



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SOLİTER BÖBREKLİ HASTALARDA RENAL HASARIN GELİŞİMİNE VE PROGRESYONUNA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Dr. Öznur Baykal

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SOLİTER BÖBREKLİ HASTALARDA RENAL HASARIN GELİŞİMİNE VE PROGRESYONUNA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Dr. Öznur Baykal

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mürvet Yılmaz

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, her zaman yol gösterici ve bize genel dahiliyeyi sevdiren başta PROF. DR. ABDULBAKİ KUMBASAR hocama,

Tez yazım sürecimde bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren her anımda yanımda olup desteğini hiç esirgemeyen çok değerli tez hocam PROF. DR. MÜRVET YILMAZ' a

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mehmet HURŞİTOĞLU, Prof. Dr. Aliye SOYLU, Prof. Dr. Cemal BES, Doç. Dr. Betül ERİŞMİŞ, Doç. Dr. Fehmi HİNDİLERDEN, Doç. Dr. Meral MERT, Doç. Dr. Sema ÇİFTÇİ, Doç. Dr. Selda ÇELİK, Yard. Doç. Dr. Emine GÜLTÜRK'e

Eğitim sürecimde klinik tecrübelerinden faydalandığım Uzm. Dr. Faruk KARANDERE, Uzm. Dr. İsmet BAHTİYAR, Uzm. Dr. Hülya Çetin ÇİĞDEM, Uzm. Dr. Ezgi ŞAHİN, Uzm. Dr. Deniz YILMAZ, Uzm. Dr. Ozan Cemal İÇAÇAN, Uzm. Dr. Osman Serdal ÇAKMAK, Uzm. Dr. Aykut ÖZMEN, Uzm. Dr. Hamide PİŞKİNPAŞA ve tüm uzmanlarıma,

Asistanlık sürecimde tüm zorluk ve kolaylıkları paylaştığım sevgili eşkıdemlerim Dr. Elif Büşra ÖZBEN, Dr. Özge Nuray AKAY, Dr. Ecem GÜLEÇ, Dr. Fatih OKAY, Dr. Sercan KAMALI, Dr. Melih FİLİZ'e, her anımda yanımda olan, yardımını esirgemeyen sevgili arkadaşım Dr. Serpil DİNÇ'e ve İç Hastalıkları Kliniğinde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Sevgi ve emekleri ile bugünlere gelmemde en büyük destekçim canım annem, babam ve kardeşlerime,

Sonsuz teşekkürlerimle…

Dr. Öznur BAYKAL

İstanbul/2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR…….....i

İÇİNDEKİLER……...ii

KISALTMALAR DİZİNİ…….iv

TABLOLAR DİZİNİ…….vi

ŞEKİLLER DİZİNİ……..vii

ÖZET……viii

ABSTRACT…….x

1.GİRİŞ VE AMAÇ……1

2.GENEL BİLGİLER…….3

2.1. Böbrek Embriyolojisi……...3

2.1.1. Böbrek Metanefrozunun Gelişimi……3

2.1.2. Böbrekte Konjenital Anomali Gelişimi……...5

2.2. Böbrek Anatomisi……6

2.2.1. Böbreğin İç Yapısı……...6

2.2.2. Böbreğin Kan Dolaşımı……...7

2.3. Böbrek Fizyolojisi……9

2.4. Fonksiyonel Soliter Böbrek Nedenleri……...10

2.4.1. Konjenital Nedenlerle Gelişen Soliter Böbrek……..10

2.4.2. Edinsel Nedenlerle Gelişen Soliter Böbrek……...13

2.5. Renal Hasarın Progresyonuna Etki Eden Faktörler……...14

2.5.1. Renal Hipertrofi ve Glomerüler Hiperfiltrasyon……...14

2.5.2. Hipertansiyon, Proteinüri ve Glomerülosklerоz Gelişimi…….16

2.6. Renal Hasarın Progresyonunun Önlenmesi……...17

2.6.1. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi……17

2.7. Kronik Böbrek Hastalığı Gelişimi……19

3. GEREÇ VE YÖNTEM…….20

3.1. İstatistik……..21

4. BULGULAR……..22

5. TARTIŞMA VE SONUÇ…….35

6. KAYNAKLAR……..40

7. EKLER……..48

8. ÖZGEÇMİŞ……..50

KISALTMALAR DİZİNİ

FSB: Fonksiyonel soliter böbrek

PUO: Pelviüreterik bileşke obstrüksiyonu

VUR: Vezikoüreteral reflü

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

MM: Metanefrik mezenşim

ÜT: Üreter tomurcuğunun

URA: Unilateral renal agenezi

USG: Ultrasonografi

NaCl: Sodyum klorür

ADH: Antidiüretik hormon

URD: Unilateral renal displazi

KBH: Kronik böbrek hastalığı

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

RRT: Renal replasman tedavisi

Ark.: Arkadaşları

ERPA: Etkili renal plazma akışı

RKA: Renal kan akımı

RCC: Renal hücreli karsinom

KPN: Kronik piyelonefrit

TGF-β: Transforme edici büyüme faktörü-β

MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1

NFkB: Nükleer faktör-kB

RANTES: Aktivasyon üzerine düzenlenen, normal T hücresi eksprese edilen ve salgılanan

RAAS: Renin anjiyotensin aldosteron sistem

ET-1: Endotelin-1

Non-DHP CCB: Non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri

TIMP-1: Metalloproteinaz doku inhhibitörü-1

TIMP-2: Metalloproteinaz doku inhhibitörü-2

PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör-1

EPO: Eritropoietin

P: Fosfor

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

AngII: Anjiyotensin II

AT-1: Ang II tip-1

AT-2: Ang II tip-2

M-res.: Mineralokortikoid reseptörü

VKİ: Vücut kitle indeksi

CKD-EPİ: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

HT: Hipertansiyon

DM: Diyabetes Mellitus

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Konjenital renal anomaliler

Tablo 2.2. Böbrek ve İdrar Yolu Anomalileri İle İlişkili Genetik Bozukluklar

Tablo 2.3. Tek Taraflı Nefrektomi Nedenleri

Tablo 2.4. KBH ilerlemesinde modifiye edilebilen ve edilemeyen risk faktörleri

Tablo 4.1. Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımları

Tablo 4.2. Gruplara Göre Olgulara İlişkin Özelliklerin Karşılaştırılması

Tablo 4.3. Olgulara İlişkin Özelliklerin Dağılımları

Tablo 4.4. Gruplara Göre Olgulara İlişkin Özelliklerin Karşılaştırılması

Tablo 4.5. Gruplara Göre Ölçüm Değerlerin Karşılaştırılması

Tablo 4.6. Agenezi/displazi Grubunda Prognoza Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması

Tablo 4.7. Nefrektomi Grubunda Prognoza Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması

Tablo 4.8. Agenezi/displazi ve Nefroktomide Prognoza Göre Ölçüm Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.9. Agenezi/displazi Grubunda Kötü Prognoz Üzerine Etki Eden Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi

Tablo 4.10. Nefrektomi Grubunda Kötü Prognoz Üzerine Etki Eden Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi

Tablo 4.11. Gruplara Göre Sağkalım Analizi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Böbrek gelişiminin 3 aşaması

Şekil 2.2. Böbreklerin embriyolojik göçü

Şekil 2.3. Sağ böbreğin genel yapısı

Şekil 2.4. Böbreğin kan dolaşımı

Şekil 2.5. Fonksiyonel soliter böbrekte renal hasar gelişimi

Şekil 2.6. FSB'de hipertansiyon ve proteinürinin patofizyolojisi ve tedavisi

Şekil 2.7. RAAS'ın böbrekteki olumsuz etkileri

Şekil 4.1. Grupların dağılımı

Şekil 4.2. Agenezi/displazi grubunda prognoza göre yaş dağılımı

Şekil 4.3. Agenezi/displazi grubunda prognoza göre HT ve DM varlığı

Şekil 4.4. Tüm olgularda sağkalım grafiği

Şekil 4.5. Grupların sağkalım eğrileri

ÖZET

Amaç: Soliter böbrek; kişinin tek veya işlev görmeyen bir böbrekle doğması, kaza veya hastalık nedenli bir böbreğini yitirmesi, başka birine bağışta bulunması sonrası tek bir böbrekle yaşaması olarak tanımlanır. Bu nefron kaybının sonucunda kalan tek böbrekte zamanla glomerüler hipertrofi ve buna karşılık glomerüler hiperfiltrasyon gelişir, adaptasyon süreci ile bazı kişilerde glomerüler filtrasyon hızında azalma, proteinüri ve hipertansiyon izlenir. İlerleyen süreçte böbrek fonksiyon kaybına bağlı nadir olarak son dönem böbrek yetmezliği gelişir ve renal replasman tedavisi (RRT) gerekebilir. Bu çalışmamızda soliter böbrekli hastaların takibinde renal hasarın gelişimine ve mevcut renal hasarın progresyonuna etki eden faktörlerin ortaya konulması amaçlandı.

Materyal ve Metod: Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya herhangi bir görüntüleme yöntemi ile soliter böbrek saptanan hastalar dahil edildi. Böbrek bağışında bulunan donörler ve kısmi nefrektomi yapılanlar çalışma dışı bırakıldı. Dahil edilen hastaların demografik verileri, klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri, görüntüleme bulguları ve uygulanan tedaviler hasta dosyaları ve tıbbi kayıt sisteminden elde edildi. Hastalar soliter böbrek sebebine göre unilateral renal agenezi/displazi hastaları ve unilateral nefrektomi yapılmış olan hastalar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Sonlanım noktası olarak serum kreatinin değerinin başlangıç değerine göre 2 katına çıkışı, RRT'ye başlama ve ölüm kabul edilerek gruplar karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 56.67±15.62 yıl olan 493 soliter böbrekli hasta (209 erkek; 284 kadın) alındı. Ortalama takip süresi 67±42.8 ay olan hastaların %68.6'sı (n=338) agenezi/displazi, %31.4'ü (n=155) nefrektomi grubunda idi. Olguların %72.4'ünde (n=354) hipertansiyon (HT), %27.9'unda (n=136) diyabetes mellitus (DM) saptandı. En sık nefrektomi nedenleri tümör ve taş hastalığı idi. Nefrektomi grubundakilerin yaşları ve böbrek boyutları, agenezi/displazi grubundakilerden büyük saptandı (p=0.001). Takip süresince hastaların %10.3'ünde (n=51) kreatinin 2 katına çıktığı, %3.2'sinde (n=16) RRT'ye başlandığı, %1.8'inin

(n=9) ise öldüğü saptandı. Agenezi/displazi grubundakilerin kreatinin 2 katına çıkma oranı, nefrektomi grubundakilerden daha fazla bulundu (p=0.041). Agenezi/displazi grubunda ileri yaş, DM ve HT varlığı kötü prognozlu hastalarda daha fazla iken (sırasıyla p=0.020; p=0.003; p=0.001), nefrektomi grubunda prognoz grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Agenezi/disgenezi grubunda sistolik kan basıncındaki bir birim artış kötü prognoz riskini 1.037 (%95 CI:1.006-1.069) kat; soliter böbrek boyutunun bir birim düşüşü ise 1.047 (%95 CI:1.014-1.080) kat artırmaktaydı. Nefrektomi grubunda kreatinin değerindeki bir birim artışın kötü prognoz riskini 3.857 (%95 CI:1.262-12.804) kat; başlangıç proteinüri düzeyinin bir birim artışı ise 1.001 (%95 CI:1.000-1.012) kat arttırdığı saptandı. Sağkalım oranları nefrektomi grubunda daha yüksek saptanmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0.055).

Sonuç: Soliter böbrekli hastaların prognozunda agenezi/displazili veya nefrektomili olmalarına göre demografik özellikleri ve laboratuvar verileri arasında fark bulunabilir. Soliter böbreği olan hastaların çoğunda HT bulunur. Agenezi/displazi grubunda ileri yaş, DM ve HT varlığı kötü prognozu gösterebilir. Nefrektomili hastalarda kreatinin ve proteinüri artışı kötü prognozu artırır. Soliter böbrekli hastalar böbrek hasarının erken teşhisi ve ilerleme riskinin azaltılması için erken dönemde bir nefroloji uzmanına yönlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Soliter böbrek, Unilateral renal agenezi/displazi, Unilateral Nefrektomi.

ABSTRACT

Aim: Solitary kidney; it is defined as being born with a single or non-functioning kidney, losing a kidney due to accident or disease, living with a single kidney after donating to another person. As a result of this nephron loss, glomerular hypertrophy and corresponding glomerular hyperfiltration develop in the remaining single kidney over time. With the adaptation process, a decrease in glomerular filtration rate, proteinuria and hypertension are observed in some individuals. In the progressive process, end-stage renal failure rarely develops due to loss of kidney function and renal replacement therapy (RRT) may be required. In this study, it was aimed to reveal the factors affecting the development of renal damage and the progression of existing renal damage in the follow-up of patients with solitary kidneys.

Materials and Methods: In this retrospective study, patients with solitary kidney detected by any imaging method were included. Kidney donors and patients who underwent partial nephrectomy were excluded. Demographic data, clinical characteristics, laboratory parameters, imaging findings and treatments were obtained from patient files and medical record system. Patients were divided into 2 groups according to the cause of solitary kidney: patients with unilateral renal agenesis/dysplasia and patients with unilateral nephrectomy. The groups were compared as the endpoint was considered as doubling of serum creatinine value compared to baseline, starting RRT and death.

Results: The study included 493 patients with solitary kidney (209 males; 284 females) with a mean age of 56.67±15.62 years. The mean follow-up period was 67±42.8 months, 68.6% (n=338) were in the agenesis/dysplasia group and 31.4% (n=155) were in the nephrectomy group. Hypertension (HT) was found in 72.4% (n=354) and diabetes mellitus (DM) was found in 27.9% (n=136) of the cases. The most common causes of nephrectomy were tumor and stone disease. The age and kidney size in the nephrectomy group were older than those in the agenesis/dysplasia group (p=0.001). During the follow-up period, creatinine doubled in 10.3% (n=51), RRT was started in 3.2% (n=16) and 1.8% (n=9) died. The rate of creatinine doubling

was higher in the agenesis/dysplasia group than in the nephrectomy group (p=0.041). In the agenesis/dysplasia group advanced age, presence of DM and HT were more common in patients with poor prognosis (p=0.020; p=0.003; p=0.001, respectively), while no significant difference was found between the prognosis groups in the nephrectomy group. In the agenesis/dysgenesis group, a one-unit increase in systolic blood pressure increased the risk of poor prognosis 1.037 (95% CI: 1.006-1.069) times and a one-unit decrease in solitary kidney size increased the risk 1.047 (95% CI: 1.014-1.080) times. In the nephrectomy group, a one-unit increase in creatinine increased the risk of poor prognosis by 3.857 (95% CI: 1.262-12.804) times and a one-unit increase in baseline proteinuria increased the risk by 1.001 (95% CI: 1.000-1.012) times. Although disease-free survival rates were higher in the nephrectomy group, there was no statistically significant difference between them (p=0.055).

Conclusions: There may be a difference in the prognosis of patients with solitary kidneys according to whether they have agenesis/dysplasia or nephrectomy in terms of demographic characteristics and laboratory data. Most patients with solitary kidneys have HT. In the agenesis/dysplasia group, advanced age, DM and HT may indicate a poor prognosis. Increased creatinine and proteinuria increase the poor prognosis in patients with nephrectomy. Patients with solitary kidneys should be referred to a nephrologist early for early diagnosis of kidney damage and to reduce the risk of progression.

Keywords: Solitary kidney, Unilateral renal agenesis/dysplasia, Unilateral nephrectomy.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Fonksiyonel soliter böbrek (FSB), genetik ve çevresel etkenlerle meydana gelen doğumsal anomaliler sonucu böbrek ve idrar yollarının gelişim kusuru veya kazanılmış bir nedene sekonder gerçekleştirilen unilateral nefrektomi sonrası işlev gören kalan tek böbrektir (1).

Konjenital nedenler olarak tanımlanan doğumsal anomalilerden böbrek yetmezliğine yatkın olanlar sıklıkla tek taraflı renal agenezi ve daha nadir olarak da renal aplazi/displazidir. Tek taraflı böbreğin oluşmamasını tanımlayan renal agenezi prevalansının dünya çapında 2000 canlı doğumda 1 (%0.05) olduğu tahmin edilmektedir. Böbrek ve idrar yollarının doğumsal anomalilerinin erkeklerde kadınlardan daha sık olduğu gözlenmiştir (Erkek:Kadın=2:1) (2-4). Edinilmiş soliter böbrek ise konservatif olarak tedavi edilemeyen patolojik bir böbreğin nefrektomisine sekonder meydana gelir. Sıklıkla nedenler pelviüreterik bileşke obstrüksiyonu (PUO), vezikoüreteral reflü (VUR), megaüreter, renovasküler hastalıklar, nefrolitiyazis, travma, renal enfeksiyon ve malignitelerdir (5).

Fonksiyonel nefron sayısında azalma glomerüllerde hemodinamik değişikliklere neden olarak glomerüler hipertansiyona ve glomerüler filtrasyon hızında artmaya neden olur (6). Bu renal ablasyon sonucu gelişen renal hipertrofi toplam glomerüler filtrasyon hızındaki (GFH) azalmayı hafifletir ancak zamanla yüksek kapiller basınç ve sürekli glomerüler hiperfiltrasyon ile devam eden bir glomerüler aşırı yüklenme gerçekleşerek böbrekte hasara neden olur, bu durum protenüri, yüksek vasküler direnç ve glomerüloskleroz ile sonuçlanır (7,8).

Doğuştan ve edinilmiş nedenlerle gelişen tek böbrekler arasında böbrek fonksiyonları açısından önemli farklılıklar olabilir. Konjenital soliter böbrek, edinilmiş soliter böbreğe göre %50 daha fazla sayıda nefrona sahiptir. (9). Konjenital soliter böbrek hala yeni nefron oluşturma potansiyeline sahiptir, edinilmiş soliter böbrekte ise nefrogenez nefrektomi sırasında durmuştur. O nedenle edinilmiş soliter böbrekli hastalar glomerüler hiperfiltrasyon için daha yüksek duyarlılığa sahip olabilir (10).

Konjenital ve edinsel soliter böbrekli yetişkinlerde renal fonksiyon kaybını ve buna yol açan nedenleri ortaya koyan az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle bu çalışmada soliter böbrekli hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi, renal sonlanıma etki eden faktörlerin saptanması amaçlandı. Ayrıca konjenital ve edinsel soliter böbrekli hastalar karşılaştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. BÖBREK EMBRİYOLOJİSİ

Omurgalı böbreği, gelişmekte olan fetüste karnın arka duvarı boyunca bulunan bir yapı olan ürogenital sırtın ara mezoderminden türemiştir (11). İnsan embriyosunda üç tip böbrek sistemi (boşaltım organı) gelişmektedir. İlk oluşan böbrek sistemi olan pronefrozlar rudimenterdir ve fonksiyonel bir özelliğe sahip değildirler. İkinci oluşan böbrek sistemi mezonefrozlar daha iyi gelişmiş haldedir ve kısa bir süre fonksiyon da görürler. Üçüncü olarak oluşan böbrek sistemi metanefrozlar kalıcı, esas böbrekleri oluşturan sistemdir (12).

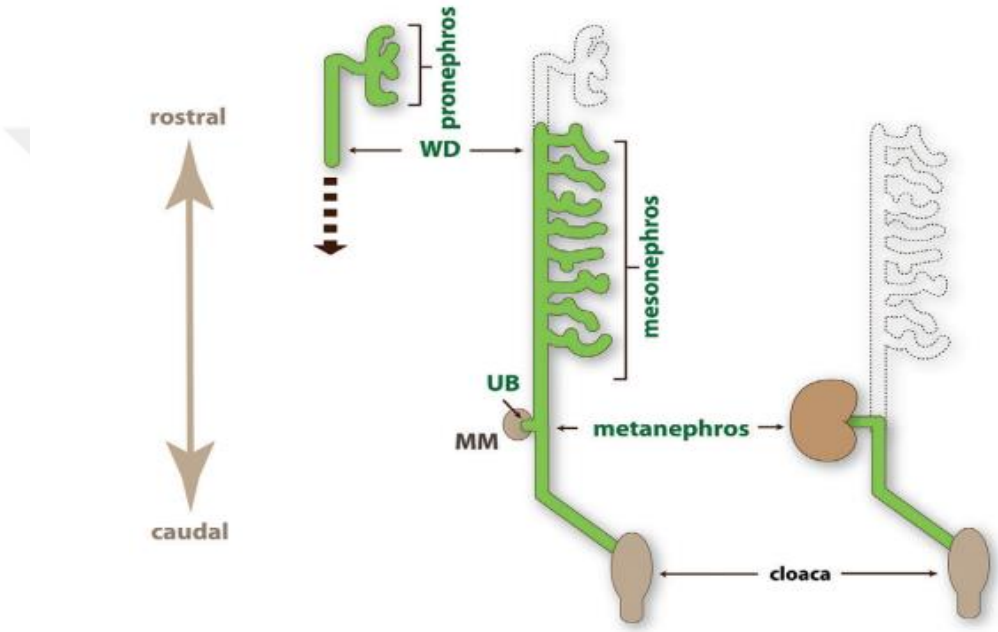
2.1.1. Böbrek Metanefrozunun Gelişimi

Pronefrozlar, gebeliğin 4. haftasının başlangıcında pronefrik tübüllerden ve pronefrik kanaldan (wolf kanalının öncüsü) oluşur ve ürogenital çıkıntının en rostral bölgesinden gelişir. Pronefrozlar kısa bir süre içinde dejenerasyona uğrarlar ancak pronefrik kanalların çoğunluğu kalır ve bir sonraki böbrek sisteminde bunlardan yararlanılır (13).

Mezonefrozlar, ürogenital sırtın orta bölümündeki pronefrik tübüllerin kaudalinde gebeliğin 4. haftasının sonuna doğru ortaya çıkarlar. Bu yapılar daha iyi gelişmiştir ve kalıcı böbrekler oluşuncaya kadar yaklaşık 4 hafta boyunca ara (interim) böbrekler olarak embriyoda fonksiyon görürler (12,14). Mezonefrozlar, 1. trimesterin sonuna doğru dejenere olur. Dejenerasyonundan önce, mezonefrozdan gelen endotelyal, peritübüler miyoid ve steroidojenik hücreler, en sonunda adrenal bezi ve gonadları oluşturan bitişik adrenogonadal primordiaya göç eder. Anormal mezonefrik göç, gonadal disgeneze yol açar. Bu da gelişim sırasında bu organ sistemleri arasında, konjenital sendromlarda gonadal ve renal defektlerin ortak ilişkisini açıklar (15,16).

Erken pronefrozların ve ara mezonefrozların gelişimini ve gerilemesini takiben kalıcı böbreğin normal gelişimi, gebeliğin 5. haftasında metanefrozların ortaya çıkmasıyla başlar ve yaklaşık 4 hafta sonra fonksiyonel hale gelir. Ürogenital

çıkıntının kaudal ucundaki metanefrik mezenşim (MM), ile epitelyal üreter tomurcuğunun (ÜT) mezonefrik kanaldan büyümesiyle aynı zamanda oluşur ve bu iki erken yapı karşılıklı olarak etkileşime girerek birbirlerinin farklılaşmasını destekler. Mezenkimal hücreler çoğalır ve farklılaşır, bir kısmı nihayetinde glomerüller ve distal tübüller dahil olmak üzere nefronları oluşturur. Mezenşimin geri kalanı renal interstisyumda gelişir. Aynı zamanda üreter tomurcuğu dallanır ve farklılaşarak toplayıcı kanalları, renal pelvisi ve üreteri oluşturur (Şekil 2.1.) (17).



Şekil 2.1. Böbrek gelişiminin 3 aşaması (14)

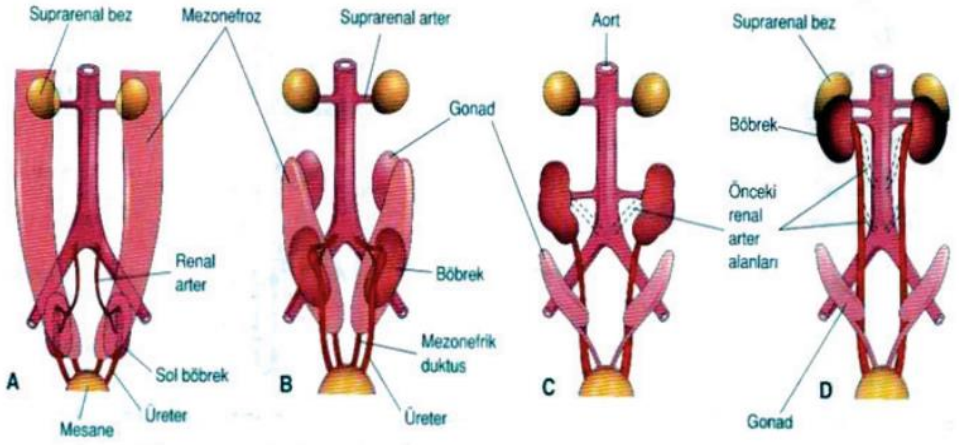
Toplayıcı kanal sistemi, nefronlar tarafından üretilen süzüntünün böbrekten üretere ve oradan mesaneye iletildiği yüzlerce tübülden oluşur. Toplayıcı kanallar, ÜT'den dallanan morfojenezin ürünüdür. Başlangıçta ÜT bir mezenkim içinde dallanır ve baş kısmından toplayıcı tübüller gelişir. İlk dört toplayıcı tübül jenerasyonları birleşerek majör kaliksleri, ikinci oluşan dört jenerasyon da birleşerek minör kaliksleri oluşturur. Her bir toplayıcı tübülün ark oluşturan son kısmı metanefrik mezoderm içerisindeki mezenşimal hücre kümelerini uyararak küçük metanefrik veziküllerin oluşumuna neden olur (12,14).

Metanefrik veziküller uzayarak metanefrik tübülleri oluşturur, bu tübüllerin proksimal uçları glomerüllere dönüşür. Tübüller proksimalden distale yapısal dönüşümler gerçekleştirerek proksimal tübül, Henle kulpu ve distal tübülleri oluşturur. Metanefrik veziküllerin en proksimal ucunda glomerulus ve pariyetal epitel hücrelerinden farklılaşan Bowman kapsülü ile birlikte nefronlar oluşur (18).

Glomerüller ilk olarak 9. haftada oluşur. Gebeliğin sonunda gelişmiş her bir böbrekte 900.000 ile 1.000.000 nefron bulunur. Nefrogenezin 36. gebelik haftasında sona erdiği ve postnatal dönemde prematüre bebekler hariç yeni nefronların oluşmadığı gösterilmiştir (19-21). Nefronun tüm segmentleri doğumda mevcut olmasına ve doğumdan önce fetal yaşamın yaklaşık 9. haftasında filtrasyon başlamasına rağmen, tübülün olgunlaşması doğum sonrası dönemde de devam eder. Doğumdan sonra böbreklerde özellikle interstisyel doku artışı ve proksimal kıvrıntılı tübüllerin uzaması sonucu hacim oldukça artar. Taşıyıcıların ifade düzeylerinin artması, taşıyıcı izoformlarındaki değişimler, paraselüler nakil mekanizmalarındaki değişiklikler, tübüler zarların geçirgenliği ve biyofiziksel özelliklerinin doğumdan sonra meydana geldiği gözlemlenmiştir (22).

2.1.2. Böbrekte Konjenital Anomali Gelişimi

Unilateral renal agenezi (URA), üreter tomurcuğu öncül Wolffian kanalından gelişememesi veya üreter tomurcuğunun renal mezenşim ile karşılıklı etkileşiminin anormal şekilde olması sonucunda böbrek dokusunun oluşmadığı veya böbrek yapısının bozulduğu ve organın ilkel kanallardan, glomerüllerden ve metaplastik kıkırdaktan oluştuğu böbrek displazisi olarak tanımlanır (17,23). URA genellikle asemptomatiktir ve normalde diğer endikasyonlar için yapılan görüntülemelerde tesadüfen bulunur. Sıklıkla çocuklukta ancak bazen de yetişkin dönemde veya gebelikte ultrasonografi (USG) ve nadiren diğer görüntüleme yöntemleri ile sadece bir böbreğin görüntülenmesi sonucu tanı konulabilmektedir. Erkeklerde etkilenme kadınlardan daha fazladır ve çoğunlukla sol böbrek oluşmamıştır (4).



Şekil 2.2. Böbreklerin embriyolojik göçü (24)

2.2. BÖBREK ANATOMİSİ

Böbrekler retroperitoneal yerleşimli, 12. torakal vertabra ile 3. lomber vertebra aralığında, hafif oblik pozisyonda bulunmaktadır. Karaciğerin konumundan dolayı sağ böbrek sola göre biraz daha aşağıda yer alır (25). Her bir böbreğin ağırlığı erkeklerde ortalama 150, kadınlarda 135 gramdır. Yetişkin bir insanda böbrek uzunluğu 12-13 cm, eni 6-7 cm, derinliği ise 2,5-3 cm kadardır. Böbrek boyutları kişinin vücut yüzey alanı ile ilişkilidir (26).

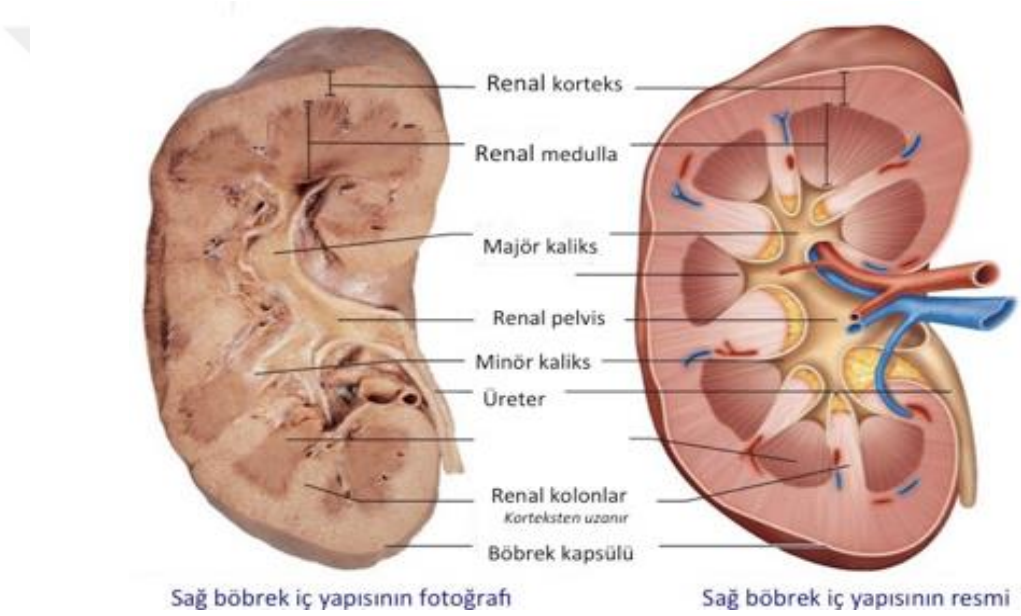
Böbrekler, hilus düzeyinde böbreğe giren oluşumların üzerini saran kapsula fibroza adı verilen ince ve sağlam bir bağ dokusuyla sarılmıştır. Böbreğin arka tarafında ise yağ dokusundan zengin olan kapsula adipoza bulunur. Böbreğin ön kısmı peritonla kaplıdır ve yağ dokusu bulunmaz. Böbreği tamamen saran ince yapıya fasya renalis denir, böbreğin pozisyonunun korunmasını sağlar (27).

2.2.1. Böbreğin İç Yapısı

Her bir böbreğin iç bükey yapılı iç kenarında sinirlerin girdiği, kan ve lenf damarlarının girip çıktığı ve üreterin çıktığı yer olan hilusu ile dış bükey dış kenarı vardır. Üreterin genişlemiş üst kısmı olan böbrek pelvisi 3 büyük majör kalikse, majör

kaliksler de 8 veya daha fazla minör kalikse bölünür. Böbrek, dışta korteks içte medulla olmak üzere iki bölüme ayrılır. Renal medulla 10-18 adet konik veya piramidal şekilli yapılar olan medüller piramitlerden oluşur. Her bir medüller piramidin tabanından kortekse uzanan birbirine paralel tübül demetleri olan medüller ışınlar çıkar (28).

Her böbrek yaklaşık 1.000.000 nefron içerir. Her nefron genişlemiş bir bölüm olan renal cisimcik, proksimal kıvrımlı tübül, Henle kulpunun ince ve kalın uzantıları, distal kıvrımlı tübül, toplayıcı tübül ve kanallarından oluşur (26).



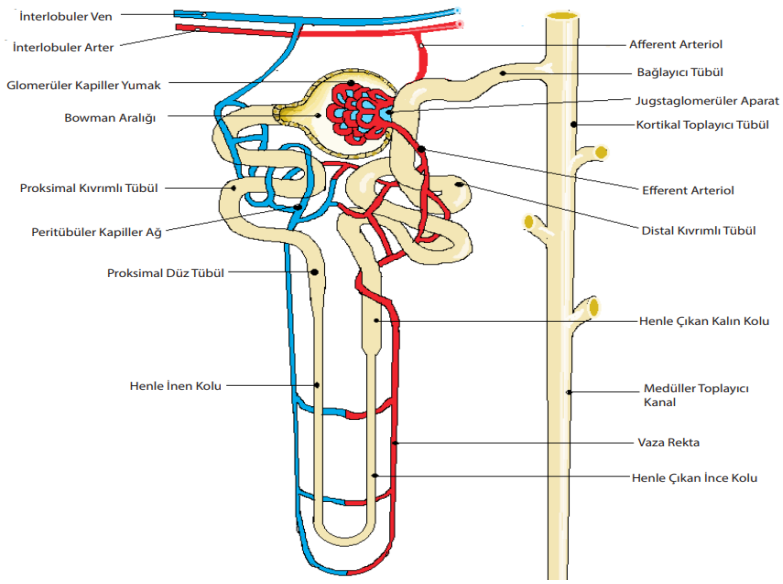
Şekil 2.3. Sağ böbreğin genel yapısı (29)

2.2.2. Böbreğin Kan Dolaşımı

Renal arterler, 1. lomber vertebra seviyesinde süperior mezenterik arterin hemen altından, abdominal aortadan genellikle tek bir arter olarak dik açıyla ayrılır ve renal sinüslerden böbreğe girerler. Renal arterler böbrek parankimine girdikten sonra ön ve arka dallara ayrılıp daha sonra üst, orta ve alt lob damarlarına ayrılırlar. Renal venler ise arterlerin anteriorunda yerleşimlidir. Sol renal ven sağa göre 3 kat daha uzundur ve ikisi de vena cava inferiora açılırlar (30).

Böbrek hilusundan giren renal arter dallanarak böbrek piramitleri arasında yer alan interlober arterleri oluşturur. Kortikomedüller bileşke düzeyinde interlober arterler arkuat arterleri meydana getirir. Arkuat arterlerden dik açılarla dallanan interlobüler arterler böbrek kapsülüne dik şekilde korteks içinde ilerler. Bu arterler bir medüller ışın ve bitişiğindeki kortikal labirentten oluşan renal lobüllerin sınırını çizerler (28).

Glomerül kapillerlerine kan taşıyan afferent (getirici) arteriyoller, interlobüler arterlerden ayrılır. Afferent arteriyoller glomerüler kapiller yumağı oluşturduktan sonra efferent arteriyoller olarak glomerülü terk eder. Kortikal glomerüllerden çıkan efferent arteriyoller hemen dallanarak tübülleri çevreleyen peritübüller kapiller ağı oluştururlar, korteks ve medullanın dış kısmını beslerler. Jukstamedüller nefronların glomerüllerini drene eden efferent arteriyoller medullanın derinliklerine inen ve tüm medüller yapıyı besleyen düz kapillerleri, vaza rektaları oluştururlar. Vaza rektalar ise medullada bir U çizer ve tekrar renal kortekse dönerek interlobüler ven, arkuat ven, interlober ven ve renal ven olarak böbreği terk ederler (30).



Şekil 2.4. Böbreğin kan dolaşımı (30)

2.3. BÖBREK FİZYOLOJİSİ

Böbrekler vücutta iç dengenin sağlanmasında rol alan en önemli organlardır. Vücut sıvı elektrolit dengesinin sağlanması, arteriyel kan basıncının düzenlenmesi, asit-baz dengesinin kurulması, hücre metabolizma ve katabolizması sonucu oluşan atık ürünlerin toksik düzeye ulaşmadan vücuttan uzaklaştırılması gibi fonksiyonların yanında eritropoietin, renin ve 1, 25 dihidroksikolekalsiferol gibi hormonların salgılanması böbrekler tarafından düzenlenmektedir (24).

Böbrek kan akımı kalp debisinin %22'si kadardır yani dakikada yaklaşık 1100 mililitredir. Böbrek kan dolaşımı, glomerüler ve peritübüler kapiller ağlar şeklinde olup hidrostatik basıncın düzenlenmesine yardımcı olur. Glomerüler kapillerdeki yüksek hidrostatik basınç sıvının hızlı filtrasyonuna, peritübüler kapillerdeki daha düşük hidrostatik basınç ise sıvının hızlı geri emilimine olanak sağlar (31).

Böbreğin ekstresyon ve regülasyon fonksiyonu; glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon ve sekresyon mekanizmaları ile gerçekleştirilir. İdrar oluşumu, protein ve kanın hücresel elemanlarından yoksun fazla miktarda sıvının glomerül kapillerlerinden Bowman kapsülü içine filtrasyonu ile başlar. Buraya filtre olan sıvının konsantrasyonu plazmadakine eşittir, Bowman kapsülünü terk edip tübüller boyunca ilerlerken sıvı içerisindeki çözünmüş maddelerin ve suyun geri emilerek kana geçmesi veya diğer maddelerin peritübüler kapillerlerden tübül içine sekresyonu nedeniyle değişikliğe uğrar (31).

Böbrek plazma akımının yaklaşık %20'si glomerüllerden filtre olur ve dakikada 125 ml filtrat oluşur. Yetişkin bir insanda günde yaklaşık 180 litre glomerüler filtrat proksimal tübüllere geçer. Tübüler membranlardaki solüt transportu pasif transport, kolaylaştırılmış difüzyon, primer aktif transport, sekonder aktif transport, pinositoz ve solvent taşınması gibi çeşitli şekillerde oluşmaktadır. Tübüler sistemdeki geri emilim ve sekresyonun yaklaşık %65'i proksimal tübülde gerçekleşmektedir. Proksimal tübülün ilk yarısında sodyum; glukoz, aminoasitler ve diğer çözünmüş maddelerle, ikinci yarısında ise klorür iyonları ile birlikte geri emilir. Ayrıca burada

safra tuzları, oksalat, ürat gibi metabolizma son ürünleri ile ilaç ve toksinler sekresyonla atılır (26,31)

Henle kulpunun inen ince kolunda su geri emilirken, sodyum klorür (NaCl) geri emilmez. Henle kulpunun çıkan ince kolu suya geçirgen değil iken, NaCl ve üreye yüksek oranda geçirgendir. Henle kulpunun çıkan kalın kolunda filtre edilen NaCl'nin yaklaşık %25'i geri emilir. Böylece böbreğin medullasında yoğunluk farkı yaratarak yoğunlaştırılmış idrarı oluşturur. Distal kıvrımlı tübül, filtre olan NaCl'nin yaklaşık %5-7'sini reabsorbe eder. Distal tübül antidiüretik hormon (ADH)'ya cevap vermeyen bir segmenttir bu nedenle su emilimi olmaksızın NaCl emiliminin devam etmesi, idrarın dilüsyonuna önemli katkıda bulunur. Potasyum sekresyonu ise aldosteron ve plazma potasyum düzeyi tarafından düzenlenir. Toplayıcı tübüllerde suyun geri emilimi ADH etkisi ile olur. Bu bölgede hidrojen iyonlarının salınımı, asit-baz dengesinde önemli rol oynar (32).

2.4. FONKSİYONEL SOLİTER BÖBREK NEDENLERİ

2.4.1. Konjenital Nedenlerle Gelişen Soliter Böbrek

Renal malformasyonlar sporadik olarak ortaya çıkabilir veya ailesel olabilir, tek başına ya da genellikle merkezi sinir, kardiyovasküler ve iskelet sistemlerini etkileyen çoklu organ sendromunun bir parçası olarak ortaya çıkabilir (33). Genetik mutasyonun kendisi veya çevresel faktörlerin neden olduğu gen ekspresyonundaki düzensizlik, böbreğin konjenital anomalilerine neden olur (3). URA ve şiddetli unilateral renal displaziyi (URD) içeren konjenital soliter böbrek, böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalilerinin önemli bir bölümünü oluşturan en yaygın varyasyonlarından biridir, çocuklarda ve genç erişkinlerde kronik böbrek hastalığı (KBH)'nin önemli bir nedenini temsil eder (34).

Renal parankimal malformasyonlar	Renal yerleşim ve füzyon anomalileri
Renal agenezi	Atnalı böbrek
Renal displazi	Renal ektopi
Renal hipoplazi	Çapraz renal ektopi
Renal multikistik displazi	
Otozomal resesif/dominant polikistik böbrek hastalıkları	

Tablo 2.1. Konjenital renal anomaliler (35)

Bu konjenital anomalilerin doğal seyri çok değişkendir. Ciddi şekilde etkilenen yenidoğanlarda yaşamın ilk birkaç ayında hızla son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)'ye ilerler, daha hafif formlarında böbrek fonksiyonları düzelir ve ergenliğe kadar sabit kalır. Ergenlik döneminde KBH ve SDBY'ye ilerlemesinin hızlandığı sıklıkla gözlenmiştir, bu dönemde hastaların yaklaşık %25'ine renal replasman tedavisi (RRT) gerekir. Yetişkin döneme ilerledikçe uzun vadeli prognozları hakkında çok az bilgi mevcuttur. Erişkin yaşta böbrek malformasyonları tesadüfen teşhis edilir, nadiren SDBY'ye yol açar ve %0.6'sında RRT gerekir (36-38).

Tek taraflı renal agenezi sıklıkla kontralateral böbreğin konjenital anomalileri ile de ilişkilidir. Renal agenezili vakaların %32'sinde soliter böbrekte azalan sırayla vezikoüreteral reflü (%24), megaüreter (%7), üreteropelvik bileşke sendromu (%6) gibi üropatiler bulunabilmekte, ayrıca %30'unda sıklıkla jinekolojik, kardiyak ve gastrointestinal malformasyonlar gibi böbrek dışı diğer anomaliler ile birliktelik de görülmektedir (5,39,40). Tek taraflı renal agenezi ile ilişkili böbrek ve böbrek dışı malformasyonların prevalansının bilinmesi bu hastalar için genel ve renal prognoz belirlenmesine yardımcı olacağından önemlidir (41).

Renal gelişimi bozan çevresel faktörler; gebelik sırasında verilen ilaçlar (anjiyotensin dönüştürücü enzim [ACE] inhibisyonu, deksametazon, antiepileptik ilaçlar, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ve aminoglikozidler), intrauterin büyüme geriliği ve diyabet gibi anne hastalıkları yer alır (42,43). Ayrıca soliter işleyen bir böbreği olan prematüre doğmuş yenidoğanda ilaç uygulamasının özellikle 28. gebelik

haftasından önce uygulandığında, nefrogenez ve GFH üzerinde zararlı etkileri olabilir (44).

Tablo 2.2. Böbrek ve İdrar Yolu Anomalileri İle İlişkili Genetik Bozukluklar (10, 40)

Gen	Kalıtım	Klinik spektrum
HNF1β	OD	Renal hipodisplazi, sıklıkla renal kist ile; Renal kist ve diyabet sendromu (RCAD), Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet (MODY5)
GDNF/ RET	OD	Hirschsprung hastalığı
PAX2	OD	Renal koloboma sendromu (RCS)/Renal hipodisplazi (RHD)
EYA1/ SIX1/ SIX5	OD	Brankiootorenal sendrom (BOR)
AGT/ REN/ ACE/ AGTR1	OR	Renal tübüler disgenezi (RTD)
BMP4	OD	RHD/Renal agenezi (RA)
SALL1	OD	Townes-Brocks sendromu (TBS) (başparmak ve böbrek anomalileri, imperfore anüs, işitme kusuru)
ROBO2	OD	Vezikoüreteral reflü (VUR)
SOX17	OD	Pelviüreterik bileşke obstrüksiyonu (PUO), VUR
HPSE2	OR	Ürofasiyal sendrom (UFS)/Ochoa sendromu; dismorfik-yavaş boşalan mesane ile ilişkili
CHRM3	OR	Fonksiyonel mesane çıkış obstrüksiyonu/ Prune-belly syndrome (PBS)
VANGL1	OD	VACTERL/Kaudal regresyon sendromu, RHD, RA, Renal ektopi (RE)
MNX1	OD	VACTERL/Kaudal regresyon sendromu/Currarino sendromu, RHD, RA, RE, VUR
JAG1/NOTCH2	OD	Alagille sendromu, RHD, Renal multikistik displazi (RMD)
CHD7	OD	CHARGE syndrome, RHD, RA, RE, VUR
LMX1B	OD	Nail patella sendromu, RA
CREBBP	OD	Rubinstein–Taybi sendromu, RHD, RA, VUR
KIP2	OD	Beckwith–Wiedemann sendromu, RHD, VUR
WNT4	OD	Rokitansky sendromu, RHD, RA, VUR

Konjenital böbrek kitlesinde azalma olan bir hasta, önemli ölçüde azalmış nefron sayısı anlamına gelmez. Tek bir işleyen böbreğin, nefrogenezin intrauterin adaptasyonunun bir sonucu olarak fazladan nefronlara sahip olması mümkündür. Maluf ve arkadaşları (ark.), konjenital soliter böbreğin normal böbreğe göre iki kat daha fazla nefrona sahip olduğunu ve 1.8 kat daha ağır olduğunu göstermiştir (45). Hayvan deneyleri ve insanlar üzerinde yapılan araştırmalar da bu tür kanıtları doğrulamıştır (46,47).

2.4.2. Edinsel Nedenlerle Gelişen Soliter Böbrek

Tek taraflı nefrektomi sonrası renal fonksiyon hemen nefrektomi öncesine göre yarıya iner ancak kalan böbreğin fonksiyonel adaptasyona ve kompansatuar hipertrofiye uğradığı çalışmalarla ortaya konulmuştur. Nefrektomiden sonra kalan böbreğin fonksiyonel adaptasyonunun başlangıcı hızlıdır. Etkili renal plazma akışı (ERPA) ameliyattan 1 hafta sonra yaklaşık %30 artar ve 10 yıl sonra bile prenefrektomi seviyesinin üzerinde kalır (48). Kreatinin klerensi, ameliyattan sonraki birkaç hafta içinde, muhtemelen ilk hafta içinde, ameliyat öncesi kreatinin klerensinin %72 ila %78'ine yükselir ve nefrektomiden sonra 10 yıldan uzun bir süre stabilize olur veya çok az artar (49,50).

Bir böbreğin cerrahi olarak çıkarılması, kalan nefronlar arasında renal kan akımı (RKA) ve GFH'da adaptif artışlara neden olur. İnsanlarda ve deney hayvanlarında genellikle bir böbrek için kontrol değerlerinin üzerinde GFH'da yaklaşık %30-70'lik bir artış gözlemlenmiştir, bu nedenle geri kalan böbrek her iki sağlam böbrek tarafından daha önce filtrelenen miktarın %65-86'sını filtreler (51,52). Tek taraflı nefrektomi sonrası böbrek fonksiyonundaki telafi edici artışlardan sorumlu olan faktörler hakkında çok az şey bilinmektedir. Artan renal kan akışı ve glomerüler basınç, hipertrofiyi mekanik olarak uyarabilir. Bazı çalışmalar, hormonal ve nöral faktörlerin bu hipertrofi tepkisini düzenlediğini ileri sürmüştür (53).

Tek Taraflı Nefrektomi Nedenleri
➢ Pyonefroz
➢ Nefrolitiyazis
➢ Hidronefroz
➢ Renal tüberküloz
➢ Konjenital malformasyonlar
➢ Renal tümörler
➢ Renal kistler
➢ Travma
➢ Nefroskleroz

Tablo 2.3. Tek Taraflı Nefrektomi Nedenleri (54)

Renal hücreli karsinom (RCC), böbreklerin proksimal tübüllerinden kaynaklanır ve böbrek kanserinin en yaygın şeklidir. Solid renal kitlelerin yaklaşık %85'ini oluşturur (55). RCC, tüm kanserlerin %2 ila %3'ünü oluşturur. RCC insidansı erkeklerde, kadınlara göre daha yüksektir (erkek/kadın oranı 1.5/1) ve erkeklerde ölüm oranı kadınlara göre daha fazladır. Tanı sıklıkla rastlantısal konulur çünkü hastalık asemptomatik seyreder (56). RCC tedavisinin temeli radikal nefrektomidir ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda küçük lokalize tümörler için parsiyel nefrektomi (nefron koruyucu cerrahi)'nin de sağkalım üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (57).

Ürolitiyazisin dünya çapında değişken bir insidansı vardır (10.000 hastaneye yatışta 4 ila 19) (58). Üst üriner sistem ürolitiyazisi tamamen organ destruksiyonu ya da renal yetmezlikle sonlanabilen böbreğe özgün atrofi tipi olan hidronefroza sebep olabilir. Ürolitiyazisten kaynaklanan nonfonksiyone böbrek, sonunda nefrektomiyle sonuçlanabilen klinik pratikte sıklıkla karşılaşılan bir sorundur (59).

Piyelonefrit böbrek parankiminin iltihaplanması olarak tanımlanır, tekrarlayan akut ataklarla veya birkaç yıl içinde SDBY şeklinde görülen kronik piyelonefrit (KPN) olarak ortaya çıkabilir (60). KPN'nin yaklaşık 1–2/1000 kadın ve 0.5/1000 erkek oranında meydana geldiği tahmin edilmektedir (61). Bazı çalışmalar sonucunda KPN'nin, nefrektomi için yaygın endikasyonlardan biri olduğu ortaya konulmuştur (62-65).

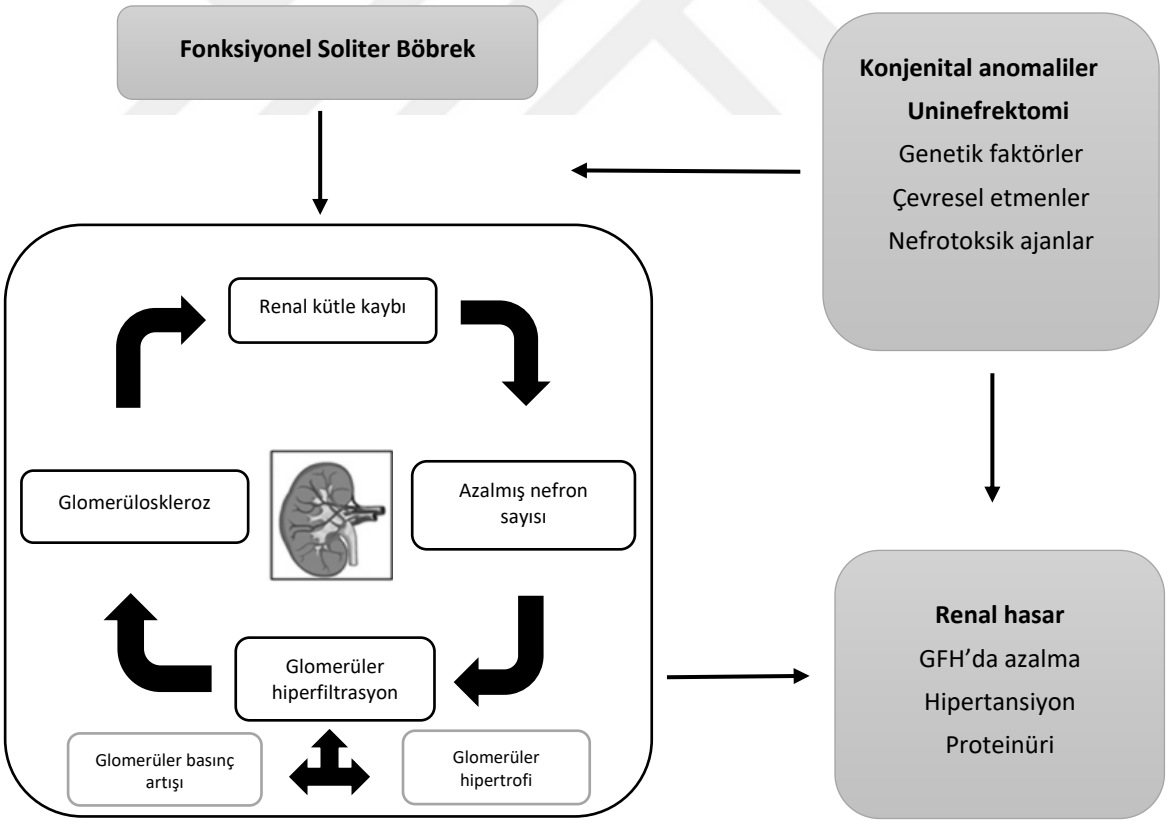
2.5. RENAL HASARIN PROGRESYONUNA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

2.5.1. Renal Hipertrofi ve Glomerüler Hiperfiltrasyon

İşleyen böbrek kütlesinin kaybı veya doğuştan böbreğin yokluğu, kalan nefronların hipertrofisine yol açar ve başlangıçta böbrek fonksiyonu iyi korunur. Hiperfiltrasyon, hem afferent hem de efferent arteriolar direncin azalmasına neden olur. Dirençteki azalma afferent arteriyolde, efferent arteriyole göre daha fazla olduğu için ortalama glomerüler kapiller basınçta bir artış meydana gelir, bu da tek nefron filtrasyon hızında bir artışa yol açar (66).

Tek nefron glomerüler filtrasyon hızındaki artışın büyüklüğü kaybedilen renal kütle miktarı ile yakından ilişkilidir, kalan nefronlara giden kan akış hızı, işleyen doku miktarı ile ters orantılıdır ve bireysel nefron segmentlerine çarpıcı şekilde yüksek akış hızları ile sonuçlanır. Bu nedenle daha yüksek ablasyon dereceleri rezidüel nefronlarda daha fazla glomerüler hiperfiltrasyon ile ilişkilidir (7). RKA'daki artışın GFH'daki değişimi aştığı ve filtrasyon fraksiyonunda düşüşe neden olduğu bildirilmiştir (67).

Bu uyumsuz hemodinamik ve hipertrofik değişiklikler, kalan nefronlar tarafından artan vazoaktif ve profibrojenik maddeler [anjiyotensin II, endotelin, transforme edici büyüme faktörü-β (TGF-β)] ile birlikte yapısal ve fonksiyonel anormalliklerin ortaya çıkmasında işbirliği yapar, tedavi edilmezse son dönem böbrek yetmezliğine yol açar (68).



Şekil 2.5. Fonksiyonel soliter böbrekte renal hasar gelişimi (4)

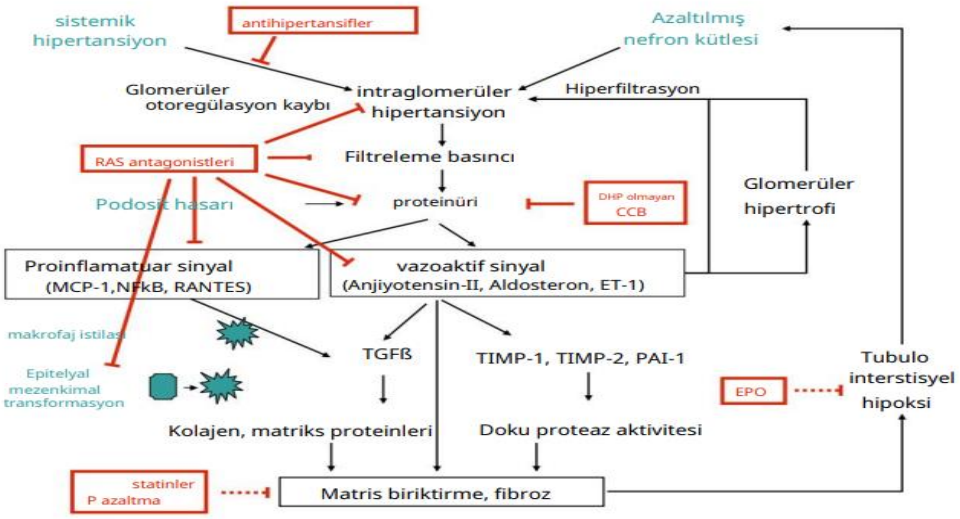
2.5.2. Hipertansiyon, Proteinüri ve Glomerüloskleroz Gelişimi

1988'de Brenner ve arkadaşları, toplam renal filtrasyon yüzeyi ile hipertansiyon riski arasında ters bir ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir. Kalıtsal veya edinilmiş bir glomerül eksikliğinden kaynaklanan böbreğin azalmış filtrasyon yüzey alanının kan basıncının normal ayarlanmasını bozduğunu savunmuşlardır (69). Nefron sayısı azaldıkça gelişen glomerüler hipertrofi ve intraglomerüler hipertansiyonun, sistemik hipertansiyonu ve progresif böbrek yetmezliğini başlatabileceğini ve hızlandırabileceğini ortaya koymuşlardır (70).

Yüksek tek nefron GFH, genellikle glomerüler kapiller plazma akış hızındaki, ortalama glomerüler kapiller hidrostatik basınçtaki artışlardan ve postglomerüler arteriyolar dirençten kaynaklanır. Glomerüler kapiller hiperfiltrasyon ve hipertansiyon için sistemik hipertansiyon gerekli değildir ancak afferent arteriyolar dirençte kazanılmış bir azalma, yalnızca glomerüler kapiller plazma akış hızını artırmakla kalmaz aynı zamanda sistemik kan basıncının daha büyük bir kısmının glomerüler kapiller ağa iletilmesine izin verir ve böylece normal renal perfüzyon basıncına rağmen kan basıncını yükseltir (71).

İntraglomerüler hipertansiyon, podosit hasarına ve ayaksı çıkıntıları arasındaki yarık diyaframın süzme fonksiyonunun seçici geçirgenlik kaybına neden olarak proteinüriye neden olur. Ek olarak artan TGF-β1 ve renin anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) son ürünü olan anjiyotensin II'nin aracılık ettiği endotelyal-mezangiyal hiperplazi ve glomerülomegali, glomerüler bazal membrandan podosit ayrılmasına ve ardından glomerülosklerozа neden olur (72,73).

Patofizyolojik olarak dejeneratif süreç glomerüler aşırı yüklenmeye, artan tek nefron GFH'a, glomerüler hipertrofiye, podosit hasarına, küme adezyonlarının oluşumuna ve nihai skleroza dayalı gibi görünmektedir (74,75). Bu yapısal değişikliklerin fonksiyonel sonuçları olan hipertansiyon, proteinüri ve glomerülosklerozgelişiminin, yapılan bazı çalışmalarla insanlarda da renal ablasyon modelinin hayvan deneyleri ile benzer olduğu sunucuna ulaşılmıştır (76).



Şekil 2.6. FSB'de hipertansiyon ve proteinürinin patofizyolojisi ve tedavisi (77)

2.6. RENAL HASARIN PROGRESYONUNUN ÖNLENMESİ

FSB'de kalan nefronlarda gelişen yapısal ve fonksiyonel değişikler nefron kaybının sonuçlarını en aza indirir, ancak zamanla böbrekte hasar meydana gelir. Bu adaptif değişiklikleri hafifleten tedaviler, glomerüler filtrasyon hızındaki düşüşü sınırlar ve yapısal hasarı en aza indirir (78,79). İntraglomerüler kılcal basıncı diğer antihipertansif ilaçlardan daha etkili bir şekilde azaltan RAAS inhibitörleri, KBH ilerlemesini yavaşlatmak için önemli bir terapötik yaklaşımdır (80,81).

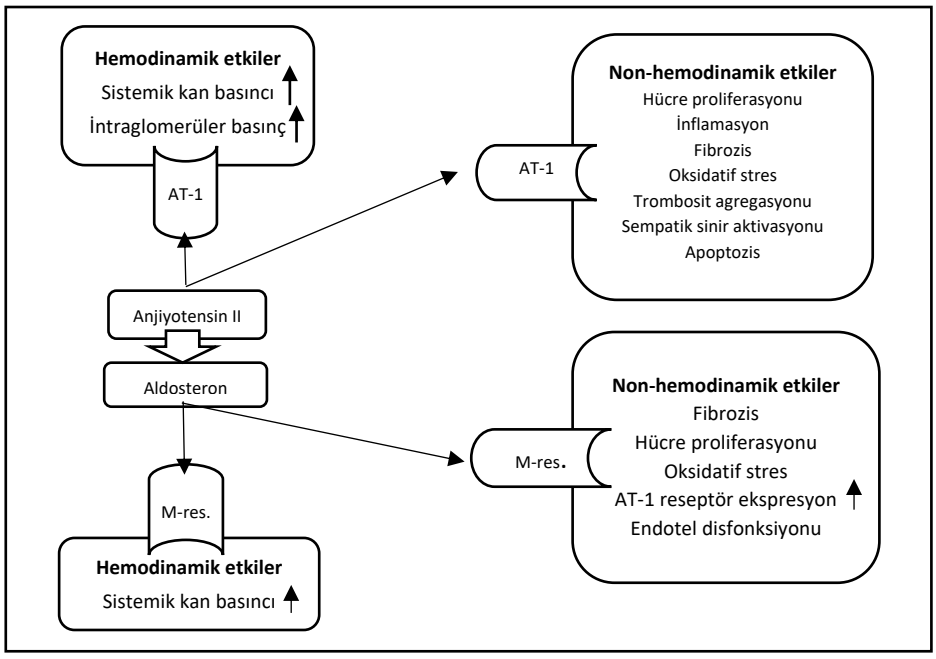
2.6.1. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS), renal vazomotor aktiviteyi düzenler, optimal tuz ve su homeostazını korur, fetal yaşamda böbrek gelişimini kontrol eder (82). Ayrıca bu sistem, zararlı sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin hipereksprespyonunu indükleyebilen RAAS bileşenlerinin pleiotropik aktivitesine dair son kanıtlarla böbrek hasarının ilerlemesinde rol oynar (83).

Renin-anjiyotensin sistemi, karaciğerde üretilen anjiyotensinojenin renin tarafından inaktif dekapeptit anjiyotensin I'i oluşturmak üzere bölünmesiyle başlayan

enzimatik bir kaskaddır. Daha sonra anjiyotensin I, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiyotensin II (Ang II)'ye dönüştürülür. Anjiyotensin II sistemin son ana ürünüdür (84). Renin ve öncüsü olan prorenin, Ang II düzenlemesine yanıt olarak esasen böbreğin jukstaglomerüler aparatının granüler hücreleri tarafından salınır (85).

RAAS'ın ana efektörleri olan Ang II ve aldosteronun kronik böbrek yetmezliğinin gelişimi ve ilerlemesinde de önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (86). RAAS'ın aktivasyonu, kronik böbrek hastalıklarının ilerlemesini belirleyen önemli bir faktör olarak kabul edilen intraglomerüler basıncın artmasına yol açar. Bu, esas olarak afferent ve efferent glomerüler arteriyoller üzerindeki farklı bir Ang II etkisinden kaynaklanır. Ang II tip-1 (AT-1) reseptörlerinin aktivasyonu efferent arteriyollerde vazokonstriksiyon yaparken afferent arteriyollerde AT-1 reseptörleri ile vazokonstriksiyona, Ang II tip-2 (AT-2) reseptörleri ile vazodilatasyona yol açar (87). Aşırı mineralokortikoid reseptör uyarımı da Ang II'nin etkilerinden bağımsız olarak vasküler yeniden şekillenmeyi ve renal fibrozisi teşvik eder (88). Mineralokortikoid kaynaklı renal lezyonların olası yolları, TGF-β1, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)'in artmış ekspresyonunu, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve AT-1 reseptörünün yukarı regüle edilmiş ekspresyonunu içerir (89-92).



Şekil 2.7. RAAS'ın böbrekteki olumsuz etkileri (93)

2.7. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI GELİŞİMİ

Normal işleyen soliter böbreği olan kişilerde muhtemelen KBH geliştirme ve SDBY'ye ilerleme riski daha yüksektir, ancak mutlak risk genel popülasyondakine kıyasla hafif kalır. Mevcut veriler, soliter böbreği olanlar da dahil olmak üzere daha az nefron sayısına sahip kişilerde diyette fazla protein alımı, tuz alımı gibi KBH risk faktörleri ile glomerüler hiperfiltrasyon, KBH insidansı ve ilerlemesi arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (94). GFH kritik bir seviyenin altına düştüğünde, KBH'nin hızla SDBY'ye doğru ilerleme eğiliminde olduğu ortaya konulmuştur. Bu gözlem, kritik sayıda nefron kaybının daha fazla nefron kaybı kısır döngüsünü tetiklediğini göstermektedir (95).

Tablo 2.4. KBH ilerlemesinde modifiye edilebilen ve edilemeyen risk faktörleri

Modifiye edilemeyen risk faktörleri
• Yaş • Irk ve etnisite • Genetik koşullar (monogenetik hastalık veya risk allelleri) • Düşük doğum ağırlığı
Modifiye edilebilen risk faktörleri
• Yüksek kan basıncı • Hiperglisemi • Kardiyovasküler hastalık • Dislipidemi • Metabolik sendrom • Hiperürisemi • Düşük sosyoekonomik durum • Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları • Nefrotoksin maruziyeti • Diyette fazla protein alımı • Obezite • Sigara içmek

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Polikliniğinde 01.01.2015 ile 31.12.2021 tarihleri arasında soliter böbrek tanısı ile takip ve tedavi edilen, hasta dosyaları ve tıbbi kayıt sisteminden yeterli klinik veri sağlanabilen hastalarda retrospektif olarak yapıldı. Çalışma için Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 21.02.2022 tarih ve 2022-04-11 nolu karar ile izin alındı (Ek-1).

Çalışmaya 18 yaş üstü herhangi bir görüntüleme yöntemi (ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme) ile soliter böbrek saptanan hastalar dahil edildi. Böbrek bağışında bulunan donörler, kısmi nefrektomi yapılanlar ve yeterli klinik veri elde edilemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Oluşturulan çalışma kohortundaki 3 ila 6 aylık aralarla kontrollere gelen hastaların takip süresi (ilk başvuru tarihinden itibaren son muayene tarihi, renal replasman tedavisine başlama zamanı veya ölüm tarihine kadar geçen süre), demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), hipertansiyon ve diyabetes mellitus varlığı, soliter böbrek nedeni, unilateral nefrektomi yapılmış ise sebebi, vücut kitle indeksi (VKİ), sistolik ve diyastolik kan basıncı, soliter böbrek boyutu, başvuru ve son değerlendirmedeki laboratuvar tetkikleri (glukoz, üre, kreatinin, eGFH, ürik asit, tam idrar tahlilinde albümin miktarı, spot idrar/24 saat idrarda albüminüri ve proteinüri miktarı), RAAS blokeri kullanımı hasta dosyaları ve tıbbi kayıt sisteminden retrospektif olarak alındı. eGFH, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formülü ile hesaplandı. VKİ, kilogram olarak ağırlığın metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle (kg/m^2) elde edildi.

Hastalar soliter böbrek sebebine göre unilateral renal agenezi/displazi hastaları (grup 1) ve unilateral nefrektomi yapılmış olan hastalar (grup 2) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Sonlanım noktası olarak serum kreatinin değerinin başlangıç değerine göre 2 katına çıkışı, RRT başlama ve ölüm şeklinde iki grupta ayrı ayrı ve karşılaştırmalı olarak bakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda, kreatinin 2 katına çıkan, renal replasman tedavisine başlanan ve ölüm ile sonuçlananlar kötü prognoz, geri kalanlar ise iyi prognoz olarak değerlendirildi. Bunun sonucunda iyi prognoz ve kötü prognoz ile sonuçlanan agenezi/displazili ve nefrektomili hastalarda prognoza etki eden faktörler araştırıldı.

3.1 İSTATİSTİK

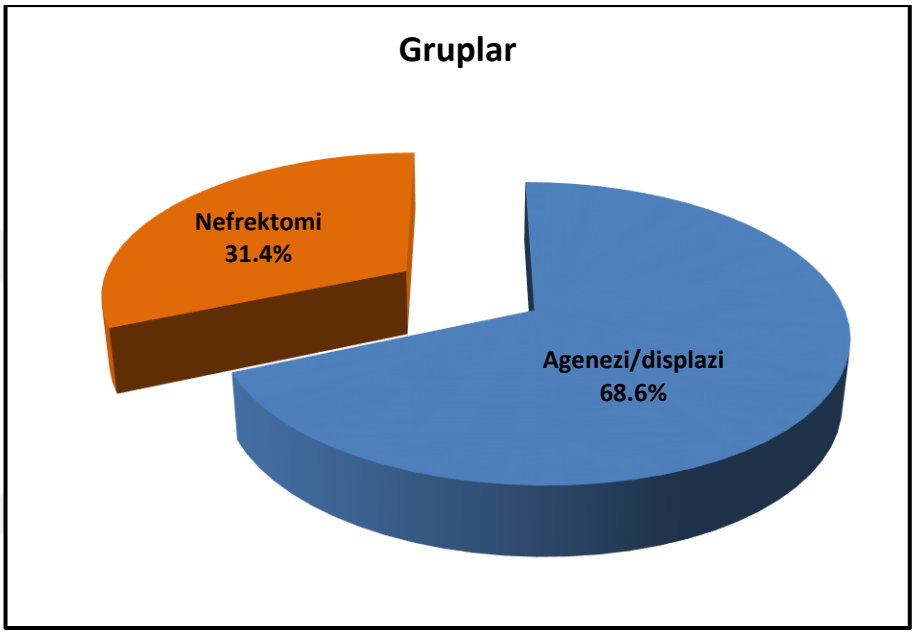
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2020 Statistical Software (NCSS LLC, Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, min ve max değerleriyle, nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlar ile gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde Shapiro Wilks test ve Box Plot grafiklerden yararlanıldı.

Normal dağılım gösteren niceliksel iki grup değerlendirmelerinde Student t-test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki gruba göre değerlendirmelerinde Mann Whitney-U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Fisher's exact test ve Fisher's Freeman Halton test kullanıldı. Öngörücü değişkenlerin seçiminde Stepwice lojistik regresyon modeli, sağkalım analizinde Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. İki grubun sağkalım oranlarını karşılaştırmak için Log Rank test kullanıldı.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız 01.01.2015 ile 31.12.2021 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Polikliniğine başvuran fonksiyonel soliter böbrek tanısı alan %68.6'sının (n=338) agenezi/displazili, %31.4'ünün (n=155) nefrektomili olduğu toplam 493 olguyla yapıldı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Grupların dağılımı

Çalışmaya katılan olguların demorafik özellikleri incelendiğinde; yaşları 18 ile 92 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 56.67±15.62 yıl olarak saptandı. Olguların cinsiyetleri incelendiğinde; %57.6'sının (n=284) kadın, %42.4'ünün (n=209) erkek olduğu görüldü. Olguların vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri 16 ile 62.5 arasında değişmekte olup, ortalama VKİ 28.47±5.66 kg/m² olarak saptandı (Tablo 4.1).

Araştırmaya katılan olguların %72.4'ünde (n=354) hipertansiyon (HT), %27.9'unda (n=136) diyabetes mellitus (DM) olduğu görüldü. Olguların soliter böbrek nedeni incelendiğinde; %39.4'ünün (n=194) sağ agenezi/displazi, %29.2'sinin (n=144) sol agenezi/displazi, %15.2'sinin (n=75) sağ nefrektomi, %16.2'sinin (n=80) sol nefrektomiden kaynaklandığı görüldü. Nefrektomi grubundaki olguların unilateral

nefrektomi nedeni incelendiğinde ise; %36.8'inin (n=57) tümör, %31.6'sının (n=49) taş, %9.6'sının (n=15) enfeksiyon, %6.4'ünün (n=10) hidronefroz, %3.2'sinin (n=5) kist, %12.2'sinin (n=19) diğer nedenlerden kaynaklandığı görüldü (Tablo 4.1).

Çalışmaya katılan olguların %63.5'i (n=313) RAAS blokeri kullanmakta idi. Olguların takip süresi 2 ile 213 ay arasında değişmekte olup, ortalama takip süresi 67±42.8 ay olarak saptandı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımları

		n (%)
Cinsiyet	**Kadın**	284 (57.6)
	Erkek	209 (42.4)
Yaş (yıl)	*Ort±Ss*	56.67±15.62
	Medyan (Min-Maks)	58 (18-92)
VKİ (kg/m²)	*Ort±Ss*	28.47±5.66
	Medyan (Min-Maks)	27.5 (16-62.5)
HT varlığı		354 (72.4)
DM varlığı		136 (27.9)
Soliter böbrek nedeni	**Sağ agenezi/displazi**	194 (39.4)
	Sol agenezi/displazi	144 (29.2)
	Sağ nefrektomi	75 (15.2)
	Sol nefrektomi	80 (16.2)
Unilateral nefrektomi nedeni (n=155)	**Tümör**	57 (36.8)
	Taş	49 (31.6)
	Enfeksiyon	15 (9.6)
	Hidronefroz	10 (6.4)
	Kist	5 (3.2)
	Diğer nedenler	19 (12.2)
Renin anjiotensin aldosteron sistem blokeri kullanımı		313 (63.5)
Takip süresi (ay)	*Ort±Ss*	67±42.8
	Medyan (Min-Maks)	59 (2.1-213.4)

VKİ: Vücut Kitle İndeksi HT: Hipertansiyon DM: Diyabetes Mellitus

Gruplara göre olguların demografik özellikleri karşılaştırıldığında; agenezi/displazi grubunda kadınların erkeklerden daha fazla olduğu (p=0.009), nefrektomi grubundakilerin yaş ve takip sürelerinin agenezi/displazi grubundakilerden yüksek olduğu saptandı (sırasıyla p=0.001, p=0.044). Olguların VKİ değerleri, HT ve DM varlıkları, RAAS blokeri kullanımları her iki grupta benzer bulundu (p>0.05) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Gruplara Göre Olgulara İlişkin Özelliklerin Karşılaştırılması

		Grup		
		Agenezi/displazi (n=338)	**Nefrektomi (n=155)**	***p***
Cinsiyet	Kadın	208 (61.5)	76 (49.0)	***[a]0.009***
	Erkek	130 (38.5)	79 (51.0)	
Yaş (yıl)	*Ort±Ss*	54.73±15.92	60.9±14.09	***[b]0.001***
	Medyan (Min-Maks)	57 (18-92)	62 (22-91)	
VKİ (kg/m²)	*Ort±Ss*	28.36±5.85	28.74±5.2	***[b]0.524***
	Medyan (Min-Maks)	27.4 (16-62.5)	28 (16.2-47.5)	
HT varlığı		239 (71.6)	115 (74.2)	***[a]0.544***
DM varlığı		89 (26.6)	47 (30.7)	***[a]0.352***
RAAS blokeri kullanımı		214 (63.3)	99 (63.9)	***[a]0.905***
Takip süresi (ay)	*Ort±Ss*	64.47±42.40	72.83±43.34	***[b]0.044****
	Medyan (Min-Maks)	58 (2.1-213.4)	67.7(4.7-197.4)	

[a]Pearson Chi-Square [b]Student-t Test VKİ: Vücut Kitle İndeksi HT: Hipertansiyon DM: Diyabetes Mellitus RAAS: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistem

Olguların başlangıç ve takip süreleri sonundaki idrar tahlillerindeki albümin düzeyleri tablo 4.3'de gösterilmiş olup başlangıç ve sonlanımdaki idrar tahlillerindeki albümin değerleri benzer bulundu ($p>0.05$). Gruplar arasında idrar albümin düzeyleri açısından fark saptanmadı (Tablo 4.4).

Tablo 4.3. Olgulara İlişkin Özelliklerin Dağılımları

		n (%)
Sonlanım noktası	**Kreatinin 2 katına çıkan**	51 (10.3)
	Renal replasman tedavisine başlanan	16 (3.2)
	Ölüm	9 (1.8)
İdrar albümin (başlangıç)	**Negatif**	295 (59.8)
	Eser	73 (14.8)
	1+	57 (11.6)
	2+	43 (8.7)
	3+	25 (5.1)
İdrar albümin (son)	**Negatif**	294 (59.8)
	Eser	28 (5.7)
	1+	49 (10.0)
	2+	64 (13.0)
	3+	57 (11.6)

Araştırmaya katılan olguların sonlanım noktası incelendiğinde; %10.3'ünde (n=51) kreatinin 2 katına çıktığı, %3.2'sinde (n=16) renal replasman tedavisine başlandığı, %1.8'inin (n=9) ise ölüm ile sonuçlandığı görüldü (Tablo 4.3). Gruplara göre olguların sonlanım noktaları değerlendirildiğinde; agenezi/displazi grubundakilerin kreatinin 2 katına çıkma oranı, nefrektomi grubundakilerden daha fazla bulundu ($p=0.041$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Gruplara Göre Olgulara İlişkin Özelliklerin Karşılaştırılması

		Grup		
		Agenezi/displazi (n=338)	**Nefrektomi (n=155)**	***p***
Sonlanım noktası	**Kreatinin 2 katına çıkan**	43 (12.7)	8 (5.2)	***[c]0.041****
	Renal replasman tedavisine başlanan	10 (3.0)	6 (3.9)	
	Ölüm	5 (1.5)	4 (2.6)	
İdrar albümin (başlangıç)	**Negatif**	197 (58.3)	98 (63.2)	***[c]0.229***
	Eser	48 (14.2)	25 (16.1)	
	1+	39 (11.5)	18 (11.6)	
	2+	36 (10.7)	7 (4.5)	
	3+	18 (5.3)	7 (4.5)	
İdrar albümin (son)	**Negatif**	203 (60.2)	91 (58.7)	***[c]0.615***
	Eser	21 (6.2)	7 (4.5)	
	1+	34 (10.1)	15 (9.7)	
	2+	45 (13.4)	19 (12.3)	
	3+	34 (10.1)	23 (14.8)	

[c]Fisher Freeman Halton Test *p<0,05

Her iki grubun böbrek boyutları karşılaştırıldığında; nefrektomi grubundakilerin böbrek boyutları (122.16±16.87 mm), agenezi/displazi grubundakilerden (112.88±16.87 mm) istatistiksel olarak anlamlı derecede büyük saptandı (p=0.001) (Tablo 4.5).

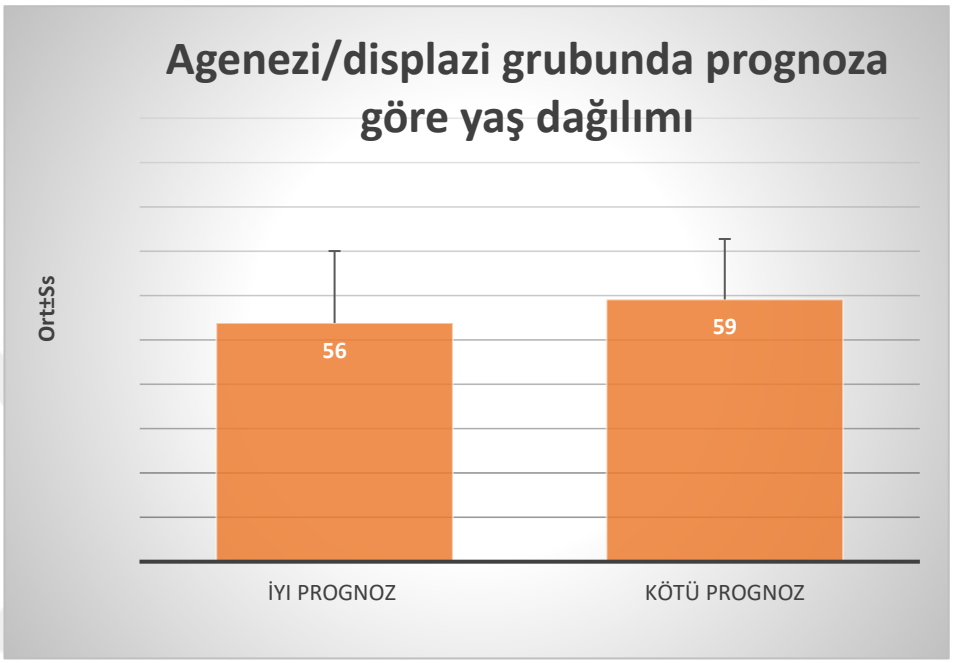
Diğer klinik ve laboratuvar verilerine göre gruplar karşılaştırıldığında; sistolik ve diyastolik kan basınçları, glukoz, üre, kreatinin, eGFH, ürik asit, spot/24 saatlik idrardaki albüminüri ve proteinüri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Gruplara Göre Ölçüm Değerlerin Karşılaştırılması

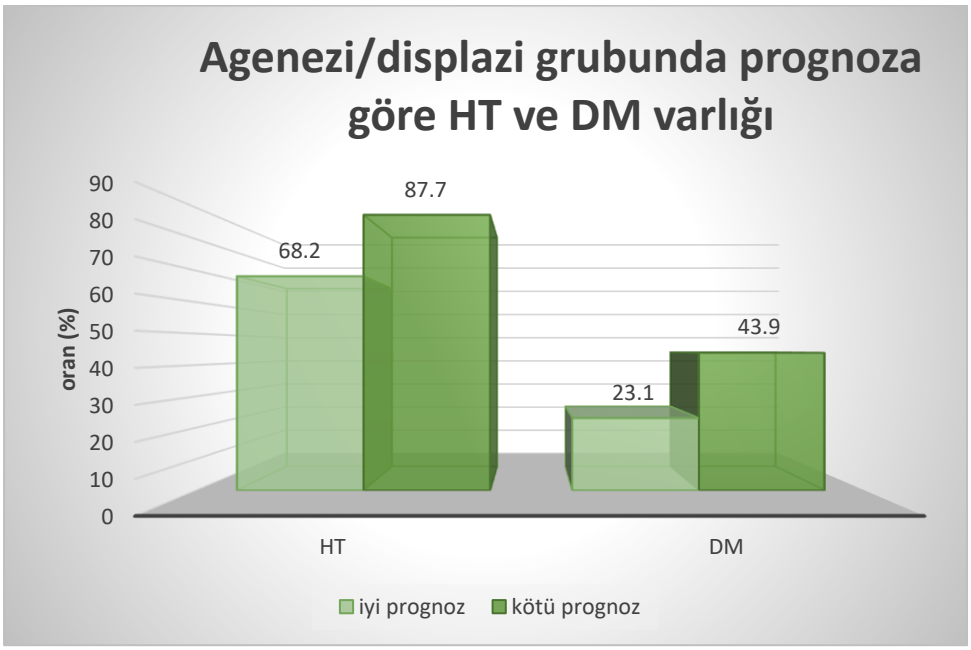
	Grup		
	Agenezi/displazi (n=338)	**Nefrektomi (n=155)**	
	Ort±Ss	**Ort±Ss**	***p***
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	126.01±14.16	125.92±14.86	[b]***0.926***
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	78.85±7.95	78.48±8.17	[d]***0.560***
Soliter Böbrek Boyutu (uzunluk; mm)	112.88±16.87	122.16±16.87	[b]***0.001****
Başlangıç Glukoz (mg/dl)	107.44±43.24	106.94±29.77	[b]***0.861***
Son Glukoz (mg/dl)	107.06±35.93	108.18±29.99	[b]***0.676***
Başlangıç Üre (mg/dl)	43.96±25.36	46.27±35.91	[b]***0.386***
Son Üre (mg/dl)	57.54±37.53	53.52±32.06	[d]***0.597***
Başlangıç Kreatinin (mg/dl)	1.26±0.75	1.40±1.56	[b]***0.171***
Son Kreatinin (mg/dl)	1.69±1.23	1.68±1.36	[b]***0.938***
Başlangıç eGFH (ml/dk/1.73m^2)	73.04±32.52	67.63±27.95	[b]***0.068***
Son eGFH (ml/dk/1.73m^2)	57.46±33.41	54.81±27.37	[b]***0.347***
Başlangıç Ürik Asit (mg/dl)	6.24±2.01	6.23±1.83	[b]***1.000***
Son Ürik Asit (mg/dl)	6.23±1.69	6.32±1.73	[d]***0.466***
Başlangıç Spot İdrar Albümin (mg/g)	381.93±818.47	257.53±543.22	[d]***0.151***
Son Spot İdrar Albümin (mg/g)	462.55±1452.60	395.05±815.33	[b]***0.625***
Başlangıç 24 saat İdrar Albümin (mg/24sa)	941.44±1515.9	1018.02±1138.89	[b]***0.886***
Son 24 saat İdrar Albümin (mg/24sa)	698.46±906.17	788.43±910.02	[d]***0.351***
Başlangıç Spot İdrar Protein (mg/g)	517.79±1564.33	377.95±721.07	[d]***0.228***
Son Spot İdrar Protein (mg/g)	496.00±831.22	660.56±1428.58	[b]***0.253***
Başlangıç 24 saat İdrar Protein (mg/24sa)	1281.41±2464.95	724.48±961.32	[d]***0.494***
Son 24 saat İdrar Protein (mg/24sa)	679.38±1284.70	573.57±1009.19	[b]***0.710***
Başlangıç spot veya 24 saat Albüminüri (mg/g; mg/24sa)	410.46±808.23	267.14±547.33	[d]***0.113***
Son spot veya 24 saat Albüminüri (mg/g; mg/24sa)	418.04±970.61	398.99±818.14	[b]***0.830***
Başlangıç spot veya 24 saat Proteinüri (mg/g; mg/24sa)	563.57±1567.61	384.43±707.81	[d]***0.127***
Son spot veya 24 saat Proteinüri (mg/g; mg/24sa)	495.81±848.82	667.52±1444.18	[d]***0.705***

[b]Student-t Test [d]Mann-Whitney-U Test eGFH: CKD-EPİ formülü ile hesaplandı.

Agenezi/displazi grubunda ileri yaş, DM ve HT varlığı kötü prognozlu hastalarda daha fazla iken (sırasıyla p=0.020; p=0.003; p=0.001), nefrektomi grubunda prognoz grupları arasında cinsiyet, yaş, takip süresi, VKİ, HT ve DM varlığı, RAAS kullanımı açısından fark saptanmadı (Şekil 4.2, Şekil 4.3, Tablo 4.6, Tablo 4.7).



Şekil 4.2. Agenezi/displazi grubunda prognoza göre yaş dağılımları



Şekil 4.3. Agenezi/displazi grubunda prognoza göre HT ve DM varlığı

Tablo 4.6. Agenezi/displazi Grubunda Prognoza Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması

		İyi prognoz (n=280)	Kötü prognoz (n=58)	p
Cinsiyet	**Kadın**	171 (61.1)	37 (63.8)	[a]**0.698**
	Erkek	109 (38.9)	21 (36.2)	
Yaş (yıl)	*Ort±Ss*	53.82±16.23	59.14±13.63	[b]**0.020***
	Medyan (Min-Maks)	56 (18-92)	59 (22-83)	
VKİ (kg/m²)	*Ort±Ss*	28.09±5.80	29.61±6.03	[b]**0.095**
	Medyan (Min-Maks)	27.3 (16-62.5)	28.5 (19-40.8)	
HT		189 (68.2)	50 (87.7)	[a]**0.003****
DM		64 (23.1)	25 (43.9)	[a]**0.001****
RAAS blokeri kullanımı		177 (63.2)	37 (63.8)	[a]**0.934**
Takip süresi (ay)	*Ort±Ss*	62.45±40.67	74.18±49.18	[b]**0.055**
	Medyan (Min-Maks)	54.6 (2.1-179.2)	62.3 (3.5-213.4)	

*[a]Pearson Chi-Square [b]Student-t Test *p<0.05 **p<0.01*

VKİ: Vücut Kitle İndeksi HT: Hipertansiyon DM: Diyabetes Mellitus

RAAS: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

Tablo 4.7. Nefrektomi Grubunda Prognoza Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması

		İyi prognoz (n=137)	Kötü prognoz (n=18)	p
Cinsiyet	**Kadın**	69 (50.4)	7 (38.9)	[a]**0.360**
	Erkek	68 (49.6)	11 (61.1)	
Yaş (yıl)	*Ort±Ss*	61.18±13.78	58.83±16.61	[b]**0.509**
	Medyan (Min-Maks)	62 (22-91)	58.5 (24-89)	
VKİ (kg/m²)	*Ort±Ss*	28.97±5.30	26.85±4.10	[b]**0.167**
	Medyan (Min-Maks)	28.5 (16.2-47.5)	27 (18.8-32)	
HT		101 (73.7)	14 (77.8)	[e]**1.000**
DM		39 (28.9)	8 (44.4)	[a]**0.179**
Unilateral nefrektomi nedeni (n=143)	**Tümör**	53 (42.1)	4 (23.5)	[c]**0.185**
	Taş	41 (32.5)	8 (47.1)	
	Enfeksiyon	14 (11.1)	1 (5.9)	
	Hidronefroz	7 (5.6)	3 (17.6)	
	Kist	4 (3.2)	1 (5.9)	
	Diğer nedenler	7 (5.6)	0 (0.0)	
RAAS blokeri kullanımı		91 (66.4)	8 (44.4)	[a]**0.068**
Takip süresi (ay)	*Ort±Ss*	73.99±43.93	64.05±38.72	[b]**0.362**
	Medyan (Min-Maks)	69.9 (4.7-197.4)	59.2 (9,5-138.5)	

*[a]Pearson Chi-Square [b]Student-t Test [c]Fisher Freeman Halton Test [e]Fisher Exact Test *p<0.05 **p<0.01* VKİ: Vücut Kitle İndeksi HT: Hipertansiyon DM: Diyabetes Mellitus

RAAS: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

Tablo 4.8. Agenezi/displazi ve Nefrektomide Prognoza Göre Ölçüm Değerlerinin Karşılaştırılması

	Agenezi			Nefrektomi		
	İyi prognoz (n=280)	Kötü prognoz (n=58)	*p*	İyi prognoz (n=137)	Kötü prognoz (n=18)	*p*
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	125.14±1.39 120 (90-180)	130.38±17.01 125 (100-170)	[b]***0.014****	126.14±14.26 120 (90-180)	123.86±20.21 120 (74-160)	[b]***0.587***
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	78.39±7.92 80 (50-100)	81.15±7.78 80 (60-100)	[d]***0.016****	78.79±7.67 80 (55-100)	75.57±11.93 80 (48-90)	[d]***0.582***
Soliter Böbrek Boyutu (uzunluk, mm)	114.46±16.89 113 (80-182)	105.74±15.05 105 (74-142)	[b]***0.001****	122.93±16.40 122 (86-188)	116.00±19.88 109 (93-152)	[b]***0.163***
Başlangıç Glukoz (mg/dl)	103.65±27.65 96 (72-252)	125.67±82.99 101.5 (77-571)	[b]***0.050****	105.68±25.57 100 (70-221)	116.50±51.86 98 (64-288)	[b]***0.395***
Son Glukoz (mg/dl)	103.42±26.92 96 (56-274)	124.57±60.84 104 (76-423)	[b]***0.012****	107.00±28.26 101 (76-254)	117.11±40.80 100.5 (79-215)	[b]***0.180***
Başlangıç Üre (mg/dl)	42.21±22.71 37 (14-144)	52.44±34.53 44.5 (21-200)	[b]***0.005****	44.49±35.68 38 (16-397)	59.82±35.82 49 (29-173)	[b]***0.089***
Son Üre(mg/dl)	47.95±28.06 40.4 (12-213)	103.85±42.92 89.8 (34-218)	[d]***0.001****	48.18±26.87 39 (19.4-193)	94.21±39.40 77.3 (41.7-202)	[d]***0.001****
Başlangıç Kreatinin (mg/dl)	1.22±0.71 1 (0.5-4.9)	1.44±0.91 1.2 (0.6-5.9)	[b]***0.046****	1.34±1.59 1.1 (0.5-18.7)	1.86±1.33 1.4 (0.8-5.7)	[b]***0.182***
Son Kreatinin (mg/dl)	1.35±0.75 1.1 (0.4-4.8)	3.32±1.72 2.9 (1.4-10.3)	[b]***0.001****	1.36±0.65 1.2 (0.6-4.9)	4.09±2.57 3.4 (1-9.5)	[b]***0.001****
Başlangıç eGFH (ml/dk/1.73m^2)	75.41±33.19 76 (1.2-158)	61.61±26.46 58 (8-138)	[b]***0.003****	69.86±27.94 69 (2.5-130)	50.67±22.19 52.5 (10-92)	[b]***0.006****
Son eGFH (ml/dk/1.73m^2)	65.04±31.49 61 (10-136)	20.88±10.15 19 (5-41)	[b]***0.001****	58.96±25.32 57 (11-119)	23.22±21.59 14.5 (5-83)	[b]***0.001****
Başlangıç Ürik Asit (mg/dl)	6.08±1.92 5.8 (2.4-15.2)	6.97±2.30 6.9 (2.7-19.5)	[b]***0.002****	6.16±1.88 6.2 (0-11.4)	6.72±1.45 6.3 (4.9-9.3)	[b]***0.228***
Son Ürik Asit (mg/dl)	6.01±1.57 5.9 (2.7-10.4)	7.31±1.86 7.2 (3,6-12.8)	[d]***0.001****	6.32±1.64 6.3 (2.6-13.2)	6.38±2.36 6.1 (3.2-13.6)	[d]***0.569***
Başlangıç Proteinüri (mg/g; mg/24sa)	433.30±972.73 112 (1-6882)	1192.12±3077.5 313.5 (4-18941)	[d]***0.002****	322.86±636.17 81 (1-3379)	815.44±1017.28 213 (11-2747)	[d]***0.001****
Son Proteinüri (mg/g; mg/24sa)	380.42±731.96 114 (1-6124)	986.76±1108.76 545.8 (2-5172)	[d]***0.062***	621.96±1453.17 116.3 (5-9985.4)	1150.44±1315.36 322.5 (32.4-3887)	[d]***0.021****

[b]Student-t Test *[d]Mann-Whitney-U Test* **p<0.05* ***p<0.01*

eGFH: CKD-EPİ formülü ile hesaplandı.

Agenezi/displazi grubunda kötü prognozlu hastalarda sistolik ve diyastolik kan basınçları daha yüksek, böbrek boyutu daha küçük bulundu. Kötü prognozlu hastalarda başvuru ve sonlanımdaki glukoz, üre, kreatinin, ürik asit değerleri yüksek, eGFH düşük saptandı (Tablo 4.8).

Nefrektomi grubunda ise kötü prognozlu hastalarda başlangıç proteinüri değeri ile sonlanımdaki üre, kreatinin, proteinüri değerleri daha yüksek; eGFH ise daha düşük saptandı (Tablo 4.8).

Agenezi/displazi grubunda kötü prognoz üzerine etki eden risk faktörlerinden yaş, VKİ, HT, DM, sistolik ve diyastolik kan basıncı, soliter böbrek boyutu, başlangıç glukoz, üre, kreatinin, eGFH, ürik asit, proteinürinin etkileri Stepwice logistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; modelin anlamlı bulunduğu (F=140.27; p=0.001) ve modelin açıklayıcılık katsayısının (%82.7) iyi düzeyde olduğu görüldü. Model sonucunda iki değişken bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Sistolik kan basıncındaki bir birim artış kötü prognoz riskini 1.037 (%95 CI:1.006-1.069) kat; soliter böbrek boyutunun bir birim düşüşü ise kötü prognoz riskini 1.047 (%95 CI:1.014-1.080) kat arttırmaktaydı. Diğer değişkenler kötü prognoz üzerine univarite değerlendirmelerde etkili risk faktörleri iken multivarite analizde anlamlı bulunmadı (p>0.05) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Agenezi/displazi Grubunda Kötü Prognoz Üzerine Etki Eden Risk Faktörlerinin Logistik Regresyon Analizi

			ODDS	%95 CI	
Grup		***p***		**Lower**	**Upper**
Agenezi/displazi	**Yaş**	***0.251***	0.975	0.934	1.018
	Vücut Kitle İndeksi	***0.659***	1.023	0.924	1.134
	HT(+)	***0.814***	1.173	0.310	4.435
	DM (+)	***0.781***	1.163	0.400	3.380
	Soliter Böbrek Boyutu	***0.004****	1.047	1.014	1.080
	Sistolik Kan Basıncı	***0.021****	1.037	1.006	1.069
	Diyastolik Kan Basıncı	***0.509***	1.028	0.947	1.116
	Başlangıç Glukoz	***0.473***	1.008	0.987	1.028
	Başlangıç Üre	***0.722***	1.006	0.975	1.038
	Başlangıç Kreatinin	***0.347***	0.493	0.113	2.155
	Başlangıç eGFH	***0.142***	0.976	0.944	1.008
	Başlangıç Ürik asit	***0.679***	1.067	0.785	1.449
	Başlangıç Proteinüri	***0.602***	1.000	1.000	1.001

*p<0.05 **p<0.01

Nefrektomi grubunda kötü prognoz üzerine etki eden risk faktörlerinden VKİ, DM, RAAS blokeri kullanımı, soliter böbrek boyutu, başlangıç üre, kreatinin, eGFH, ve proteinüri etkilerini Stepwice logistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; modelin anlamlı bulunduğu (F=12.210; p=0.002) ve modelin açıklayıcılık katsayısının (%92.1) iyi düzeyde olduğu görüldü. Model sonucunda iki değişken bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Kreatinin değerindeki bir birim artış kötü prognoz riskini 3.857 (%95 CI:1.262-12.804) kat; başlangıç proteinüri düzeyinin bir birim artışı ise kötü prognoz riskini 1.001 (%95 CI:1.000-1.012) kat arttırmaktaydı. Diğer değişkenler kötü prognoz üzerine univarite değerlendirmelerde etkili risk faktörleri iken multivarite analizde anlamlı bulunmadı (p>0.05) (Tablo 4.10).

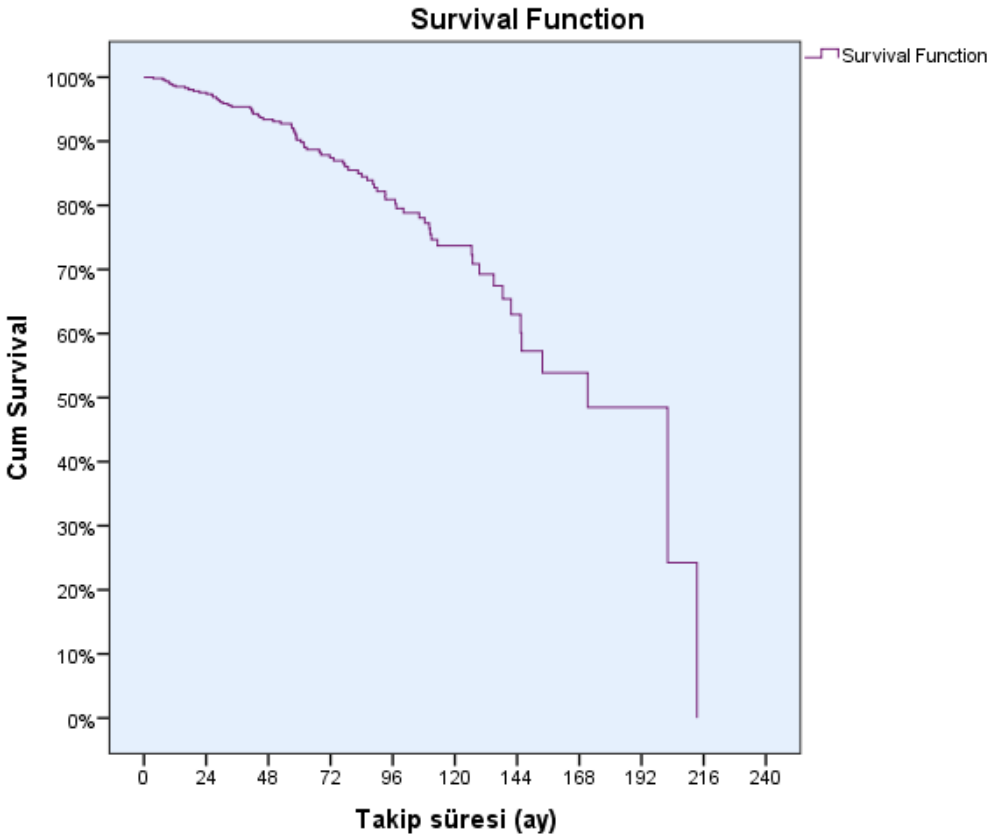
Tablo 4.10. Nefrektomi Grubunda Kötü Prognoz Üzerine Etki Eden Risk Faktörlerinin Logistik Regresyon Analizi

Grup		p	ODDS	%95 CI	
				Lower	Upper
Nefrektomi	Vücut Kitle İndeksi	0.519	0.932	0.753	1.154
	DM (+)	0.556	1.848	0.240	14.249
	RAAS blokeri kullanımı (+)	0.959	1.061	0.111	10.193
	Soliter Böbrek Boyutu	0.543	1.020	0.957	1.086
	Başlangıç Üre	0.457	0.973	0.906	1.046
	Başlangıç eGFH	0.690	0.988	0.929	1.050
	Başlangıç Kreatinin	0.027*	3.857	1.162	12.804
	Başlangıç Proteinüri	0.042*	1.001	1.000	1.012

*p<0.05

SAĞKALIM ANALİZİ

Toplam 493 olgunun; 417'sinde kötü prognoz yok iken (%84.6); 76'sında (51 kreatinin 2 katına çıkan + 16 renal replasman tedavisi + 9 ölüm) kötü prognoz gözlendi. Ortalama sağkalım süresi 156.52±5.780 aydı (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Tüm olgularda sağkalım grafiği

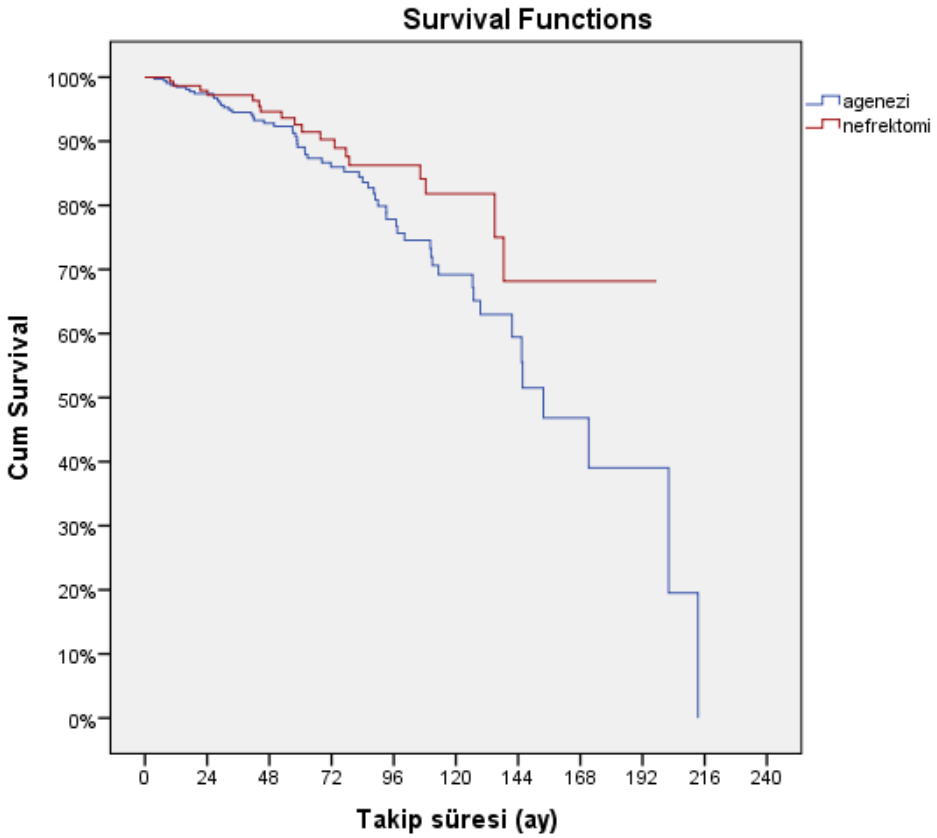
Agenezi/displazi grubunda 58 (%17.2) olguda kötü prognoz gözlendiği, ortalama sağkalım süresinin 148.50±6.90 ay olduğu; nefrektomi grubunda ise 18 (%11.6) olguda kötü prognoz gözlendiği, ortalama sağkalım süresinin 165.22±7.40 ay olduğu saptandı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Gruplara Göre Sağkalım Analizi

Grup	N	Kötü Prognoz	Yaşayan	Sağkalım Oranı	Ortalama Sağkalım Süresi
Agenezi/displazi	338	58	280	82.8%	148.50±6.90
Nefrektomi	155	18	137	88.4%	165.22±7.40

Kaplan-Meier Analizi

Gruplara göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde, sağkalım oranları nefrektomi grubunda daha yüksek saptanmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p:0.055) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Grupların sağkalım eğrileri

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

FSB, genetik mutasyonun kendisi veya çevresel faktörlerin neden olduğu gen ekspresyonundaki düzensizlik sonucu konjenital soliter böbrek veya kazanılmış bir nedene sekonder gerçekleştirilen unilateral nefrektomi sonrası edinsel soliter böbrek olarak tanımlanan, işlev gören kalan tek böbrektir. Bu çalışmada soliter böbrekli hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri ile soliter böbrekli hastalarda renal sonlanıma etki eden faktörler değerlendirildi. Ayrıca konjenital ve edinsel soliter böbrekli hastalar sağkalımları açısından karşılaştırıldı.

Konjenital soliter böbrek, erişkinlerde görüntüleme yöntemleri ile rastlantısal olarak saptanır. Erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazladır ve çoğunlukla sol böbrek oluşmamıştır (3,4). Bu çalışmada ise kadın hastalarda ve sağ böbrekte agenezi/displazi daha fazla bulundu. Renal hücreli karsinom, ürolitiyazis ve piyelonefrit önemli unilateral nefrektomi sebepleridir. Hastalarımızda en sık nefrektomi nedeni tümör, ikinci sırada taş hastalığı saptandı.

Son otuz yılda renal kütle kaybının sistemik hipertansiyon, proteinüri ve glomerüloskleroz ile sonuçlandığını gösteren çalışmalar ve deneysel modeller ortaya konulmaya başlanmıştır (96). 1988'de Brenner ve arkadaşları, kalıtsal veya edinilmiş bir glomerül eksikliğinden kaynaklanan böbreğin azalmış filtrasyon yüzey alanının kan basıncının normal ayarlanmasını bozduğunu savunmuşlardır (69). Nefron sayısı azaldıkça gelişen glomerüler hipertrofi ve intraglomerüler hipertansiyonun, sistemik hipertansiyonu ve progresif böbrek yetmezliğini başlatabileceğini ve hızlandırabileceğini ortaya koymuşlardır (70). Ülkemizde üç kişiden birinin hipertansif olduğu bildirilirken, bu çalışmada %72.4 hastada hipertansiyon saptandı. Her iki grup soliter böbrekli hastalarda hipertansiyon oranı benzer bulundu.

Böbrek kütlesinin kazanılmış nedenlere bağlı kaybı veya doğuştan böbreğin yokluğu, kalan nefronların hipertrofisine yol açar. Telafi edici aşırı büyümeye maruz kalmamanın genellikle kontralateral böbrek displazisini gösterdiği ve ilerleyici böbrek yetmezliğini öngörebileceği öne sürülür. Bu nedenle kısa böbrek uzunluğu, böbrek yetmezliği ve proteinürinin bir göstergesi olabilir (46,47). Wang ve ark. böbrek uzunluğu 120 mm'den kısa veya proteinürisi olan konjenital soliter böbrekli hastalarda böbrek yetmezliği riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (34). Çalışmamızda

agenezi/displazili hastalarda soliter böbrek boyutu ortalama 112.88 mm ile nefrektomili hastalardan daha kısa bulundu. Logistik regresyon analizi ile agenezi/displazili hastalarda böbrek boyutunda bir birimlik düşüşün böbrek yetmezliği riskini anlamlı derecede artırdığı görüldü. Nefrektomili hastaların soliter böbrek boyutu ortalama 122.16 mm idi ve soliter böbrek boyutu ile böbrek yetmezliği riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Uzun yıllar boyunca tekrarlayan çalışmalarla eGFH'nin 30-40 yaşlarından başlayarak yaşlanmayla birlikte istikrarlı bir şekilde her on yılda bir ortalama 8 mL/dk/1,73 m² oranında düştüğü ve ilerleyen yaşla birlikte düşüş hızında belirgin bir hızlanma olduğu ortaya konulmuş, bu düşüşün ortalama kan basıncı ve yaşlıları etkileyen diğer komorbid durumlardan bağımsız olduğu gösterilmiştir (97-99). Bunun nedeni olarak glomerüllerde yaşlanmayla birlikte yapısal ve işlevsel değişikliklerin olduğu, ek hastalıklar olmasa da global glomerülosklerozdan etkilenen glomerül yüzdesinin arttığı ve işlev gören nefron sayısının yaşlanmayla birlikte düzenli bir şekilde azaldığı gösterilebilir (100). Literatürde mevcut çalışmalarda soliter böbrekli hastalarda ilerleyici böbrek yetmezliği ile ortalama yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda nefrektomi grubundakilerin yaşları, agenezi/displazi grubundakilerden daha yüksekti. Agenezi/displazi grubunda böbrek yetmezliği ve ölüm ile sonuçlanan hastaların yaşlarının daha yüksek olduğu görüldü.

Artan takip süresi ile renal fonksiyonlarda yavaş ve anlamlı bir azalma olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (101,102). Jaoude ve ark. nefrektomili hastalarda eGFH ile takip süresi arasında ters bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (96). Çalışmamızda takip süresi ortalama 72±43 ay ile nefrektomili hastalarda agenezi/displazili hastalara göre anlamlı bir şekilde daha fazlaydı ancak iki grupta da artan takip süresi ile ilerleyici renal hasar oranında artış saptanmadı.

Deneysel ve klinik çalışmalar, obezitenin glomerüler hiperperfüzyon ve hiperfiltrasyonu arttırdığı, glomerüler hipertansiyonun uzun vadede glomerüler hasara ve progresif glomerülosklerozа neden olduğu gösterilmiştir (103-105). Gonzalez ve ark. obezitenin, soliter işleyen bir böbreği olan erişkinlerde serum kreatinin artışı ve proteinüri gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (106). Çalışmamızda yüksek VKİ'nin agenezi/displazili ve nefrektomili hastalarda böbrek yetmezliği gelişiminde tek başına bir risk faktörü olduğu görüldü.

Kasiske ve ark. normal bireylerde böbrek kütlesinde azalmanın kan basıncında küçük bir artışla ilişkili olduğunu, Mei-Zahav ve ark. ne sebeple olursa olsun soliter böbreğin, kan basıncında özellikle de URA grubunda daha fazla olmak üzere sistolik kan basıncında artışa yol açtığını göstermiştir (107,75). Çalışmamızda agenezi/displazili hastalarda yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümlerinin kötü renal sonlanımla sonuçlandığı, logistik regresyon analizi ile sistolik kan basıncında bir birimlik artışın böbrek yetmezliği riskini yaklaşık bir kat arttırdığı saptandı.

Keller ve ark. primer hipertansiyonu olan hastalarda hipertansiyonu olmayan hastalara kıyasla daha az nefron ve artmış glomerüler hacim olduğunu göstermiştir (108). Podjarny ve ark. tek taraflı nefrektomi sonrası 55 yaş üstündeki yaşlı hastalarda hipertansiyon insidansının daha yüksek olduğunu bildirmiştir (109). Dursun ve ark. 24 saatlik kan basıncı ölçümü ile soliter böbrekli (URA ve nefrektomili) hastaların %26'sında sistemik hipertansiyon olduğunu ve bu hastalarda uzun vadede böbrek fonksiyon bozukluğu risk artışının dışlanamayacağını ortaya koymuştur (110). Rugiu ve ark'nın çalışmasında renal agenezili hasta grubunda arteriyel hipertansiyon sıklığı, nefrektomi grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (111). Çalışmamızda hastaların %72.4'ünde hipertansiyon saptandı, böbrek yetmezliği ve ölümle sonuçlanan agenezi/displazili hastaların sistemik hipertansiyon insidansının daha yüksek olduğu görüldü.

Açlık serum glukozunun yüksek olması ve DM tanısı yeni başlangıçlı böbrek hastalığı gelişiminde önemli rol oynar. İki büyük epidemiyolojik çalışma diyabeti olan ve serum glukoz seviyesi yüksek seyredenlerde yeni başlangıçlı böbrek hastalığı gelişim riskinin yüksek olduğunu bildirmiştir (112,113). Hiperfiltrasyon, diyabeti olanlarda böbrek kitlesi bozulmamış olsa bile belirli patofizyolojik koşullarda ortaya çıkar (114,115). Hiperfiltrasyonun, metabolik kontrol derecesinden bağımsız olarak böbrek yetmezliği gelişimini öngördüğü gösterilmiştir (116,117). Çalışmamızda soliter böbrekli hastaların %27.9'unda DM olduğu, agenezi/displazili hastalarda DM varlığının böbrek yetmezliği gelişiminde artmış risk ile ilişkili olduğu bulundu.

Böbrek kütlesindeki bir azalma, tek nefron eGFH'da bir artışa yol açar. Bu yükseltilmiş tek nefron eGFH, normal böbreğe göre 2 ile 3 kat daha fazladır ve böbrek kütlesindeki azalmanın derecesi ile doğru orantılıdır (118). Joude ve ark. sonradan tek

işlevli böbreği olanlarda, doğuştan tek işlevli böbreği olanlara göre daha düşük bir eGFH bildirmiştir (96). Schreuder ve ark. soliter böbreğinde böbrek veya idrar yolu anomalisi olanlarda, olmayanlara göre daha yüksek oranlarda böbrek hasarı olduğunu ve böbrek hasarına daha erken ilerlediğini göstermiştir (119). Teşhis sırasında görüntülemede normal soliter böbrek saptanan hastaları içeren diğer çalışmalar, nispeten daha hafif bir böbrek hasarı olduğunu bildirmekte ve soliter işleyen bir böbreğin zararsız olarak kabul edilmemesi gerektiğini göstermektedir (120,121). Çalışmamızda her iki gruptaki kreatinin ve eGFH değerleri benzer bulundu.

Herhangi bir nedenle soliter böbreği olanlarda eGFH'da hafif ve yavaş ilerleyen bir düşüş görülse de hiperfiltrasyonun kısır döngüsü ile zamanla eGFH'da hızlı bir düşüş gözlenerek SDBY gelişebileceği gösterilmiştir (5,122). Nefrektomiden sonra kalan böbreğin fonksiyonel adaptasyonunun başlangıcı hızlıdır. ERPA ameliyattan 1 hafta sonra yaklaşık %30 artar ve 10 yıl sonra bile prenefrektomi seviyesinin üzerinde kalır (48). Yapılan çalışmalarda unilateral nefrektomililerin %30 kadarında böbrek yetmezliği gelişebileceği gösterilmiştir (102,111,123). Çalışmamızda ortanca 59 aylık takip süresi boyunca %3.2 hastada RRT ihtiyacı saptandı. Nefrektomililerde serum kreatinin değerindeki bir birim artışın böbrek yetmezlik riskini 3.857 kat arttırdığı görüldü.

Kim ve ark. serum ürik asit artışının, inflamasyon, endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve RAAS aktivasyonunu arttıracağını ayrıca afferent arteriyolopati yoluyla renal hemodinamik değişiklikleri indükleyerek böbrek fibrozuna katkıda bulunabileceğini, bunun sonucunda renal yetmezlik ve kreatinin klirensinde artışa yol açabileceğini göstermiştir (124). Deney modellerinde KBH ve hiperürisemisi olanlarda olmayanlara göre daha fazla proteinüri, artmış kan basıncı ve daha yüksek serum kreatinin seviyeleri olduğu gözlemlenmiş, renal hipertrofi, glomerüloskleroz ve interstisyel fibrozisin daha belirgin olduğu saptanmıştır (125).

Yapılan çalışmalar, ürik asitin böbrek hastalığının gelişimi ve ilerlemesinde risk faktörü olduğunu göstermektedir (125-127). Son zamanlarda soliter böbrekli hastalarda hiperürisemi ve fraksiyonel ürat atılımında artış bildirilmekte ve hiperüriseminin kalan böbrekte olumsuz etkilere neden olabileceği düşünülmektedir (128). Çalışmamızda agenezi/displazili hastalarda yüksek serum ürik asit seviyesinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulundu.

Azalmış böbrek kütlesine bağlı hiperfiltrasyonun bir sonucu olarak soliter böbrekte gözlenen morfolojik bir değişiklik olan fokal segmental glomerüloskleroza bağlı glomerüler proteinüri olabilir. Kiprov ve ark. tek taraflı agenezisi olanlarda proteinüri, fokal segmental glomerüloskleroz ve böbrek fonksiyonlarında bozulma tespit etmiş, Zucchelli ve ark. uninefrektomi sonrası hafif proteinüri gözlemlemiştir (129-131). Kasiske ve ark. böbrek kütlesi azalmış hastalarda proteinürinin arttığını, bir kısmının takip süresiyle ilişkili olduğunu bu nedenle proteinürinin bu hastalarda ilerleyici olduğunu göstermiştir (107). Çalışmamızda proteinüri varlığının soliter böbrekli kişilerde renal hasar gelişiminde tek başına bir risk faktörü olduğu görüldü. Nefrektomi grubunda başlangıç proteinüri düzeyinin bir birim artışı böbrek yetmezliği ve ölüm riskini yaklaşık bir kat arttırdığı saptandı.

Kim ve ark. soliter böbreğe sahip olmanın KBH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu, bu riskin konjenital soliter böbreğe kıyasla edinilmiş soliter böbrekte daha fazla olduğunu göstermiştir (132). Sanna-Cherchi ve ark. konjenital soliter böbreği olanlarda böbrek yetmezliği riskinin anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir (37). Çalışmamızda soliter böbrekli hastaların %10.3'ünde kreatinin artışı izlendiği, %3.2'sine RRT gerektiği, %1.8'inin ise ölüm ile sonuçlandığı gözlendi.

Sonuç olarak bu çalışma literatüre kıyasla geniş bir hasta grubunda ve hasta seçimi yapılmadan tüm soliter böbreklilerin dahil edildiği kapsamlı bir çalışmadır. Ayrıca tek bir böbrekle doğmanın veya sonradan böbrek kaybetmenin nihai böbrek sonucu üzerinde farklı bir etkiye sahip olup olmayacağı ile ilgili büyük karşılaştırmalı çalışmaların eksik olması nedeniyle bizim çalışmamız önem kazanmaktadır. Çalışmamızda soliter böbreklilerde böbrek yetmezliği gelişimi ve progresyonuna etki eden faktörler agenezi/displazi ve nefrektomi grubunda karşılaştırmalı bakıldığında ileri yaş, HT ve DM varlığı, takip süresi, böbrek boyutu, kreatinin artışı ve proteinüri düzeyine bağlı farklılıklar olduğu saptanmıştır. Soliter böbrekli kişilerde zamanla renal hasar gelişebilir, bu nedenle bu kişilerin aralıklı takibe alınması gerekmektedir. Soliter böbreği olanlarda KBH ilerlemesini azaltmada hipertansiyon yönetimi, proteinürinin kontrolü, RAAS blokerleri ile tedavi yer almaktadır. Nefron kaybı olanlarda böbrek hemodinamiği üzerinde olumsuz etkileri olması ve KBH'nin ilerlemesine yol açması nedeniyle obezitenin önlenmesi ve beslenme ile yaşam tarzı değişiklikleri bu kişilerde önemlidir.

6. KAYNAKLAR

1. Godron-Dubrasquet A, Didailler C, Harambat J, Llanas B. Solitary kidney: Management and outcome. Arch Pediatr. 2017 Nov;24(11):1158-1163.

2.Hiraoka M, Tsukahara H, Ohshima Y, Kasuga K, Ishihara Y, Mayumi M. Renal aplasia is the predominant cause of congenital solitary kidneys. Kidney International. 2002;61(5):1840–1844.

3. Woolf AS, Winyard PJ. Advances in the cell biology and genetics of human kidney malformations. J Am Soc Nephrol. 1998.

4.Westland R, Schreuder MF, Ket JC, van Wijk JA. Unilateral renal agenesis: a systematic review on associated anomalies and renal injury. Nephrol Dial Transplant 2013; 28:1844–55.

5. Westland R, Schreuder MF, Bökenkamp A, Spreeuwenberg MD, van Wijk JA. Renal injury in children with a solitary functioning kidney—the KIMONO study. Nephrol Dial Transplant 26: 1533–1541, 2011.

6. Hayslett JP. Functional adaptation to reduction in renal mass, Physiol Rev, 1979, vol. 59 (p. 137-164).

7. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. Am J Physiol 1981;241:F85–93.

8. Deen WM, Troy JL, Robertson CR, Brenner BM. Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. IV. Determination of the ultrafiltration coefficient. J Clin Invest. 1973 Jun;52(6):1500-8.

9. Gluhovschi G, Gadalean F, Gluhovschi C, Petrica L, Velciov S, Gluhovschi A, et al. The solitary kidney—a nephrological perspective. Romanian Journal of Internal Medicine. 2013;51(2):80–88.

10. Westland R, Schreuder MF, van Goudoever JB, Sanna-Cherchi S, van Wijk JA. Clinical implications of the solitary functioning kidney. Clin J Am Soc Nephrol. 2014.

11. Saxen L. Organogenesis of the Kidney. Cambridge: Cambridge University Press; 1987. p. 173.

12. Yıldırım M, Dalçık H. Urogenital sistem. 8. th. ed. Moore KL PT, editor. 2009. p. 244.

13. Özcan T. Renal agenesis: Prenatal diagnosis. Levine D, Baskin LS, editor. 2023. UpToDate.

14. Bates C, Jacqueline Ho and SS-L. Embryonic Development of the Kidney. In: Harmon EDA• WE, Yoshikawa PN• N, Goldstein FE• SL, editors. Pediatric Nephrology. Seventh Ed. 2016. p. 4.

15. Capel B, Albrecht KH, Washburn LL, Eicher EM. Migration of mesonephric cells into the mammalian gonad depends on Sry. Mech Dev. 1999; 84:127–131.

16. Cui S, Ross A, Stallings N, Parker KL, Capel B, Quaggin SE. Disrupted gonadogenesis and male-to-female sex reversal in Pod1 knockout mice. Development. 2004;131:4095–4105.

17. Cohen JN, Ringer SA. Congenital Kidney Abnormalities: Diagnosis, Management, and Palliative Care. 2015;11(5).

18. Reeves W, Caulfield JP, Farquhar MG. Differentiation of epithelial foot processes and filtration slits: sequential appearance of occluding junctions, epithelial polyanion, and slit membranes in developing glomeruli. Lab Invest. 1978; 39:90–100.

19. Schedl A. Renal abnormalities and their developmental origin, Nat Rev Genet. 2007 Oct;8(10):791-802.

20. Lippincott Williams and Wilkins. Woolf A. Embryology. Pediatric Nephrology. 5th ed.2004;3–24.

21. Hinchlife SA, Lunch MRL, Sargent PH, Howard CV, van Velzen D. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99:296–301.

22. Baum M, Quigley R, Satlin L. Maturational changes in renal tubular transport. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2003; 12:521–526.

23. Woolf AS, Hillman KA. Unilateral renal agenesis and the congenital solitary functioning kidney: developmental, genetic and clinical perspectives, BJU Int, 2007, vol. 99 (p. 17-21).

24. Yaman Ö, Kadıoğlu A, Taşçı Aİ. Ürogenital Sistem Embriyolojisi, Güncel Üroloji 2. Baskı. Türk Üroloji Derneği 2018. p. 22.

25. Moorthy AV, Blichfeldt TC. Anatomy and Physiology of the Kidney. Pathophysiol Kidney Dis Hypertens. 1998;68(5):1–15.

26. Yeniçerioğlu Y, Güngör Ö, Arıcı M. Temel Nefroloji. Türk Nefroloji Derneği 2019. p. 3.

27. Moore K AA. Temel Klinik Anatomi. Iç: Elhan A, editor. 2.baskı. Ankara: Güneş Kitapevi; 2006. p. 180-232.

28. Junqueıra LZ, Carneıro J. Temel Histoloji text ve atlas. 2009. p. 373.

29. Üroklinik. https://www.uroklinik.com.tr/.

30. Arınsoy T, Güngör Ö, Koçyiğit İ. Böbrek Patofizyolojisi. Türk Nefroloji Derneği 2017. p. 2.

31. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. Bölüm 26; Böbreklerde İdrar Oluşumu: I. Glomerüler Filtrasyonu, Böbrek Kan Akımı ve Bunların Kontrolü. 12. Basım. 2013. p. 305.

32. Anafarta K AN. Ürogenital sistemin fizyolojisi. Temel Üroloji. Güneş kitapevi2011. p. 27-42.

33. Gilbert-Barness E, Lacson A, Bernstein J, Risdon RA. Renal system. In: Potters Pathology of the Fetus, Infant and Child (2nd ed.), vol 2. Gilbert Barness E. (eds). Mosby Elsevier Inc 2007:1281–1344.

34. Wang Y, Wang Z, Wang W, Ren H, Zhang W, Chen N. Analysis of factors associated with renal function in Chinese adults with congenital solitary kidney. Intern Med. 2010;49(20):2203-9.

35. Houat AP, Guimaraes CT, Takahashi MS, Rodi GP, Gasparetto TP, Blasbalg R, et al. Congenital Anomalies of the Upper Urinary Tract: A Comprehensive Review. Radiographics. 2021 Mar-Apr;41(2):462-486.

36. Gonzalez Celedon C, Bitsori M, Tullus K. Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys. Pediatr Nephrol. 2007.

37. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, Parodi S, Haupt R, Piaggio G, et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Kidney Int 76: 528–533, 2009.

38. Kerecuk L, Schreuder MF, Wool AS. Renal tract malformations: perspectives for nephrologists. Nat Clin Pract Nephrol. 2008; 4:312–325.

39. Woolf AS. Renal hypoplasia and dysplasia: starting to put the puzzle together, J Am Soc Nephrol, 2006, vol. 17 (pg. 2647-2649).

40. Weber S. Novel genetic aspects of congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Curr Opin Pediatr*, 2012, vol. 24 (pg. 212-218).

41. Vu KH, Van Dyck M, Daniels H, Proesmans W. Renal outcome of children with one functioning kidney from birth. A study of 99 patients and a review of the literature, Eur J Pediatr, 2008, vol. 167 (pg. 885-890).

42. Schreuder MF, Bueters RR, Huigen MC, Russel FG, Masereeuw R, van den Heuvel LP. Effect of drugs on renal development. Clin J Am Soc Nephrol 6: 212–217, 2011.

43. Tran S, Chen YW, Chenier I, Chan JS, Quaggin S, Hebert MJ, et al. Maternal diabetes modulates renal morphogenesis in offspring. *J* Am Soc Nephrol 19: 943–952, 2008.

44. Schreuder MF. Safety in glomerular numbers. *Pediatr Nephrol* 27: 1881–1887, 2012.

45. Maluf NS. On the enlargement of the normal congenitally solitary kidney. Br J Urol 79: 836-841, 1997.

46. Douglas-Denton R, Moritz KM, Bertram JF, Wintour EM. Compensatory renal growth after unilateral nephrectomy in the ovine fetus. J Am Soc Nephrol 13: 406-410, 2002.

47. Hill LM, Nowak A, Hartle R, Tush B. Fetal compensatory renal hypertrophy with a unilateral functioning kidney. Ultrasound Obstet Gynecol 15: 191-193, 2000.

48. Anderson RG, Bueschen AJ, Lloyd LK, Dubovsky EV, Burns JR. Short-term and long-term changes in renal function after donor nephrectomy. J Urol 145: 11–13, 1991.

49. Vincenti F, Amend WJC Jr, Kaysen G, Feduska N, Birnbaum J, Duca R, et al. Long term renal function in kidney donors: sustained compensated hyperfiltration with no adverse effects. Transplantation 36: 626– 629, 1983.

50. Talseth T, Fauchald P, Skrede S, Djoseland O, Berg KJ, Stenstrom J, et al. Long-term blood pressure and renal function in kidney donors. Kidney Int 29: 1072–1076, 1986.

51. Katz AI, Epstein FH. Relation of glomerular filtration rate and sodium reabsorption to kidney size in compensatory renal hypertrophy. Yule J. Biol. Med. 40: 222-230, 1967. 64.

52. Pabico RC, McKenna BA, Fremann RB. Renal function before and after unilateral nephrectomy in renal donors. Kidney Int. 8: 166-175, 1975.

53. Shirasaki Y, Tsushima T, Saika T, Nasu Y, Kumon H. Kidney function after nephrectomy for renal cell carcinoma. Urology. 2004; 64:43–7.

54. Andersen B, Hansen JB, Jorgensen SJ. Survival after nephrectomy. Scand J Urol Nephrol. 1968;2(2):91-4.

55. Setiawan VW, Stram DO, Nomura AM, Kolonel LN, Henderson BE. Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort. Am J Epidemiol. 2007;166:932–40.

56. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. Eur Urol. 2019; 75(1):74-84.

57. Nguyen CT, Campbell SC, Novick AC. Choice of operation for clinically localized renal tumour. Urol Clin North Am. 2008; 35:645–55.

58. Scott R. Epidemiology of stone disease. Br J Urol 1985;57(5):491-497.

59. Tanagho EA. Urinary obstruction and stasis. In: Tanagho EA, McAninch JW, eds. Smith's General Urology. 17th ed. New York. The McGraw-Hill Companies, 2008, p 166.

60. Huang JJ, Tseng CC. Emphysematous pyelonephritis: Clinicoradiological classification, management, prognosis and pathogenesis. Arch Intern Med 2000;160:797-805.

61. Lager DJ, Abrahams N. Practical Renal Pathology, A Diagnostic Approach, İst ed. A volume in the pattern recognition series. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. s.139. ISBN 1455737860.

62. Divyashree BN, Kusuma V, Madhusudhan HR, Hanumantha RB. Pathological spectrum of non-neoplastic diseases in nephrectomy specimens. Evidence-Based Medicine. 2014; 1:1909-20.

63. Awasthi N. Chronic pyelonephritis remains the leading cause of nephrectomies. Chrismed J Health Res. 2015; 2:308.

64. Narang V, Garg B, Walia A, Sood N, Malhotra V. Histomorphological spectrum of nephrectomy specimens – A tertiary care center experience. Nat J Lab Med 2016; 5:51-4.

65. Nggada HA, Eni UE, Nwankwo EA. Histopathological findings in nephrectomy specimens – a review of 42 cases. Nijer Postgrad Med J 2006; 13:244-6.

66. Klahr S, Purkerson M, Harris K, Brenner BM, Stein JH. Mechanisms of progressive renal failure in experimental animals and their applicability to man. Contemporary issues in nephrology, vol 14. Churchill Livingstone, New York, pp 1182-1191.

67. Kaufman JM, Siegel NJ, Hayslett JP. Functional and hemodynamic adaptation to progressive renal ablation. Circ. Res. 36: 286-293, 1975.

68. Egido J. Vasoactive hormones and renal sclerosis. Kidney Int. 1996; 49: 578-597.

69. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure: less of one, more the other? Am J Hypertens 1988; 1: 335–347.

70. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. Am J Kidney Dis 1994; 23:171-5.

71. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: A paradigm shift in nephrology. Kidney Int 49: 1774 –1777, 1996.

72. Riser BL, Ladson-Wofford S, Sharba A. TGF-beta receptor expression and binding in rat mesangial cells: modulation by glucose and cyclic mechanical strain. Kidney Int. 1999; 56:428–439.

73. Sharma K, Jin Y, Guo J, Ziyadeh FN. Neutralization by TGF-b antibody attenuates kidney hypertrophy and the enhanced extra- in TGF-b receptor expression may be, in the long term, cellular matrix gene expression in STZ-induced diabetic mice. Diabetes Apr; 45(4):522–530, 1996.

74. Shimamura T, Morrison AB. A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomy. Am J Pathol 79:95-101, 1975.

75. Mei-Zahav M, Korzets Z, Cohen I, Kessler O, Rathaus V, Wolach B, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children with a solitary kidney—comparison between unilateral renal agenesis and uninephrectomy. Blood Presssure Monitoring Oct; 6(5):263-7, 2001.

76. Novick AC, Gephardt G, Guz B, Steinmuller D, Tubbs RR. Long-term follow-up after partial removal of a solitary kidney. N Engl J Med Oct 10;325(15):1058-62, 1991.

77. Wühl E, Schaefer F. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. Pediatr Nephrol. 2008 May;23(5):705-16.

78. Anderson S, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. J Clin Invest 1985; 76:612-9.

79. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. J Clin Invest 1986; 77:1993-2000.

80. Cianfrone P, Simeoni M, Comi N, Piraina V, Talarico R, Cerantonio A, et al. How to improve duration and efficiency of the antiproteinuric response to Ramipril: RamiPROT – a prospective cohort study. J Nephrol. 2015; 30:95–102.

81. Simeoni M, Cianfrone P, Comi N, Gentile I, Fabiano FF, Piraina V, et al. Is it feasible to improve the duration and the efficiency of Ramipril anti-proteinuric response? G Ital Nefrol. 2015;32.

82. Gubler MC. Renal tubular dysgenesis. Pediatr Nephrol. 2014; 29:51–59.

83. Simeoni M, Nicotera R, Colao M, Citraro ML, Pelagi E, Cerantonio A, et al. Direct inhibition of plasmatic renin activity with Aliskiren: a promising but under-investigated therapeutic option for non-diabetic glomerulonephritis. Int Urol Nephrol. 2016; 48:229–237.

84. Dzau VJ, Sasamura H, Hein L. Heterogeneity of angiotensin synthetic pathways and receptor subtypes: physiological and pharmacological implications. J Hypertens. 1993;11(suppl 3):S13–S22.

85. Wolf G, Schneider A, Helmchen U, Stahl RA. AT1-receptor antagonists abolish glomerular MCP-1 expression in a model of mesangial proliferative glomerulonephritis. Exp Nephrol 1998; 6: 112–120.

86. Wolf G, Butzmann U, Wenzel U. The reninangiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology. Nephron Physiol 2003; 93: 3–13.

87. Arima S, Kohagura K, Abe M, Ito S. Mechanisms that control glomerular hemodynamics. Clin Exp Nephrol 2001; 5: 55–61.

88. Hollenberg NK. Aldosterone in the development and progression of renal injury. Kidney Int 2004; 66: 1–9.

89. Sun Y, Zhang J, Zhang JQ, Ramires FJ. Local angiotensin II and transforming growth factor- 1 in renal fi brosis of rats. Hypertension 2000; 35: 1078–1084.

90. Ullian ME, Schelling JR, Linas SL. Aldosterone enhances angiotensin II receptor binding and inositol phosphate responses. Hypertension 1992; 20: 67–73.

91. Iglarz M, Touyz RM, Viel EC, Amiri F, Schiffrin EL. Involvement of oxidative stress in the profi brotic action of aldosterone: interaction with the renin-angiotensin system. Am J Hypertens 2004; 17: 597–603.

92. Brown NJ, Kim KS, Chen YQ, Blevins LS, Nadeau JH, Meranze SG, et al. Synergistic effect of adrenal steroids and angiotensin II on plasminogen activator inhibitor-1 production. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 336–344.

93. Tylicki L, Larczynski W, Rutkowski B. Renal protective effects of the renin-angiotensin-aldosterone system blockade: from evidence-based approach to perspectives. Kidney Blood Press Res. 2005;28(4):230-42.

94. Tantisattamo E, Dafoe DC, Reddy UG, Ichii H, Rhee CM, Streja E, et al. Current Management of Patients With Acquired Solitary Kidney. Kidney Int Rep. 2019 Jul 11;4(9):1205-1218.

95. Taal MW, Brenner BM. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: Developing renal risk scores. Kidney Int. 2006 Nov;70(10):1694-705.

96. Jaoude PA, Dubourg L, Bacchetta J, Berthiller J, Ranchin B, Cochat P. Congenital versus acquired solitary kidney: is the difference relevant? Nephrol Dial Transplant. 2011 Jul;26(7):2188-94.

97. Shock NW. Renal function test in aged males. Geriatrics. 1946;1: 232–9.

98. Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow and tubular excretory capacity in adult males. J Clin Invest. 1950; 29:496–504.

99. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. J Am Geriatr Soc. 1985;33: 278–85.

100. Hoang K, Tan JC, Derby G, Blouch KL, Masek M, Ma I, et al. Determinants of glomerular hypofiltration in aging humans. Kidney Int. 2003; 64:1417–24.

101. Wikstad I, Celsi G, Larsson L, Herin P, Aperia A. Kidney function in adults born with unilateral renal agenesis or nephrectomized in childhood. Pediatric Nephrology. 1988; 2(2):177–182.

102. Baudoin P, Provoost AP, Molenaar JC. Renal function up to 50 years after unilateral nephrectomy in childhood. American Journal of Kidney Diseases. 1993; 21(6):603–611.

103. Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. J Am Soc Nephrol. 2001; 12: 1211-1217.

104. Hall JE. The kidney, hypertension and obesity. Hypertension. 2003; 41: 625-633.

105. Kasiske BL, O'Donnell MP, Keane WF. The Zucker rat model of obesity, insulin resistance, hyperlipidemia and renal injury. Hypertension. 1992; 19: I110-I115.

106. Gonzalez E, Gutierrez E, Morales E, Hernandez E, Andres A, Bello I, et al. Factors influencing the progression of renal damage in patients with unilateral renal agenesis and remnant kidney. Kidney Int 68: 263–270, 2005.

107. Kasiske BL, Ma JZ, Louis TA, Swan SK. Long-term effects of reduced renal mass in humans. Kidney Int 1995; 48:814–819.

108. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. N Engl J Med 348: 101–108, 2003.

109. Podjarny E, Richter S, Magen H, Bachar L, Bernheim J. High incidence of hypertension in older patients after unilateral nephrectomy. Isr J Med Sci 1986; 22:861–864.

110. Dursun H, Bayazit AK, Cengiz N, Seydaoglu G, Buyukcelik M, Soran M, et al. Ambulatory blood pressure monitoring and renal functions in children with a solitary kidney. Pediatric Nephrology. 2007; 22(4):559–564.

111. Rugiu C, Oldrizzi L, Lupo A, Valvo E, Loschiavo C, Tessitore N, et al. Clinical features of patients with solitary kidneys, Nephron, 1986, vol. 43 (pg. 10-15).

112. Fox CS, Larson GM, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. JAMA 2004; 291: 844–850.

113. Domrongkitchaiporn S, Sritara P, Kitiyakara C, Stitchantrakul W, Krittaphol V, Lolekha P, et al. Risk factors for development of decreased kidney function in a southeast Asian population: a 12-year cohort study. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 791– 799.

114. Mogensen CE, Andersen MJ. Increased kidney size and glomerular filtration rate in early juvenile diabetes. Diabetes 22:706—712, 1973.

115. Christiansen JS, Gammelgaard J, Frandsen M, Parving HH. Increased kidney size, glomerular filtration rate and renal plasma flowin short-term insulin-dependent diabetics. Diabetologia 20:451—456, 1981.

116. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. NEnglJMed 311:89—93, 1984.

117. Rudberg S, Persson B, Dahlquist G. Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy—An 8-year prospective study. Kidney mt 41:822—828, 1992.

118. Fine L. The biology of renal hypertrophy. Kidney Int 1986; 29:619–634.

119. Schreuder MF, Westland R, van Wijk JA: Unilateral multicystic dysplastic kidney: A meta-analysis of observational studies on the incidence, associated urinary tract malformations and the contralateral kidney. Nephrol Dial Transplant 24: 1810–1818, 2009.

120. Seeman T, Patzer L, John U, Dusek J, Vondrak K, Janda J, et al. Blood pressure, renal function, and proteinuria in children with unilateral renal agenesis. Kidney Blood Press Res 29: 210–215, 2006.

121. Godbole PP, Wilcox DT, Mushtaq I. Follow-up after unilateral nephrectomy in children: Is an estimate of glomerular filtration rate necessary? BJU Int 95: 635–637, 2005.

122. Wasilewska A, Zoch-Zwierz W, Jadeszko I, Porowski T, Biernacka A, Niewiarowska A, et al. Assessment of serum cystatin C in children with congenital solitary kidney, Pediatr Nephrol, 2006, vol. 21 (pg. 688-693).

123. Argueso LR, Ritchey ML, Boyle ET Jr, Milliner DS, Bergstralh EJ, Kramer SA. Prognosis of children with solitary kidney after unilateral nephrectomy. J Urol. 1992 Aug;148(2 Pt 2):747-51.

124. Kim IY, Lee DW, Lee SB, Kwak IS. The role of uric acid in kidney fibrosis: experimental evidences for the causal relationship. BioMed Research International. 2014; 2014:9.

125. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. J Am Soc Nephrol. 2002;13(12):2888–2897.

126. Johnson RJ, Segal MS, Srinivas T, Ejaz A, Mu W, Roncal C, et al. Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: a pathogenetic link? J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1909–1919.

127. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricaemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. Am J Kidney Dis 44: 642–650, 2004.

128. Dousdampanis P, Trigka K, Musso CG, Fourtounas C. Hyperuricemia and chronic kidney disease: an enigma yet to be solved. Renal Failure. 2014; 36(9):1351–1359.

129. Thorner PS, Arbus GS, Celermajer DS, Baumal R. Focal segmental glomerulosclerosis and progressive renal failure associated with a unilateral kidney. Pediatrics 73:806–810, 1984.

130. Kiprov DD, Colvin RB, McCluskey RT. Focal and segmental gtomerulosclerosis and proteinuria associated with unilateral renal agenesis. Lab Invest 46:275-281, 1982.

131. Zucchelli P, Cagloni L, Casanova S, Donini U, Pasquali S. Focal glomerutosclerosis in patients with unilateral nephrectomy. Kidney Int 24: 649-655, 1983.

132. Kim S, Chang Y, Lee YR, Jung HS, Hyun YY, Lee KB, et al. Solitary kidney and risk of chronic kidney disease. Eur J Epidemiol Sep;34(9):879-888, 2019.