstrüktif hidronefrozlu olguların demografik özelliklerine göre dağılımı	31
Tablo 11.	Fizyolojik ve obstrüktif hidronefrozlu olguların böbrek fonksiyonlarının karşılaştırılması	32
Tablo 12.	Fizyolojik ve obstrüktif hidronefrozlu olguların NGAL düzeylerinin karşılaştırılması	32
Tablo 13.	Fizyolojik ve obstrüktif hidronefrozlu olguların ACE gen polimorfizmi yönünden karşılaştırılması	33
Tablo 14.	Olgulardaki obstrüktif üropati nedenleri	34
Tablo 15.	Obstrüktif hidronefrozlu olgularda seçilen tedavi yöntemine göre başvuru sırasında elde edilen verilerin karşılaştırılması	35
Tablo 16.	Obstrüktif hidronefrozlu olan olgularda vezikoüreteral reflünün etkisinin değerlendirilmesi	36
Tablo 17.	Vezikoüreteral reflü olgularında seçilen tedavi yöntemine başvuru sırasında elde edilen parametrelerin etkisi	37
Tablo 18.	UP darlık ve PUV'lu olgularda seçilen tedavi yöntemine parametrelerin etkisinin değerlendirilmesi	37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Prenatal tanısı konulan erkek fetustaki posterior üretral valv sonografik bulguları	5
Şekil 2. Uluslar arası VUR komite çalışması	10
Şekil 3. Antenatal dönemde saptanan çift ve tek taraflı hidronefroz için izlem algoritmi	14
Şekil 4. ACE I/D Polimorfizminin Agaroz Jel Görüntüsü	21
Şekil 5. ACE I/D polimorfizmine ait PZR'ye yönelik agaroz jel elektroforez görüntüsü	27

KISALTMALAR LİSTESİ

ADH	:Antidiüretik hormon
AP	:Anteroposterior.
ACE	:Anjiotensin Dönüştürücü Enzim.
AT	:Anjiotensin reseptörü.
AT₁	: Anjiotensin 1.
AT₂	:Anjiotensin2.
CYSC	:Sistatin C.
D	:Delesyon.
DMSA	:Dimercaptosuccinic acid.
DTPA	:Diethylene tetrapentaacedic acid.
ELISA	:Enzym Linked İmmunosorbent Assay.
FeNa	:Sodyumun Fraksiyonel Yüzdesi.
GFH	:Glomerul Filtrasyon Hızı.
I	:İnsersiyon
ID	:İnsersiyon/Delesyon.
İYE	:İdrar yolu enfeksiyonu.
MAG3	:Mercaptoacetyltriglycine.
MSUG	:Miksiyon sistoüretrogram.
MMP	:Matriks Metalloproteinaz.
MMP9	:Matriks Metalloproteinaz9.
NO	:Nitrik Oksit.
NGAL	:Neuthrophil Gelatinase Associated Lipocalin.
PAH	:Paraaminohipurat.
PPV	:Pozitif Prediktif Değer.
PUV	:Posterior Üretral Valv.
PZR	:Polimeraz Zincir Reaksiyonu.
RAS	:Renin Anjiotensin Sistemi.
SFU	:Uluslararası Fetal Üroloji Derneği.
UPJ	:Üreteropelvik kavşak.
USG	:Ultrasonografi.
VCUG	:Voiding sistoüretrografi.
VUR	:Vezikoüreteral reflü.

1. GİRİŞ

1.1. Böbreklerin Anatomik Yapısı ve Fonksiyonları

Böbrekler, vücut sıvı ve elektrolitlerini dengeli tutmakla ve renin anjiotensin sistemi, renal prostoglandinler, renal kinin-kallikrein sistemi aracılığıyla sistemik kan basıncını düzenlemekle görevli organlardır. Böbrekler ayrıca ilaçların, toksinlerin, metabolitlerin vücuttan atılımını sağlarlar. Eritropoetin salgırlar ve D vitamini gibi bazı hormonların metabolizmasına katkıda bulunurlar. Peptid hormonların (insülin, glukagon, parathormon, kalsitonin, büyüme hormonu) ve küçük molekül ağırlıklı proteinlerin (hafif zincirler ve beta2 mikroglobülin) yıkımlarını sağlarlar. Glükoneogenez ve lipid metabolizması üzerinde de etkileri vardır. Böbrek kan akımı paraaminohipurat (PAH) ile ölçülür. PAH vücutta yapılmaz, yıkıma uğramaz ve böbrekten bir geçişte hemen tamamı (%94) atılır. Böbreğe gelen kan akımının %90'ı korteksten, %10'u medulladan geçer. İntrarenal kan akımında dağılım değişiklikleri böbrek patolojisinde önemli rol oynar (1).

Böbreklerde her birinde bir milyon olmak üzere iki milyon nefron vardır. Nefron anatomik olarak glomerul, proksimal tübülüs, inen ve çıkan henle kulpu ve distal tübülüs bölümlerine ayrılır. Distal tübülüsler toplayıcı kanallara, onlar da böbrek kalikslerine açılırlar. Kalikslerin tümü ise pelvis ve üreterler aracılığı ile mesaneye, oradan da üretra ile dışarıya açılır. Böbrek kan akımı renal arterle sağlanır. Bu arter böbrek içinde önce interlober arterlere sonra arkuat arterlere ve daha sonra interlobüler arterler ve glomerul yumağını oluşturacak aferent arteriyollere uzanır. Aferent arteriyoller birçok dala ayrılarak glomerul yumağını oluşturur ve eferent arteriyollerle devam ederek tübülüslerin etrafını bir ağ biçiminde sarar. Glomerül kapiller duvarı üç tabakadan yapılmıştır; içte endotel hücreleri, ortada kapiler bazal membranı, dışta epitelyum hücreleri bulunur. Kapiler bazal membranı lamina rara interna, lamina densa ve lamina rara eksterna katmalarından oluşur. Lamina rara interna endotel hücreleri ile lamina rara eksterna epitelyum hücreleri ile komşudur. Glomerül kapiler duvarının negatif iyon yükü glomerul filtrasyonunu etkiler. Glomerülün aferent ve eferent arteriyolu ile bunlara komşu distal tübülüs bölgesi ve mezangial hücreler, jukstaglomerüler apparatus adı verilen ve pek çok böbrek fonksiyonunun düzenlenmesini sağlayan bir yapıyı oluştururlar. Bowman kapsülü ile çevrelenmiş glomerülleri proksimal tübülüsler izler. Proksimal tübülüs, birçok maddenin reabsorbe olduğu ve salgılandığı yerdir (1).

İdrarın yapılmasında ilk basamak, glomerul yumağında hücre ve proteini olmayan ultrafiltratın meydana gelmesidir. Bunu meydana getiren kuvvet sistemik arteriyel basınca bağlı olan böbrek içi hidrostatik basınçtır. Plazma albüminlerinin oluşturduğu 25-30 mmHg'lık onkotik basınç ve böbrek içi basıncı ise bunun karşısında yer alır. Glomerül filtrasyon hızı (GFH) en gerçek şekilde inülin gibi dolaşımında proteine bağlı olmayıp serbest dolaşan, metabolize olmayıp tümü filtre olan, filtre olduktan sonra da reabsorbe olmayan ve tübülüslerden salgılanmayan bir maddenin kullanılması ile ölçülebilir. GFH, bir dakikada böbrekten atılan miligram miktarındaki maddenin, plazmanın 1 mL'sindeki miligram miktarına bölünmesi ile hesaplanır. GFH normalde 120 ml/dk/1.73 m² dir. Bununla 120 ml plazmanın bir dakikada o maddeden böbrekler yolu ile temizlendiği belirtilir. Endojen madde olan kreatinin klirensi klinikte en sık kullanılan klirenstir (1).

1.2. Fetus Böbreği

Fetus böbreğinin büyüklüğü özellikle intrauterin yaşamın son 20 haftasında hızla artar. 34-36. haftalarda nefronların oluşumu tamamlanmıştır. Doğumda iki böbreğin toplam ağırlığı 25 g'dır ve erişkinde olduğu gibi iki milyon nefron içerir. DNA ölçümlerinden yararlanılarak yenidoğan böbreğinde erişkinin yaklaşık %17'si kadar olgunlaşmış hücre bulunduğu saptanmıştır. Postnatal dönemin 6. ayında DNA yapımı tamamlanır. Bundan sonra böbreklerin büyümesi, erişkin yaşına kadar devam ederek böbreklerin ağırlığı toplam 300 g'a, boyları da 12 cm'ye ulaşır. İdrar yapımı 9-12. intrauterin haftalarda başlar. 30. haftada idrar volümü 9 ml/saat, 32. haftada 12 ml/saat, 40. haftada (doğumdan önce) 28 ml/saat olarak saptanmıştır. İntrauterin yaşam boyunca böbreğin tüm ekskresyon ve vücut sıvılarını düzenleme işlevlerini plasenta üstlenmiştir. İntrauterin idrar yapımının tek işlevi amniyon sıvısının oluşmasına katkıda bulunmaktır. Böbreksiz olma, fetusun intrauterin büyümesini ve sağlığını etkilemez. Ancak oligohidroamniyosa yol açar ve bunun yarattığı intrauterin baskıya bağlı olarak çeşitli şekil bozuklukları, bu arada akciğer hipoplazisi gelişebilir. İntrauterin yaşamda ve doğumda GFH ve böbrek kan akımı çok düşüktür. GFH ancak 2 yaşın sonunda erişkin değerlerine erişir. Böbrek kan akımı da paralel bir gelişme gösterir. Gestasyonun sonlarına doğru fetal böbrekte antidiüretik hormona (ADH) duyarlılık başlamıştır. Diğer tübüler fonksiyonlar da giderek gelişir. Morfolojik olarak yenidoğan böbreğinde glomerüller bir üstünlük vardır. Buna uygun şekilde yenidoğanda glomerüller lehine glomerülo-tübüler bir

dengelesizlik durumu söz konusudur. Doğumdan sonra böbrek fonksiyonlarında görülen hızlı gelişmenin hemodinamik nedenleri, kalp debisinde ve periferik damar direncindeki artışa bağlı olarak arter basıncının (hidrostatik basınç) yükselmesi ve buna bağlı olarak böbrekte etkin filtrasyon basıncının artması, ayrıca filtrasyon yüzeyinin ve glomerül geçirgenliğinin artmasıdır (1).

Yenidoğan döneminin ilk günlerinde yüksek olan plazma renin, anjiyotensin ve prostoglandin düzeylerinin birinci haftanın sonuna doğru azalması, fonksiyonel değişikliklerin hormonal temelini oluşturur. Bir taraftan hormonal dengede oluşan değişiklikler, diğer taraftan kortikal genç nefronların doğumdan itibaren hızla gelişmeleri sonucu jukstaglomerüler ağırlıklı olan böbrek içi kan akımı, kortikal ağırlıklı olmaya başlar. Bu olayların GFH'ın artmasında önemli yeri vardır. Doğumu izleyen günlerde ve haftalarda düşük olan kan kreatinin konsantrasyonları büyük olasılıkla anne düzeylerini yansıtmaktadır. Daha sonra çocuğun kas kitlesinde ve belki de kreatinin dönüşümündeki değişiklikler sonucu kan kreatinin konsantrasyonları da giderek artar (1).

1.3. Hidronefroz

1.3.1. Tanım

Hidronefroz kalikslerin birbirinden ayrılması ve renal pelvisin genişlemesi olarak tarif edilir (2). İkinci trimester fetal sonografik tarama ile, fetal anomalilerin erken tanısında yeni bir dönem açılmıştır. Gebelik dönemi taramalarında sonografi kullanımının artması ile antenatal hidronefroz tanısı alan bebeklerin sayısı giderek artmaktadır. Sonografik taramada 18-20. gestasyonel haftalar arasında saptanan tüm ciddi anomalilerin %20'sini renal anomaliler oluşturmaktadır (3).

Tablo 1. Antenatal saptanan böbrek anomali tipleri (4)

A	Böbrek büyüklük anomalileri
B	Böbrek parankim anomalileri
C	Böbrekte kist varlığı
D	Hidronefroz varlığı

Hidronefroz en sık saptanan fetal anomalidir. Bu bebeklerin prenatal ve postnatal değerlendirme, takip ve tedavi kriterleri hakkında literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır (2). Antenatal hidronefroz 2.trimesterde prenatal USG'de

tesbit edilen anomalilerin %50'sini oluşturur (5) ve 2. trimesterde prevalansı %2,5-5 olarak tesbit edilmiştir (6). Erkeklerde kızlara göre ve sol tarafta sağa göre görülme oranı daha yüksektir (7).

Tablo 2. Antenatal sonografik olarak tanısı yapılabilen renal anomaliler (4)

Durum	Böbrek(ler)	Üreter(ler)	Mesane	Amniotik sıvı miktarı
Pelvi-üreterik bileşke darlığı	Etkilenen tarafta	Görülmez	Normal	Ciddi bilateral hastalık yoksa normal
Veziko-üreterik bileşke darlığı	Etkilenen tarafta	Etkilenen tarafta görülebilir	Normal	Ciddi bilateral hastalık yoksa normal
Veziko-üreteral reflü	Değişken hidronefroz	Ciddi ise görülebilir	Normal	Normal
Mesane çıkım darlığı	Değişken bilateral hidronefroz	Bilateral dilate izlenir	Genişlemiştir, posterior	Oligohidramniöz,
Megaüreter	ürinoma görülebilir. Bilateral hidronefroz	Bilateral dilate izlenir	Genişlemiştir, posterior üretra görülür	anhidramniöz Normal, bazen azalmış
Dupleks sistem	Normal, üst ya da alt pol hidronefrotik	Dilate	Normal ya da üreterosel görülebilir	Normal
Renal agenezi	Etkilenen tarafta yoktur (adrenal bezle karışabilir)	Görülmez	Normal (bilateral olmadıkça)	Normal (bilateral olmadıkça)
Renal displazi	Normal ya da hiperekojen, makrokistler görülebilir	Görülmez, bazen nedeniyle dilate	Normal	Normal, sıvı az ya da çok miktarda da
Multikistik displastik böbrek	Geniş makrokistler izlenir.	Görülmez	Normal	Normal (bilateral tutulum yoksa)
Dominant polikistik hastalık	Büyük, hiperekojen böbrek, makrokistler görülebilir	Görülmez	Normal ya da küçük	Normal-oligo
Resesif polikistik hastalık	Büyük, hiperekojen böbrek, makrokistler görülebilir	Görülmez	Normal ya da küçük	Normal-oligo
Konjenital nefrotik sendrom	Büyük, hiperekojen böbrek	Görülmez	Normal	Polihidramniöz

Fetal idrar akım hızı artışına bağlı fetal böbrekte dilatasyon görülebilir ancak normalde renal pelvis transvers çapı 5 mm'i geçmez. Antenatal hidronefroz tanısında en sık kullanılan yöntem, renal pelvisin maksimum anteroposterior (AP) çapıdır. Literatürde renal pelvis AP çapının böbrek uzunluğuna oranı da kullanılan yöntemler arasındadır (3, 8).

1.3.2. Hidronefrozun Sebepleri ve Eşlik Eden Anomaliler

Hidronefroz ürolojik anomaliler için bir ipucu olmasına rağmen, izole hidronefroz idrar yolu tıkanıklığı olmadan veya diğer ürolojik, renal patolojik bulgu olmadan olabilmektedir (9). Tek taraflı hidronefroz pelviüreterik bileşke darlığı, veziko-üreteral reflü (VUR) ya da displaziye bağlı olarak ortaya çıkabilir. En sık neden üreteropelvik (UP) darlık ve geçici hidronefrozdur. İkinci sıklıkta VUR görülmektedir (7). Bilateral hidronefrozun en sık erkeklerde görülen sebebi posterior üretral valv (PUV), kızlarda ise ektopik obstruktif üreteroseldir (10). Antenatal hidronefroz ile ayırıcı tanının yapılması gereken durumlar over kistleri, enterik

duplikasyonlar, sakrokoksigeal teratom, duodenal atrezi, meningoel, hidrokolpos olarak sıralanabilir (8).

İdrar akımındaki obstrüksiyon toplayıcı sistemin dilatasyonuna neden olabilmektedir. Obstrüksiyon yerine bağlı olarak ya hidronefroz ya da hidroüreteronefroz gelişir. Üreteropelvik bileşkedeki obstrüksiyon hidronefroza yol açar. Üreteropelvik bileşke üriner obstrüksiyon için sık rastlanan bir yerleşim yeridir. Üreterovezikal bileşkedeki obstrüksiyon hidroüreteronefroza neden olur. Daha distalde obstrüksiyon mesane çıkış seviyesinde olabilmektedir. PUV bu düzeydeki en sık obstrüksiyon nedenidir. Yenidoğan erkeklerde obstrüktif üropatinin önemli bir nedeni olarak bilinmektedir. Erkek çocuklarda her iki böbreği etkileyen, en sık rastlanan obstrüktif anormalliktir. Valvüller prostetik üretraya açılan wolffian (mezonefrik) kanallarının anormal birleşimi sonucu oluşur. Bu anormal birleşim mesane çıkışında, üretra içinde değişen miktarlarda obstrüksiyona neden olan mukozal kıvrıntılar oluşturur. Mesane çıkışındaki obstrüksiyon tipik olarak bilateral hidroüreteronefroza neden olur. Posterior üretranın dilatasyonu ve mesane duvarının kalınlaşması şeklinde mesanenin kendisi de anormal olabilir (sonografide anahtar deliği bulgusu). Bu bulgular erkek çocukta PUV'u akla getirir (9).



Şekil 1. Prenatal tanısı konulan erkek fetustaki posterior üretral valv sonografik bulguları. Mesanenin dilate olduğu ve böbreklerin batını dolduran kistik kitleler halini aldığı izlenmektedir (4)

Yenidoğanda VUR hidronefrozun diğer önemli bir nedenidir. VUR, idrarın mesanenin dolması veya boşalması süresince, mesaneden üretra yoluyla böbreklere doğru akışının normalin tersi biçiminde gerçekleşmesidir. Primer VUR özellikle gebeliğin üçüncü ayı ile altıncı ayı arasında, idrar kesesinde duvar içi üreteral tünel uzunluğunun yetersiz olması sonucu kendini gösterir. Reflüye neden olan diğer durumlar arasında ayrıca üreteral duplikasyon veya üreterosel gibi üreterovezikal işlevde anormalliğe yol açan üreterlerin anatomik bozuklukları yer alır. İkincil reflü veya edinsel reflü nedenleri ise, obstrüksiyon nedeniyle idrar kesesindeki basıncın artması, enflamasyon, bazı vakalarda da, üreterovezikal bileşkedeki cerrahi işlemler olabilir (9).

Etkilenen antenatalardan %14-21’inde, hidronefroz VUR veya üriner sistemin üst veya alt bölgesindeki obstrüksiyonlarına eşlik eder (11). Bununla birlikte bu infantların çoğunluğunda, izole antenatal hidronefroz dışında başka bir anomali tesbit edilememiştir. Antenatal dönemde hidronefroza yol açan anomaliler ve sonografik incelemede saptanan renal anomaliler Tablo 3’de gösterilmiştir (8).

Tablo 3. Antenatal hidronefroz nedenleri (4)

Fizyolojik/Geçici hidronefroz

Persistan nonobstruktif hidronefroz

Pelviüreteral darlık

Vesiko üretral reflü

Posterior üretral valv

Veziko üretral darlık

Megaüreter

Multistikistik displastik böbrek

Üreterosel

Ektopik üreter

Üretral atrezi

Renal kist

Urakal kist

Rahim içinde hidronefroz normal fetal gelişim sonucu olabilir. Fetal üriner sistemin, postnatal sisteme göre daha genişleyebilir olduğu düşünülmektedir. Üstelik fetal idrar akım hızları, doğumun hemen sonrası akım hızına göre çok daha yüksektir. Üreterlerdeki geçici “burkulmalar-kinkler” (fetal üreteral katlantılar) de genellikle genitoüriner gelişim sürdükçe ortadan kalkmaktadır. Birçok tanı almış hidroüreteronefroz vakaları, doğum sonrası düzelmektedir (9).

1.3.3. Tanı Yöntemleri

Prenatal ultrasonografi (USG) çoğunlukla hidronefroz tanısını koydurmaktadır. Prenatal USG’da saptanan hidronefroz doğum sonrasında tekrar değerlendirilmelidir. Prenatal hidronefrozlu bebeklerin postnatal izleminde yanlış pozitiflik oranı %9-22 olup, bunun nedeni hidronefroz tanısı için kabul edilmiş kriterlerin olmayışı ve zaman zaman fetal gelişim esnasında hidronefrozun kendiliğinden düzelmesidir (4). Prenatal hidronefroz saptanan düşük riskli yenidoğanların pek çoğunda, doğum sonrası 2. ve 5. günler arası mesane ve böbreklerin ultrasonografisi tekrar edilmelidir. Daha erken yapılan USG’de, yaşamın ilk 24-48 saati içinde nispi oligüri olması nedeni ile bazı hidronefroz vakaları saptanamaz. Bilateral hidronefrozu olan erkek çocuk, (PUV’a bağlı mesane çıkışında obstrüksiyon ile ilişkili olabilir), masif hidronefrozlu süt çocuğu veya ciddi obstrüksiyon, reflü veya diğer anormallikleri düşündüren ek genitouriner bulguları olanlar bu kuralın dışındadır (9).

İzole antenatal hidronefrozun yönetimi tartışmalıdır (12, 13). Antenatal hidronefrozun derecelendirilmesi renal parankim ve pelvikalisiyel sistemin sonografik görüntülerine göre (Uluslararası Fetal Üroloji Derneği Derecelendirme sistemi-SFU) ve renal pelvis AP çapına göre yapılır. SFU sistemi renal pelvis dilatasyonunu, görünen kaliks sayısını ve parankimal atrofiyi baz alarak giderek şiddetlenen her dereceye göre sınıflama yapar (4).

Tablo 4. Antenatal hidronefrozun derecelendirilmesi (4)

Evre	Parankim kalınlığı
0 normal	Normal
1 pelviste hafif dilatasyon	Normal
2 pelviste orta derecede dilatasyon fakat kaliksler normal	Normal
3 pelviste belirgin dilatasyon ve kalikslerde dilatasyon	Normal
4 ileri derecede pelvikalisiyel dilatasyon	İncelmiş

Pelvis AP çap 5-10 mm arasında ise hafif, 10-15 mm arasında ise orta, 15 mm ve üzerinde ise ileri derecede hidronefroz olarak kabul edilir. Renal pelvis çapı 5-10 mm arasında olanlarda en sık neden VUR, 10 mm ve üzerinde (özellikle 15 mm üzerinde) ise UP darlıktır (14, 15). Renal pelvis anterior posterior (AP) çap ölçümü ve derecelendirilmesi cerrahi müdahale için yol gösterici olabilir. AP çapı>40 mm

olanlar %80, AP çapı > 30 mm olanlar %55, AP çapı >20 mm olanlar %20, AP çapı <20mm olanlar %1-3 oranında cerrahiye gidebilir (16). Yapılan bir çalışmada antenatal hidronefrozların %50'si postnatal normal olarak saptanmıştır ve bu durum Bristol grubu tarafından %36 olarak bildirilmektedir (8, 11).

Ürolojik anomalileri göstermede, 3.trimesterde yapılan USG en yüksek pozitif prediktif değere (PPV) sahiptir. AP çapı >4mm için PPV 2. trimesterde %49 olmasına karşın, AP çapı >7mm için PPV 3.trimesterde %69'dur. Vakaların çoğunun unilateral olmasına rağmen %17-30'u bilateraldir (16, 17). Bilateral hidronefroz daha endişe edici ve altta yatan bir üriner sistem enfeksiyonu ve böbreğin korunması için daha dikkatli bir yaklaşım gerektirir. Bilateral hidronefrozda zayıf bir prognostik faktör de 3. trimesterden önce oligohidroamnios gelişimidir (18). Bilateral hidronefroz genellikle oligohidroamnios gelişimine giden, obstrüksiyonu olan erkek hastalar için sınırlıdır (19). Reflü ve tıkaçıcı üreterosele bağlı PUV ve üretral atrezi obstrüksiyonun en yaygın sebebidir (20, 21).

Konjenital ürolojik anomalilerin antenatal dönemde tanı almasının en önemli yararı bebeği, böbreklerin obstruktif üropati ve ortaya çıkabilecek üriner enfeksiyonun olumsuz etkilerinden korumaktır (4). Antenatal hidronefrozlu bebeklerde fizik muayene bulguları çoğu zaman normaldir. Ele gelen abdominal kitle pelviüreteral darlık ya da mulistik displastik böbreği, abdominal duvar zayıflığı ve inmemiş testis Prune-Belly Sendromu'nu, mesanenin palpasyonu ise PUV'u düşündürür. Prenatal tanı almış bebeklerde yapılacak ilk görüntüleme yöntemi sonografidir. Sonografinin 3 ve 7. günler arasında yapılması önerilmektedir (7). İlk 24-48 saat içinde yapılanlar yenidoğan bu dönemde oligürik olduğu için yanlış negatif sonuçlar verebilir. Ancak antenatal sonografide bilateral hidronefroz saptanmışsa (PUV, üreterosele) veya unilateral soliter kitle mevcutsa ilk 48 saat içinde kan alınıp böbrek fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi gerekebilir. İleri incelemeler de en kısa sürede (48 saat içinde) yapılmalıdır. Sonografinin 4 ve 6. haftada tekrarlanması zorunludur. Çünkü ilk sonografi bir hafta kadar geciktirilse bile böbrek normal görülebilir ve izleyen görüntülerde hidronefroz saptanabilir (22). Sonografide böbrek uzunluğu, renal pelvis çapı, parankim kalınlığı, ekojenitesi, toplayıcı sistem, mesane, mesane duvar kalınlığı, proksimal üreter, üreterde dilatasyon olup olmadığı belirlenmeli ve SFU'nin hazırladığı kurallara göre

hidronefroz derecelendirilmelidir (7). Cerrahi tedavi gerektiren olguların %80'i grade III ve IV derece hidronefrozdur (4).

Yenidoğandaki hidroüreteronefrozun gidişi, hastalığın tanısına ve şiddetine bağlıdır. Mesane çıkış obstrüksiyonu olan hastalarda anlamlı renal bozulma ve rahim içi dönemde yüksek intravezikal basınç sonucu oluşan gelişimsel anomalilere bağlı ürolojik disfonksiyon olur. İntrauterin dönemde ciddi obstrüksiyon, oligohidroamnios ve akciğer hipoplazisine yol açar. Fetal dönemdeki müdahaleler, ciddi vakalarda fetusu zamanında doğuma taşıyabilip, pulmoner sonuçları iyileştirse de fetus için önemli risk taşımaktadır ve bu işlemlerin renal morbiditeyi azalttığı gösterilmemiştir. Üreteropelvik bileşkedeki daralmaya bağlı hafif-orta dereceli hidronefrozlar, kendiliğinden kaybolabilir; diğerleri böbreklere sürekli ve ilerleyici zararı önlemek için, cerrahi müdahaleye ihtiyaç duymaktadır. Hidroüreteronefrozun, radyolojik bulgusu izole olduğu zaman megaüreter olarak da bilinir. Megaüreterin doğal gidişi birçok vakada zamanla aşamalı düzelmez. USG ile seri değerlendirmelere başlamadan önce furosemidli renografi ile nispi böbrek fonksiyonu ve obstrüksiyonun derecesi belirlenmelidir. Bu çocuklara, sisteme idrar reflüsü olup olmadığını belirlemek için voiding sistoüretrografi (VCUG) yapılmalıdır. Koruyucu tedavi amaçlı proflaktik antibiyotik alan hastalarda eğer araya giren idrar yolu enfeksiyonu (İYE) varsa, cerrahi düzeltme daha iyi olabilir. Antibiyotik proflaksisi, böbrekler için asendan enfeksiyon riski artmış tüm hastalarda devam edilmelidir. VUR veya ihtimali olan hastalarda da proflaksi yapılmalıdır. Görüntüleme çalışmaları klinik durumlara bağlı olarak tekrarlanabilir (9).

Voiding sistoüretrografi, VUR veya mesane/üretra anormalliği olasılığı olan her hastada önerilmektedir. VCUG tekrarı persistan hidronefroz vakalarında önerilmektedir. Düşük riskli hastalar için VCUG bir aylıkken yapılabilir. Oral antibiyotik proflaksisi çalışmanın sonucu alınana kadar devam edilmelidir. VCUG yüksek riskli hastaların çoğunda acil değerlendirmenin bir parçası olmalıdır (9). Konjenital renal hastalıkların yönetiminde antenatal dilatasyonun bulunması önemli bir karardır. Ancak antenatal ve postnatal pelvik dilatasyonun dereceleri arasındaki ilişki ve VUR'lu hastalardaki riski hala kesinlik kazanmamıştır. VUR tanısında altın standart olan VCUG kullanımı ile ilgili net bir veri de yoktur (23). Bu yöntem invaziv ve ailesel anksiyete ile beraber, irrite edici klinik deneyimlere sahiptir (24).

Normal çocuklarda VUR insidansı %9'dur (25), doğumda VCUG'la saptanan olgularda VUR %4-30'dur (26, 27).



Şekil 2. Uluslar arası VUR komite çalışması:

Evre 1: Genişlememiş üreter distali içine reflü. Evre 2: genişlememiş üst toplayıcı sistemi içine reflü. Evre 3: Genişlememiş üreter ve/veya kalisiyel fornikslerde küntleşme. Evre 4: Büyük ölçüde genişlemiş üreter içine reflü. Evre 5: Belirgin üreteral dilatasyon ve kıvrılma ve kalisiyel papillaritenin kaybı, ağır reflü.

Persistan hidronefrozu tüm hastalara miksiyon sistoüretrogram (MSUG) yapılması gerekli bir tetkiktir. Vezikoüreteral reflü ve posterior üretral valv için tanı koydurucu bir görüntülemedir. Ancak bunun zamanlaması ve postnatal sonografide hidronefroz saptanmadığı zaman yapılıp yapılmayacağı konusunda tartışmalar mevcuttur (28, 29).

Obstrüksiyon olup olmadığının saptanmasında ve diferansiyel böbrek fonksiyonlarının gösterilmesi için dinamik renografi yapılır. Vezikoüreteral reflü yokken persistan hidronefroz mevcutsa ya da renal pelvis çapı 10 mm ve üzerinde ise vezikoüreteral reflü olsa bile mutlaka dinamik renografi yapılmalıdır (8). Radyoizotopların tubüler geriemişimi ve atılımı açısından yenidoğan böbreklerinin gelişimi tamamlanmamış olduğu için postnatal yaşamın ilk 4 haftasında yapılmaması önerilmektedir (28-30). Daha kolay bulunması ve daha ucuz olması nedeniyle Tc99m Diethylene tetrapentaacetic acid (DTPA) daha sık kullanılan radyoizotoptur. Ancak bebeklerde tercih edilen radyoizotop Tc99m mercaptoacetyltriglycine (MAG3) dür. MAG3, DTPA'dan daha iyi bir şekilde ekstravasküler alana yayılması, çok yüksek

oranda proteine bağlanma özelliği ve daha yüksek renal atılımı olması nedeniyle bebeklerde tercih edilir (15, 29). Radyoizotopun intravenöz enjeksiyonunu takiben böbreklerin diferansiyel fonksiyonunu belirlemek için ilk 2-3 dakika içinde renal parankimin maddeyi tutması incelenir. Diferansiyel fonksiyonun %10'nun altında olması ciddi hasarı düşündürür. Yüzde 40'ın üzerinde olması ise prognozun iyi olduğunu gösterir. Yirminci dakikada verilen furosemidi (F+20) takiben izotopun atılımı gözlenir. Darlık olup olmadığını belirlerken yarı temizlenme zamanı ve furosemid sonrası ekskresyon eğrilerinden faydalanılır. Yarılanma zamanı 20 dakikadan uzunsa anlamlı darlıktan bahsedilebilir. Yarılanma zamanı 15-20 dakika arasında ise şüpheli darlıktır. Bu durumda izotop verilmeden 15 dakika önce furosemid yapılarak F+20 ile karşılaştırılır (7).

Postnatal sonografide renal pelvis çapı 5-10 mm arasında saptanırsa bunun en sık nedeni VUR'dür. Bunun için bu hastalara miksiyon sistoüretrografi çekilmelidir (11, 31). VUR saptanan olgularda renal skarı belirlemede Tc99m dimercaptosuccinic acid (DMSA) intravenöz enjeksiyonu ile statik renal görüntüleme yapılmalıdır (4).

Diferansiyel fonksiyonu ve drenajı değerlendirmede en yaygın kullanılan nükleer renogram MAG 3(çoğunluğu tübüller tarafından sekrete edilen) nükleer renogramdır. DMSA proksimal tübüllerde depolanır ve kortikal skarı ve reflüde renal fonksiyonu değerlendirmede MAG 3'e üstündür ancak drenajı değerlendirmede yetersiz kalır, dolayısıyla reflüsü ıspatlanmış hastalarda kullanılır (32).

1.3.4. Hidronefrozu Hastaların İzlemi

İdrar yolu enfeksiyonu riski artmasından dolayı, hidronefrozu yenidoğanlar antibakteriyel profilaksi almalıdır. Amoksisilin (12,5mg/kg/gün) en sık kullanılan ajandır. Postnatal USG'da persistan hidronefrozu olan yenidoğanda, eğer furosemidli renografide belirgin obstrüksiyon bulgusu veya VCUG ile VUR yoksa yaşamın ilk yılında 3-4 ayda bir, sonrasında altı ayda bir ve ondan sonra yılda bir seri USG yapılmalıdır (9).

Postnatal USG'la bilateral hidronefroza yol açabilen PUV, Prunebelly sendromu, bilateral UP darlık, bilateral VUR, disfonksiyonel VCUG ve üretral atrezi gibi pek çok tanı konulabilir. Bilateral hidronefrozu tüm hastaların yaşamının 1.haftasında VCUG çekilmeli ve hepsine profilaktik antibiyotik başlanmalıdır. PUV tanısı konulmuşsa, mesane drenajı için katater yerleştirilmelidir. Kesin çözüm ise sistoskopik kapak ablasyonudur (33).

Geçici hidronefroz; antenatal olarak hidronefroz saptanan olguların daha sonraki incelemelerinde saptanmamasıdır. Birinci ve altıncı hafta sonografileri yapılan olguların %50'sinde görülebilmektedir. Obstrüksiyon olmadan persistan hidronefroz hastaların %15'ini oluşturur. Üçüncü ay, altıncı ay ve birinci yılda yapılan sonografi kontrollerinde hidronefroz derecesinde artış saptanırsa MAG3 çekilmesi gerekir (8). Geçici hidronefrozdan sonra en sık görülen obstrüktif hidronefroz nedeni, UP darlığıdır. Pelviüreterik darlık 1/2000 oranında görülür ve %20-25 olguda bilateraldir. Erkek/Kız oranı 3/1'dir. Renal pelvis çapı genelde 10 mm üzerindedir (7, 8). Obstrüksiyonun en sık sebebi intrensek stenoz/valv (%75), peripelvik fibrozis ya da çaprazlayan damarlardır. Antenatal sonografide üreterde dilatasyon olmadan hidronefroz mevcuttur, mesane ve amniyon sıvı miktarı normaldir. Tanı genelde dinamik renografi ile konur. Bazı olgulara VUR de eşlik ettiği için miksiyon sistoüretrografi çekilmesi gerekir (30).

Renal fonksiyonları normal olan UP darlıklarda, yapılan çalışmalarda 6 yıl boyunca izlenen hastaların %23'üne pyeloplasti uygulanması gerekmiştir. Renal pelvis çapı 12 mm altında olan hiçbir hasta opere edilmemiştir (8, 34). Şüpheli unilateral UP darlık ve böbrek fonksiyonları normal olan olgularda medikal yaklaşım ön planda tutulmalıdır (35). Her üç ayda bir sonografi kontrolü, 6-12 ayda bir de renogram yapılmalıdır. İzlemede diferansiyel böbrek fonksiyonlarında azalma olursa operasyon düşünülür. Bilateral olgularda ise differansiyel fonksiyonlar göz önüne alınmaksızın üçüncü ayda pyeloplasti yapılması önerilmektedir (8, 34). Bilateral hidronefrozun erkeklerde en sık görülen nedeni PUV'dur. Antenatal sonografide bilateral hidronefroz, kalın duvarlı geniş mesane, dilate posterior üretra, amniyon mayisinde azalma saptanabilir. Kızlarda ise en sık bilateral hidronefroz sebebi ektopik üreteroseldir. Antenatal dönemde üreterosel sonografi ile aylık takip edilmelidir. Çünkü üreterosele bağlı mesane çıkım obstrüksiyonu ya da bilateral ciddi hidronefroz ortaya çıkabilir. Bu olgularda sonografi ve miksiyon sistoüretrografinin 48 saat içinde yapılması ve cerrahi girişime hazırlanması önerilir. Üreterosel ile çok farklı şekillerde karşılaşılır. Hafif üreteral dilatasyonun eşlik ettiği klinik bulgu vermeyen tipler de mevcuttur. Bazen de çift toplayıcı sistemlerde, displastik üst polü drene eden alt polde ya da karşı tarafta reflü ile birlikte seyreden komplike üreteroseller şeklindedir. Tanı, takip ve tedaviye olgu bazında karar vermek gereklidir. Kızlarda üretradan prolabe olup intravezikal obstrüksiyona yol

açabilir (36, 37). Primer megaüreterler üretero vezikal idrar geçişi yetersizliğine bağlı gelişir. Obstrüksiyon ve reflü de beraberinde görülebilir. Erkek/Kız oranı: 4/1'dir. Sol üreterde daha sık görülür ve %25 olguda bilateraldir. Sonografide distal üreter 7 mm'nin üzerindedir. Diüretikli renogram ve miksiyon sistoüretrografi ile takip önerilir. Olguların çoğu klinik olarak iyi seyredir (36).

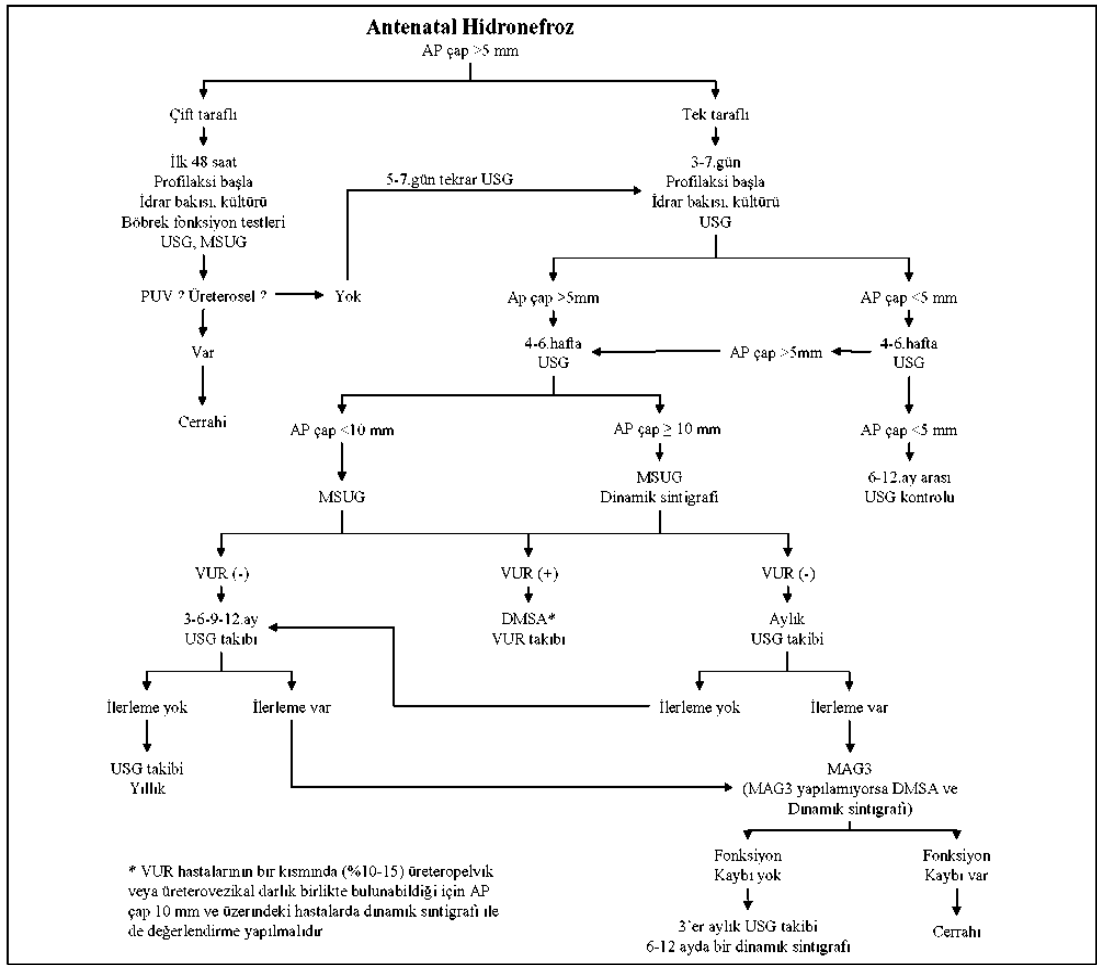
Multikistik displastik böbrek parankim içermeyen kistlerle kaplı, işlev görmeyen böbrektir. Çoğunlukla tek taraflıdır. Çoğu semptom vermez ve %10 bilateraldir. Sonografi ve DMSA'nin birinci ayda yapılması önerilir. Kalıtsal değildir. Polikistik böbreğe benzemez. Takip yıllık sonografi ile yapılır. Olguların %20-30'unda sağlam böbrekte vezikouretal reflü saptanmıştır (38). Bu nedenle idrar yolu enfeksiyonu yönünden takip edilmeli ve saptanan olgularda VCUG yapılmalıdır (4).

Antenatal hidronefroza tanı, takip ve tedavideki temel amaç; sorunsuz seyredilebilecek olguları tespit edebilmek ve gereksiz cerrahi işlemlerden kaçınmak, ancak diğer taraftan gerçekten cerrahi gerektiren olgularda da girişim için geç kalmamaktır (4).

Antenatal hidronefroza yol açan patolojiler dinamik bir seyir gösterdiği için dinamik bir takip programı uygulamak, cerrahi endikasyonları buna göre belirlemek gerekmektedir. Tek bir incelemeye göre karar vermek çoğu zaman eksik ya da hatalı olacaktır. İncelemelerin sonuçlarına göre takip aralıkları daraltılabilir ya da genişletilebilir. İnatçı hidronefrozlarda ilk 3 ay her ay sonografi, daha sonra stabil olarak seyredenlerde 3 ayda bir sonografi tekrarı önerilir. Obstrüktif olarak düşünülenlerde gerekirse üçüncü ayda MAG3 tekrarı ve 6-12 ayda bir dinamik sintigrafi önerilir. Sonografide saptanan kalisiyel genişlemeye parankim incelmesinin eşlik etmesi ciddi obstrüksiyona işaret etmektedir. Doppler sonografi ile saptanan renal direnç indekslerinin tanısal değeri üzerinde durulsa da bu konuda henüz netleşmiş bir kriter yoktur (8). Obstrüksiyon işaretleri nelerdir? Ne zaman ve kime cerrahi girişim yapılmalıdır? Sorularına yanıt için son zamanlarda deney hayvanları üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Parsiyel unilateral üreteral obstrüksiyon yapılanlarda %50 oranında böbrekte küçülme ve yeni çalışmalarda ise intersisyel fibrosiz gösterilmiştir. Unilateral üreteral obstrüksiyondan kaynaklanan renal hasar tüm renal komponenti içerir. İntersisyel infiltrasyon, tubuler epitelyal apoptozis, tubuler atrofi, intersisyel fibrozis görülebilmektedir (39).

Özellikle postnatal dönemde normal (ilk bir hafta ve altıncı hafta sonografi normal) olarak saptanan hastaların izleminin nasıl yapılacağı konusunda da bir fikir birliği yoktur. Bazı araştırmacılar 1, 6, 12 ve 24. aya kadar sonografi takibi önermektedirler (22). Asemptomatik olduğu sürece ileri incelemelere gerek yoktur (4).

Son zamanlarda manyetik rezonans (MR) ürografinin kullanıma girmesi ile tek bir inceleme ile hem detaylı anatomi hem de fonksiyon hakkında bilgi alabilme imkanını sağlamış, ancak bu incelemenin her yerde yapılamaması ve değerlendirmedeki farklılıklar tanısal değerini kısıtlamıştır (4).



Şekil 3. Antenatal dönemde saptanan çift ve tek taraflı hidronefroz için izlem algoritmi (4)

1.4. GFH ve Serum Cystatin C

Sağlıklı miad yenidoğan ve özellikle prematür infantlar çok hassas intrarenal vazoaktif maddelerle dengesi sağlanan çok düşük GFH ile doğarlar (40). GFH ölçümü renal hastalığın tanısını koymada ve birçok ilacın doğru dozlarının belirlenmesinde ihtiyaç duyulur (41). GFH tahmini renal fonksiyonu değerlendirmede merkezi bir öneme sahiptir. Klinik pratikte en yaygın kullanılan endojen filtrasyon belirteci tek başına serum kreatinin veya 24 saatlik idrardaki kreatinin klirensi ile birlikte serum kreatininidir. Ancak çocuklarda idrar örneğinin toplanmasının zorluğu bu yöntemin değerini azaltır ve kullanımını zayıftır (40).

Serum kreatinini, plasentadan geçip anne tarafından atıldığı için, GFH'ni değerlendirmede, fetusda bir belirteç olarak kullanılamaz (42). Serum kreatinini glomerullardan serbestçe filtre edilir. Proksimal tübüllerden absorbe edilmez ve az miktarda sekrete edilir (43). Serum kreatinin plazma konsantrasyonu ve GFH arasında lineer bir ilişki olmadığı için, GFH'daki küçük azalmaları tesbit etmede sensitif değildir (44). Son zamanlarda serum sistatin C (cys C) GFH'nın bir belirteci olarak çocuk ve erişkinlerde kullanılmaktadır (45). Cys C GFH'ni tahmin etmede yeni bir belirteç olarak kabul edilmiştir ve çalışmaların büyük çoğunluğu diğer metotlara göre serum kreatinine göre daha doğrulukla sonuç verdiğini göstermiştir (46).

Sistatin C 13,3 kDa ağırlığında, 120 aminoasitten oluşan tek zincirli bir polipeptittir (nonglikolize, katyonik) (46). Kreatininin aksine, cys C bütün çekirdekli vücut hücrelerinden sabit bir oranda üretilir. Cys C, tüm biyolojik sıvılarda yaygın bir dağılım gösteren, sistein proteazın potent bir inhibitörü olarak görev görür (43). Dolaşımdan eliminasyonunun GFH ile olduğunu gösteren az sayıda çalışma vardır (43, 47, 48). Diğer düşük molekül ağırlıklı proteinler gibi filtre edilen cys C'nin tamamı reabsorbe edilir, proksimal tübüllerde katabolize edilir. Erişkinlerde yapılan çalışmalar, cys C'nin GFH'daki değişiklikleri göstermede serum kreatinininden daha sensitif olduğunu göstermiştir (47).

Plazma kreatinini böbrek fonksiyonları normal veya hafif bozulduğu zaman GFH'ni yansıtmada zayıf bir belirteçtir (49, 50). Genel anlamda cys C GFH'daki hafif değişiklikleri göstermede serum kreatini normal olduğunda dahi serum kreatinininden daha iyidir. Bu durum sadece laboratuvar olarak hastalığın teşhis edilebilecek, renal bozukluğun erken dönemlerinde olan hastalar için önemlidir (43).

Kreatininin aksine, cys C vücut kas kitlesi, yaş, cinsiyet, inflamatuvar durum ve nutrisyonel durumdan etkilenmez (51). Yine kreatinin aksine, cys C plasental bariyerden geçmez ve doğumdan sonraki yüksek serum cys C seviyeleri GFH kapasitesinin maturasyonunu yansıtır (52). Serum cys C düzeyi yaşamın 1. yılında GFH arttığı süreçte azalır ve sonra stabil kalır. Serum cys C renal fonksiyonları göstermeye izin veren endojen bir belirteçtir ve glomeruler fonksiyonun hafif azaldığı erişkin ve çocuklarda GFH'nın iyi bir belirleyicisidir (51, 53). Diğer metotlara göre, cys C'nin immünonefelometrik değerlendirilmesi daha çok korelasyon gösterir (53). Yenidoğanlarda cys C ve kreatinin karşılaştıran çok az sayıda çalışma vardır. Feldman ve Guinard çalışmalarında doğumda ve yaşamın birinci yılında kreatinin seviyeleri arasında büyük bir fark buldular (54). Bu durum plasentayı geçen maternal kreatinin ve tübüler membran immatüritesine bağlı olarak proksimal tübüllerde kısmen rezorbe olmasına bağlandı (55). Cys C plasentayı geçmez ve yenidoğanlardaki seviyeleri sadece yenidoğanların GFH'nı yansıtır (52, 56). Cys C seviyeleri fetus ve doğumdan sonra GFH maturasyonunu yansıtır (52). Takuva ve ark. (57) kreatinin seviyelerinin aksine, cys C düzeylerinin prenatal faktörlerden ve dehidratasyon gibi kreatinin seviyelerinin arttığı durumlardan etkilenmediğini yayımlamışlardır.

Yaşamın birinci yılı boyunca yaşla korele olarak plazma cys C düzeyleri azalır. Bu düşüş devam eder ancak gelecek ikinci yılda daha yavaş bir düşüş olur ve bu durum böbreklerin maturasyonunu yansıtır (58).

Tablo 5. Sistatin c için yaş grubuna göre referans aralıkları (58)

Preterm infants	1.34-2.57 mg/l
Term infants	1.36-2.23 mg/l
8 gün-1 yıl	0.75-1.87 mg/l
1-3 yıl	0.68-1.90 mg/l
3-16 yıl	0.51-1.31 mg/l

1.5. Human Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin

Human neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) 25 kDa ağırlığında nötrofillerin jelatin yapısına kovalent bağlanan bir proteindir. Birçok dokudan, böbrek, akciğer, barsaklar, kolon vb'den çok düşük düzeylerde salgınır. Epitel hasarı sonucu NGAL salgınımı arttır. Akut bakteriyel enfeksiyon, astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığında tükürükte ve amfizematöz akciğerde bronşiyal sıvıda

NGAL konsantrasyonu serumda artar (59). Hayvan modellerinde nefrotoksik veya iskemik renal hasar sonrası, NGAL en erken dönemde ve güçlükle tesbit edilebilen ve serum ve idrarda akut renal zedelenme sonrası kolayca saptanabilen bir proteindir (60, 61). Nötrofiller hem NGAL hem de human neutrophil gelatinase B (MMP 9)'ı ayrı spesifik granüllerden salgırlar. NGAL, MMP9'la kompleks oluşturan bir monomer olarak sekrete edilebilir. Retinol gibi küçük hidrofobik molekülere bağlanabilen küçük proteinlerle karakterize lipokalin ailesinin bir üyesidir. Lipokalinler, çok çeşitli hastalıklar, inflamatuvar hastalıklar, kanser, lipid bozuklukları, böbrek ve karaciğer hastalıkları gibi birçok hastalıkta, biyokimyasal belirteç olarak kullanılırlar. Küçük boyutundan dolayı NGAL hemen sekrete edilip idrarda saptanabilir ve renal fonksiyonları değerlendirmede erken bir belirteç olarak kullanılabilir (62).

Matriks metalloproteinleri (MMP), bazal membranın moleküler komponentinin çoğunluğunu oluşturan çinko bağımlı bir ailedir (63). MMP 9/NGAL kompleksi, MMP 9'u otodegradasyondan korur (64). Yüksek NGAL seviyeleri akciğer, kolon ve pankreasın adenokarsinomlarında tesbit edilmiştir (65, 66). NGAL matür böbrek hasarlı tübülünden reepitelizasyonu indüklemek için salınabilir. Böbrek tübül epitelyum hücresi için epitelyal morfogenez için bir düzenleyici ve nefrogenez boyunca transferinin demir transferini tamamlayıcı bir rol üstlenir. Şu çok iyi bilinir ki hücre büyümesi ve gelişimi için demirin hücre içine dağılımı çok önemlidir ve tahminen postiskemik renal rejenerasyonda bu durum kritik öneme sahiptir. Diğer taraftan, demir tübül epitel hücresi için toksik olabilir ve NGAL hasarlı tübül epitelinden salınan demir için rezervuar görevi görür (67, 68).

1.6. Renin Anjiyotensin Sistemi

Renin anjiyotensin sistemi (RAS), kardiyovasküler ve serebrovasküler açıdan önemli role sahip çok fonksiyonlu bir fizyolojik sistemdir (69). Damarlar üzerine olan etkilerinin yanında vücutta sıvı ve elektrolit dengesinin ayarlanmasında da önemli görev yapar. RAS'inin tüm bileşenleri belirlenmiştir. Bunlar; prorenin, renin, anjiyotensinojen, anjiyotensin I, II, III ve IV, anjiyotensin reseptörü (AT) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) dir (70).

Prorenin; reninin inaktif prekürsörü olup hücre içinde proteolizise uğrayarak renini oluşturur. İnsanda dolaşan kandaki reninin yaklaşık %90'ı prorenin

şeklinde. Kandaki aktif reninin büyük bir kısmı ve proreninin yaklaşık % 90' ı böbreklerden salgılanır (71).

Renin; 37.326 dalton molekül ağırlığına sahip, 340 aminoasit rezidüsünden oluşan bir glikoproteindir. Bu enzim iki bölgeden oluşur. Bu iki bölge arasında derin bir yarık içinde enzimin aktif bölgesi yer alır. Bu bölgede aktifliği sağlayan, birbirine yakın olarak konumlanmış iki aspartik asit rezidüsüdür (72). Bu nedenle renin bir aspartil proteazdır (71-73). Aktif renin dolaşımında 80 dakikalık bir yarı ömre sahiptir. Diğer hormonlar gibi reninde büyük bir preprohormon olarak sentezlenir. Preprorenin 406 amino asit rezidüsünden oluşur. Preproreninin amino ucundan 23 amino asit rezidüsünün ayrılması ile 383 amino asit rezidülü prorenin oluşur. Proreninin amino ucundan 43 amino asit rezidüsü ayrılarak 340 amino asit rezidüsü içeren aktif renin oluşur (72).

Anjiyotensinojen; renin için temel bir substrattır (71). Heterojen bir glikoprotein olup 55.000- 60.000 dalton molekül ağırlığına sahiptir (72). Kan dolaşımında plazmanın α 2-globülin fonksiyonunda bulunur (71, 72). Yaklaşık % 13 oranında karbonhidrat içerir ve 453 amino asit rezidüsünden oluşur. Çoğunlukla, karaciğerden sentezlenip salınır. Beyin, böbrekler, akciğerler, kalp ve testislerde de üretilmektedir. Anjiyotensinojenin sentezi; inflamasyon, insülin, östrojen, glikokortikoidler, tiroid hormonu ve anjiyotensin II ile düzenlenir (72, 74).

Renin, anjiyotensinojenden anjiyotensin I' in oluşumunu sağlar (71). Bir dekapeptid olan anjiyotensin I ACE ile bir oktapeptid olan anjiyotensin II' ye dönüştürülür. Dönüşümlerin çoğu akciğerlere kan geçişi ile meydana gelir (72). Buna ilave olarak, çeşitli dokularda da anjiyotensin II üreten bağımsız renin anjiyotensin sistemlerin bulunduğu belirtilmiştir. Bu dokular arasında uterus, plasenta ve testisler sayılabilir (70). Anjiyotensinler, insan ve memelilerde oluşan peptid yapılı otakoidlerdir. Güçlü vazokonstriktör etki yaparlar. Bunun için hormonal (endokrin) ve parakrin uyarı yollarını kullanırlar (75, 76).

Anjiyotensin I; sadece anjiyotensin II'nin prekürsörü olarak bilinir, bilinen başka bir görevi yoktur (72).

Anjiyotensin II; hızlı olarak çeşitli peptidazlar ile metabolize edilir, insanda yarılanma ömrü 1-2 dakikadır. Anjiyotensin II en iyi vazokonstriktörlerdendir (72). Geniş bir doku hedefi vardır; hedefleri arasında böbrek üstü bezleri, böbrekler, beyin, hipofiz bezi, damar düz kasları ve sempatik sinir sistemi sayılabilir. Sadece

dolaşımında değil, aynı zamanda beyin, kalp, böbrek ve kan damarları gibi pek çok dokuda da üretilmesinden dolayı hem parakrin hem de otokrin hormon olarak görev yapar (77, 78). Sistolik ve diastolik kan basınçlarını yükseltir, adrenal kortekste aldosteron sekresyonunu artırır (72), düz kas çoğalmasını uyarır (75) ve ekstraselüler matriks oluşumunu kontrol eder (78).

Anjiyotensin III; anjiyotensin II' nin amino ucundan bir Asp rezidüsünün ayrılması ile oluşan doğal bir aldosteron uyarıcı heptapeptid'dir (72).

Anjiyotensin IV; anjiyotensin II' den ikinci bir amino uç rezidünün ayrılması ile oluşur (72).

Anjiyotensin reseptörü; diğer peptid hormonlar gibi anjiyotensin II' de hedef hücrelerin hücre zarlarında yerleşik bulunan reseptörler aracılığı ile etki eder. Anjiyotensin II için anjiyotensin 1 (AT₁) ve anjiyotensin 2 (AT₂) olmak üzere iki reseptör alt tipi belirlenmiştir. Anjiyotensin II, kardiyovasküler sistemde etkilerini AT₁ reseptörü üzerinden gerçekleştirir. AT₂ reseptörünün fonksiyonları henüz çok fazla bilinmemektedir (78).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim; anjiyotensin I' in anjiyotensin II' ye dönüşümünde görev alan çinko metallopeptidaz sınıfından bir karboksiterminal dipeptidil ekzopeptidazdır. ACE bir glikoprotein olup (72-74, 79-81) özellikle karboksi terminal amino asidinde sadece bir serbest karboksil grubuna sahip moleküllerden dipeptidleri ayırır (74).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim, ekstraselüler bölgede büyük bir amino uca, intraselüler bölgede kısa bir karboksil uca ve ektoenzimin hücre zarına tutunmasını sağlayan 17 amino asitlik hidrofobik bir bölgeye sahiptir (73, 74).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim hem çözünebilir hem de zara bağlı olarak bulunabilen bir enzimdir (82). Dolaşımdaki çözünebilir ACE; zara bağlı bulunan ACE' nin hücre yüzeyinde bir sekretaz tarafından proteolizise uğraması ile oluşur (83). Lenf, plazma, amniyotik ve seminal sıvı gibi vücut sıvılarında bulunur (84).

İnsanda ACE'nin iki formu vardır. Bunlar tüm vücutta bulunan somatik form ve spermatozoa ve postmayotik spermatogenik hücrelerde bulunan germinal formdur (72).

Somatik ACE özellikle böbrek ve akciğerlerde bulunur (73). 170.000 Dalton molekül ağırlığında 1277 aminoasit rezidüden oluşan, 2 homolog bölgeye sahip bir enzimdir (72, 74). Homolog bölgelerin her biri aktif olup, birer Zn⁺² bağlanma

bölgesine sahiptir (74, 84). Testislerde bulunan germinal form, somatik ACE' den daha kısa olup 90.000 Dalton molekül ağırlığına sahiptir (72, 73).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim, anjiyotensin I' in anjiyotensin II' ye dönüşümüne bulunduğu katkının yanında, bradikinin ve substans P' yi içeren doku düzenleyici peptid sistemlerinde de yer alır (85). Vazodilatör bir peptid olan bradikinin ve diğer olası vazodilatör peptidleri ile substans P'yi inaktive eder (74).

Bütün bunların yanında ACE, proksimal tübüllerde aminoasitlerin reabsorbsiyonuna katılır, inflamasyon bölgesindeki kemotaktik peptidleri inaktive eder (84). Son yıllarda ACE' nin kardiyak ölüm, miyokardiyal fonksiyon, kardiyak hipertrofi ve iskelet kas performansı üzerinde de önemli etkisi olduğu öne sürülmüştür (86).

1.6.1. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) Geni

Anjiyotensin dönüştürücü enzim geni insanda 17. kromozomun 17q 23 bandında yer alır. Bu gen 26 ekzon ile 25 introndan oluşur ve kromozom üzerinde yaklaşık 24 kilobazlık bir yer tutar (69, 77).

Anjiyotensin dönüştürücü enzimin somatik ve germinal formlarının yapısı DNA' larının moleküler olarak klonlanması ile belirlenmiştir. Her iki formu tek gen tarafından kodlanır (72, 74). Bu gen iki farklı promoter bölgeye sahiptir. Somatik promoter; genin ilk ekzonunun 5' bölgesinde yer alır. Germinal promoter ise, testikular ACE geninin 12. intronunda yer alır. ACE geninin bu iki alternatif promoter bölgesi farklı hücre tiplerinde aktiftir. Somatik promoter endotel, epitel ve nöral hücre tiplerinde, germinal promoter ise sadece erkek germ hücrelerinde aktiftir (87, 88). Bu iki promoter bölgeden iki farklı mRNA transkribe edilir (72). Bunlardan 4.3 kilobazlık büyük somatik tip ACE mRNA' sı 13. ekzon hariç 1' den 26' ya kadar olan 25 ekzondan transkribe edilir. Üç kilobazlık daha küçük olan germinal ACE mRNA' sı ise 13. ekzondan 26. ekzona kadar olan 14 ekzonluk bölümden transkribe edilir (87).

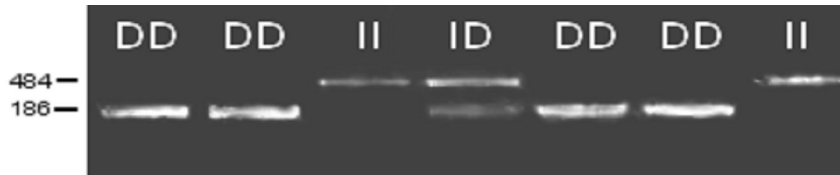
Anjiyotensin dönüştürücü enzim geni, 16. intronunda serum ACE düzeylerinde fenotipik varyansın % 47' sini açıklayan bir İnsersiyon (I)/Delesyon (D) polimorfizmi içermektedir (74).

1.6.2. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim Gen Polimorfizmi

Polimorfizm, bir toplumda sadece tekrarlayan mutasyonlarla sürdürülemez orarlarda var olan, nadir sıklıktaki, devamlılık göstermeyen iki

veya daha fazla genetik özelliğin bir arada olması olarak tanımlanabilmektedir. Gen polimorfizmi, aynı genin DNA dizisindeki değişikliklerdir. Eğer toplumun % 2 veya daha fazlası nadir bir alleli taşıyorsa, bu durum polimorfiktir (89). Polimorfik durumun oluşması için gereken allel frekansı farklı yayınlarda % 1 olarak ta gösterilmektedir (90). Bu orandan daha az sıklıkla rastlanan alleller ise “mutasyon” olarak adlandırılır. Polimorfizimler tıpkı mutasyonlar gibi, bazı DNA bölgelerinde eksilme bir veya daha fazla bazın diziye katılması (insersiyon), diziden baz eksilmesi (delesyon) veya bir bazın diğeri ile yer değiştirmesi (substitüsyon) sonucu meydana gelebilir (91). Polimorfizimler, tüm insan genetik araştırmalarında anahtar niteliğindeki elementlerdir. Polimorfizimler genin farklı kalıtsal formlarını veya genomun farklı bölgelerini ayırt edebilmek için kullanılmaktadır. Genetik belirleyiciler tıbbi genetikte kullanım için pratiklik sunar. Bağlantı analiz yolu ile kromozomların belirli bölgelerindeki genlerinin haritalanması, genetik hastalıkta doğum öncesi tanı, genetik hastalıklarda heterozigot taşıyıcıların belirlenmesi, koroner kalp hastalığı, kanser ve diyabet gibi yaygın yetişkin hastalıklara yatkın kişilerin yüksek ve düşük risklerin değerlendirilmesi adli tıpta ve babalık testinde kullanım ve organ transplantasyonu için doku tiplenmesi tıbbi genetik kapsamı içindedir (92). Ayrıca bu polimorfik durumlar tedavi edici ilaç seçimi ve ilaca cevapta kişiler arasındaki farklılıkları açıklamak ve kişiye özgü tedavi seçenekleri geliştirmek için de kullanılmaktadır (93).

İnsan 17q23 kromozomuna lokalize olmuş ACE geninde 16. intronda 287 bp'lik ALU tekrar dizisinin (94, 95) varlığı (I) veya yokluğuna (D) bağlı İnsersiyon (I) / Delesyon (D) polimorfizmi tanımlanmıştır (82, 83, 96, 97). Bu polimorfizm DD, II homozigot ve ID heterozigot olmak üzere üç genotip ile sonuçlanır (94, 95, 98). Çeşitli hastalıklarla ACE I/D polimorfizmi arasındaki pozitif ilişki tam olarak açıkça ortaya konulamamıştır (99).



Şekil 4. ACE I/D Polimorfizminin Agaroz Jel Görüntüsü (77).

Anjiotensin dönüştürücü enzim I/D gen polimorfizminin miyokardiyal enfarktüs, sol ventrikül hipertrofisi, karotid duvarı incelmeleri, kardiyomiyopati, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi çeşitli kalp rahatsızlıkları ile ilişkili

olduğu ve ACE D alleline sahip olanlarda daha yüksek miyokardiyal infarktüs, ani ölüm, dilate ve hipertrofik kardiyomiyopati gözlendiği bildirilmiştir (95, 97-102). Dolayısıyla, ACE DD genotipinin kardiyovasküler hastalıklardan özellikle sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyomiyopatiler için risk belirlemede iyi bir gösterge olabileceği ne sürülmüştür (83, 95).

Renin anjiyotensin sisteminin en güçlü, etkili peptidi anjiyotensin II, renal patolojilerinin çoğunluğunda aktif bir rol oynayan bir büyüme faktörü olarak düşünülür (103). Anjiyotensin I dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokörleri ile müdahale etmek renal lezyonları düzeltir. RAS'deki bazı genlerde olan polimorfizm ilerleyici renal hasarın oranını tedaviye cevabı değiştirerek etkileyebilir (104).

Anjiyotensin II böbrek hastalıklarının patofizyolojisinde oldukça önemli bir yere sahiptir. Anjiyotensin II'nin böbrek üzerindeki tahrip edici etkileri; glomeruloskleroz, tübülointerstisyel nefrit ve vasküler sklerozdur (105).

Güncel alışmalarda RAS'nin gen polimorfizmleri özellikle ACE geninin I/D polimorfizmi, konjenital ürolojik anomalili hastaların renal hasarın gelişimi ile ilişkilidir (106, 107). ACE'nin birçok dokunun damar yatağında oldukça yaygın bir yayılımı olmasına rağmen bu genetik etki özellikle böbrek için daha önemlidir (108).

Anjiyotensin II direkt veya endotelin, NO (nitrik oksit) ve diğer mediatörler aracılığı ile vasküler tonusu, monosit adezyonunu, düz kas hücre proliferasyonu ve platelet agregasyonunu modüle etmede rol oynar (109). İlerleyici renal hasarda, Anjiyotensin II tübüler ve mezengial hücre proliferasyonu ve matriks çoğalmasına yol açan bir renal büyüme faktörü olarak gösterilir (110).

Çalışmamızda perinatal hidronefroza yol açan nedenler ortaya konulduktan sonra, perinatal hidronefroz olgularının tedavi yöntemini belirlemede teşhis anında etkili olabilecek veriler elde edilmeye çalışılacaktır.

Çalışmamızda hedefimiz USG ve sintigrafi bulguları ile biyokimyasal parametrelerin ilişkisine bakılarak bu hastaların izleminde en iyi tedavi yaklaşımı ve tedavi zamanını belirlemeye çalışmaktır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Nefroloji polikliniği tarafından perinatal hidronefroz (antenatal veya yenidoğan döneminde) tanısı ile izlenen 65 hasta dahil edildi. Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi 30/06/29009 tarihli 30 no'lu kararlı etik kurul onayı ile kurallara uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya katılan tüm ailelerden aydınlatılmış onam belgesi alındı.

Antenatal dönemden itibaren hidronefrozu belirlenen yenidoğanlara ilk 48 saatten sonra 2-7 gün içinde USG yapıldı. Tüm hastaların fizik muayeneleri her başvuruda aynı hekim tarafından yapılarak hastalar 2-4 haftada bir USG takibine alındı. USG'da renal boyutlar ve renal pelvis AP çapları ölçüldü. Tüm hidronefrozlu olguların voidingsistoüretrografi ile VUR açısından değerlendirilmesi yapıldı. Hastaların izleminde hidronefrozları düzelen ve VCUG'de VUR olmayanlar geçici/fizyolojik hidronefroz olarak değerlendirildi (8). Diğer tüm olgular obstrüktif üropati grubunda değerlendirildi. Olgular arasında izlem sırasında VUR olanlar DMSA ile diğer obstrüktif üropatisi görülenler MAG3/DTPA ile 3-6 ay ara ile tekrar değerlendirilmeleri yapıldı. Bu izlem sırasında renal pelvis AP çapı sürekli artanlar ve sintigrafi değerlendirmesinde renal DMSA'da fonksiyon kaybı >%30 veya MAG3/DTPA'da obstrüktif patern saptananlar ve biyokimyasal olarak renal fonksiyon kaybı gösterenler cerrahi düzeltme için yönlendirildi.

Hastalarda izlem sırasında ilk başvurduklarında ve gerekli görüldüğü durumlarda tam idrar tetkiki, idrar kültürü, serum üre, kreatinin, serum sodyum, potasyum, spot idrarda protein, mikroalbümin, kreatinin, sodyum, potasyum düzeyleri bakıldı.

Bakılan bu değerlerin eşliğinde tüm hastalardan schwartz formülü kullanılarak GFH ve ayrıca sodyumun fraksiyonel yüzdesi($Fe Na \%'$ si) hesaplandı (1).

Jelli biyokimya tüpüne 3 ml venöz kan örneği alınıp pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra 3000 devirde 3 dakika santrifüj edildi ve ayrılan serum örneği jelsiz biyokimya tüpünde analiz yapılana kadar -80 derecede saklandı. Bu serum örneklerinden Serum Cys C düzeyi Dade Behring cihazı ile uyumlu Dade Behring N Latex/La'tex Cistatina/Cystatin C kiti kullanılarak nefelometrik olarak çalışıldı. Serum NGAL düzeyi Biotech ELX 50 Yıkayıcı ve Biotech ELX 800 Okuyucu cihazı

ile uyumlu Human Lipocalin-2/NGAL ELISA Kiti kullanılarak Enzim Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı.

Hastalardan ilk tetkikler yapılırken alınan kan örneklerinden 1cc ayrıldı. Alınan kan örnekleri DNA ekstraksiyonu yapılmaya kadar -20C°'de saklandı.

Genomik DNA ekstraksiyonu, periferik kandan standart tekniklerle yapıldı. Elde edilen DNA'lar ACE gen polimorfizmi için ilgili primerlerle, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi kullanılarak çoğaltıldı. PZR ürünleri, polimorfizmin tespiti için spesifik restriksiyon enzimleriyle kesildikten sonra jel elektroforezinde yürütülerek değerlendirildi. Çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı laboratuvarlarında yapıldı.

2.1. Kandan DNA İzolasyonu

Deoksiribonükleik asit saflaştırılması Promega firmasından alınan ticari "Wizard Genomic DNA Purification Kit"i ile gerçekleştirildi (Kat. No.: A1125, Madison, WI, USA). Bu kit 300 µL kandan DNA izolasyonu için dizayn edilmiştir. Çalışma esnasında kitin genel kurallarına uymak koşuluyla bazı modifikasyonlar yapıldı. Gerçekleştirilen deney aşamaları aşağıda sıralandığı gibidir:

- 1.5 ml lik tüplere 900 µL "cell lysis" (hücre parçalama) solüsyonu konuldu.
- Alt-üst edilmiş kandan 300 µL alınarak hücre parçalama solüsyonunun üzerine ilave edildi, 5-6 defa alt-üst edildi, 10 dak. oda ısısında bekletildi.
- 15.000 x g de 20 saniye oda ısısında santrifüjlendi.
- Alttaki beyaz kısma zarar vermeden mümkün olduğu ölçüde fazla süpernatant uzaklaştırıldı ve atıldı. Alttaki hücrelerin üzerinde yaklaşık olarak 10-20 µL sıvı bırakıldı.
- Hücre parçalama solüsyonundan 300 µL alınarak çok hafifçe vortekslenmiş hücre çöküntüsünün üzerine eklendi ve 5-6 kez alt-üst edildi. 2-4. basamaklar tekrar edildi. Beyaz hücrelerin arasında hala bazı kırmızı hücreler görülüyorsa bu durumda tekrar hücre parçalama solüsyonu eklenerek yukarıdaki deneyler tekrarlandı.
- Beyaz hücreler şiddetle vortekslenerek iyice karışması sağlandı (10-15 saniye).
- Vortekslenmiş hücrelerin üzerine 350 µL "Nuclei lysis" (çekirdek parçalama) solüsyonu eklendi. Beyaz hücrelerin parçalanması için solüsyon 5-6 kez

pastör pipeti ile pipetlendi ve bırakıldı. Solusyon visköz bir yapı kazandı. Karıştırıldıktan sonra hala hücre kümeleri görünüyorsa 37°C'de inkübe edildi.

- Oda ısısına getirilmiş Nükleer lizatın üzerine 120 µL “protein precipitation” (protein çöktürme) solusyonu eklendi. 10-20 saniye şiddetle vortekslelendikten sonra küçük, değişik kahverengi tonlarında protein kümeleri görüldü. Numuneler tam oda ısısına gelmeden protein çöktürme solusyonu eklendiğinde yeterli bir protein çöküntüsü elde edilemeyeceğinden hareketle iyi bir çöktürme için bu ayrıntıya dikkat edildi.
- Oda sıcaklığında 15.000 x g'de 3 dakika santifüjlendi. Eppendorf tüpün dibinde koyu kahverengi bir protein çöküntüsü görüldü.
- Süpernatant 300 µL izopropanol içeren 1.5 ml'lik santifüj tüpüne transfer edildi.
- Sürekli alt-üst edilerek ve ters çevrilerek karıştırıldı. Beyaz iplik görünümündeki DNA, görülebilen bir kitle oluncaya kadar bu çevirme işlemine devam edildi. Bazı numunelerde görülebilen kümeler oluşurken diğer bazılarında çok küçük miktarda iplikçik görüldü.
- 1 dakika oda sıcaklığında 15.000 x g'de santrifüjlendi. DNA, örnekteki lökosit miktarının az veya fazla olmasına göre miktarı değişebilen beyaz bir çöküntü olarak görüldü.
- Süpernatant dökülerek dipte kalan DNA'nın üzerine 300 µL oda sıcaklığındaki %70'lik etanol eklendi. Alt-üst yapılarak DNA pelleti ve tüpün kenarları yıkandı. Yukarıdaki santrifüjleme işlemi tekrarlandı.
- Etanol dikkatlice aspire edildi. Bu aşamada DNA çok gevşektir. Yanlışlıkla pipetlenebileceğinden dikkatli olmak gerekir. Tüpler temiz kurutma kağıtlarının üzerine ağızları alta gelecek şekilde yerleştirildi, böylece fazla etanol alınmış oldu. Sonra 5-10 dakika normal havada kurumaya bırakıldı.
- Kurumuş tüpe 100 µL DNA rehidratasyon solusyonu eklendi. DNA'yı rehidre etmek için 65°C'de 1 saat inkübe edildi. Tüp ara ara çalkalandı.
- DNA 0.5 mL'lik eppendorf tüplere aktarılarak 2-8°C'de saklandı.

Bu işlemler bittikten sonra eppendorf tüplerde bulunan DNA'nın tahmini miktarını hesaplamak için şu işlem gerçekleştirildi: UV/visible spektrometre 260 ve

280 nm'de çift dalga boyu aralığında okuma yapacak şekilde ayarlandı. DNA örneğinden 4 µL alınarak mikro küvette bulunan 746 µL saf suyun üzerine konuldu ve alt-üst yapıldı. Okuma gerçekleştirildi. Daha sonra $ng/\mu l \text{ DNA} = A_{260} \times \text{dilasyon faktörü} \times 50$ formülünden hareketle örneklerdeki DNA'nın yaklaşık miktarı hesaplandı.

2.2.ACE I/D Polimorfizmin Belirlenmesi

Anjiotensin dönüştürücü enzim I/D polimorfizminin belirlenmesi için, ACE I/D Tip II Mutasyon analiz kiti (Dr. Zeydanlı) kullanıldı.

2.2.1. Kitin İçeriği

- ACE Mastermiks
- Hot-Start Taq DNA polimeraz

2.2.2. Kitin Protokolü

1. Bir örnek için her 0,2 ml PCR tüpüne, 45 µl mastermiks koyuldu.
2. Tüpe 0,5 µl Hot Start Taq DNA Polimeraz ve 5 µl DNA eklendi.
3. Pipetlenerek tamamen karışması sağlandı.
4. Aşağıdaki PZR programı ile çalıştırıldı.

2.2.3. PZR Programı

95°C	10 dk	
94°C	} 30 sn	35 döngü
52°C		
72°C		
72°C	90 sn	
72°C	5 dk	

2.2.4. PZR Ürünlerinin Elektroforezi

Polimeraz zincir reaksiyonu işleminin ardından ACE I/D polimorfizminin değerlendirilmesi için PZR ürünleri jelde koşturulur.

Agaroz Jel Hazırlanması

Kullanılan Solüsyonların Hazırlanması

TBE Tamponu (5X)

54 gr Tris

27.5 gr Borik Asit

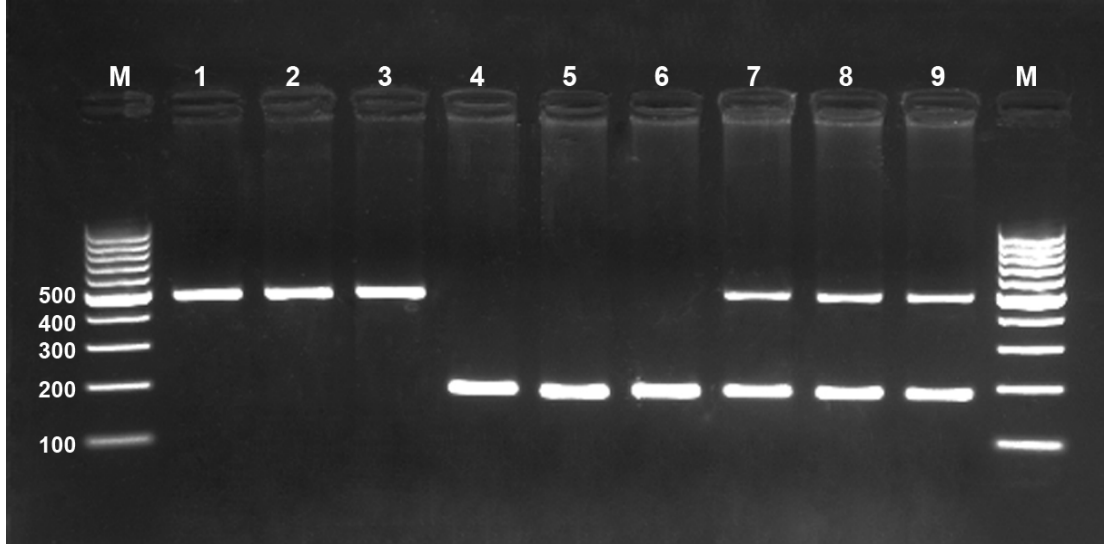
20 mL 0.5 M EDTA tartılarak (pH 8) 1 L distile ve deiyonize suda çözüldü.

Etidyum Bromür

0.2 gr etidyum bromür tartılarak distile su ile 20 ml'ye tamamlanır. 2 gr agaroz tartılır, TBE ile 100 ml'ye tamamlanır. Mikrodalga fırında kaynatılarak eritilir. Soğutulur, jel kalıbına dökmeden içine 7 µl etidyum bromür eklenir, karıştırılır ve kalıba dökülür. Kuyucukların oluşması için tarak konur ve donmaya bırakılır.

2.2.5. PZR Ürününün Agaroz Jele Yüklenmesi

Jelin ilk ve son kuyucuğuna ürünün bant boyutunu karşılaştırmak amacıyla DNA boyut markırı yüklendi. PZR ürününden 15µl alındı ve üzerine 2µl yükleme tamponu eklendi. Mikropipetle karıştırıldıktan sonra her bir PCR ürünü sırasıyla kuyucuklara yüklendi. %2'lik agaroz jelde 75 V 40 dakika elektroforez yapıldı. Jeller UV ışık altında değerlendirilerek fotoğraflandı.



Şekil 5. ACE I/D polimorfizmine ait PZR'ye yönelik agaroz jel elektroforez görüntüsü.

M: 100 bp'lik DNA Boyut Markırı, 1, 2, 3: II (490 bp), 4, 5, 6: DD (190 bp), 7, 8, 9: ID (490+190 bp)

2.3. İstatistiksel Analizler

Bütün istatistiksel testler "SPSS® for Windows computing program, Version 16" (SPSS Inc. Chicago IL USA) ile gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu tek örneklem kolmogorov-smirnov testi ile değerlendirildi. İkili grupların normal dağılım gösteren veriler yönünden ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olup olmadığı bağımsız örneklem t-Testi ile, normal dağılım göstermeyen veriler yönünden ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Oranların karşılaştırılması ki-kare testi ile değerlendirildi.

Normal dağılım göstermeyen verilere sahip 3'l grup ölümlerinin karşılaştırılması Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. P değerinin $<0,05$ olması istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmamıza perinatal dönemde USG ile hidronefroz saptanan toplam 65 olgu dahil edildi. Olgularımızın 46'sı erkek (%70,8), 19'u kızdı (%29,2). Hastalarımızın yaş aralığı 1-30 gün (17,6±10,16) arasında değişiyordu. Hastalarımızın 44'ünde (%67,7) unilateral hidronefroz, 21'inde (%32,3) bilateral hidronefroz vardı. Hastalarımızın 49'unda (%75,4) prenatal, 16'sında (%24,6) postnatal olarak tanı konulmuştu. Olgularımızın demografik özellikleri tablo 6'da verildi.

Tablo 6. Olguların Demografik Özellikleri

Yaş (gün)	17,6±10,16	
Cinsiyet (N %)	Kız	19 (%29,2)
	Erkek	46 (%70,8)
Akrabalık (N %)	Var	6 (%9,2)
	Yok	59 (%90,8)
Tanı zamanı (N %)	Prenatal	49 (%75,4)
	Postnatal	16 (%24,6)
Vücut ağırlığı (kg)	3,2 (2,1-5,8)	
Boy (cm)	52 (26-60)	
İzlem süresi (ay)	11,27±6,59	

Normal dağılım gösteren veriler ortalama±SD, Normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (min-max) olarak ifade edilmiştir.

Hastaların hepsi ya prenatal dönemde yapılan USG ile hidronefroz ve/veya renal pelviyektazi saptanıp yönlendirilen ya da kusma, beslenememe, karın şişliği ve huzursuzluk nedeni ile polikliniğimize başvurup takibe alınan hastalardı. Polikliniğimize başvuran hidronefroz olgularının en sık başvuru semptomu huzursuzluktu (%27,7) (tablo 7).

Tablo 7. Olguların başvuru semptomları

Semptom	N (%)
Huzursuzluk	18 (%27,7)
Kusma	10 (%15,4)
Beslenememe	6 (%9,2)
Karın şişliği	3 (%4,6)
Asemptomatik	42 (%64,6)

Hiçbir hastamızda prenatal öyküde annede poli-oligohidroamniyos saptanmadı. Altı hastamızda (%9,2) anne baba arasında akrabalık vardı.

Hastalarımızın yapılan fizik muayenesinde 50 hastada (%76,9) herhangi bir patoloji saptanmadı. Diğer hastalarımızda saptanan anormal fizik muayene bulguları Tablo 8’de verildi.

Tablo 8. Başvuru sırasında anormal fizik muayene bulguları

Anormal fizik muayene bulguları	N (%)
İkter	6 (% 9,2)
Labial füzyon	2 (% 3,1)
Fimozis	1 (% 1,5)
Glob	1 (% 1,5)
Batın kaslarının yokluğu	1 (% 1,5)
Solunum sıkıntısı	1 (% 1,5)
Hidrosel	1 (% 1,5)
Aksesuar parmak	1 (% 1,5)
Mikrognati, atipik görünüm, sindaktili, kısa boyun	1 (% 1,5)

Batın kaslarının yokluğu saptanan bir olgu prune belly sendromu olarak değerlendirildi. Hastalarımızın hidronefroz dışında ek hastalığı olanlar da vardı. Ek hastalığı olmayan 39 (%60) hastamız oldu. Diğer hastalarımızda en sık gözlenen ek hastalık İYE idi (%62,5) (Tablo 9).

Tablo 9. Olgulardaki hidronefroz dışı ek hastalıklar

Ek hastalık	N (%)
İYE	20 (% 62,5)
Yenidoğan sarılığı	6 (% 18,7)
Böbrek taşı	2 (% 6,2)
Hipotroidi	1 (% 3,1)
Pnömotoraks	1 (% 3,1)
Prune Belly sendromu	1 (% 3,1)
Multikistik böbrek hastalığı	1 (% 3,1)

Çalışmaya alınan tüm hastalarımızda rutin olarak yapılan tam idrar tetkikinde idrar dansitesi 1000 ile 1019 arasında değişiyordu. Hematüri 8 hastada (%12,3), pyüri 12 hastada (%18,5), lökosit esteraz pozitifliği 14 hastada (%21,5) saptandı.

Yapılan idrar kültüründe 20 hastada (%30,8) üreme saptandı. Bu hastalarımıza İYE yönelik tedavi başlandı.

Olgularımız öncelikli olarak hidronefrozun tipine göre fizyolojik ve obstrüktif olarak iki grupta değerlendirildi. Tanı anında renal USG'da hidronefroz saptanıp izlemlerinde USG'de bulguları gerileyip normal olarak değerlendirilen ve VUR olmayan hastalar fizyolojik/geçici hidronefroz, diğerleri obstrüktif hidronefroz olarak değerlendirildi. Fizyolojik hidronefrozlu olgular 10'u kız (%37), 17'si erkek (%63) olmak üzere toplam 27 hasta (%41), obstrüktif hidronefrozlu olgular 9'u kız (%23,7), 29'u erkek (%76,3) olmak üzere toplam 38 hastaydı (%59).

Hastalarımızın izlem süresi obstrüktif hidronefrozlu grupta daha uzundu. Bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Ancak yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve boyları yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Fizyolojik ve obstrüktif hidronefrozlu grupların demografik özellikleri Tablo 10'da verildi.

Tablo 10. Fizyolojik ve obstrüktif hidronefrozlu olguların demografik özelliklerine göre dağılımı

Hidronefroz tipi	Fizyolojik	Obstrüktif	P değeri
	27 (% 41)	38 (% 59)	
Yaş (gün)	19,7±9,74	16,10±10,30	>0,05
Cinsiyet kız/erkek (N %)	10 (%37)/17 (%63)	9 (%23,7)/ 29 (%76,3)	>0,05
Vücut ağırlığı (kg)	3,3 (2,1-5,4)	3,2 (2,7-5,8)	>0,05
Boy (cm)	52 (26-56)	52 (44-60)	>0,05
İzlem süresi (ay)	9,25±6,15	12,71±6,60	<0,05

Normal dağılım gösteren veriler ortalama±SD, Normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (min-max) olarak ifade edilmiştir.

Hastalarımızda hematüri, pyüri, lökosit estaraz pozitifliği ve İYE obstrüktif hidronefrozlu hastalarımızda daha sık olarak gözlenmesine rağmen bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastalarımız böbrek fonksiyonları yönünden değerlendirildi ve bu gruplar arasında serum üre, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, serum cystatin c, FeNa, GFH yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 11). Hastalarımızda idrar proteini, idrar proteini/kreatinini, idrar mikroalbumini/kreatinini fizyolojik ve obstrüktif hidronefrozlu gruplar arasında değerlendirildi. Sonuçlara göre idrar proteini ve idrar proteini/kreatinini oranı

obstrüktif hidronefrozu hastalarımızın daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05).

Tablo 11. Fizyolojik ve obstrüktif hidronefrozu olguların böbrek fonksiyonlarının karşılaştırılması

Hidronefroz tipi	Fizyolojik 27 (%41)	Obstrüktif 38 (%59)	P değeri
GFH (schwartz) ml/dak/1,73m ²	49,43±22,81	41,76±17,60	>0,05
Serum Cr (mg/dl)	0,5 (0,2-1,1)	0,6 (0,3-3,3)	>0,05
Serum üre (mg/dl)	19,55±10,76	18,3±11,07	>0,05
FeNa (%)	0,55 (0,17-2,22)	0,74 (0,08-55,7)	>0,05
İdrar proteini/İdrar Cr (mg/dl)	0,51(0,07-3,68)	0,79 (0,13-10)	<0,05
İdrar mikroalbumini/İdrar Cr (mg/dl)	0,036 (0,01-1,33)	0,04 (0,01-1,66)	>0,05
Cystatin c (mg/l)	1,06 (0,24-2,08)	1,13 (0,24-3,70)	>0,05
Hematüri var/yok (N%)	2 (%7,4) / 25 (%92,6)	6 (%15,8) / 32 (%84,2)	>0,05
Pyüri var/yok (N %)	3 (%11,1) / 24 (%88,9)	9 (%23,7) / 29 (%76,4)	>0,05
Lökosit esteraz pozitif/negatif (N%)	3 (%11,1) / 24 (%88,9)	11 (%28,9) / 27 (%71,1)	>0,05
İdrar kültürü pozitif/negatif (N%)	5 (%18,5) / 22 (%81,5)	15 (%39,5) / 23 (%60,5)	>0,05

Normal dağılım gösteren veriler ortalama±SD, Normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (min-max) olarak ifade edilmiştir.

Gruplar arasında serum NGAL seviyeleri değerlendirildiğinde, fizyolojik grupta daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 12).

Tablo 12. Fizyolojik ve obstrüktif hidronefrozu olguların NGAL düzeylerinin karşılaştırılması

Hidronefroz tipi	Fizyolojik	Obstrüktif	p değeri
NGAL (pg/ml)	5700,81±3338,67	4316,97±2604,14	>0,05

ACE I/D Polimorfizmi PCR Bulguları

Deoksiribonükleik asit'i elde edilen hasta ve kontrol grupları, PZR'da çoğaltıldıktan sonra %2'lik agaroz jelde koşturularak değerlendirildi.

İnserisyon (I) 490 bç (baz çifti)

Delesyon (D) 190 bç

İnserisyon/Delesyon (ID) 490 /190 bç

Bant boyutlarına göre II, ID ve DD genotipli olgular tespit edildi. (Şekil 5). Toplam 28 hastada (%43,1) DD genotipi, 12 hastada (%18,5) II genotipi, 25 hastada (%38,5) ID genotipi tesbit edildi.

Anjiotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizminin etkisi hastalarımızda değerlendirildi. ACE ID gen polimorfizmi obstrüktif grupta daha yüksek oranda tespit edildi. Ancak istatistiksel olarak fizyolojik ve obstrüktif gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. ACE DD ve II polimorfizmi ise gruplar arasında benzer oranlarda saptandı (Tablo 13).

Tablo 13.Fizyolojik ve obstrüktif hidronefrozu olguların ACE gen polimorfizmi yönünden karşılaştırılması

Hidronefroz tipi	Fizyolojik	Obstrüktif	Toplam	P değeri	
ACE	DD (N %)	13 (%48,1)	15 (%39,5)	28 (%43,1)	
	II (N %)	6 (%22,2)	6 (%15,8)	12 (%18,5)	>0,05
	ID (N %)	8 (%29,6)	17 (%44,7)	25 (%38,5)	

Çalışmaya alınan tüm hastalarımıza idrar kültüründe üreme yoksa veya üreme olanlarda İYE tedavisi tamamlandıktan ve kontrol idrar kültür negatifliği saptandıktan sonra VUR yönünden VCUG yapıldı. Yapılan VCUG sonucunda 10 hastada (%15,4) VUR saptandı. Üç hastada (%4,6) grade 3 VUR, 3 hastada (%4,6) grade 5 VUR, 4 hastada (%6,2) grade 2 ile grade 5 arasında değişen bilateral VUR vardı. VUR saptanan olgular Amoksisilin (12,5mg/kg/gün) ile profilaksiye alındı. VUR saptanan 10 hastaya yapılan DMSA sonucunda 7 hastada skar vardı. Üç hastada skar yoktu. Skar saptanan hastalar antireflü yapılması için cerrahiye yönlendirildi. Sadece prune belly sendromu olan hastamız skar olduğu halde kronik böbrek yetmezliği olarak değerlendirildiği için diyaliz programına alındı. Obstrüktif hidronefroz tesbit ettiğimiz 38 olgunun 10'unda VUR vardı. 28 hastada diğer obstrüktif hidronefroz nedenleri belirlendi. En sık obstrüktif hidronefroza neden olan UP darlığı (%71). VUR dışındaki obstrüktif üropati nedeni ile izlenen hastalardan birinde PUV olduğu için cerrahiye yönlendirildi. UP darlık nedeni ile izlenen olgularımızdan renal pelvis AP çapı artan ve sintigrafi değerlendirilmesinde fonksiyon kaybı >%30 veya obstrüktif patern gösteren veya biyokimyasal olarak renal fonksiyon kaybı gösteren 3 olgu cerrahiye yönlendirildi. PUV olgusu ile

birlikte toplam 10 olgumuza cerrahi olarak düzeltme işlemi uygulandı. Olgulardaki obstrüktif üropati nedenleri Tablo 14’de verildi.

Tablo 14. Olgulardaki obstrüktif üropati nedenleri

Obstrüktif üropati	N (%)
İzole VUR	9 (%23,6)
UP darlık	27 (% 71)
PUV	1 (% 2,6)
VUR+PUV	1 (% 2,6)

Prune belly sendromu olan bir hastada VUR vardı ve hasta kronik böbrek yetmezliği olarak değerlendirildiği için diyaliz programına alındı. Bu hastamızda hidronefroza megaüreter, batın kaslarının yokluğu, kriptoorşidizm de eşlik ediyordu.

Obstrüktif üropatili olgular seçilen tedavi yöntemine göre başvuru sırasında elde edilen veriler yönünden karşılaştırıldı. Bu grupta toplam 38 hastamız vardı. Medikal takip ettiğimiz 28 hasta (%73,6), cerrahiye yönlendirdiğimiz 10 hasta (%26,3) vardı. Cerrahiye yönlendirdiğimiz hastalarımız VUR, PUV, UP darlık saptadığımız hastalardı. Sonuçlar değerlendirildiğinde serum cys C düzeyleri cerrahiye yönlendirilen hastalarda daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). ACE ID polimorfizmi cerrahiye verilen grupta daha yüksek, diğer polimorfizmler benzer oranlarda idi. Ancak istatistiksel olarak medikal veya cerrahi tedavi edilenlerde ACE gen polimorfizmi açısından anlamlı bir fark yoktu. İYE cerrahi olarak takip edilen grupta daha yüksek oranlarda olmasına rağmen bu durumun istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Diğer parametreler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

Obstrüktif hidronefrozu olgular VUR’nün etkisi yönünden karşılaştırıldı. VUR’lu olgularımızda İYE daha sıkı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). ACE gen polimorfizmi VUR olan ve olmayan gruplar arasında da benzer oranlarda görülmekte idi. Diğer parametreler yönünden de istatistiksel olarak bir anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 15. Obstrüktif hidronefrozlu olgularda seçilen tedavi yöntemine göre başvuru sırasında elde edilen verilerin karşılaştırılması

Obstrüktif hidronefroz	Medikal	Cerrahi	p değeri
	28 (%73,6)	10 (%26,3)	
Yaş (gün)	15,9±1,05	16,5±1,02	>0,05
Cinsiyet kız/erkek N %	6 (%21,4) / 22 (%78,5)	3 (%30) / 7 (%70)	>0,05
Vücut ağırlığı (kg)	3,2 (2,7-5,8)	3 (2,7-3,5)	>0,05
Boy (cm)	52 (44-60,5)	50,5 (49-53)	>0,05
GFH (schwartz) ml/dak/1,73m ²	43,9±1,66	35,7±1,6	>0,05
FeNa (%)	0,7 (0,08-55,7)	0,82 (0,4-39,5)	>0,05
Serum Cr (mg/dl)	0,5 (0,3-3,3)	0,7 (0,3-1,4)	>0,05
İdrar proteini/İdrar Cr (mg/dl)	0,7 (0,2-10)	0,8 (0,13-1,71)	>0,05
İdrar mikroalb/İdrar Cr (mg/dl)	0,04 (0,01-1,66)	0,06 (0,02-0,24)	>0,05
İdrar kültürü pozitif/negatif (N%)	6 (%24) / 19 (%76)	6 (%60) / 4 (%40)	>0,05
Cystatin c (mg/l)	0,91 (0,24-3,61)	1,28 (1,03-3,7)	<0,05
NGAL (pg/ml)	3730±2830	3480±1670	>0,05
ACE (N %)	11 (%39,2) / 5 (%17,8) /12 (%42,8)	4 (%40) / 1 (%10) / 5 (%50)	>0,05
DD/II/ID			

Normal dağılım gösteren veriler ortalama±SD, Normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (min-max) olarak ifade edilmiştir.

Olgularımız VUR'nün tedavi yöntemine etkisi yönünden değerlendirildi. Bu grupta 6 (%60) olgumuz cerrahi, 4 (%40) olgumuz medikal olarak izleme alınmıştı. Olgularımızda İYE cerrahi olarak takip edilen hastalarda daha sıklıkla ancak bu durumun istatistiksel olarak anlamlı değildi. Böbrek fonksiyonları, yaş, cinsiyet, ACE gen polimorfizmi yönünden olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p>0,05).

Tablo 16. Obstrüktif hidronefrozu olan olgularda veziköüretal reflünün etkisinin değerlendirilmesi

Obstrüktif hidronefroz	VUR (+)	VUR (-)	p değeri
	10 (% 26,3)	28 (% 73,6)	
Yaş (gün)	17,80±10,81	15,50±10,25	>0.05
Cinsiyet kız/erkek (N %)	2 (%20) / 8 (%80)	7 (%25) / 21 (%75)	>0.05
İdrar kültürü pozitif/negatif (N %)	7 (%70) / 3 (%30)	8 (%28,6) / 20 (%71,4)	<0,05
Serum Cr (mg/dl)	0,6 (0,5-3,3)	0,55 (0,3-1,41)	>0.05
GFH (schwartz) ml/dak/1,73m ²	34,89±16,04	44,22±17,75	>0.05
İdrar proteini/İdrar Cr (mg/dl)	0,8 (0,1-1,0)	0,7 (0,2-8,8)	>0.05
Cystatin c (mg/l)	1,2 (0,4-3,7)	1,07 (0,2-3,6)	>0.05
NGAL (pg/ml)	3469,70±1530,87	4619,57±2855,04	>0.05
ACE (N %)	5 (%50) / 0 (%0) / 5 (%50)	10 (%35,7) / 6 (%21,4) / 12 (%42,9)	>0.05
DD/II/ID			

Normal dağılım gösteren veriler ortalama±SD, Normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (min-max) olarak ifade edilmiştir.

Obstrüktif üropati belirlediğimiz olgulardan VUR saptadığımız hastalar dışında 28 olguda diğer obstrüktif üropati nedenleri belirlendi. 27 UP darlık ve bir PUV saptadığımız 28 olgunun izleminde 4 olgumuza cerrahi düzeltme işlemi yapıldı. Bu hastalarımızın ilk başvuru sırasında elde ettiğimiz klinik ve laboratuvar parametrelerinin izlem sırasında seçilen tedavi yöntemini (medikal/cerrahi) belirlemede etkisinin olup olmadığı değerlendirildi. Hastaların yaş ve cinsiyetinin tedavi yöntemine etkisi olmadığı görüldü. Aynı zamanda hastaların böbrek fonksiyonları, cys C, NGAL düzeylerinin de tedavi yöntemini belirlemede etkisinin olmadığı görüldü. ACE gen polimorfizminin tedavi yöntemini belirlemede etkili bir faktör olmadığı yine tesbit edildi (Tablo 18).

Tablo 17. Vezikoureteral reflü olgularında seçilen tedavi yöntemine başvuru sırasında elde edilen parametrelerin etkisi

Tedavi yöntemi	Medikal 4 (%40)	Cerrahi 6 (%60)	P değeri
Yaş (gün)	26,5 (3-30)	13,5 (1-29)	>0,05
Cinsiyet kız/erkek (N %)	0 (%0) / 4 (%100)	2 (%33,3)/4 (%66,6)	>0,05
İdrar kültürü pozitif/negatif (N %)	3 (%75) / 1 (%25)	4 (%66,6)/2 (%33,3)	>0,05
Serum Cr (mg/dl)	0,5 (0,5-3,3)	0,7 (0,5-1,2)	>0,05
GFH (schwartz) ml/dak/1,73m ²	50,4 (5,9-54,4)	32,7 (18,7-44,1)	>0,05
İdrar proteini/İdrar Cr (mg/dl)	1 (0,3-10)	0,79 (0,13-0,83)	>0,05
Cystatin c (mg/l)	0,91 (0,49-2,21)	1,7 (1,24-3,70)	>0,05
NGAL (pg/ml)	3047 (1518-7515)	3297 (2880-3547)	>0,05
ACE (N %)	2 (%50) / 0 (%0) / 2	3 (%50) / 0 (%0) / 3	>0,05
DD/II/ID	(%50)	(%50)	

Tablo 18. UP darlık ve PUV'lu olgularda seçilen tedavi yöntemine parametrelerin etkisinin değerlendirilmesi

Tedavi yöntemi	Medikal 24 (%85,7)	Cerrahi 4 (%14,2)	P değeri
Yaş (gün)	12,5 (1-30)	21,5 (1-29)	>0.05
Cinsiyet kız/erkek (N %)	6 (%25)/18 (%75)	1 (%25)/3 (%75)	>0.05
İdrar kültürü pozitif/negatif (N %)	6 (%25)/18 (%75)	2 (%50)/2 (%50)	>0.05
Serum Cr (mg/dl)	0,55 (0,3-1,2)	0,8 (0,3-1,4)	>0.05
GFH (schwartz) ml/dak/1,73m ²	42 (18-82)	38,9 (15,7-76,5)	>0.05
İdrar proteini/İdrar Cr (mg/dl)	0,66 (0,28-8,8)	1,04 (0,42-1,71)	>0.05
Cystatin c (mg/l)	0,94 (0,25-3,61)	1,18 (1,03-1,32)	>0.05
NGAL (pg/ml)	3799 (976-11759)	2889 (1525-7906)	>0.05
ACE (N %)	9(%37,5)/5	1 (%25)/ 1 (%25)/ 2	>0.05
DD/II/ID	(%20,8)/10 (%41,6)	(%50)	

4. TARTIŞMA

Hidronefroz en sık rastlanan fetal anomalidir (2). Doğum öncesi sonografi ile ürolojik anomalilerin erken tespiti, daha geç dönemde pyelonefrit ve taş hastalığı gibi komplikasyonlar ortaya çıkmadan bu problemlerin tanınmasına imkan sağlamıştır (6, 111, 112). Daha küçük çocuklarda renal skar gelişim riskinin daha yüksek oluşu göz önünde bulundurulduğunda bu anomalilerin erken tespitinin önemi daha iyi anlaşılacaktır. Diğer bir deyişle konjenital üriner sistem anomalilerinin erken tespiti ve tedavisi ile pyelonefrit sıklığı ve son dönem böbrek yetmezliğine gidiş azaltılabilecektir (111). Bu bebeklerin prenatal ve postnatal değerlendirme, takip ve tedavi kriterleri hakkında literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Tüm bu çalışmalar ve izlem sonuçları hidronefrozlu hastaların doğum sonrası takip ve tedavilerine ışık tutmuştur. Ancak halen konservatif izlem, invaziv tetkiklere başvurma, takip süresi ve cerrahi gerekliliği ve zamanlaması konusunda tam bir görüş birliği oluşmamıştır (6, 112).

Hidronefroz kalikslerin birbirinden ayrılması ve renal pelvisin genişlemesi olarak tarif edilir. Fetal idrar akım hızı artışına bağlı fetal böbrekte dilatasyon görülebilir ancak normalde renal pelvis transvers çapı 5 mm'i geçmez. Renal pelvik dilatasyon genellikle fizyolojik ve geçici bir durum olmasına rağmen bazen üriner sistem anomalileri ile ilişkili de olabilir (15, 23). Antenatal hidronefroz tanısında en sık kullanılan yöntem, renal pelvisin maksimum AP çapıdır. Literatürde renal pelvis AP çapının böbrek uzunluğuna oranı da kullanılan yöntemler arasındadır (2, 8).

Owen ve ark. (113) renal pelvis AP çapının 18. gestasyon haftasında 5, 34. gestasyon haftasında 8 ve termde 10 mm ve üzerinde bulunduğu hastaların araştırılmasını önermektedir. Siemens ve ark. (114) da 6 mm, 8 mm, 10 mm ve üzerinin sırasıyla 20, 20-30, 30. haftalarda araştırılmasını önerir (114). Bristol grubu 5 mm ve üzerini anlamlı kabul etmişlerdir. En sık kabul gören ölçüm renal pelvis AP çapının antenatal her dönemde 5 mm ve üzerinin anlamlı olduğudur. Antenatal dönemde renal pelvik AP çapı 5 mm ve üzerinde ise anlamlı kabul edilmekte ve postnatal inceleme önerilmektedir (111, 112, 115). Çalışmamızda perinatal dönemde USG ile ölçülen renal pelvis AP çapı 5 mm ve üzerinde olan hastalar izleme alınıp postnatal dönemde medikal veya cerrahi izlem yönünden değerlendirildi. Hastalarımızın 2-4 haftada bir yapılan USG takiplerinde hidronefrozu gerileyen ve VUR olmayan hastalar fizyolojik hidronefroz, diğerleri obstrüktif hidronefroz olarak

gruplandırıldı. Yapılan çalışmalar hidronefrozlu hastaların izlemlerinde elde edilen tek bir normal USG'nun ileride gelişebilecek olan anomalileri gözden kaçırma açısından yeterli olup olmadığı konusunda klinisyenlerin titiz davranması gerektiğini ispatlamıştır. USG'nun çok düşük risk taşıyan bir görüntüleme yöntemi olması ve hidronefrozlu bir hastanın gözden kaçan anomalilerin hasta için yüksek risk oluşturduğunu düşünen klinisyenler, hastaların ileri dönem yaşamlarında mutlaka USG kontrolünü önerirler. Ancak bazı klinisyenler renal pelvis AP çapı <15 mm olan hastaları ilerleyen dönemlerde takipten çıkarmayı tercih etmişlerdir (14).

Grazioli ve ark. (116) yaptığı ve ek konjenital anomalilerin hariç tutulduğu çalışmada antenatal hidronefroz saptanan toplam 121 hasta değerlendirilmiş, çalışmaya 84 erkek (%69,5), 37 kız (%30,5) dahil edilmiştir. Hidronefroz erkek olgularda daha sık tespit edilmiş ve bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Berrocal ve ark. (117) 573 neonatal ve infantta yapmış oldukları çalışmada 420 erkek (%73,2), 153 kız (%26,7) olgu dahil edilmiştir. Bu olguların 410'unda (%71,5) unilateral ve 163'ünde (%28,4) bilateral hidronefroz saptanmıştır. Prenatal dönemde hidronefroz saptanan 77 olgudan oluşan bir diğer çalışmada 56 erkek (% 72,7) ve 21 kız (% 27,2) dahil edilmiştir. Olguların 12'sinde bilateral pelvik dilatasyon saptanmıştır (118). Çalışmamızda hidronefroz önceki çalışmalarla benzer şekilde daha çok erkek olgularda görülmesine rağmen fizyolojik ve obstrüktif hidronefroz gruplarında cinsiyet açısından anlamlı bir fark gözlenmedi.

Çalışmamızda prenatal ve postnatal dönemde tanı alan olgulardan postanatal dönemde hastaların polikliniğimize başvuru semptomları başlıca karın şişliği, huzursuzluk, kusma ve beslenememe olarak sorgulanmıştır. Literatürde bulunan çalışmalar daha ziyade prenatal dönemde tarama çalışmaları sonucu tespit edilip postnatal dönemde henüz asemptomatikken takibe alınan hidronefrozlu olgulardan oluşmaktadır.

Oliveira ve ark. (119) yaptığı çalışmada prenatal dönemde hidronefroz saptanan 216 olgu dahil edilmiş ve bu olgulardan VUR saptadıkları 28 olgunun 24'ünde amnios mayi normal miktarda, 3 olguda polihidroamnios ve 1 olguda oligohidroamnios saptamışlardır. Apocalypse ve ark. (118) yapmış oldukları çalışmada amnios mayi 72 olguda normal, 3'ünde oligohidroamnios ve 2'sinde polihidroamnios saptamışlardır. Çalışmamızda hastalarımızın hiçbirinde polihidroamnios ya da oligohidroamnios saptanmadı.

Son on yılda yapılan prospektif farklı çalışmalarda doğum sonrası spontan rezolüsyon oranları %50'nin üzerinde bildirilmektedir. Oliviera ve ark. (119) çalışmasında 28. gestasyonel haftada 10 mm üzeri renal pelvis AP çapına sahip hidronefrozların %54'ünde, Gunn ve ark. (120) çalışmasında 28. gestasyonel haftada 15 mm üzeri renal pelvis AP çapa sahip hidronefrozların %72'sinde, Jawson ve ark. (112) çalışmasında 20. gestasyonel haftada 5 mm üzeri renal pelvis AP çapa sahip hidronefrozların %55'inde, S.Sairam ve ark. (6) çalışmasında 28. gestasyonel haftada 10 mm üzeri renal pelvis AP çapa sahip hidronefrozların %64'ünde kendiliğinden iyileşme bildirilmiştir. Yapılan bir diğer çalışmada antenatal hidronefrozların %50'si postnatal normal olarak saptanmıştır ve bu durum Bristol grubu tarafından %36 olarak bildirilmektedir (8,11). Serge ve ark. (116) çalışmasında hastalara postnatal olarak yapılan ilk USG görüntülenmesinde 28 hastada (%23) spontan rezolüsyon ancak 93 hastada (%76,8) renal pelvik dilatasyonun sebat ettiği gözlenmiştir (116). Çalışmamızda hidronefroz olgularında spontan rezolüsyon oranı %41,5 idi ve daha önceki çalışma sonuçları ile benzer oranlarda bulundu.

Antenatal hidronefrozun sık gözlenen sebeplerinden olan VUR, hidronefrozlu olgularda %38 oranında görülmektedir (121). Çalışmamızda VUR %14,5 oranında tespit edildi. VUR'dan kaynaklanan rekürren İYE, hipertansiyon ve/veya böbrek fonksiyon kaybına yol açan renal hasarla sonuçlanabilir (122). Berrocal ve ark. (117) yapmış oldukları çalışmada 573 olgunun 300'ünde İYE saptanmıştır ve bu olguların 90'ında (% 30) VUR tespit edilmiştir. Lidefelt ve Herthelius (123) 103 olgunun dahil ederek yapmış oldukları çalışmada unilateral grade 4 ve 5 VUR saptanan 4 olguda proflaksi altındayken İYE saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada izole antenatal hidronefroz saptanan 170 olgu takibe alınmış, postnatal USG'da renal pelvik AP çapı >10 mm olarak tespit edilip yapılan VCUG ve DMSA normal olarak değerlendirilen hasta grubunda hiç birine proflaksi başlanmadığı halde sadece bir olguda izlemlerinde İYE gözlemlenmişlerdir (124). 125 izole antenatal hidronefroz gözlenen hastanın dahil edildiği bir diğer çalışmada bu olguların 106'sında renal pelvis AP çapı 5-14 mm arasında değişiyordu ve bu olgularda düşük grade VUR bulunmuştu ve bu grubun sadece 2'sinde ilerleyen dönemlerde İYE geliştiği gözlenmiştir (125). Hastalarımızda saptanan hidronefrozla birlikte en sık rastlanan ek hastalık İYE idi. Olgularımızda obstrüktif hidronefrozlu grupta İYE daha sık gözlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. VUR saptanan tüm hastalarımıza (%)

15,4) profilaktik antibiyotik başlandı. Çalışmamızda hidronefroza İYE sık eşlik ettiği için, VUR saptanan olgulara ilerleyen dönemlerde gelişebilecek İYE önlemesi açısından profilaksi başlanması gerektiğini savunulmuştur.

Çalışmamızda hastalarımız böbrek fonksiyonları yönünden karşılaştırıldığında obstrüktif hidronefrozu olgularda idrar proteini ve idrar protein/kreatinin oranının daha yüksek olduğu görüldü. Buradan hareketle çalışmamız fizyolojik ve obstrüktif hidronefrozu olguların ayırımında idrar proteini ve idrar protein/kreatinin oranının henüz başvuru aşamasında obstrüktif hidronefroz düşündüğümüz hastalara erken tanı koymada uyarıcı bir faktör olabileceğini desteklemektedir.

Yenidoğanlar kendilerine özgü renal fonksiyonlara sahiptir ve GFH'ları bebeklerin doğum anındaki renal gelişimin derecesine bağlıdır (126). Serum cys C düzeyleri çocukluk yaş grubunda GFH'ı değerlendirmede kullanılabilir düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Cys C plasentadan geçmez ve neonatal dönemdeki düzeyi sadece yenidoğanın GFH'nı yansıtır (52, 56). Literatürde renal hastalıklarda serum ve üriner cys C'yi değerlendiren pek çok çalışma vardır. Prenatal dönemde yapılan görüntüleme sonucu hiperkojenik ve büyümüş böbrekler postnatal dönemde renal fonksiyon bozukluğu ile kendini gösterebilir. Serum cys C seviyesi postnatal dönemde renal hipoplazi veya displazili olgularda renal fonksiyon kaybının bir göstergesi olabilir. Örneğin kistik displazili fetuslarda serum cys C seviyesi postnatal olarak yüksek bulunmuştur (127). Bir diğer örnekte de polikistik böbrek hastalığında serum cys C seviyeleri normalden daha düşük ve GFH daha yüksek olarak bulunmuştur ve bu durum erken dönemdeki hiperfiltrasyona bağlanmıştır (128). Yapılan bir çalışmada kronik böbrek hastalıklı olgularda serum cys C ile GFH arasında iyi bir korelasyon olduğunu bulunmuştur (129). Cys C genitoüriner sistem malformasyonu olan olgularda GFH için oldukça iyi bir belirteç olarak bulunmuştur (130). Yapılan bir çalışmada fetal bilateral obstrüktif üropatili olgularda idrar cys C seviyeleri renal fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olarak bulunmuştur (131). Serum cys C seviyesi yapılan bir çalışmada 3 yaşın altındaki renal malformasyonlu olgularda GFH belirlemede kreatinine göre daha güvenilir bir belirteç olarak bulunmuştur (130). Yapılan çeşitli çalışmalarda görülmektedir ki serum ve idrar cys C seviyeleri renal fonksiyonu izlemede ve GFH değerlendirmede oldukça önemli bir rol üstlenmektedir. Yapılan çalışmalara göre genel anlamda serum kreatinin seviyesi

hala normal sınırlardayken, serum cys C GFH'daki hafif değişiklikleri göstermede daha anlamlı bulunmuştur. Bu durum sadece laboratuvar verileri ile saptanabilecek kadar renal hastalığın henüz başında olan hastalar için oldukça önemlidir (43). Çalışmamızda fizyolojik ve obstrüktif hidronefrozu hastalarımızda cys C düzeyleri ve serum kreatinine göre GFH'nı değerlendirdik. Elde edilen verilere göre obstrüktif hidronefrozu hasta grubumuzda cerrahiye yönlendirilenlerde serum cys C seviyeleri daha yüksek bulundu. Bu durumdan yola çıkarak serum cys C seviyesinin yenidoğan döneminde hidronefrozu olan hastaların tedavi modeli (medikal/cerrahi) seçiminde uyarıcı bir belirteç olabileceğini düşünürüz.

Fizyolojik ve obstrüktif hidronefrozu hasta gruplarımızda çalıştığımız bir diğer belirteç de NGAL'dı. NGAL yapılan prelinik çalışmalarda akut renal zedelenme sonrasında serum ve idrarda çok kolayca tesbit edilebilen bir proteindir (132-135). NGAL inflamasyon, apoptozis, organogenezis ve akut böbrek yetmezliği gibi çok çeşitli süreçlerde saptanabilen bir belirteçtir. Üriner NGAL akut renal zedelenmenin çok erken ve sensitif belirteçidir ve birçok yapılan çalışmada akut renal zedelenmede, diyabetik nefropatide, nefritik sendromda, tübülointerstisyel nefritte ve IgA nefropatisinde artış gösterdiği bildirilmiştir (136-138). Hatipoğlu ve ark. (139) 71 idrar kültür pozitifliği ile İYE kanıtlanmış hasta, 37 asemptomatik ancak kontamine olarak kabul edilen ve 37 sağlıklı kontrol grubu ile yapmış oldukları çalışmada üriner MMP9/NGAL kompleksinin akut sistitli hastalarda arttığını göstermişlerdir. Mishra ve ark. (140) ratlarda yapmış olduğu bir çalışmada NGAL'ın renal iskemi reperfüzyon hasarı sonrasında çokça düzenlenme gösteren yedi genden biri olduğunu göstermişlerdir. İskemiye takip eden 2 saat içinde alınan ilk idrar örneklerinde NGAL varlığı saptanmıştır. Seviyesi iskeminin süresi ile korele edilmiştir. Serum ve üriner NGAL'ı sağlıklı olmayan pediatrik hasta grubunda çalışılmıştır. Septik şoklu hasta popülasyonunda üriner NGAL'ın oldukça sensitif ancak spesifik olmadığı bulunmuştur (141). Yine heterojen hasta grubunda yapılan bir çalışmada üriner NGAL'ın akut renal zedelenme sonrası 48 saat içinde saptanıp ve erken bir belirteç olabileceği bulunmuştur (142). Mitsnefes ve ark. (143) yapmış olduğu çalışmada kronik renal hastalıklı çocuklarda serum NGAL seviyesinde yükselme, NGAL'ın serum cys C ve GFH ile korelasyon gösterdiğini, serum NGAL ve cys C'nin her ikisini de kronik renal hastalığın niceliğini belirlemede oldukça kullanışlı olabileceğini savunmuşlardır. 45 olgunun dahil edilip yapılan bir

çalışmada renal displazi, obstrüktif üropati ve glomerüler ve kistik hastalıklara bağlı gelişen kronik renal hastalıklı olgularda serum NGAL seviyelerinin GFH ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Wasilewska ve ark. (144) yapmış oldukları çalışmada prenatal dönemde UP darlığına bağlı olarak hidronefroz saptanan olgularda idrar NGAL seviyelerini kontrol grubuna göre 10 kat yüksek saptandığını bulmuşlardır. Çalışmamızda fizyolojik ve obstrüktif hidronefrozlu hastalarımızda serum NGAL düzeyleri karşılaştırıldı. Fizyolojik hidronefrozlu hasta grubumuzda serum NGAL seviyesinin daha yüksek bulunmasına rağmen gruplar arasında serum NGAL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Ayrıca obstrüktif üropati olgularında medikal veya cerrahi takip ettiğimiz hastalarımızın serum NGAL seviyeleri benzerdi. Daha önceki yapılan çalışmaların aksine obstrüktif hidronefrozlu olgularda serum NGAL seviyelerinin düşük bulunması açıklanmaya muhtaç kalmıştır. Çalışmamızda serum NGAL seviyesinin fizyolojik ve obstrüktif hidronefrozlu hastaların ayırımında ve obstrüktif üropatili olguların izleminde tedavi modeli seçiminde (medikal / cerrahi) yol gösterebilecek bir faktör olmadığı tespit edildi.

Son yıllarda renal fibrozisi etkileyen genetik polimorfizmler üzerinde çalışılmıştır. ACE geni I/D polimorfizmi VUR'deki renal hasar oluşmasında en çok çalışılan risk faktörü olmuştur (107, 145-148). Daha önce yapılan çalışmalarda polimorfizmin DD genotipinin plazma ve dokulardaki yüksek ACE aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. ACE aktivitesindeki bu genetik artış renal dokudaki artmış anjiyotensin 2 formasyonu ile sonuçlanabilir (149, 150). Reflü nefropatisi fibrozis ve fokal segmental sklerozisi içeren progresif bir süreçtir. Renin-anjiyotensin sisteminin genetik kontrolü bu fibrotik süreçte rol oynar (107, 145-148). Aynı zamanda ACE, I/D gen polimorfizmi IgA nefropatisi, diyabetik nefropati ve polikistik böbrek hastalığının progresyonunda etkili bulunmuştur (151). Özen ve ark. (107) VUR'lü hastalarda D allelinin önemli bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Cho ve ark. (145) ve Hazson ve ark. (106) bu bulguları desteklemişlerdir. Erdoğan ve ark. (152) yapmış olduğu çalışmada renal skarı olan hastalarda D alelinin sıklığı daha yüksek bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (152). Dudley ve ark. (146) D alelinin hipertansiyon gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu ancak VUR'lü hastalarda önemli bir faktör olmadığını bulmuşlardır (146). Ohtomo ve ark. (147) D allel sıklığını VUR'lü hastalarda yüksek bulmuşlar ancak istatistiksel olarak

anlam ifade etmediğini belirmişlerdir (147). Pardo ve ark. (148) yapmış oldukları çalışmada D allel sıklığının renal skar oluşumunu etkilemediğini göstermişlerdir (148). 120 PUV saptanan olguda yapılan bir çalışmada 31 olgu perinatal dönemde, 47 olgu 1ay-1yaş arasında ve 42 olgu da 1 yaş üstünde tanı almış ve bu olgularda ACE I/D genotipi ve allel sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen renal skar gelişip kronik böbrek hastalığına ilerleyen olgularda ACE DD genotipi daha fazla sıklıkta gözlenmiştir (153). Perruzi ve ark. (154) 21 PUV'lu ve 22 hafif hipodisplazili olguyu dahil ettikleri bir çalışmada ACE II gen sıklığını PUV'lu olgularda daha yüksek bulmuşlar ancak ACE DD polimorfizmi için hastalar ve kontrol grupları arasında fark görememişlerdir. Şimdiye kadar ACE I/D polimorfizmi ile renal hastalıkların ilişkisini araştırmaya çalışan pek çok çalışma yapılmıştır. ACE gen polimorfizmin şiddetli renal hastalıklarda hastalığın şiddetini etkileyebileceğine dair geçerli bir veri elde edilememiştir ancak bu durumun hastalığın progresyonunu ve tedaviye cevabını etkileyebileceğine dair veriler bulunmaktadır. D allelinin renal mikro ve makrovasküler hasarda patofizyolojide rol alabileceği düşünülmektedir (153). Çalışmamızda fizyolojik ve obstrüktif hasta gruplarımızda ACE gen polimorfizmi çalışıldı. ACE ID polimorfizmi cerrahiye verilen grupta daha yüksek, diğer polimorfizmler benzer oranlarda idi. Ancak istatistiksel olarak medikal veya cerrahi tedavi edilenlerde ACE gen polimorfizmi açısından anlamlı farklılık yoktu.

Reflü nefropatisi son dönem böbrek yetmezliğinin sebeplerindedir. Neonatal ve infantlardaki VUR erken çocukluk döneminde renal skar oluşumu için risk faktörü olduğundan erken tesbiti oldukça önemlidir. Persistan hidronefrozu tüm hastalara VCUG yapılması gerekli bir tetkiktir. VUR ve PUV için tanı koydurucu bir görüntüleme değildir. Ancak bunun zamanlaması, postnatal USG'da hidronefroz saptanmadığı zaman yapılıp yapılamayacağı konusunda tartışmalar mevcuttur (28, 29). Grade 1-3 arası VUR olan olgularda spontan rezolüsyon %78-90 olarak bilinir (155). Mollroy ve ark. (156) renal pelvis AP çapı 4 mm ve üzerinde olan 69 hastanın 60'ında VUR saptamıştır. 60 hastanın 43'ünde düşük dereceli VUR bulunmuştur. Serge ve ark. (116) prenatal USG'da hidronefroz saptadıkları 121 hastada yaptıkları çalışmada postnatal dönemde anormal USG bulgularına sahip (AP çapı >5 mm, kalisiyel veya üreteral dilatasyon olması, pelvis veya üreter duvar kalınlığı saptanması, kortikomedüller diferansiyonun kaybolması, renal displazi belirtileri) 88

hastaya VCUG yapılmıştır. Bu hastalardan 9'unda (%8) VUR saptanmıştır. Hastaların 29'unda (%25) postnatal dönemde yapılan USG normal olarak değerlendirilip VCUG yapılmamış ve sadece bir hastada üriner sistem enfeksiyonu ve bunun üzerine yapılan VCUG'de düşük derecede VUR bulunmuş ve DMSA sonucunda skar saptanmamış ve bu çalışmada VCUG invaziv bir yöntem olduğu için hasta seçiminin önemi vurgulamışlardır Berrocal ve ark. (117) 573 neonatal ve infantta (420 erkek, 153 kız olmak üzere) 7 yıl boyunca, hastalar 18 aylık olana kadar yapmış oldukları izlemlerinde renal pelvis AP çapının <15 mm olan, düşük renal morbidite gösteren, progresif olmayan ve büyük oranda spontan rezolüsyon gösteren hastalara, iyonize radyasyon içeren ve invaziv bir yöntem olan VCUG' nin gerekli olmadığını ancak izlemlerinde renal pelvis AP çapında artış gösterenler ve kalisiyel dilatasyon ya da üriner traktüs enfeksiyonu olanlara VCUG yapılmasını uygun görmüşlerdir. Zerin ve ark. (121) ise prenatal USG'da tesbit ettikleri hidronefroz ve diğer renal anomalili hastaların %32'sinde postnatal USG'da dilatasyon görmemişler ancak VUR saptamışlardır. Bundan yola çıkarak antenatal kalisiyel dilatasyonun altta yatan bir üropatinin işareti olabileceğini ancak izole antenatal hidronefrozun bu durumdan farklı olduğunu savunmuşlardır. Tibbals ark. (157) da perinatal dilatasyon saptanan ancak postnatal sonografi normal olan hastaların %25'inde grade 3 ve 4 reflü saptamışlardır. Antenatal hidronefroz saptanan 143 olgudan oluşan bir çalışmada 50 olgunun postnatal USG görüntülemesi normal olarak değerlendirilmiş ve bu grupta rutin yapılan VCUG sonucunda sadece 3 hastada VUR saptanmıştır (158). Bir diğer çalışmada antenatal hidronefroz saptanan 103 infant yer almış bu olgulardan 53'ünde (%51,4) postnatal normal bulgular elde edilmiş ve bu 53 olguya rutin olarak yapılan VCUG'de 3 hastada grade 1 VUR saptanmış ve bu olguların hiçbirine profilaktik antibiyotik başlanmadığı halde İYE saptanmamıştır (123). İsmaili ve ark. (159) prenatal hidronefroz olarak değerlendirilen 264 infant üzerinde yaptıkları prospektif bir çalışmada hastaların hepsi 5. gün ve 1. ayda USG ve ayrıca VCUG ile değerlendirilmiştir. Renal pelvis AP çapı >7 mm olan infatlarda anormal VCUG bulguları bulmuşlardır. Bu çalışmada USG'da normal görüntülenip renal displazi, üreteral dilatasyon veya pelvis veya üreter duvar kalınlığı saptanan olgular %24 oranda anormal VCUG bulgularına sahipti. Postnatal olarak iki normal USG'a sahip olan hastaların sadece %6,7'sinde anormal VCUG bulguları tesbit etmişlerdir. Bu verilere rağmen halen bazı

klinsiyenler prenatal hidronefrozu tüm olgulara VCUG yaptırma taraftarıdır (159). Çalışmamızda hastalarımızın hepsine tekrarlayan aralıklarla USG takibi uygun görülüp fizyolojik hidronefrozu hastalarımızın USG takiplerine de en az üç ayrı normal USG görüntüsü elde edilinceye kadar devam edildi. Olgularımızın hepsi VCUG ile değerlendirildi. Bu hastalarımızın biyokimyasal olarak değerlendirilen böbrek fonksiyon testleri normaldi. Obstrüktif hidronefroz olarak takip edilen olgularımızda en sık etyolojik sebep UP darlık olarak belirlendi. UP darlık antenatal hidronefrozu en sık sebebi olarak bilinir ve her 1000-1500 yenidoğanın birinde gözlenir (160). Olguların %20-25'inde bilateral UP darlık genellikle vardır (28). Çalışmamızda olguların %32,3'ünde bilateral hidronefroz saptandı.

Antenatal hidronefrozu renal pelvis AP çapının 5 mm üzerinde olanların takibi gereklidir. Çalışmamızda bu hastalar postnatal olarak da USG ile renal pelvis AP çapının değerlendirilmesi ile takip edilmiştir. Renal pelvis AP çapı ve SFU derecelemesi cerrahi ihtiyacı yönünden yol gösterici olabilir. Dhillon ve ark. (16) AP çapı >40 mm ölçülen hastalar %80 cerrahi riski; >30mm ölçülen hastalar %55 cerrahi riski, >20 mm ölçülen hastalar %20 cerrahi riski ve <20 mm ölçülenlerin sadece %1-3 cerrahi riski taşıdığını göstermişlerdir (16). Kim ve ark. (161) yapmış oldukları çalışmada 12'si erkek biri kız olmak üzere prenatal dönemde hidronefroz tespit edilen olgulara postnatal 2. günde tekrar USG yapmışlar ve grade 3 ve daha yüksek derecede bilateral hidronefrozu olan olguların hepsini postnatal birinci ayda MAG 3 ile değerlendirmiş ve bu olguların 9'unda bilateral UP darlık olduğunu gözlemlemişlerdir. Olguların hepsini pyeloplastiye yönlendirmişlerdir (161). Oliveira ve ark. (119) yapmış oldukları çalışmada toplam 216 olgu değerlendirilmiş, hepsi postnatal birinci haftada USG ve VCUG ile değerlendirilip 28 (% 13) olguda VUR saptamışlardır. VUR olan olgular birinci ayın sonunda DMSA ile değerlendirilip 19 olguda skar saptanmıştır ve hastalar cerrahiye yönlendirilmiştir (119). Bernardes ve ark. (162) bilateral hidronefrozu 54 fetus ile yaptıkları çalışmada 42 olguda prenatal dönemde PUV'dan şüphelenmişler ve postnatal dönemde bu olgulardan 29'unda PUV geriye kalan 13'ünde VUR, prune belly sendromu, primer megaüreter, üretral atrezi ve bilateral UP darlık saptamışlardır (162). Yapılan bir diğer çalışmada prenatal hidronefroz saptanıp UP darlık olarak değerlendirilen toplam 77 olgu değerlendirilmiş bu olgulardan 38'i konservatif olarak ve 39'u cerrahi olarak takip edilmiştir. 32 olguya pyeloplasti ve 7 olguya

nefrektomi uygulanmıştır. Bazı klinisyenlerin UP darlıklı olguları konservatif takip etmeyi tercih etmelerine rağmen bu çalışmada konservatif izleme alınan 38 olgunun 12'sinde izlemlerinde DMSA'da skar gelişimi gözlemlendiği için unilateral pyeloplasti yapılma ihtiyacı doğmuştur (118). Takka ve ark. (16) konservatif izleme aldıkları hastaların %45'inde (163) ve Dhillon ve ark. (16) da 36 olgunun 7'sinde (%19) DMSA'da skar saptadıkları için pyeloplastiye yönlendirmişlerdir. Çalışmamızda obstrüktif hidronefrozu hasta grubumuzda 10 hastamız cerrahiye yönlendirildi. Bu hastalarımızın 5 tanesinde yapılan VCUG'de grade 3-5 arasında yüksek derecelerde VUR saptandı ve antireflü cerrahi yönünden pediatrik cerrahiye yönlendirildi. Bir hastamız PUV nedeniyle, bir hastamız PUV ve eşlik eden VUR nedeniyle, 3 hastamız UP darlık nedeniyle pediatrik cerrahiye yönlendirildi. VUR saptanan tüm olgularımız antibiyotik profilaksisine alındı. Çalışmamızda VUR dışı obstrüktif üropatiye yol açan en sık sebep UP darlık olarak saptandı.

Obstrüktif hidronefrozu olgularımız seçilen tedavi yöntemine göre medikal veya cerrahi olarak izleme alındı. Bu olguların cerrahi veya medikal tedavi yöntemlerinin hangisini başlangıçta uygulamak gerektiğini belirlemek genellikle zordur. Bu tedavi yöntemi kararı genellikle izlemde verilmektedir. Bu nedenle obstrüktif hidronefrozu olgularımızın tanı anında elde ettiğimiz parametrelerin tedavi yöntemini belirlemede bir etkisinin olup olmadığına bakıldı. Hastalar böbrek fonksiyonları, serum cys C, NGAL düzeyleri yönünden karşılaştırıldı ancak anlamlı bir fark bulunamadı. Buradan hareketle çalışmamız VUR dışı obstrüktif üropati saptanan olguların izlemlerinin belirli aralıklarla gerek biyokimyasal böbrek fonksiyon değerlendirmeleri gerekse de görüntüleme yöntemi ile devamının daha uygun olduğu, bu hastalarda medikal ya da cerrahi izlem yönünden henüz başvuru aşamasında uyarıcı olabilecek bir faktör bulunmadığını desteklemektedir.

Sonuç olarak perinatal hidronefroz saptanan olgular kadın hastalıkları ve doğum hekimi, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı, çocuk nefroloji, çocuk üroloji, çocuk cerrahi, radyoloji ve nükleer tıp uzmanlarının oluşturduğu ekip tarafından multidisipliner bir yaklaşım içinde izlenmesi gerekir. Perinatal hidronefroza yol açan patolojiler dinamik bir seyir gösterdiği için dinamik bir takip programı uygulamak gerekir.

Hidronefroz saptanan yenidoğanlarda çoğu olgunun fizyolojik olduğunu bilerek, gereksiz cerrahi ve invaziv girişimden sakınılması gerekir. Fizyolojik ve

obstrüktif hidronefroz olgularını ayırt etmede idrar protein/kreatinin oranı gibi böbrek fonksiyon parametrelerinin yardımcı olabileceği bilinmelidir.

Obstrüktif üropatili olguların izleminde cerrahi düzeltme işlemi gerekenlerin oranının çok düşük olduğu ve serum cys C gibi parametrelerin de bu ayrımı yapmada yardımcı olabileceği görülmektedir.

Çalışmamız literatüre katkı sağlayacak bir çalışma olmasına rağmen olgu sayısının az olması kısıtlayıcı bir faktördür.

Çalışmamızda antenatal hidronefrozda tanı, takip ve tedavideki sorunsuz seyredilebilecek olguları tespit edip ve gereksiz cerrahi işlemlerden kaçınmak, ancak diğer taraftan gerçekten cerrahi gerektiren olgularda da girişim için geç kalmamak ve bu olgulara dinamik bir yaklaşım gerektiğini söylemek mümkündür.

5. KAYNAKLAR

1. Olcay N, Türkan E. Üriner Sistem ve Hastalıkları. Pediatri. 4. Baskı, İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2010: 1427-1431.
2. Dillon E, Ryoff A. A 10 year audit of antenatal ultrasound detection of renal disease. Br J Radiol 1998; 71: 497-500.
3. Smith NC, Hau C. A six year study of antenatal detection of fetal abnormality in six scotish health boards. Br J Obstet Gynaecol 1993; 106: 206-212.
4. Bak M, Tümay D, Serdaroğlu E. Doğum öncesi üriner anomali saptanan olguların izlemi. Turkiye Klinikleri J Pediatr 2007; 16: 255-263.
5. Roth JA, Diamond DA. Prenatal hydronephrosis. Curr Opin Pediatr 2001; 13: 138–141.
6. Sairam S, Al-Habib A, Sasson S, Thilaganathan B. Natural history of fetal hydronephrosis diagnosed on mid-trimester ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 17: 191–196.
7. Marcus R. Assessment and management of newborn. World J Urol 2004; 22: 73-78.
8. Woodward M, Frank D. Antenatal problems: management in the postnatal period. Webb JAN, Postethwaite RJ (eds). Clinical Pediatric Nephrology. 3rd Ed. Oxford Univ Press, 2002; 270-282.
9. Lucy M, Osborn MD, Thomas G, DeWitt MD, Lewis R, First MD, et al. Pediatrics. Murat Y. (Çeviren) s.1140-1358, İstanbul: Güneş Kitabevi, 2007.
10. Diamond DA, Peters CA. Perinatal urology. Barrat M, Harmon W (editors). Pediatric Nephrology. 1rd Ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998; 25: 73-79.
11. Dudley JA, Haworth JM, McGraw ME, Frank JD, Tizard EJ. Clinical relevance and implications of antenatal hydronephrosis. Arch Dis Chil Fetal Neonatal Ed 1997; 76: 31–34.
12. Ismaili K, Avni FE, Piepsz A, Wissing KM, Cochat P, Aubert D, Hall M. Current management of infants with fetal renal pelvis dilation: a survey by french-speaking pediatric nephrologists and urologists. Pediatr Nephrol 2004; 19: 966–971.

13. Alconcher L, Tombesi M. Mild antenatal hydronephrosis: management controversies. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 819–820.
14. Podevin G, Mandelbrot L. Outcome of urological abnormalities prenatally diagnosed by ultrasound. *Fetal Diagn Ther* 1996; 11: 181-190.
15. Grignon A, Fitlion R. Urinary tract dilatation in utero: classification and clinical applications. *Radiology* 1986; 160: 645-647.
16. Dhillon H. Prenatally diagnosed hydronephrosis: the great ormond street experience. *Br J Urol* 1998; 81: 39–44.
17. Ismail K, Hall M, Donner C, Thomas D, Vermeylen D, Avni FE. Brussels free university perinatal nephrology study group results of systematic screening for minor degrees of fetal renal pelvis dilatation in an unselected population. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 242–246.
18. Coplen D. Prenatal intervention for hydronephrosis. *J Urol* 1997; 157: 2270–2277.
19. Herndon C, Ferrer F, Freedman A, McKenna P. Consensus on the prenatal management of antenatally detected urological abnormalities. *J Urol* 2000; 164: 1052–1056.
20. Freedman AL, Johnson MP, Smith CA, Gonzalez R, Evans MI. Long-term outcome in children after antenatal intervention for obstructive uropathies. *Lancet* 1999; 354: 374–377.
21. Coplen DE, Hare JY, Zderic SA, Canning DA, Snyder HM, Duckett JW. 10- year experience with prenatal intervention for hydronephrosis. *J Urol* 1996; 156: 1142–1145.
22. Gatti JM, Broecker BH, Scherz HC. Antenatal hydronephrosis with postnatal resolution: how long a re postnatal studies warranted? *Urology* 2001; 57: 1178-1178.
23. Lee RS, Cendron M, Kinnamon DD, Nguyen HT. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics* 2006; 118: 586-593.
24. Malone PS. Antenatal diagnosis of renal tract anomalies: has it increased the sum of human happiness? *J R Soc Med* 1996; 89: 155–158.

25. Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol* 2000; 30: 587-593.
26. Coplen DE, Austin PF, Yan Y, Dicke JM. Correlation of prenatal and postnatal ultrasound findings with the incidence of vesicoureteral reflux in children with fetal renal pelvic dilatation. *J Urol* 2008; 180: 1631–1634.
27. Persutte WH, Koyle M, Lenke RR, Klas J, Ryan C, Hobbins JC. Mild pyelectasis ascertained with prenatal ultrasonography is pediatrically significant. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 12–18.
28. Woodwark M, Frank D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis. *BJU International* 2002; 89: 149-156.
29. Bruyn R, Gordon I. Postnatal investigation of fetal renal disease. *J Prenat Diagn* 2001; 21: 84-91.
30. Elder JS, Koff SA. The pathophysiology and biological potential of hydronephrosis in the fetus and neonate. O'Donnell B (ed). *Pediatric Urology*. Third Edition, Oxford University Press, 1997: 380-391.
31. Anderson NG, Abbott GD. Vesicoureteric reflux in the newborn: relationship to fetal renal pelvic diameter. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 610-6.
32. Schulam P, Kawashima A, Sangler C, Barron B, Lamki L, Goldman S. Urinary tract imaging—basic principles. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). *Campbell's Urology*. 8th edn, Philadelphia: Saunders, 2002: 122-163.
33. Gonzales E. Posterior uretral valves and other urethral anomalies. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). *Campbell's Urology*, 8th ed, Philadelphia: Saunders, 2002: 2207-2228.
34. Kim AR, Hutton I. Neonatal surgical problems of the renal tract. *Curr Pediatr* 2002; 12: 29-35.
35. Koff SA, Cambell KD. The non-operative management of unilateral neonatal hydronephrosis: natural history of poorly functioning kidneys. *J Urol* 1994; 152: 593-595.

36. Shalda AR, Cooper J. Prenatally detected primary megaureter: a role of extended follow-up. *J Urol* 2005; 173: 1355-1356.
37. Coplen DE. Management of the neonatal ureterocele. *Curr Urol Rep* 2001; 2: 102-105.
38. Eckoldt F, Woderich R. Follow-up unilateral multicystic kidney dysplasia after prenatal diagnosis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 14: 177-186.
39. Robert LC. Proceedings of the state-of-the-art strategic planning workshop-National Institutes of Health. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 576-606.
40. Heyn PT, Drukker A, Guignard JP. The stressed neonatal kidney: from pathophysiology to clinical management of neonatal vasomotor nephropathology. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 227-239.
41. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38: 1933-1953.
42. Nolte S, Mueller B, Pringsheim W. Serum α_1 -microglobulin and β_2 -microglobulin for the estimation of fetal glomerular renal function. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 573-577.
43. Rosner MH, Bolton WK. Renal function testing. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 174-183.
44. Filler G, Priem F, Lepage N. Serum cystatin C, beta2-microglobulin and creatinin compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem* 2002; 48: 729-736.
45. Newman D, Thakkar H, Edwards R, Wilkie M, White T, Grubb A, Price C. Serum cystatin C: a replacement for creatinine as a biochemical marker of GFR. *Kidney Int* 1994; 46: 20-21.
46. Okay TS. Cistatine C. Um novo marcador de função renal em crianças. *Rev Assoc Med Bras* 2002; 48: 93-117.
47. Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 2005; 51: 321-327.

48. Orlando R, Mussap M, Plebani M. Diagnostic value of plasma cystatin C as a glomerular filtration marker in decompensated liver cirrhosis. *Clin Chem* 2002; 48: 850-858.
49. Bauer JH, Brooks CS, Burch RN. Clinical appraisal of creatinine clearance as a measurement of glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 1982; 2: 337-346.
50. Harmoinen APT, Kouri TT, Wirta OR, Lehtimäki TJ, Rantalaiho V, Turjanmaa VMH, Pasternack AI. Evaluation of plasma cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *Clin Nephrol* 1999; 52: 363-370.
51. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function –a review. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 389-395.
52. Bökenkamp A, Dieterich C, Dressler F, Gembruch U, Bald R, Kirchstein M. Fetal serum concentrations of cystatin C and alfa2 microglobulin as predictors of postnatal kidney function. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 468-475.
53. Harmonien A, Ylinen E, Houhala M, Janas M, Kaila M, Kouri T. Reference intervals for cystatin C in pre- and fullterm infants and children. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 105-108.
54. Feldman H, Guignard JP. Plasma creatinin in the first month of life. *Arch Dis Child* 1982; 57: 123-126.
55. Guignard JP, Drukker A. Why do newborn infants have a high plasma creatinine? *Pediatrics* 1999; 103-149.
56. Cataldi L, Mussap M, Bertelli L, Ruzzante N, Fanos V, Plebani M. Cystatin C in healthy women at term pregnancy and in their infant newborns: relationship between maternal and neonatal serum levels and reference values. *Am J Perinat* 1999; 16: 287-295.
57. Takuwa S, Ito Y, Ushijima K, Uchida K. Serum cystatin c values in children by age and their fluctuation during dehydration. *Ped Intern* 2002; 44: 28-31.
58. Fischbach M, Graff L, Weiss J, Terzic G, Hamel G. Are the reference values for cystatin C serum concentration (Cyst C) influenced by age in children? *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 76-77.

59. Xu S, Venge P. Lipocalins as biochemical markers of disease. *Biochim Biophys Acta* 2000; 482: 298–307.
60. Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R, Kaskel FJ, Moore LC, Devarajan P. Differential gene expression following early renal ischemia-reperfusion. *Kidney Int* 2003; 63: 1714–1724.
61. Schmitt-Ott KM, Mori K, Kalandadze A, Li J-Y, Paragas N, Nicholas T, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 15: 442–449
62. Elisa Kit For Human Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin (NGAL), Hycult biotechnology 2007; www.hbt.nl Erişim tarihi 03.07. 2010.
63. Lochter A, Sternlicht MD, Werb Z, Bissell MJ. The significance of matrix metalloproteinases during early stages of tumor progression. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 857: 180-193.
64. Yan L, Borregaard N, Kjeldsen L, Moses MA. The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL. *J Biol Chem* 2001; 276: 37258-37265.
65. Friedl A, Stoesz SP, Buckley P, Gould MN. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in normal and neoplastic human tissues. Cell type-specific pattern of expression. *Histochem J* 1999; 31: 433-41.
66. Furutani M, Arii S, Mizumoto M, Kato M, Imamura M. Identification of a neutrophil gelatinase-associated lipocalin mRNA in human pancreatic cancers using a modified signal sequence trap method. *Cancer Lett* 1998; 122: 209-214.
67. Yang J, Goetz D, Li J-Y, Wang W, Mori K, Setlik D, et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell* 2002; 10: 1045–1056.
68. Gwira JA, Wei F, Ishibe S, Ueland JM, Barasch J, Cantley LG. Expression of NGAL regulates epithelial morphogenesis in vitro. *J Biol Chem* 2005; 280: 7875–7882.
69. Larsen B, Nordestgaard BG, Hansen AT. Ace gene polymorphism in cardiovascular disease meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2000; 20: 484-492.

70. Mulrow PJ. Angiotensin II and aldosterone regulation. *Regul Pept* 1999; 80: 27-32.
71. Keating MT, Olson T. Mapping cardiomyopathy locus to chromosome. *J Clin Invest* 1996; 2: 528-532.
72. Ganong WF. *Review of Medical Physiology (Twentieth Ed)*. Lange Medical Books McGraw-Hill Medical Publishing Division, 1999: 540-600.
73. Ehlers MRW, Riordan JF. Angiotensin I-converting enzyme: new concepts concerning its biological role. *American Chemical Society* 1989; 28: 5311-5317.
74. Hardman JG, Limbird LE, Gilman GA. *Goodman&Gilman's the Bharmacological Basis of the Therapeutics (Tenth Ed)*. McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2001: 756-800.
75. Guyton AC. *Tıbbi Fizyoloji*. Çavuşoğlu H, Çağlayan BY. (Çeviren) s.569-712, İstanbul: Merk Yayıncılık, 1986.
76. Humphries S, Gudnason V, Whittall R. Single-strand conformation polymorphism analysis with high throughput modifications, and its use in mutation detection in familial hypercholesterolemia. *Clinial Chemistry* 1997; 43: 427-435.
77. Singer DRJ, Missouriis CG, Jeffery S. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. *Circulation* 1996; 94: 236-239.
78. Passarge E. *Renkli Genetik Atlası*. Lüleci G, Sakızlı M, Alper Ö (Çeviren) s. 187-1882, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2000.
79. Fuentes RM, Perola M, Nissinen A, Tuomelehto J. Ace gene and physical activity, blood pressure and hypertension: a population study in Finland. *J Appl Physiol* 2002; 92: 2508-2512.
80. Lin MH, Tseng CH, Tseng CC, Huang CH, Chong CK, Tseng CP. Real-time PCR: for rapid genotyping of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism. *Clin Biochem* 2001; 34: 661-666.
81. Wang HD. The renin-angiotensin-aldosterone system: into millennium. *Trends Endocrin Met* 2003; 12: 421-423.

82. Monastero R, Caldarella R, Mannino M, Cafalu AB, Lopez G, Noto D, et al. Lack of association between angiotensin converting enzyme polymorphism and sporadic alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2002; 335: 147-149.
83. Davis GK, Millner RJ, Roberts DH. Angiotensin converting enzyme gene expression in the human left ventricle: effect of ace gene/deletion polymorphism and left ventricular function. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 253-256.
84. Erdös EG. Angiotensin I-converting enzyme and the changes in our concepts to the years hypertension. *Biol J Chem* 1990; 16: 363-370.
85. Kevney B, Mckenzie C, Parish S, Palmer A, Clark S, Youngman L, et al. Large-scale test of hypothesised associations between the angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion polymorphism and myocardial infarction in about 5000 cases and 6000 controls. *Lancet* 2000; 355: 434-442.
86. Sangiorgi M. Clinical and epidemiological aspects of cardiomyopathies: a ciritical review of current knowledge. *Eur J Int Med* 2003; 14: 5-17.
87. Walsh DA, Catravas J, Wharton J. Angiotensin converting enzyme in human synovium: increased stromal (125i) 351a binding in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 125-131.
88. Murphy JG. *Mayo Clinic Cardiology Review (Second Ed)*. Philadelphia: Lippincott Williams And Wilkins, 2000: 1342-1489.
89. Akın H. *Tıbbi Genetik Terimleri Sözlüğü*. Sendrom III. Cilt: 1, 2003: 17.
90. Brookes AJ. The essence of SNPs. *Gene* 1999; 234: 177-186.
91. Hajeer AH, Hutchinson IV. TNF-alpha gene polymorphism: clinical and biological implications. *Microsc Res Tech* 2000; 50: 216-228.
92. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, Boerkoel CF. *Thompson and Thompson Tıbbi Genetik*. 6. Baskı, İstanbul: Güneş Kitabevi, 2005: 313-330.
93. Forsberg L, de Faire U, Marklun SL, Andersson PM, Stegmayr B, Morgenstern R. Phenotype determination of a common pro-leu polymorphism in human glutathione peroxidase 1. *Blood Cells Mol Dis* 2000; 26: 423-426.

94. Huang W, Zhou H, Yang T, Sun M. Association of the angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with chronic heart failure in chinese han patients. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 23-27.
95. Jeunemaitre X. Genetics of the human renin angiotensin system. *J Mol Med* 2008; 86: 637-641.
96. Atalar E, Toksözoğlu SL, Alikasifoğlu M, Övünç K, Aksöyek S, Kes S. Anjiotensin-converting enzyme genotype predicts valve damage in acute rheumatic fever. *J Heart Valve Dis* 2003; 12: 7-10.
97. Danser AJ, Schalekamp MH, Bax WA, Brink AM, Saxena PR, Riegger GJ, et al. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. *Circulation* 1995; 92: 1387-1388.
98. İğci Y. Gebelikte Serum Arginaz Seviyesi ile Arginaz Gen Çok Yapılılığı Arasındaki İlişkinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü, 2004.
99. Sola JF, Nicolas JM, Oriola J, Sacanella E, Estruch R, Rubin E, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with vulnerability to alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 2002; 137: 321-326.
100. Faldık K, Deslauriers B, Pausova Z, Gudet D, Tremblay G, Kotchen TA, et al. Effect of ace gene I/D polymorphism on hypertension-related traits in french-canadian families. *Am J Hypertens* 2003; 16: 113-114.
101. Hamon M, Fradin S, Denizet A, Codaccioni EF, Grollier G, Morello R. Prospective evaluation of the effect of an angiotensin I converting enzyme gene polymorphism on the long term risk major adverse cardiac events after percutaneous coronary intervention. *Heart J Med* 2003; 89: 321-325.
102. Yemenicioğlu S. Respiratuar Distres Sendromlu Hastalarda Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Gen Polimorfizmi. Uzmanlık Tezi, Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, 2009.
103. Egido J. Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 1996; 49: 578-597.
104. Nonoguchi H, Kiyama S, Inoue H, Nakayama Y, Inoue T, Kohda Y, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal and ACE gene polymorphism. *Clin Nephrol* 2003; 60: 225-232.

105. Sulyok E. Acute proliferative glomerulonephritis. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds). *Pediatric Nephrology*. 5th ed, Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 601-613.
106. Haszon I, Friedman AL, Papp F, Bereczki C, Baji S, Bodrogi T, et al. ACE gene polymorphism and renal scarring in primary vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 1027–1031.
107. Ozen S, Alikasifoglu M, Saatci U, Bakkaloglu A, Besbas N, Kara N, et al. Implications of certain genetic polymorphisms in scarring in vesicoureteric reflux: importance of ACE polymorphism. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 140–145.
108. Lai KN, Leung JCK, Lai KB, To WY, Yeung VTF, Lai FMM. Gene expression of the renin-angiotensin system in human kidney. *J Hypertens* 1998; 16: 91–102.
109. Anderson PW, Do YS, Hsueh WA. Angiotensin II causes mesangial cell hypertrophy. *Hypertension* 1993; 21: 29-35.
110. Wolf G, Neilson EG. Angiotensin II as a renal growth factor. *Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1531-1540.
111. Aksu N, Yavaşcan O, Kangin M. Postnatal management of infants with antenatally detected hydronephrosis. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1253-1259.
112. Jaswon MS, Dibble L. Prospective study of outcome in antenatally diagnosed renal pelvis dilatation. *Arc Dis Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: 135-138.
113. Owen RJ, Lamant AC, Brookes L. Early management and postnatal investigation of prenatally diagnosed hydronephrosis. *Clin Radiol* 1996; 51: 173-176.
114. Siemens DR, Prouse KA, MacNeily AE. Antenatal hydronephrosis: thresholds of renal pelvic diameter to predict insignificant postnatal pelviectasis. *Tech Urol* 1998; 4: 198-201.
115. Dremsek PA, Gindl K. Renal pyelactasis in fetuses and neonates: diagnostic value of pelvic diameter in pre and postnatal sonographic screening. *Am J Roentgenol* 1997; 168: 1017-1019.

116. Grazioli S, Parvex P, Merlini L, Combescure C, Girardin E. Antenatal and postnatal ultrasound in the evaluation of the risk of vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1687-1692.
117. Berrocal T, Pinilla I, Gutierrez J, Prieto C, Pablo L, Hoyo M. Mild hydronephrosis in newborns and infants: can ultrasound predict the presence of vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 91-96.
118. Apocalypse G, Oliveira E, Rabelo E, Diniz J, Marino V, Pereira A, et al. Outcome of apparent ureteropelvic junction obstruction identified by investigation of fetal hydronephrosis. *Int Urol Nephrol* 2003; 35: 441-448.
119. Oliveira EA, Diniz J, Silva J, Rabelo E, Pontes A, Souza M. Features of primary vesicoureteric reflux detected by investigation of fetal hydronephrosis. *Int Urol Nephrol* 1998; 30: 535-541.
120. Gunn TR, Mora JD, Pease P. Antenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasonography after 28 weeks' gestation: incidence and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 479-480.
121. Zerlin JM, Ritchey ML, Chang ACH. Incidental vesicoureteral reflux in neonatas with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. *Radiology* 1993; 187: 157-160.
122. Vanderheyden T, Kumar S, Fisk NM. Fetal renal impairment. *Semin Neonatal* 2003; 8: 279-289.
123. Lidfelt KJ, Herthelius M. Antenatal hydronephrosis: infants with minor postnatal dilatation do not need prophylaxis. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2021-2024.
124. Mallik M, Watson AR. Antenatally detected urinary tract abnormalities: more detection but less action. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 897-904.
125. De Kort EH, Bambang OS, Zegers SH. The long term outcome of antenatal hydronephrosis up to 15 mm justifies a noninvasive postnatal follow up. *Acta Paediatr* 2008; 97: 708-713.
126. Haycock GM. Development of glomerular filtration and tubular sodium reabsorption in the human fetus and newborn. *Br J Urol* 1998; 81: 33-8.

136. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008; 148: 810–819.
137. Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, Kasahara M, Yokoi H, Saito Y, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons. *Kidney Int* 2009; 75: 285–294.
138. Ding H, He Y, Li K, Yang J, Li X, Lu R, Gao W. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an early biomarker for renal tubulointerstitial injury in IgA nephropathy. *Clin Immunol* 2007; 123: 227–234.
139. Hatipoglu S, Sevketoglu E, Gedikbası A, Yılmaz A, Kıyak A, Mulazimoglu M, et al. Urinary MMP-9/NGAL complex in children with acute cystitis. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1263-1268.
140. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2534–2543.
141. Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, Harmon K, Monaco M, Cvijanovich N, Wong HR. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36: 1297–1303.
142. Zappitelli M, Washburn KK, Arikian AA, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care* 2007; 11: 84-85.
143. Mitsnefes M, Kathman T, Mishra J, Kartal J, Khoury P, Nickolas T, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 101-108.
144. Wasilewska A, Taranta-Janusz K, Debek W, Zoch-Zwierz W, Kuroczycka-Saniutycz E. Kim-1 and NGAL: new markers of obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 579-586.
145. Cho SJ, Lee SJ. ACE gene polymorphism and renal scar in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 491–495.

146. Dudley J, Johnston A, Gardner A, McGraw M. The deletion polymorphism of the ACE gene is not an independent risk factor for renal scarring in children with vesico-ureteric reflux. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 652–654.
147. Ohtomo Y, Nagaoka R, Kaneko K, Fukuda Y, Miyano T, Yamashiro Y. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism in primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 648–652.
148. Pardo R, Malaga S, Coto E, Navarro M, Alvarez V, Espinosa L, et al. Renin-angiotensin system polymorphisms and renal scarring. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 110–114.
149. Rigat B, Hubert C, Alhene-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343–1346.
150. Costerousse O, Allegrini J, Lopez M, Alhenc-Gelas F. Angiotensin I converting enzyme in human circulating mononuclear cells: genetic polymorphism of expression in T-lymphocytes. *Biochem J* 1993; 290: 33–40.
151. Syrjanen J, Huang X, Mustonen J, Koivula T, Lehtimaki T, Pasternack A. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and prognosis of IgA nephropathy. *Nephron* 2000; 86: 115–121.
152. Erdoğan H, Mir S, Serdaroğlu E, Berdeli A, Aksu N. Is ACE polymorphism a risk factor for renal scarring with low-grade reflux? *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 734-737.
153. Narasimhan K, Madhu K, Balpinder K, Monica A, Kumar M, Rai M, et al. Association of angiotensin converting enzyme and angiotensin type 2 receptor gene polymorphisms with renal damage in posterior urethral valves. *J Pediatr Urol* 2010; 6: 560-566.
154. Peruzzi L, Lombardo F, Amore A, Merlini E, Restagno G, Silvestro L, et al. Low renin angiotensin system activity gene polymorphism and dysplasia associated with posterior urethral valves. *J Urol* 2005; 174: 713.

155. İsmaili K, Hall M, Piepsz A. Primary vesicoureteral reflux in neonates with a history of fetal renal pelvis dilatation: a prospective clinical and imaging study. *J Pediatr* 2006; 148: 222-227.
156. Mollroy PI, Abbott GD. Outcome of primary vesicoureteric reflux detected following fetal renal pelvic dilatation. *J Pediatr Child Health* 2000; 36: 509-573.
157. Tibballs JM, DeBruyn R. Primary vesicoureteric reflux-how useful is postnatal ultrasound? *Arch Dis Child* 1996; 75: 444-447.
158. Merlini L, Parvex P, Nooshiravani-Dumont M. Postnatal management of isolated mild pelvic dilatation detected in antenatal period. *Acta Pediatr* 2007; 96: 1131-1134.
159. Ismaili K, Avni FE, Hall M. Results of systematic voiding cystourethrography in infants with antenatally diagnosed renal pelvis dilation. *J Pediatr* 2002; 141: 21-24.
160. Williams B, Tareen B, Resnick MI. Pathophysiology and treatment of ureteropelvic junction obstruction. *Curr Urol Rep* 2007; 8: 111-117.
161. Kim J, Hong S, Park C, Park H, Kim K. Management of severe bilateral ureteropelvic junction obstruction in neonates with prenatally diagnosed bilateral hydronephrosis. *Korean J Urol* 2010; 51: 653-656.
162. Bernardes L, Aksnes G, Saada J, Masse V, Elie C, Dumez Y, et al. Keyhole sign: how specific is it for the diagnosis of posterior urethral valves? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 419-423.
163. Takla NV, Hamilton BD, Cartwright PC, Snow BW. Apparent unilateral ureteropelvic junction obstruction in the newborn: expectations for resolution. *J Urol* 1998; 160: 2175-2178.

6. ÖZGEÇMİŞ

1980 Malatya Merkez doğumluyum. İlk ve Ortaöğrenimimi Malatya’da tamamladım. 1999 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne başladım. 2005 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldum. 2006 yılında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimime başladım, halen devam etmekteyim.