

Doğumsal Böbrek ve Üriner Sistem Anomalisi Olan Çocuklarda Risk Faktörleri

Nuran Çetin ©
Aylin Gençler ©

Risk Factors in Children with Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract

Öz

Amaç: Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalileri (DBÜSA) çocuklarda kronik böbrek hastalığının en önemli nedenini oluşturmaktadır. Ancak, bu anomalilerin oluşmasındaki risk faktörleri hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada, DBÜSA olan çocuklarda risk faktörlerinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya DBÜSA olan hastalar ile kontrol grubu olarak anomalisi olmayan çocuklar dahil edildi. Gebelikte annenin kilo alımı, sigara, folik asit, demir ve ilaç kullanımı, gebelikten önceki vücut kitle indeksi, çocukların gebelik haftası ve doğum kilosunu araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 142 hasta ve kontrol grubu olarak 124 anomalisi olmayan çocuk dahil edildi. En sık saptanan anomali vezikoureteral reflü (n=39) olup, ikinci sıklıkta üreteropelvik darlık olduğu (n=30) saptandı. Düşük doğum ağırlığına sahip olma sıklığı DBÜSA olan çocuklarda kontrol grubundan daha yüksekti (sırası ile n=22 [%15,5], n=12 [%9,67], p=0,045). Hasta grubunda annelerin %18,3'ü obez iken, bu oran kontrol grubunda %5,6 olarak bulundu (p=0,006). Lojistik regresyon analizinde obezite ile DBÜSA arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi (Odds oranı: 1,54, güvenlik aralığı: 1,122-1,981, p=0,021). Gebelikte fazla kilo alan annelerin oranı hasta grubunda daha fazla idi (sırası ile %17,6 [n=25], %11,3 [n=14], p=0,032). Gebelikte fazla kilo alımı ile DBÜSA varlığı arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu (Odds oranı: 1,15, güvenlik aralığı: 1,075-1,453, p=0,041).

Sonuç: Gebelik öncesi obezite ve gebelikte fazla kilo alımı doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalileri gelişmesi açısından bir risk faktörü olabilir. Bu çocukların erken dönemde araştırılması erken tanı ve tedavinin planlanmasında yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler: Doğumsal böbrek ve üriner sistemin anomalileri, maternal obezite, risk faktörleri

ABSTRACT

Objective: Congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT) constitute the most important cause of chronic kidney disease in children. There is insufficient data on the risk factors of these anomalies. In this study, it was aimed to investigate risk factors in children with CAKUT.

Method: Patients with CAKUT and healthy children as a control group were included in the study. Mothers' weight gain, use of cigarette, folic acid, iron and a medication during pregnancy, their body mass indexes before pregnancy, gestational week, and birth weight of children were investigated.

Results: A total of 266 participants including 142 patients and 124 children without anomalies as a control group were included in this study. The most frequent anomaly was vesicoureteral reflux (n=39), and the second most common one was ureteropelvic junction obstruction (n=30). The frequency of having low birth weight was higher in children with CAKUT than the control group (n=22 [15.5%], n=12 [9.67%], p=0.045, respectively). While 18.3% of the mothers in the patient group but 5.6% of them in the control group were obese, (p=0.006). In logistic regression analysis, a statistically significant relationship was found between obesity and CAKUT (odds ratio: 1.54, confidence interval: 1.122-1.981, p=0.021). The percentage of mothers who gained excess weight during pregnancy was higher in the patient group (17.6% [n=25], 11.3% [n=14], p=0.032, respectively). There was a significant relationship between excess weight gain during pregnancy and the presence of CAKUT (odds ratio: 1.15, confidence interval: 1.075-1.453, p=0.041).

Conclusion: Maternal obesity before pregnancy and excess weight gain during pregnancy can be a risk factor for the development of CAKUT. Early investigation of these children during the early stage in terms of CAKUT can be useful in early diagnosis and treatment planning.

Keywords: Congenital kidney and urinary system anomalies, maternal obesity, risk factors

Received/Geliş: 02.03.2020

Accepted/Kabul: 31.05.2020

Published Online: 22.12.2020

Nuran Çetin

Eskişehir Osmangazi
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Nefroloji Bilim Dalı,
Eskişehir - Türkiye

✉ nurancetin17@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-5763-9815

A. Gençler 0000-0002-8212-5776

Eskişehir Osmangazi
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Nefroloji Bilim Dalı,
Eskişehir, Türkiye



© Telif hakkı İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing. Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

GİRİŞ

Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalileri (DBÜSA) özellikle son dönem böbrek yetersizliğine yol açması nedeni ile dikkatle değerlendirilmesi ve multidisipliner olarak yakın takip edilmesi gereken hastalıklardandır. En sık görülen konjenital organ malformasyonları olup, 1000 doğumda 0,3-1,6 oranında görülmektedir ⁽¹⁾. Böbrek ve üriner sistemin doğumsal anomalileri genellikle asemptomatik olmakla birlikte, idrar yolu enfeksiyonları, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığına yol açabilmekte ve çocuklarda son dönem böbrek yetersizliğinin %30-50'sini oluşturmaktadır ⁽²⁻⁴⁾. Bu nedenle bu hastalarda erken tanı ve tedavinin etkin şekilde yapılması son dönem böbrek yetmezliğine gidişin önlenmesi açısından oldukça önemlidir ⁽⁵⁾.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, anneye ait faktörlerin DBÜSA'nın gelişmesinde önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir ⁽⁶⁾. Bu çalışmada, dönemde DBÜSA saptanan çocuklarda prenatal döneme ait risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, hastanemiz çocuk nefroloji bilim dalında Ocak 2012-Nisan 2017 tarihleri arasında DBÜSA tanısı ile izlenen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların dosya verilerine bilgisayar sisteminden ulaşıldı. Annenin gebelikte ilaç kullanımı, gebelikte aldığı kilo, gebelik öncesi vücut kitle indeksi (VKİ), sigara, folik asit ve demir kullanımına dair bilgiler anne ile yüz yüze görüşülerek elde edildi.

Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırma sistemine göre gebelik öncesi VKİ değeri 18,5 kg/m²'nin altında olanlar zayıf, 18,5-24,9 kg/m² arasında normal kilolu, 25-29,9 kg/m² arasında fazla kilolu, 30-34,9 kg/m² arasında olanlar obez kabul edildi. Gebelikte kilo alımı Amerikan Tıp Enstitüsü'nün (IOM), 2009 yılında yayınladığı kılavuza göre sınıflandırıldı ⁽⁷⁾. Doğum sırasındaki anne yaşı <20 yıl, 20-29 yaş, 30-39 yaş ve 40> olmak üzere dört gruba ayrıldı. Doğum haftası <37 hafta, 37-40 hafta ve >40 hafta olarak sınıflandırıldı. Doğum kilosu <2500 g, 2500-4000 g ve >4000 g

olarak gruplandırıldı.

Anne bilgileri yetersiz olan ya da güvenilir olmayan hastaların dosya verileri çalışma dışı bırakıldı. Nörojen mesane gibi nörolojik nedenlere bağlı anomalisi olan hastaların verileri dahil edilmedi. Çocuk nefroloji bilim dalında takip edilen ve DBÜSA saptanmayan hastalar kontrol grubu olarak dahil edildi. Çalışma, Etik Kurul'un 18.04.2017 tarih ve 80558721/G sayılı onayı ile yürütüldü.

BULGULAR

Çalışmada 236 DBÜSA olan hastanın dosyası incelendi. Yirmi üç nörojen mesaneli hastanın verileri çalışma dışı bırakıldı. On yedi hastanın telefon bilgilerine ulaşılamadı. Yirmi iki hasta eksik radyolojik incelemesi olduğundan ve takiplerine gelmediğinden verileri dahil edilmedi. Otuz iki hastanın annesi gebelik bilgileri hakkında net bilgi veremedi. Çalışmaya 142 hasta ve kontrol grubu olarak 124 anomalisi olmayan çocuk dahil edildi.

En sık saptanan anomali vezikoüreteral reflü (n=39) olup, ikinci sıklıkta üreteropelvik darlık olduğu (n=30) saptandı (Tablo 1). DBÜSA olan hastaların yarısından fazlası erkek olup, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (p=0,021). Hasta ve kontrol grubu arasında gebelik haftası ortalamaları arasında anlamlı farklılık yok iken, hasta grubunun doğum kilosu daha düşüktü (p=0,031). Doğum kilosu <2500 g olan hastaların sıklığı DBÜSA olan çocuklarda kontrol grubundan daha yüksek bulundu (sırası ile n=22 [%15,5], n=12 [%9,67], p=0,045). Doğumsal böbrek

Tablo 1. Hastalarda saptanan anomaliler.

	n (%)
Vezikoüreteral reflü	39 (27,5)
Üreteropelvik darlık	30 (21,1)
İzole hidronefroz	18 (12,7)
Renal agenezi	14 (9,9)
Multistikistik displastik böbrek	9 (6,3)
Hipoplazik böbrek	7 (4,9)
Atnal böbrek	7 (4,9)
Çift toplayıcı sistem	5 (3,5)
Ektopik böbrek	4 (2,8)
Posterior üretral valv	4 (2,8)
Üreterovezikal darlık	3 (2,1)
Polistikistik böbrek	2 (1,4)

ve üriner sistem anomalili çocukların annelerinin gebelik öncesi annenin vücut kitle indeksi kontrol grubundan daha yüksekti ($p=0,033$). Hasta grubunda annelerin %18,3'ü obez iken, bu oran kontrol grubunda %5,6 olarak bulundu ($p=0,006$). Lojistik regresyon analizinde obezite ile DBÜSA arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi (Odds oranı: 1,54, güvenlik aralığı: 1,122-1,981, $p=0,021$). Gebelikte fazla kilo alan annelerin oranı hasta grubunda daha yüksekti (sırası ile %17,6 ($n=25$), %11,3 ($n=14$), $p=0,032$). Gebelikte fazla kilo alımı ile DBÜSA varlığı arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu (Odds oranı: 1,15, güvenlik aralığı: 1,075-1,453, $p=0,041$).

İlk trimestirde folik asit ve demir desteği dışında ilaç kullanım sıklığı hasta grubunda %28,9 ($n=41$), kontrol grubunda %16,1 ($n=20$) idi ($p=0,017$). En sık

kullanılan ilaç antibiyotik ve analjezik grubu idi. Hasta ve kontrol grubu arasında annenin sigara kullanımı, demir ve folik asit preparatı alması, gestasyonel diabetes ve hipertansiyon sıklığı açısından farklılık saptanmadı.

Yüz kırk iki DBÜSA'lı hastada ek organ anomalisi görülme oranı kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırası ile $n=26$ [%18,3], $n=9$ [%7,3], $p=0,031$). Dokuz hastada doğumsal kalp anomalisi, 6 hastada iskelet sistemi anomalisi, 5 hastada gastrointestinal anomalisi, 4 hastada santral sinir sistemi anomalisi mevcuttu. İki hastada birden fazla sistemde ek anomali vardı.

DBÜSA olan hastalarda akraba evliliği sıklığı %6,2, aile öyküsünün varlığı ise %9,8 idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunamadı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, DBÜSA olan çocuklarda anneye ait risk faktörleri araştırıldı. Annede gebelik öncesi obezite varlığı, gebelikte fazla kilo alımı ve ilk trimestirde ilaç kullanımı ile DBÜSA varlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi.

Böbrek ve üriner sistemin gelişim bozukluklarında çok sayıda gen rol oynamaktadır. Bunun yanı sıra çevresel ve epigenetik faktörlerin de doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalilerinin gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmektedir⁽⁸⁾. Yapılan çalışmalarda, DBÜSA olan hastalarda aile öyküsünün önemli yer tuttuğu saptanmıştır. Güngör ve ark.'nın⁽⁹⁾ yaptıkları çalışmada, anomali olan çocukların %7,5'inde aile öyküsü, %5,2'sinde akraba evliliği bulunduğu belirlenmiştir. Elmacı ve Akın'ın⁽¹⁰⁾ yaptıkları çalışmada, ise aile öyküsünün sıklığı %15,2, akraba evliliği ise %50,9 oranında bulunmuştur. Bulum ve ark.'nın⁽¹¹⁾ çalışmasında ise, hastaların %22,9'unda aile öyküsü, %24,8'inde akraba evliliği bildirilmiştir. Evrengül ve ark.⁽¹²⁾ yaptıkları çalışmada tek taraflı renal agenezi olgularının %12'sinde ailede böbrek hastalığı, %8'inde akraba evliliği olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda, akraba evliliği sıklığı %6,2, aile öyküsünün varlığı ise %9,8 idi. Ailede DBÜSA sıklığının düşük olması ailede anomali varlığının yalnızca sorularak öğrenilmesine ve aile taraması yapılmama-

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

	Anomali olan hastalar (n=142)	Kontrol grubu (n=124)	P
Yaş (yıl)	7,8 (1,5-12)	8,5 (3,5-14,5)	0,061
Cinsiyet (erkek)	84 (59,2)	48 (38,7)	0,021
Gebelik haftası	36,1±3,04	37,4±3,34	0,891
Doğum kilosu (g)	2700 (1900-3200)	3100 (2250-3700)	0,031

Sonuçlar sayı (yüzde), ortalama ± standart sapma, ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak belirtildi. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Tablo 3. Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalisi olan çocuklarda risk faktörleri.

	Anomali olan hastalar (n=142)	Kontrol grubu (n=124)	P
Gebelik sırasında anne yaş ortalaması	26.22±5.39	26.38±4.98	0.619
Annenin vücut kitle indexi (kg/m ²)	28.2±12.23	22.7±4.75	0.033
Annede obezite	26 (18,3)	7 (5,6)	0.006
Gebelikte sigara kullanımı	24 (16,9)	17 (13,7)	0.765
Gebelikte ilaç kullanımı	41 (28,9)	20 (16,1)	0.017
Gestasyonel diyabet	13 (9,2)	9 (7,25)	0.523
Annede hipertansiyon	6 (4,2)	5 (4)	0.654
Annede folat kullanımı	124 (87,3)	113 (91,1)	0.712
Annede demir kullanımı	132 (92,9)	110 (88,7)	0.576

Sonuçlar sayı (yüzde), ortalama ± standart sapma, ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak belirtildi. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

sına bağlı olabilir. Ayrıca çalışmamıza dahil edilen hastalar arasında akraba evliliğinin oranının düşük olması aile öyküsü sıklığının düşük çıkmasında rol oynayabilir.

Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalilerinin klinik spektrumu oldukça değişkenlik göstermektedir⁽¹³⁾. Vezikoüreteral reflü (VUR) çocuklarda en sık görülen ürolojik anomali olup, prevalansı %0,4-1,8 arasında bildirilmektedir⁽¹⁴⁾. Vezikoüreteral reflü yineleyen idrar yolu enfeksiyonu için önemli bir risk faktörü olup, kronik böbrek hastalığı gelişmesine yakınlık oluşturmaktadır⁽¹⁵⁾. İdrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuklardaki VUR sıklığının yaşa göre değişmekle birlikte, %20-36 arasında olduğu saptanmıştır⁽¹⁶⁾. Yapılan bir çalışmada, DBÜSA'li hastaların 1/3'ünde VUR saptanmış olup, ikinci sıklıkta saptanan anomali olduğu belirtilmiştir⁽¹⁷⁾. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, hastaların üçte birinde VUR mevcut olup, en sık saptanan anomali idi.

Üreteropelvik darlık (UPD), hidronefroz ve üreterin doğumsal anomalilerinin yenidoğanda ve çocukluk dönemindeki en sık nedenini oluşturmaktadır. Bütün gebeliklerin %1-5'inde görülür⁽¹⁸⁾. Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalilerinin ise yarısını oluşturmaktadır⁽¹⁹⁾. Güngör ve ark.'nın⁽¹³⁾ yaptıkları bir çalışmada, 4625 DBÜSA olan hasta incelenmiş ve hidronefroz ile ilişkili en sık anomalinin UPD olduğu saptanmıştır. Ancak, bu çalışmada, gerileyen hidronefrozlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Elmacı ve ark.'nın⁽¹⁴⁾ yaptıkları çalışmada ise, DBÜSA içinde hastaların %28,5'inde UPD olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda hastaların 1/5'inde UPD saptanmış olup, ikinci sıklıkta görülen anomali olduğu belirlendi.

Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalileri izole olabileceği gibi diğer doğumsal anomalilere de eşlik edebilmektedir⁽²⁰⁾. Diğer organ anomalilerinin hastaların 1/3'inde görüldüğü saptanmış olup, genetik yakınlığın bu durumdan rol oynadığı düşünülmektedir⁽²¹⁾. Winyard ve Chitty⁽²²⁾ DBÜSA'ye eşlik eden en sık anomalilerin vertebra ve iskelet anomalileri, anal atrezi, kardiyak bozukluklar olabileceğini ve bazı sendromların parçası olabileceğini belirtmiştir. Çalışmamızda, hastaların yaklaşık beşte birinde diğer organlarda anomali olduğu ve bu oranın DBÜSA olmayan gruptan anlamlı olarak yüksek olduğu sap-

tandı ve bu sonucun anomalili çocuklardaki genetik yakınlığı destekliyor olabileceği düşünüldü.

DBÜSA çocukluk çağına sıklıkla asemptomatik olmasına rağmen, çocukluk başlangıçlı kronik böbrek hastalığının %30-60'ının nedenini oluşturduğu belirtilmektedir⁽²³⁾.

Yapılan çalışmalarda, DBÜSA için risk faktörleri hakkında farklı sonuçlar bildirilmektedir. Bir çalışmada kontrol grubu ile kıyaslandığında gestasyonel yaşın 37 haftanın altında olması, oligo ve polihidramnios varlığı ile DBÜSA arasında anlamlı ilişki olduğu belirlenmiştir⁽²⁴⁾.

Bunun yanı sıra düşük doğum ağırlığının azalmış nefron sayısı ile ilişkisi olduğu ve postnatal kronik böbrek hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽²⁵⁾. Greenbaum ve ark.'nın⁽²⁶⁾ çalışmasında, gestasyonel yaş ve DBÜSA arasında ilişki varken düşük doğum ağırlığı ile arasında bir ilişki gösterilememiştir. Çalışmamızda, kontrol grubu ile hastalar arasında gestasyonel yaş açısından farklılık saptanamazken, düşük doğum ağırlığı ve DBÜSA varlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi. Bu ilişkinin gelişimde rol oynayan genlerin mutasyonlarının doğumsal anomalilerin yanı sıra büyümedeki azalmaya da neden olmasına bağlı olabileceği düşünüldü⁽²⁷⁾.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, gebelik öncesi annenin obez olmasının DBÜSA gelişmesinde önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Obezitenin dengesiz beslenme ve tanı almamış diyabet nedeni ile doğumsal anomalilerin gelişmesine katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir⁽²⁸⁾. Ancak, bu ilişkinin anlamlı olduğu belirtilse de sınırlı olduğunu ve DBÜSA fenotiplerine göre farklılık göstereceğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır^(29,30). Shnorhavorian ve ark.⁽³¹⁾ maternal risk faktörlerini araştıran çalışmalarında, gebelik öncesi var olan diyabetin ve böbrek hastalığının önemli risk faktörleri olduğunu, ancak maternal obezite ile bir ilişki olmadığını göstermişlerdir. Macumber ve ark.⁽³²⁾ ise maternal obezite ile DBÜSA arasında pozitif ilişki olduğunu göstermiştir. Groen ve ark.'nın⁽³³⁾ yaptığı çalışmada, annenin obez olması yanı sıra invitro fertilizasyon öyküsünün olması ve gestasyonel diyabetin DBÜSA gelişmesi açısından risk oluşturduğu, gebelikte folik asit kullanımının çift toplayıcı sistem ve vezi-

koüretal reflü gelişmesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda, gestasyonel diyabet varlığı, folik asit kullanımı ve annenin fazla kilolu olması ile DBÜSA arasında anlamlı bir ilişki gösterilemese de, sonuçlar annede obezite varlığı ve gebelikte fazla kilo alımı ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu destekledi.

Çalışmamızın en önemli kısıtlaması geriye dönük inceleme yapılıp, uzun süreli izlemsel bir çalışma olmamasıydı. Gebelik ve gebelik öncesi veriler hakkında yazılı bulgulara erişilemediğinden sonuçlar annelerin söylemleri doğrultusunda elde edildi. Ayrıca oligohidramnios ve gebelikteki anne kan basıncı değerlerinin net bilinmemesi diğer önemli bir kısıtlama idi.

Sonuç olarak, gebelik öncesi obezite ve gebelikte fazla kilo alımı DBÜSA gelişmesi açısından bir risk faktörü olabilir. Bu çocukların DBÜSA açısından erken dönemde araştırılması erken tanı ve tedavinin planlanmasında yararlı olabilir. Ayrıca düşük doğum ağırlığı ile doğan bebeklerin uzun dönemde kronik böbrek hasarı gelişmesini önlemek için DBÜSA açısından taranması uygun olabilir.

Etik Kurul Onayı: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Eğitim Kurul onayı alındı (18.04.2017/114).

Çıkar Çatışması: Yoktur.

Finansal Destek: Yoktur.

Hasta Onamı: Sağlıklı çocukların ve hastaların annelerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Ethics Committee Approval: Approval of Eskişehir Osmangazi University Non-Invasive Clinical Research Training Committee was obtained (18.04.2017/114).

Conflict of Interest: None.

Funding: None.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the mothers of the patients and healthy children.

KAYNAKLAR

1. Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C, EUROSCAN Study Group. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709.030 births in 12 European countries. *Eur J*

- Med Genet.* 2005;48:131-44.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2005.02.003>
2. Neild GH. Primary renal disease in young adults with renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1025-32.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfp653>
3. Toka HR, Toka O, Hariri A, Nguyen HT. Congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Semin Nephrol.* 2010;30:374-86.
<https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2010.06.004>
4. Seikaly MG, Ho PL, Emmett L, Fine RN, Tejani A. Chronic renal insufficiency in children: the 2001 Annual Report of the NAPRTCS. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:796-804.
<https://doi.org/10.1007/s00467-003-1158-5>
5. Limwongse C, Cassidy SB. Syndromes and malformations of the urinary tract. In: *Pediatric Nephrology*, 5th ed, Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (Eds), Williams & Wilkins, Philadelphia 2004. p.93.
6. Honein MA, Moore CA, Watkins ML. Subfertility and prepregnancy overweight/ obesity: possible interaction between these risk factors in the etiology of congenital renal anomalies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003;67:572-7.
<https://doi.org/10.1002/bdra.10077>
7. American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG Committee Opinion No: 548. Weight gain during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;121:210-2.
<https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000425668.87506.4c>
8. Yürük Yıldırım ZN. Konjenital Böbrek Anomalileri. *Çocuk Dergisi.* 2013;13:141-6.
<https://doi.org/10.5222/j.child.2013.141>
9. Güngör H, Bek K, Ezel Çelaklı M, Ekinci Z. Konjenital Böbrek ve Üriner Sistem Anomalileri: Tek Merkez 14 Yıllık Deneyim. *Güncel Pediatri.* 2019;17:45-57.
10. Elmacı A, Akın F. Konjenital böbrek ve üriner kanal anomalisi bulunan çocukların klinik ve demografik özellikleri. *Dicle Tıp Dergisi.* 2014;41:309-12.
<https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2014.02.0422>
11. Bulum B, Ozçakar ZB, Ustüner E, Düşünceli E, Kavaz A, Duman D, et al. High frequency of kidney and urinary tract anomalies in asymptomatic first degree relatives of patients with ÇAKUT. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:2143-7.
<https://doi.org/10.1007/s00467-013-2530-8>
12. Evrengül H, Ertan P, Serdaroğlu E, Yüksel S. Tek taraflı renal agenezi ve hipoplazili çocukların klinik özellikleri ve izlem sonuçları. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi.* 2016;6:185-90.
13. Adalat S, Bockenbauer D, Ledermann SE, Hennekam RC, Woolf AS. Renal malformations associated with mutations of developmental genes: messages from the clinic. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:2247-55.
<https://doi.org/10.1007/s00467-010-1578-y>
14. Tullus K. Vesicoureteric reflux in children. *Lancet.* 2015;385:371-9.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60383-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60383-4)
15. Kılıç N. Çocuklarda veziköretal reflü. *Türk Pediatri Ars.* 2010;45:80-4.
<https://doi.org/10.4274/tpa.45.80>
16. Greenbaum LA, Mesrobian HG. Vesicoureteral reflux. *Pediatr Clin North Am.* 2006;53:413-27.
<https://doi.org/10.1016/j.pcl.2006.02.010>
17. Gemici A, Atmış B, Ergün R. Çocuklarda konjenital böbrek ve üriner kanal anomalisi (ÇAKUT); tek merkez deneyimi. *Med J West Black Sea.* 2019;3:93-100.
<https://doi.org/10.29058/mjwbs.2019.3.3>
18. Livera LN, Brookfield DS, Egginton JA, Hawnaur JM. Antenatal

- ultrasonography to detect fetal renal abnormalities: a prospective screening programme. *BMJ*. 1989;298:1421-3. <https://doi.org/10.1136/bmj.298.6685.1421>
19. Liang CC, Cheng PJ, Lin CJ, Chen HW, Chao AS, Chang SD. Outcome of prenatally diagnosed fetal hydronephrosis. *J Reprod Med*. 2002;47:27-32.
 20. Sanna-Cherchi S, Caridi G, Weng PL, Scolari F, Perfumo F, Gharavi AG, et al. Genetic approaches to human renal agenesis/hypoplasia and dysplasia. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:1675-84. <https://doi.org/10.1007/s00467-007-0479-1>
 21. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated nonurinary congenital anomalies among infants with congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT). *Eur J Med Genet*. 2014;57:322-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.04.014>
 22. Winyard P, Chitty LS. Dysplastic kidneys. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2008;13:142-51. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2007.10.009>
 23. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:363-73. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1939-1>
 24. Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, Schlaefer K, Spranger J. Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998). *Arch Gynecol Obstet*. 2002;266:163-7. <https://doi.org/10.1007/s00404-001-0265-4>
 25. Bertram JF, Douglas-Denton RN, Diouf B, Hughson MD, Hoy WE. Human nephron number: implications for health and disease. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:1529-33. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1843-8>
 26. Greenbaum LA, Munoz A, Schneider MF, Kaskel FJ, Askenazi DJ, Jenkins R, et al. The association between abnormal birth history and growth in children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:14-21. <https://doi.org/10.2215/CJN.08481109>
 27. Tain YL, Luh H, Lin CY, Hsu CN. Incidence and risks of congenital anomalies of kidney and urinary tract in newborns. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:2659. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002659>
 28. Weber S, Moriniere V, Knuppel T, Charbit M, Dusek J, Ghiggeri GM, et al. Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2864-70. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006030277>
 29. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;301:636-50. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.113>
 30. Slickers JE, Olshan AF, Siega-Riz AM, Honein MA, Aylsworth AS. Maternal body mass index and lifestyle exposures and the risk of bilateral renal agenesis or hypoplasia: the National Birth Defects Prevention Study. *Am J Epidemiol*. 2008;168:1259-67. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn248>
 31. Shnorhavorian M, Bittner R, Wright JL, Schwartz SM. Maternal risk factors for congenital urinary anomalies: results of a population-based case-control study. *Urology*. 2011;78:1156-61. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.04.022>
 32. Macumber I, Schwartz S, Leca N. Maternal obesity is associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract in offspring. *Pediatr Nephrol*. 2017;32:635-42. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3543-x>
 33. GroenIn't Woud S, Renkema KY, Schreuder MF, Wijers CH, van der Zanden LF, Knoers NV, et al. Maternal risk factors involved in specific congenital anomalies of the kidney and urinary tract: A case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2016;106:596-603. <https://doi.org/10.1002/bdra.23500>