



Balıkesir Medical Journal

e-ISSN: 2564-6664

B Med J 2024;8(1):1-13

DOI: 10.33716/bmedj.1385852



Böbrek ve İdrar Yollarının Konjenital Anomalileri ile Ebeveyn Yaşı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

The Impact of Parental Age on Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT) Diagnosis in Childhood: A Retrospective Case-Control Study

Dilek ORBATU^{1*} Alper SOYLU² Salih KAVUKÇU²

¹Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye.

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye.

Geliş / Received Tarihi: 18.11.2023

Kabul / Accepted Tarihi: 22.03.2024

Özet

Amaç: Böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri (BİYKA) yenidoğanlarda en sık görülen doğum defektlerindedir. Bu çalışma ile çocukluk çağında önemli bir morbidite nedeni olan ve ilerleyen dönemde kronik böbrek hastalığına yol açabileceği düşünülen BİYKA tanısı için ebeveyn yaşının etkisi araştırıldı.

Gereç- Yöntem: Bu retrospektif vaka kontrol çalışması Mart 2013-Şubat 2018 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Kliniği ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği'ne başvuran antenatal böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri tanısı almış 714 hastanın bilgisayar tabanlı medikal kayıtları incelenerek yapılmıştır. Böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri tipi (hidronefroz, ektopi, agenezi, multistikistik displastik böbrek, çift toplayıcı sistem, ureteropelvik darlık, hipoplazi) ile doğum esnasındaki anne ve baba yaşları kaydedilmiştir. Kontrol grubunu ise aynı tarih aralığında doğan ve herhangi bir anomalisi olmayan sağlıklı infantlar oluşturmaktadır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen toplam 2178 olgunun 714'ü böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri tanısı alan 1464'ü ise sağlıklı infantlardan oluşmaktaydı. Böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri tanısı alan infantların anne ve baba yaş ortalamaları kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. En sık tanı alan böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri tipi hidronefrozdu (627 hasta, %87,8). Anne yaşı ile herhangi bir böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri tipi arasında ilişki saptanmazken, hidronefroz ile baba yaşı arasında pozitif yönlü çok düşük düzeyde istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptanmıştır ($\rho=0,08$; $p=0,032$).

Sonuç: Paternal yaş ve hidronefroz arasında düşük düzeyde istatistiksel anlamlılık saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ebeveyn Yaşı; Çocukluk Çağı; Konjenital Böbrek Hastalığı

Abstract

Objective: Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) are among the most common birth defects in newborns. This study aimed to investigate the influence of parental age on the diagnosis of CAKUT, a significant cause of morbidity in childhood that may lead to chronic kidney disease in later stages.

Materials and Methods: This retrospective case-control study examined computer-based medical records of 714 patients diagnosed with antenatal CAKUT who presented to Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Pediatric Nephrology and Tepecik Training and Research Hospital Pediatric Clinics between March 2013 and February 2018. The CAKUT types (hydronephrosis, ectopy, agenesis, multicystic dysplastic kidney, duplicated collecting system, ureteropelvic junction obstruction, hypoplasia) and the ages of both parents at the time of birth were recorded. The control group consisted of healthy infants born during the same period without any anomalies.

Results: The study included a total of 2178 subjects, with 714 diagnosed with CAKUT and 1464 healthy infants in the control group. The average ages of both mothers and fathers of infants with CAKUT were lower compared to the control group. Hydronephrosis was the most frequently diagnosed CAKUT type (627 patients, 87.8%). While no relationship was found between maternal age and any CAKUT type, a statistically significant positive correlation was observed between hydronephrosis and paternal age ($\rho=0.08$; $p=0.032$).

Conclusion: A low level of statistical significance was identified between paternal age and hydronephrosis.

Keywords: Parental Age; Childhood; Congenital Kidney Disease

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Dilek Orbatu, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye. E-mail: drdilekorbatu@gmail.com



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

GİRİŞ

Böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri (BİYKA) embriyonik böbrek gelişiminde meydana gelen ve toplu olarak çeşitli yapısal böbrek anomalilerine atıfta bulunan bir kavramdır (Nicolaou ve ark., 2015). Tüm konjenital malformasyonların %20-30'unu oluşturur ve prevalansı 3-6/1000 doğum olarak bildirilmektedir (Brown ve ark., 1987). En sık bildirilen malformasyon postnatal dönemde %20 ile ureteropelvik bileşke darlığıdır. Bunu renal agenezi, multikistik displastik böbrek, böbrek displazisi, böbrek hipoplazisi, vezikoüreteral reflü (VUR), megaüreter, ektopik üreter, atnalı böbrek, çift toplayıcı sistem ve posterior üretral valv fenotipleri izlemektedir (Sanna-Cherchi ve ark., 2007). Böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri içerisindeki bazı anomaliler ise, örneğin VUR ve çift toplayıcı sistem gibi, beraber bulunabilmektedir (Pope ve ark., 1999). Prenatal ultrasonografinin yaygınlaşması ve gelişmesi ile birlikte BİYKA'nın antenatal dönemde tespit edilme oranları belirgin artmıştır (Sanna-Cherchi ve ark., 2007).

Böbrek gelişimi çok basamaklı ve kompleks bir şekilde gerçekleşmektedir. Üreterik tomurcuk nefrik kanalı oluşturmak üzere mezenşimal epitel ile iletişime geçer. Ardından morfogenez açısından dallanma gösterir ve nefron yapısını oluşturmak üzere uzar (Pope ve ark., 1999). Normal nefronogenez, genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi neticesinde olmaktadır. Gebelik öncesi ve gebelik esnasındaki birçok çevresel faktör patogenez üzerinde etkilidir (Woroniecki ve ark., 2011). Özellikle çevresel faktörler olarak maternal yaş, paternal yaş, maternal kilo alımı, annenin vücut kitle indeksi, maternal diyabetes mellitus (DM) varlığı, annenin sigara ve alkol kullanımı, parite sayısı, son gebelikten sonra geçen süre gibi faktörler üzerinde durulmaktadır (Parikh ve ark., 2002). Özellikle deneysel modellerde hiperglisemi, ve maternal diyabet ile BİYKA gelişimi arasındaki ilişki gösterilmiş ve nefron gelişimi üzerine olan etkiler tartışılmıştır (Amri ve ark., 1999). BİYKA konusunda yapılmış ve daha çok anne sağlığı üzerine yoğunlaşan bazı çalışmalar mevcuttur. Literatürde anne ve baba yaşının BİYKA üzerine etkisi konusunda yapılmış çalışma sınırlıdır. Bu çalışma, çocukluk çağında önemli bir morbidite nedeni olan, ilerleyen dönemde kronik böbrek hastalığına yol açabileceği düşünülen bu tanıda ebeveyn yaşının önemi var mı sorusuna cevap bulmak amaçlı planlanmıştır.

GEREÇ YÖNTEM

Bu çalışma, Mart 2013-Şubat 2018 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Nefroloji ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Çocuk Klinikleri'ne başvuran ve antenatal dönemde böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri tanısı almış 714 hastanın

bilgisayar tabanlı medikal kayıtları incelenerek yapıldı. Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurularak 09.07.2015 tarih ve 2015/17-34 numarası ile onay alındı. Antenatal dönemde BİYKA tanısı almış infantların böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri tipine (hidronefroz, ektopi, agenezi, multikistik displastik böbrek, çift toplayıcı sistem, ureteropelvik darlık, hipoplazi) ve doğum esnasındaki anne ve baba yaşlarına retrospektif olarak ulaşıldı. Aynı tarih aralığında doğumu gerçekleşen sağlıklı infantlar ise kontrol grubunu oluşturmak üzere çalışmaya dahil edildi.

BİYKA Tanımlanması

Bu çalışmada BİYKA tanısı antenatal dönemde perinatologlar tarafından yapılmış ultrasonografik bulgularla konuldu. Anomaliler, Hastalıkların Uluslararası Sınıflamasının 10. revizyonu (International Statistical Classification of Diseases-10, ICD-10) esas alınarak, Q60–Q64 kodlarına göre sınıflandırıldı. Hidronefroz tanısı, üriner sistem dilatasyon sınıflamasına göre, gebelik haftası ve renal pelvis ön-arka çap ölçümü dikkate alınarak yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS versiyon 24 yazılımı kullanılarak değerlendirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel ve analitik yöntemlerle incelendi. Tanımlayıcı değişkenler frekans dağılımları ile verildi. Böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri sıklığı ile yaş grupları arasındaki ilişki Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Ebeveynler 35 yaş altı ve üstü, 40 yaş altı ve üstü olacak şekilde gruplandırılarak böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri tipi açısından Ki Kare testi ile karşılaştırıldı. Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi kullanılarak yaşın BİYKA tiplerine etkisi araştırıldı. En az biri normal dağılmayan ya da ordinal olan değişkenler için Spearman korelasyon testi kullanıldı. P değerleri 0,05'in altında olanlar anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 2178 olgunun 714'ü BİYKA tanısı alan 1464'ü ise sağlıklı infantlardan oluşmaktaydı. BİYKA grubunda anne yaşı $27,5 \pm 5,9$ yıl iken sağlıklı grupta anne yaşı $28,2 \pm 6,1$ yıl bulundu. BİYKA grubunda baba yaşı $33,1 \pm 5,5$ yıl iken sağlıklı grupta baba yaşı $33,2 \pm 5,8$ yıl olarak saptandı. En büyük anne yaşı 50, en büyük baba yaşı ise 52 idi. Her iki grubun yaş ortalamaları karşılaştırıldığında; BİYKA grubunda hem anne hem de baba yaşı istatistiksel olarak daha düşüktü (Tablo 1).

BİYKA tiplerinin dağılımına bakıldığında toplam 714 infantın 627(%87,8)'sinde hidronefroz saptandı. Diğer anomaliler ise sırası ile üreteropelvik darlık (UPJO) 36(%5), çift toplayıcı sistem (DCS) 15(%2,1), hipoplazi 4(%0,56), agenezi, 18(%2,5), ektopi 13(%1,8), multikistik displastik böbrek (MKDB) 1(%0,14) olarak belirlendi (Tablo 2).

Tablo 1. BİYKA tanısı olan infantların ve kontrol grubu infantların ebeveyn yaş ortalamalarının karşılaştırılması (n=2178).

	BİYKA Tanısı Grubu (n=714)	Kontrol Grubu (n=1464)	p değeri*
Anne yaşı (yıl) ort±sd	27,51±5,95	28,28±6,16	0,005
Medyan (Q ₁ -Q ₃)	27 (23-32)	28 (23-33)	
Baba yaşı (yıl) ort±sd	33,11±5,59	33,26±5,86	0,048
Medyan (Q ₁ -Q ₃)	34 (29-36)	35 (29-37)	

*Mann Whitney U Test

Anne yaşı ile BİYKA tipleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. Baba yaşı ile BİYKA arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise hidronefroz saptanan infantlardaki baba yaşı (33,47±5,76), hidronefroz olmayan diğer böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri infantlarının baba yaşından (32,89±5,49) daha yüksek olarak saptandı (p=0,032). Hidronefroz dışındaki BİYKA tipleri ile baba yaşı arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu (Tablo 3).

Tablo 2. BİYKA tiplerinin dağılımı.

BİYKA Tanısı	n
Hidronefroz	627
Agenezi	18
Ektopi	13
Hipoplazi	4
Multikistik böbrek hastalığı (MCDK)	1
Çifte Toplayıcı Sistem (DCS)	15
Üreteropelvik Bileşke Darlığı (UPJA)	36

Hidronefrozlu olan babalar (yaş ortalaması 33,47±5,76) ile sağlıklı çocukların babalarının yaş ortalaması (33,26±5,85) karşılaştırıldığında her ikisi arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunmadı (p=0,898). Ebeveyn yaşları kendi arasında alt gruba ayrılıp anne yaşı 35 yaş üzerinde ve 35 yaş altında olan infantlar karşılaştırıldığında BİYKA tipi sıklığı açısından fark saptanmadı (Tablo 4).

Benzer şekilde anne yaşı 40 yaş üzerinde ve 40 yaş altında olan infantların böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri tipi sıklığı arasında da fark yoktu. Baba yaşı 35 yaş üzerinde ve 35 yaş altında olan infantların böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri sıklığı karşılaştırıldığında hidronefroz (p<0,001) açısından anlamlı fark vardı (Tablo 5).

Tablo 3. BİYKA tiplerine göre BİYKA olan bebeklerin ebeveynlerinin yaşlarının karşılaştırılması (n=714)

	Evet ort±ss Medyan (Q1-Q3) (n=627)	Hayır ort±ss Medyan (Q1-Q3) (n=87)	p değeri*
Hidronefroz			
Anne yaşı	27,85±6,08 27,00 (23-32)	27,30±5,86 27 (23-32)	0,291
Baba yaşı	33,47±5,76 34,50 (29-37)	32,89±5,49 33 (29-36)	0,032
Agenezi			
Anne yaşı	26,00±4,41 26,50 (22,75-28,25)	27,55±5,98 27 (23-32)	0,364
Baba yaşı	34,33±6,46 37,00 (29,00-38,25)	33,08±5,57 34 (29-36)	0,153
Ektopi			
Anne yaşı	30,00±5,79 29 (27-33,5)	27,46±5,94 27 (23-32)	0,106
Baba yaşı	32,62±6,17 31 (28,5-38)	33,12±5,58 34 (29-36)	0,524
Hipoplazi			
Anne yaşı	29,00±7,79 28,5 (22-36,5)	27,50±5,94 27 (23-32)	0,675
Baba yaşı	37,25±3,40 38 (33,75-40)	33,08±5,59 34 (29-36)	0,091
MCDK			
Anne yaşı	39 (n=1)	27,49±5,93 27 (23-32)	0,110
Baba yaşı	46	33,09±5,57 34 (29-36)	0,094
DCS			
Anne yaşı	26,80±5,28 25 (22-31)	27,52±5,96 27 (23-32)	0,647
Baba yaşı	31,33±6,67 28 (28-35)	33,15±5,57 34 (29-36)	0,082
UPJO			
Anne yaşı	26,72±6,17 26 (21,25-30,75)	27,55±5,94 27 (23-32)	0,349
Baba yaşı	33,97±5,59 34 (30,00-38,00)	33,06±5,59 34 (29-36)	0,130

*Mann Whitney U Test

Tablo 4. Yaşı 35 üzerinde olan annelerin çocukları ile altında olan annelerin çocukları arasında BİYKA sıklığı karşılaştırma sonuçları.

	Hidronefroz	Agenezi	Ektopi	Hipoplazi	MCDK	DCS	UPJO
Anne yaşı<35	542	18	11	3	0	13	31
Anne yaşı>35	85	0	2	1	1	2	5
p değeri	0,117 ⁺	0,250 [*]	0,653 [*]	0,387 [*]	0,115 [*]	0,687 [*]	0,593 [*]

⁺ Pearson Ki kare Testi^{*} Fisher Exact Ki kare Testi

Multistikistik Displastik böbrek (MCDK), Çift Toplayıcı sistem (DCS), Üreteropelvik Bileşke darlığı (UPJO).

TARTIŞMA

BİYKA yenidoğanlarda en sık görülen doğum defektlerindedir. BİYKA prevalansı Uzakdoğu ülkelerinde 10.000 doğumda 4,2, Asya ve Avrupa ülkelerinde ise 1000 doğumda 4 olarak bildirilmiştir (Postoev ve ark., 2016; Bondagji, 2014; Andres-Jensen ve ark., 2016, Tain ve ark., 11; Laurichesse ve ark., 2017). Maternal obezite, infertilite tedavileri, multiparite, bulaşıcı hastalıklar ve gestasyonel diyabet BİYKA oluşumunu artırabilir (Groen ve ark., 2016; Macumber ve ark., 2017).

Tablo 5. Yaşı 35 üzerinde olan babaların çocukları ile 35 altında olan babaların çocukları arasında BİYKA sıklığı karşılaştırma sonuçları.

	Hidronefroz	Agenezi	Ektopi	Hipoplazi	MCDK	DCS	UPJO
Baba yaşı<35	266	8	9	1	0	12	19
Baba yaşı>35	361	10	4	3	1	3	17
p değeri	<0,001⁺	0,084 [·]	1 [*]	0,114 [*]	0,338 [*]	0,388 [·]	0,116 [·]

⁺Pearson Ki kare Testi

^{*}Fisher Exact Ki kare Testi

[·]Continuity Correction Test

Multistikistik Displastik böbrek (MCDK), Çift Toplayıcı sistem (DCS), Üreteropelvik Bileşke darlığı (UPJO).

Korelasyon analizinde ise hidronefroz tipi ile baba yaşı arasında pozitif yönlü çok düşük düzeyde istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptandı ($\rho=0,08$; $p=0,032$). Diğer BİYKA tipleri ile anne, baba yaşı ölçümleri arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptanmadı. Baba yaşı olarak cut off değer 40 ve 45 yaş olarak alındığında bu değerlerin altında ve üzerindeki yaşlarda BİYKA tiplerinin sıklığı açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı. Ayrıca anne ve babanın birlikte her ikisinin de yaşlarının cut off değeri 35 ve 40 yaş olarak alındığında ve BİYKA tiplerinin sıklığı analiz edildiğinde bu değerlerin altında ve üzerindeki yaşlarda anomali tipi açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. BİYKA tipleri için tüm maternal ve tüm paternal yaşların istatistiksel önemini göstermek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Agenezi görülenlerin görülmeyenlere göre maternal yaşı 0,900 kat, paternal yaşı 1,116 kat daha yüksekti. Ayrıca ektopi görülenlerin görülmeyenlere göre maternal yaşı 1,154 kat daha yüksekti. Diğer BİYKA tipleri için lojistik regresyon analizinde maternal ve paternal yaşın etkisi bulunmadı (Tablo 6).

Tablo 6. Tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi test sonucu.

Değişkenler	Tek Değişkenli Test Sonuçları						Çok Değişkenli Test Sonuçları					
	b_j	SE(b_j)	Wald	p	Exp(b_j)	%95 CI Lower-Upper	b_j	SE(b_j)	Wald	p	Exp(b_j)	%95 CI Lower-Upper
Hidronefroz												
Anne yaşı	0,015	0,013	1,407	0,236	1,016	0,990-1,042	0,007	0,017	0,189	0,664	1,007	0,975-1,041
Baba yaşı	0,019	0,014	1,812	0,178	1,019	0,992-1,047	0,019	0,014	1,812	0,178	1,019	0,992-1,047
Agenezi												
Anne yaşı	-0,047	0,043	1,175	0,278	0,955	0,878-1,038	-0,106	0,050	4,436	0,035	0,900	0,815-0,993
Baba yaşı	0,040	0,042	0,888	0,346	1,040	0,958-1,130	0,110	0,055	4,049	0,044	1,116	1,003-1,242
Ektopi												
Anne yaşı	0,068	0,045	2,273	0,132	1,070	0,980-1,170	0,143	0,064	4,972	0,026	1,154	1,017-1,308
Baba yaşı	-0,016	0,050	0,103	0,748	0,984	0,891-1,086	-0,116	0,068	2,953	0,086	0,890	0,780-1,016
Hipoplazi												
Anne yaşı	0,041	0,081	0,252	0,616	1,042	0,888-1,222	-0,062	0,102	0,377	0,539	0,939	0,770-1,147
Baba yaşı	0,125	0,084	2,230	0,135	1,133	0,962-1,335	0,125	0,084	2,230	0,135	1,133	0,962-1,335
MCDK												
Anne yaşı	0,394	0,271	2,107	0,147	1,483	0,871-2,524	0,177	0,307	0,333	0,564	1,194	0,654-2,179
Baba yaşı	0,377	0,205	3,399	0,065	1,458	0,976-2,177	0,377	0,205	3,399	0,065	1,458	0,976-2,177
DCS												
Anne yaşı	-0,021	0,045	0,216	0,642	0,979	0,896-1,070	0,023	0,059	0,150	0,699	1,023	0,911-1,149
Baba yaşı	-0,059	0,048	1,544	0,214	0,942	0,858-1,035	-0,059	0,048	1,544	0,214	0,942	0,858-1,035
UPJO												
Anne yaşı	-0,024	0,030	0,659	0,417	0,976	0,921-1,035	-0,065	0,036	3,202	0,074	0,937	0,873-1,006
Baba yaşı	0,029	0,030	0,906	0,341	1,029	0,970-1,092	0,072	0,039	3,410	0,065	1,075	0,996-1,160

Multistikistik Displastik böbrek (MCDK), Çift Toplayıcı sistem (DCS), Üreteropelvik Bileşke darlığı (UPJO).

Literatürde BİYKA gelişimi için yaşın risk faktörü olarak araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Her ne kadar ileri anne yaşının BİYKA gelişimini arttırdığını bildiren çalışmalar olsa da bu ilişkinin anlamsız olduğunu bildiren prevalans çalışmaları da mevcuttur (Nicolaou ve ark., 2015; Pope ve ark., 1999). Bu çalışmada maternal ve paternal yaşın BİYKA gelişimi üzerine etkisi değerlendirildi. Bulgularımız BİYKA saptanan infantların maternal ve paternal yaşlarının sağlıklı infantların ebeveyn yaşlarından daha düşük olduğu yönündeydi. Anne yaşının BİYKA gelişimi ile ilişkisi bulunmazken, baba yaşı 35 yaş üzerinde ve 35 yaş altında olan infantların BİYKA sıklığı karşılaştırıldığında hidronefroz açısından anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Korelasyon analizinde hidronefroz tipi ile baba yaşı arasında pozitif yönlü çok düşük düzeyde istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptandı. Son yıllarda infertilite tedavilerindeki gelişmeler nedeniyle doğurganlık yaşının arttığı, erken 20'li yaşlardan 30'lu ve hatta 40'lı yaşlara ilerlediği görülmektedir. Bu yaş artışı ile çocuğun kısa ve uzun dönemde karşılaşılabileceği sağlık problemleri arasındaki ilişkiler üzerinde düşünülmesine neden olmuştur (Jacobsson ve ark., 2004). İleri yaş gebelikleri ve çocukta gelişebilecek olası konjenital anomaliler ile ilişkinin mekanizması net olmamakla birlikte de nova mutasyonların yaş ile ilişkili olarak daha fazla oluşabileceği, germ hücrelerinde aberran epigenetik modifikasyonların olabileceği üzerinde durulmaktadır (Kovac ve ark., 2013). Yine artan yaşın gonadotropin ve seks steroidleri üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir (Troisi ve ark., 2003). Bu genetik ve hormonal değişikliklerin çocuğa geçtiği ve programlı fenotipik ve metabolik değişiklikler yaptığı düşünülmektedir (Liang ve ark., 2018). BİYKA hastalarının risk faktörlerini araştıran Tain ve arkadaşlarının (2016) Tayvan'da yaptıkları popülasyon temelli bir olgu kontrol çalışmasında 2004-2014 yılları arasındaki 1.603.794 doğumun 668 tanesinde BİYKA olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma ile anne yaşı ile birçok ek prenatal, perinatal ve postnatal faktör değerlendirilmiştir. Anne yaşı <20, 20-29, 30-39 ve >40 olarak gruplandırıldığında; 20-29 yaş arası olan anneler ile BİYKA ilişkisi (OR, 2,18; %95 CI, 1,11-4,28) ve 30-39 arasında (OR, 2,29; %95 CI, 1,17- 4,51) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise anne yaşlarını 35 yaş altı-35 yaş üstü ve 40 yaş altı- 40 yaş üstü alt gruplara ayırıp BİYKA oranlarını karşılaştırdığımızda gruplar arasında fark saptamadık. Sonuçlarımızı destekler nitelikte Postoev ve arkadaşlarının (2016) yapmış oldukları prevalans çalışmasında da 35 yaş altı ve üstü annelerde böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri insidansı açısından fark saptanmamıştır. Gebe kalınma sırasındaki maternal yaş ve yaşam tarzının çocuklarda kısa ve uzun dönemde oluşturduğu etkiler daha net bilinmekle birlikte paternal veriler ile ilgili yapılmış çalışmalar daha az sayıdadır (Wennberg ve ark., 2016). Paternal yaş da maternal yaşa paralel olarak artış gösterme eğilimindedir (Khandwala ve ark., 2017). İzole sistem anomalileri üzerinde maternal ve

paternal yaş ilişkilerini araştıran çok sayıda çalışma bulunabilir (Oldereid ve ark., 2018). Son yıllarda yapılan çalışmalarda artmış ebeveyn yaşının tip 1 DM, artmış kan basıncı ve bozulmuş nörokognitif fonksiyonlarla ilişkisi olduğu bildirilmiştir (Liang ve ark., 2018). Bu anlamda literatürde maternal yaş etkilerinin, çocuktaki anomaliler ve gelişimine ilişkin kısa-uzun vadede prognoz ilişkisini ortaya koyan çalışmalara daha fazla rastlanmaktadır. Bir kohort çalışmasında 22.188 anne değerlendirilmiş, anne yaşı ve anne yaşına ilişkin en az bir patolojik sonuç için 19.403 çocuğa ulaşılmıştır. 19 yaş ve altında olmak ile 35 yaş ve üzerinde olmanın düşük doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, çocuğun nutrisyonel durumu ve eğitimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Fall ve ark., 2015). Oldereid ve arkadaşlarının (2018) perinatal ve pediatrik klinik sonuçlar üzerinde paternal yaşın ve paternal yaşam tarzının etkisi ile ilgili yaptıkları bir meta-analizde, ise 10 meta-analiz, 127 kohort çalışması, 96 olgu kontrol çalışması ve 5 olgu serisi değerlendirilmiştir. Paternal yaş ve yaşam tarzının bir takım yan etkilerle beraber olduğu, özellikle otizm, otizm spektrum bozuklukları ve şizofreni ile ilişkisi bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca, orofasiyal yarıklık bozuklukları ve trizomi 21 ile de ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Oldereid ve ark., 2018). Çalışmamızda baba yaşı 35 yaş üzerinde ve 35 yaş altında olan infantların BİYKA tipi sıklığı karşılaştırıldığında hidronefroz insidansı açısından anlamlı fark saptandı. Hidronefroz ile baba yaşı arasında pozitif yönlü düşük düzeyde bir ilişki mevcuttu. Baba yaşını sınır değer 40 ve 45 yaş olarak aldığımızda ise böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri tipleriyle baba yaşı arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Her ne kadar Postoev ve arkadaşları (2016) yaptıkları çalışmada BİYKA tiplerini paternal yaşa göre karşılaştırmasında da, baba yaşı 35 yaş altı ve üstü olan infantlar da BİYKA insidansı açısından fark bildirmemişlerdir. BİYKA prenatal tanı oranı yüksek olsa bile tüm konjenital hidronefroz olgularının ancak %73 'ü teşhis edilebilmektedir (Garne ve ark., 2019). Renal malformasyona bağlı konjenital hidronefroz için gebelik terminasyon oranı %4,9 iken renal agenezi için bu oran %68,2 dir (European Surveillance of Congenital Anomalies. 2013). Amri ve arkadaşlarının (1999) Colorado'da yaptıkları bir olgu kontrol çalışmasında renal agenezili 189 olgu ve 940 kontrol olgusu, renal agenezinin, maternal yaş, maternal kilo alımı, maternal DM, infantın doğum kilosu ve son doğumdan itibaren geçen süre parametreleri ile ilişkisi açısından değerlendirilmiştir. Renal agenezinin pregestasyonel DM ile belirgin ilişkili olduğu (OR=4,98; %95 CI 1,08-22,93) gösterilmiştir. Washington'da yapılan daha geniş bir olgu kontrol çalışmasında renal displazi ve/veya agenezi ve obstrüktif üropati tanı ve 21 yaşına kadar kronik böbrek yetersizliği (KBY) gelişmiş 1994 hasta ve 20.032 kontrol grubu değerlendirilmiştir. Anneye ait yaş, ırk, eğitim, kentsel veya kırsal kesimden gelme, sigara kullanımı, daha önceki gebelik, DM ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda lojistik regresyon analizinde renal agenezi görülenlerin görülmeyenlere göre paternal yaşı 1,116 kat daha yüksekti. Paternal yaş ilerledikçe spermde oluşabilecek de nova mutasyonlar ve çocuğun hastalık yapıcı mutasyonları taşıma ihtimali artmaktadır (Khandwala ve ark., 2017). Sperm DNA metilasyonu ve kromatin paketlemesinin paternal genlerin epigenetiği üzerinde önemi olduğu düşünülmektedir. Paternal yaş faktörünün de değerlendirildiği çalışmamızın bu anlamda literatüre katkısı olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda ayrıca BİYKA ile paternal yaş arasında ilişki çıkmış olması, maternal değerlendirmelerin yapıldığı birçok çalışmadan farklı olarak dikkatleri paternal özelliklere de yönlendirmek gerektirdiğini gösterebilir. Literatürde BİYKA ve paternal yaş gelişimi üzerine bir yayın bulunmadığı gibi mevcut sonuçlarımızın patogenezi üzerine de yorum yapabilmek için ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Veri setimizdeki şiddetli malformasyonu olan olgu sayısının düşüklüğü 22. gebelik haftasının altındaki gebeliklerin dışlanmasıyla açıklanabilir.

SONUÇ

Çalışmamızda retrospektif olarak BİYKA alt gruplarında maternal ve paternal yaşın etkisi araştırılmış ve paternal yaş ile renal hidronefroz ve agenezi arasında ilişki bulunmuştur. Benzer amacı araştıran ve benzer sonuca ulaşan bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Kısıtlayıcı etkenlere bakıldığında genetik faktörler, çevresel etkenler, örneklem büyüklüğü, düşünülebilir. Çalışmamızın literatüre ışık tutacağını düşünmekteyiz.

Etik Kurul

Araştırmanın gerçekleştirilmesi için etik izin Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (karar numarası: (2015/17-34).

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

Finansman Kaynakları: Yoktur.

KAYNAKLAR

- Amri, K., Freund, N., Vilar, J., Merlet-Bénichou, C., & Lelièvre-Pégorier, M. (1999). Adverse effects of hyperglycemia on kidney development in rats: in vivo and in vitro studies. *Diabetes*, 48(11), 2240–2245. <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.11.2240>
- Andrés-Jensen, L., Jørgensen, F. S., Thorup, J., Flachs, J., Madsen, J. L., Maroun, L. L., Nørgaard, P., Vinicoff, P. G., Olsen, B. H., & Cortes, D. (2016). The outcome of antenatal ultrasound diagnosed anomalies of the kidney and urinary tract in a large Danish birth cohort. *Archives of Disease in Childhood*, 101(9), 819–824. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309784>
- Bondagji, N. S. Antenatal diagnosis, prevalence and outcome of congenital anomalies of the kidney and urinary tract in Saudi Arabia. *Urology Annals*, 6(1), 36-40. <https://doi.org/10.4103/0974-7796.127021>
- Brown, T., Mandell, J., & Lebowitz, R. L. (1987). Neonatal hydronephrosis in the era of sonography. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 148(5), 959–963. <https://doi.org/10.2214/ajr.148.5.959>
- European Surveillance of Congenital Anomalies. 2013. Prevalence tables 2008–2012. *Ispra, Italy: EUROCAT*.
- Fall, C. H., Sachdev, H. S., Osmond, C., Restrepo-Mendez, M. C., Victora, C., Martorell, R., Stein, A. D., Sinha, S., Tandon, N., Adair, L., Bas, I., Norris, S., Richter, L. M., & COHORTS investigators (2015). Association between maternal age at childbirth and child and adult outcomes in the offspring: a prospective study in five low-income and middle-income countries (COHORTS collaboration). *The Lancet. Global health*, 3(7), e366–e377. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(15\)00038-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(15)00038-8)
- Garne, E., Loane, M., Wellesley, D., Barisic, I., & Eurocat Working Group (2009). Congenital hydronephrosis: prenatal diagnosis and epidemiology in Europe. *Journal of Pediatric Urology*, 5(1), 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2008.08.010>
- Groen In 't Woud, S., Renkema, K. Y., Schreuder, M. F., Wijers, C. H., van der Zanden, L. F., Knoers, N. V., Feitz, W. F., Bongers, E. M., Roeleveld, N., & van Rooij, I. A. (2016). Maternal risk factors involved in specific congenital anomalies of the kidney and urinary tract: A case-control study. Birth defects research. Part A, *Clinical and Molecular Teratology*, 106(7), 596–603. <https://doi.org/10.1002/bdra.23500>
- Jacobsson, B., Ladfors, L., & Milsom, I. (2004). Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstetrics and Gynecology*, 104(4), 727–733. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000140682.63746.be>
- Khandwala, Y. S., Zhang, C. A., Lu, Y., & Eisenberg, M. L. (2017). The age of fathers in the USA is rising: an analysis of 168 867 480 births from 1972 to 2015. *Human Reproduction* (Oxford, England), 32(10), 2110–2116. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex267>
- Kovac, J. R., Addai, J., Smith, R. P., Coward, R. M., Lamb, D. J., & Lipshultz, L. I. (2013). The effects of advanced paternal age on fertility. *Asian Journal of Andrology*, 15(6), 723-728. <https://doi.org/10.1038/aja.2013.92>
- Laurichesse Delmas, H., Kohler, M., Doray, B., Lémery, D., Francannet, C., Quistrebert, J., Marie, C., & Perthus, I. (2017). Congenital unilateral renal agenesis: Prevalence,

- prenatal diagnosis, associated anomalies. Data from two birth-defect registries. *Birth Defects Research*, 109(15), 1204–1211. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1065>
- Liang, J., Guo, Y., Dai, M., Xiao, Q., Cai, W., Wei, Y., Amakye, W. K., Jing, J., & Zhang, Z. (2018). Differences in relationships of maternal and paternal age at childbirth with body fat distribution in offspring. *American Journal of Human Biology*, 30(6), e23143. <https://doi.org/10.1002/ajhb.23143>
- Macumber, I., Schwartz, S., & Leca, N. (2017). Maternal obesity is associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract in offspring. *Pediatric Nephrology* (Berlin, Germany), 32(4), 635–642. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3543-x>
- Nicolaou, N., Renkema, K. Y., Bongers, E. M., Giles, R. H., & Knoers, N. V. (2015). Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nature reviews. Nephrology*, 11(12), 720–731. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.140>
- Oldereid, N. B., Wennerholm, U. B., Pinborg, A., Loft, A., Laivuori, H., Petzold, M., Romundstad, L. B., Söderström-Anttila, V., & Bergh, C. (2018). The effect of paternal factors on perinatal and paediatric outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 24(3), 320–389. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy005>
- Parikh, C. R., McCall, D., Engelman, C., & Schrier, R. W. (2002). Congenital renal agenesis: case-control analysis of birth characteristics. *American Journal of Kidney Diseases*, 39(4), 689–694. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.31982>
- Pope, J. C., 4th, Brock, J. W., 3rd, Adams, M. C., Stephens, F. D., & Ichikawa, I. (1999). How they begin and how they end: classic and new theories for the development and deterioration of congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT. *Journal of the American Society of Nephrology*, 10(9), 2018–2028. <https://doi.org/10.1681/ASN.V1092018>
- Postoev, V. A., Grijbovski, A. M., Kovalenko, A. A., Anda, E. E., Nieboer, E., & Odland, J. Ø. (2016). Congenital anomalies of the kidney and the urinary tract: A murmansk county birth registry study. *Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology*, 106(3), 185–193. <https://doi.org/10.1002/bdra.23475>
- Sanna-Cherchi, S., Caridi, G., Weng, P. L., Scolari, F., Perfumo, F., Gharavi, A. G., & Ghiggeri, G. M. (2007). Genetic approaches to human renal agenesis/hypoplasia and dysplasia. *Pediatric Nephrology* (Berlin, Germany), 22(10), 1675–1684. <https://doi.org/10.1007/s00467-007-0479-1>
- Tain, Y. L., Luh, H., Lin, C. Y., & Hsu, C. N. (2016). Incidence and Risks of Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract in Newborns: A Population-Based Case-Control Study in Taiwan. *Medicine*, 95(5), e2659. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002659>
- Troisi, R., Potischman, N., Roberts, J. M., Ness, R., Crombleholme, W., Lykins, D., Siiteri, P., & Hoover, R. N. (2003). Maternal serum oestrogen and androgen concentrations in preeclamptic and uncomplicated pregnancies. *International Journal of Epidemiology*, 32(3), 455–460. <https://doi.org/10.1093/ije/dyg094>
- Woroniecki, R., Gaikwad, A. B., & Susztak, K. (2011). Fetal environment, epigenetics, and pediatric renal disease. *Pediatric Nephrology* (Berlin, Germany), 26(5), 705. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1714-8>

Wennberg, A. L., Opdahl, S., Bergh, C., Aaris Henningsen, A. K., Gissler, M., Romundstad, L. B., Pinborg, A., Tiitinen, A., Skjærven, R., & Wennerholm, U. B. (2016). Effect of maternal age on maternal and neonatal outcomes after assisted reproductive technology. *Fertility and Sterility*, 106(5), 1142–1149.e14. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.021>