



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

**VEZİKOÜRETERAL REFLÜSÜ OLAN ÇOCUK
HASTALARDA BÖBREK HASAR BELİRLEYİCİSİ
OLARAK NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN
KULLANILABİLİR Mİ?**

**DR. SELİM BATMAZ
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. ALİ DELİBAŞ**

MERSİN - 2010



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

**VEZİKOÜRETERAL REFLÜSÜ OLAN ÇOCUK
HASTALARDA BÖBREK HASAR BELİRLEYİCİSİ
OLARAK NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN
KULLANILABİLİR Mİ?**

**DR. SELİM BATMAZ
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. ALİ DELİBAŞ**

**Bu tez, BAP-TF DTB (SB) 2010-4 TU kodlu proje olarak
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından desteklenmiştir**

MERSİN – 2010

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca sahip olduğu bilgi ve birikimlerinden yararlanma fırsatı vermesinin yanı sıra yaőadığım her sıkıntı ve zorlukta desteğini her zaman arkamda hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Aytuğ ATICI'ya ,

Uzmanlık eğitimim sırasında ve tezimi hazırlama sürecinde sabırla bana desteğini esirgemeyen tez danıőmanım değerli hocam Doç Dr. Ali DELİBAŞ'a,

Kendilerinden çok őey öğrendiğim ve beni bugünlere getiren tüm değerli hocalarıma,

Her zaman yanımda olan kardeőim Atakan GÜVEN'e

Beraber çalışma imkanı bulduğum tüm mesai arkadaşlarıma, sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Selim BATMAZ

İÇİNDEKİLER

ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ ve AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
Vezikoüreteral Reflü	9
Tanım	9
Görülme Sıklığı, Yaş, Cinsiyet	9
Kalıtım ve Genetik	10
Etyoloji ve Sınıflandırma	11
Klinik	12
Tedavi	29
Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin	31
GEREÇ ve YÖNTEMLER	33
BULGULAR	37
TARTIŞMA	78
SONUÇ	90
KAYNAKLAR	95
SİMGELER ve KISALTMALAR	106
ŞEKİLLER	108
TABLolar	110

ÖZET

Çalışmamızda birincil Vezikoüreteral reflüsü (VUR) olan Tc-99m-dimerkaptosuksinik asit (^{99m}Tc-DMSA) sintigrafisiyle böbrek hasarı saptanan hastalarda glomerül filtrasyon hızı (GFH) göz önüne alınarak böbrek hasarını belirleyebilecek serumda ve idrarda Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, NGAL)'in değerlendirilmesi planlanmıştır.

Bu çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Polikliniği'nde Haziran 2004-Ağustos 2010 tarihleri arasında izlenen ve son başvuru tarihi itibarıyla 3 ay içerisinde idrar yolu enfeksiyonu (İYE) geçirmeyen 3 ay-17 yaş arasında 21'i erkek, 28'i kız olmak üzere 49 birincil VUR'lu hasta ve kontrol grubu olarak öyküsünde tekrarlayan İYE olan ve böbrek hasarı bulunmayan 34 çocuk dahil edilmiştir. Serumda ve idrarda NGAL, serumda Sistatin C seviyelerini ölçmek için kan ve idrar örnekleri alındı.

Çalışmamızda VUR'u olup böbrek hasarı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında GFH'na göre serum NGAL, idrar NGAL, idrar NGAL/kreatinin ve sistatin C değişkenleri bakımından anlamlı ters yönlü ilişki saptanmıştır (p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001). VUR derecesine göre reflü derecesi arttıkça bu 4 değişkenin değerlerinin anlamlı şekilde arttığı (p=0,008, p<0,001, p<0,001, p<0,001) saptanmıştır.

Sağ, sol ve her iki böbrekteki hasar durumuna göre değerlendirildiğinde serum NGAL'i, %77,4, %76, %88,1, idrar NGAL'i %76,9, %86,9, %91,5, İdrar NGAL/kreatinin oranı %78,7, %86, %92,8 ve Sistatin C'nin %80,3, %75,8, %84,5 oranında hasarı doğru tahmin ettiği görülmektedir (p<0,001). Hastalarda serum NGAL'in %90,5, idrar NGAL %91,9, idrar NGAL/kreatinin'i %93,1, serum sistatin C düzeyinin %94 oranında proteinüriyi doğru tahmin ettiği görüldü (p<0,001).

Sonuç olarak birincil VUR'lu böbrek hasarı bulunan hastalarda serumda ve idrarda NGAL ve serumda Sistatin C düzeyleri daha yüksek seviyede tespit edilmiştir. Serum ve idrardaki NGAL düzeyi artışı VUR'lu hasta grubunda böbrek hasarı açısından tanı ve takipte kullanılacak girişimsel olmayan bir belirteçtir.

Anahtar kelimeler: Böbrek hasarı, NGAL, Sistatin-C, ^{99m}Tc-DMSA, Vezikoüreteral reflü

ABSTRACT

Can we use Neutrophil Gelatinase-associated lipocaline as a kidney damage marker in children with vesicoureteral reflux?

In our study, we evaluate Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in urine and plasma to determine renal damage in some patients who had abnormal glomerular filtration rate together with primer VUR and also renal damage in their ^{99m}Tc-DMSA scintigraphic scan.

In this study, pediatric patients was included followed by Pediatric Nephrology outpatient clinic in Mersin University Medical Faculty Hospital, between June 2004- August 2010. 21 male and 28 female totally 49 patients between 3 months-17 years old who had no urinary tract infections within the last 3 months and had primary VUR and 34 patients who had recurrent UTI with renal damage history were included in our study.

When the patients who had kidney damage with VUR and without VUR compared, according to GFR and plasma NGAL, urine NGAL, urine NGAL/creatinine and Cystatin C variables; a statistically significant reverse relation was shown ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$). We determine increasing pattern of four different variables as reflux grade ascending according to VUR grade and this correlation was statistically significant ($p = 0,008$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$).

The true prediction rates for the damage were %77,4, %76, %88,1 for plasma NGAL, %76,9, %86,9, %91,5 for urine NGAL, %78,7, %86, %92,8 for urine NGAL/creatinine rate, %80,3, %75,8, %84,5 for Cystatin C; for right, left and both kidneys; respectively ($p < 0,001$). It's been shown that plasma NGAL has %90,5; urine NGAL has %91,9; urine NGAL/creatinine rate has %93,1; plasma Cystatin C has %94 true prediction value for the proteinuri ($p < 0,001$).

In conclusion, in patients with kidney damage with primary VUR, the NGAL levels in plasma and urine and Cystatin C levels in plasma were found elevated. Increased plasma and urine NGAL levels can be use as non invasive markers for the diagnose, follow up for the kidney damage in patients with VUR.

Key words: Kidney damage, NGAL, Sistatin C, ^{99m}Tc-DMSA, vesicoureteral reflux.

GİRİŞ ve AMAÇ

İdrar yolu enfeksiyonu, normal şartlar altında steril olan üriner sistemin enfekte olması şeklinde tanımlanmaktadır¹. Çocukluk çağındaki İYE, erişkin yaşlardaki böbrek yetmezliğinin önemli bir sebebini oluşturmaktadır². Erken tanı ve uygun tedavi ile geç dönemde gelişebilecek hipertansiyon, ilerleyici böbrek yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlar azaltılabilir³.

Çocukluk çağında idrar yolu enfeksiyonlarına yatkınlık oluşturan önemli bir neden vezikoüreteral reflüdür. Beş yaş altında İYE geçiren çocukların %30-40'ında VUR olduğu bildirilmiştir⁴. Vezikoüreteral reflü idrarın mesaneden işeme esnasında üreter ve böbreğe geri kaçıışı olarak tanımlanan, ciddi sonuçları olan anatomik ve fonksiyonel bir bozukluktur. VUR birincil ya da ikincil olabilir. Birincil VUR mesane ile üreter arasındaki kapağın yetersiz olmasından kaynaklanan doğuştan olan bir bozukluktur. İkincil VUR da ise nörojenik mesane veya posterior üretral valv (PUV) gibi mesanede yüksek basınç oluşturan bir nedenle kapakta sonradan yetersizliğin ortaya çıkması söz konusudur.

VUR'un tekrarlayan İYE nedeniyle böbrekte hasar geliştirdiği ve son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) neden olduğu gösterilmiştir. VUR tüm dünyada SDBY'si olan çocukların %12-21'iyle ilişkilidir. VUR, İYE ile ilişkili olan ilerleyici böbrek hasarı için major bir risk faktörü olup tanıda gecikme, yetersiz tedavi ya da kötü izlem sonucunda; tekrarlayan İYE, hipertansiyon, büyüme gelişme geriliği, reflü nefropatisi, gebelik komplikasyonları ve kronik böbrek yetersizliğine neden olabilmektedir^{5,6}. Ülkemizde ise; çocukluk çağı kronik böbrek yetmezliğinin en önemli sebebi olarak VUR zemininde gelişen İYE gösterilmektedir^{7,8}.

VUR'lu hastalarda böbrek hasarını göstermek için ^{99m}Tc-DMSA kullanılmaktadır. Böbrek hasarının erken teşhis ve takibi için pek çok belirteç kullanılmıştır. En sık kullanılan belirteç proteinüridir. Ayrıca tübüler enzimler olan N-asetil-beta-d-glukozaminidaz (NAG), beta-2-mikroglobulin (B2M), retinol bağlayıcı protein (RBP), alfa-1-mikroglobulin (A1M) ve lizozimdir. Renal tübüler fırça kenarlı antijen (Brush Border Antigen, BBA), epidermal büyüme faktörü, interlökin 6 (IL- 6) ve interlökin 8 (IL- 8) gibi sitokinler, çözülebilir tümör nekrozis faktör (TNF) reseptör-1, endotelin-1 ve prostaglandin E2 kullanılan diğer belirteçlerdir⁹. Düşük molekül ağırlıklı proteinler (Low Molecular Weight Proteins, LMWP), glomerül bazal membranından daha serbestçe geçerler ve

proksimal renal tübül tarafından neredeyse tamamen tekrar emilirler¹⁰. Bu belirteçlerin idrardan atılımı reflü nefropatisini de içine alan artmış proksimal tübül hasarını gsterir¹¹.

Glomerül filtrasyon hızı kreatinin klirensiyle ölçülür. Diğer bir belirteç olan Sistatin C (Sis-C) kandaki hücrelerden ve daha çok çekirdekli hücrelerden salınan sistein proteaz inhibitörüdür. Glomerüllerden süzülür. Proksimal tübüllerden emilir ancak salgılanmaz¹². Sistatin C yaş, cinsiyet, ırk, kas kitlesinden etkilenmez. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda serum kreatinininden daha iyi bir belirtetir¹³.

Lipokalin 2 adıyla da bilinen Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin 25 kDa ağırlığında nötrofil ve monosit makrofajlardan salınan jelatinaza kovalent bağlanan ve demir taşınmasında görev alan bir moleküldür. NGAL normalde birçok dokudan (böbrek, akciğer, mide, kolon) ok düşük seviyelerde salınır¹⁴. Böbrekte hasar sonrası iyileşme döneminde proksimal tübüler epitelden NGAL salınımı uyarılır. Bu durum da NGAL'in böbrek fonksiyon bozukluklarında duyarlı bir belirteç olduğunu gstermektedir¹⁵. Serum ve idrar NGAL akut ve kronik böbrek hasarında yüksek öngörü değerine sahip bir belirtetir¹⁶.

Çalışmamızda birincil VUR'u olan ^{99m}Tc-DMSA sintigrafisi çekilerek böbrek hasarı tespit edilen hastalarda glomerül filtrasyon hızı göz önüne alınarak böbrek hasarını belirleyebilecek girişimsel olmayan serumda ve idrarda NGAL ve serumda Sistatin C'nin değerlendirilmesi planlanmıştır. Enflamasyonu ya da enfeksiyonu olmayan, VUR'lu hastalardaki NGAL ve sistatin C seviyelerinin tespit edilmesiyle tanı ve takip açısından böbrek hasarının belirleyicisi olarak sintigrafiye alternatif olarak NGAL ve sistatin C'in kullanılabilirliği araştırılacaktır.

GENEL BİLGİLER

Vezikoüreteral Reflü

Tanım

Vezikoüreteral reflü idrarın mesaneden işeme esnasında üreter ve böbreğe geri kaçıışı olarak tanımlanan, ciddi sonuçları olan anatomik ve fonksiyonel bir bozukluktur. VUR birincil ya da ikincil olabilir. Birincil VUR mesane ile üreter arasındaki kapağın yetersiz olmasından kaynaklanan doğuştan olan bir bozukluktur. İkincil VUR da ise nörojenik mesane veya posterior üretral valv gibi mesanede yüksek basınç oluşturan bir nedenle kapakta sonradan bir yetersizliğin ortaya çıkması söz konusudur.

Son yapılan çalışmalarda VUR'un tekrarlayan İYE nedeniyle böbrekte hasar geliştirdiği ve daha sonra son dönem böbrek yetmezliğine neden olduğu gösterilmiştir⁵. Tüm dünyada SDBY olan çocukların %12-21'iyle ilişkilidir. VUR İYE ile ilişkili olan ilerleyici böbrek hasarı için major bir risk faktörü olup tanıda gecikme, yetersiz tedavi ya da kötü izlem sonucunda; tekrarlayan İYE, hipertansiyon, büyüme gelişme geriliği, reflü nefropatisi, gebelik komplikasyonları ve kronik böbrek yetersizliğine neden olabilmektedir^{5,6}. Ülkemizde ise; çocukluk çağı hipertansiyonu ve kronik böbrek yetmezliğinin en önemli sebebi olarak vezikoüreteral reflü zemininde gelişen idrar yolu enfeksiyonları gösterilmektedir. Türk Nefroloji Derneği'nin 2008 yılında yayınlamış olduğu kayıt sisteminde SDBY olan çocukların %25,9'undan VUR ve tekrarlayan İYE sorumlu tutulmuştur⁷. Yine ülkemizde Çocuk Nefroloji Derneği Kronik Böbrek Yetmezliği Çalışma Grubu'nun yapmış olduğu çok merkezli başka bir çalışmada (Bek ve ark.) ise kronik böbrek hastalığının etyolojisinde VUR %18,5'lik oranla ilk sırayı almıştır⁸.

Görülme Sıklığı, Yaş ve Cinsiyet

Sağlıklı çocukların %1,3'ünde VUR görülürken İYE'den sonra tanı almış çocuklardaki görülme sıklığı %8-50'dir¹⁷. Soylu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tekrarlayan İYE hastalarının %36,8'inde VUR tespit edilmiştir¹⁸.

VUR sıklığı yaşa ve cinsiyete göre değişmektedir. Ayrıca İYE geçiren çocuğun yaşı ne kadar küçükse VUR olasılığı da o kadar yükselmektedir. Yenidoğanlarda ve süt çocuklarında İYE'den sonra teşhis edilen VUR sıklığı ise %30-45'dir¹⁹.

Doğum öncesi hidronefroz saptanan bebeklerde, doğum sonrası yapılan işeme sistoüretrografisi (voiding sistoüretrografi, VSUG) ile %10-30'unda VUR'un varlığı gösterilmiştir²⁰.

VUR'un yaşla ilişkisini araştıran bir çalışmada bir yaşından küçük İYE tanısıyla araştırılan çocuklarda VUR sıklığı %70 olarak bulunurken aynı oran 4 yaşta %25, 12 yaşta %15 olarak bildirilmiştir²¹. Başka bir çalışmada; 5 yaş altında İYE geçiren çocukların %30-40'ında VUR saptandığı bildirilmiştir²².

VUR'un cinsiyet dağılımına bakıldığında, İYE nedeniyle araştırılan çocuklar içinde kızlarda daha sık görülmektedir²³. Yaşamın ilerleyen dönemlerinde tespit edilen reflünün büyük çoğunluğunun (%85) kız çocuklarda görülmesine karşın, doğum öncesi hidronefroz nedeniyle takip edilen ve doğum sonrası VUR tanısı alan çocuklarda erkek cinsiyet daha baskındır²⁴. Yenidoğan döneminde erkek çocuklarda VUR'un daha sık görülmesinin nedeni, belirtilerin erken dönemde ortaya çıkması²⁵ ve bu dönemde doğumsal infravezikal obstrüksiyonların daha fazla görülmesine bağlı olduğu düşünülmektedir²⁶.

Kalıtım ve Genetik

Kalıtım üzerine yapılan ilk çalışmalarda, VUR tanılı hastaların kardeşlerinin %32'sinde VUR saptanmıştır²⁷. VUR tanısı olan çocukların asemptomatik kardeşlerinde, radyonüklit sintigrafi kullanılarak %45'inde VUR teşhis edilmiştir²⁸. Noe ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, kardeş incelemesi yapılarak VUR tanısı alan çocukların %75'inin asemptomatik olduğu ve kız hastaların kız kardeşlerinde kısmen daha yüksek VUR sıklık oranına sahip olduğu gösterilmiştir. VUR tanılı endeks hastalara kıyaslandığında, VUR tanılı kardeş hastalarda böbrek hasarı çok daha az saptanmıştır²⁹. Ebeveynlerinde VUR tanısı olan çocukların %66'sında VUR saptanmıştır³⁰. Ailesel reflünün belirlenmesiyle birlikte, VUR tanılı hastaların asemptomatik kardeşlerinin incelenmesinin yararlı olduğu bildirilmiştir³¹.

VUR tanılı kardeşlerin 3-7 yıl boyunca takibi sonucunda yalnızca %5'inde böbrek hasarlanması tespit edilmiş ve I. ve II. derece VUR'u olan kardeşlerin büyük bir kısmında kendiliğinden düzelme saptanmıştır³². VUR tanılı kardeşlerin böbrek hasarlanmasında; reflü derecesi, İYE'nin seyri ve yaşın en önemli faktörler olduğu işaret edilmiştir³³. Houle ve arkadaşları, 2 yaşından önce tanı konulan kardeşlere kıyasla, 2 yaşından sonra tanı alan kardeşlerde daha yüksek hasarlanma oranı tespit etmiş ve bu nedenle erken tarama yapılmasını

önermiştir³⁴. Takip eden çalışmalarda, daha düşük dereceli reflü tanısı olan kardeşlerde değerlendirme 3 yaşından sonra yapıldığında daha fazla hasarlanma olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, VUR tanısı olan hastaların küçük kardeşlerinin (5 yaş ve altı) semptomatik olmasa dahi erken dönemde ve semptomatik olan büyük kardeşlerin takibe alınması önerilmektedir³⁵.

VUR'un genetik temeli halen araştırılmaktadır. Genel nüfusa kıyasla, VUR tanılı kişilerin birinci derece akrabaları, %30-50'lik VUR riskine sahiptirler^{50,51}. VUR'da kalıtım değişkendir. X'e bağlı kalıtımın yanı sıra resesif kalıtım da rapor edilmiştir³⁶. Çok sayıda çalışma, diğer renal anormallik ve sendromlarla ilişkili VUR tanılı aday bölgeler/genler (PAX2, ROBO2, Uroplakin III) rapor etmiştir^{37,38}.

Etyoloji

Sağlıklı kişilerde üreter mesaneye eğimli girer ve mesanenin arka yan bölgesine açılmadan önce mesane kası (intramural üreter) ve mukozasının alt kısmında (submukozal üreter) seyreder. Submukozal üreter esnektir ve mesane mukozası ile detrüssör kası arasında bulunur. Mesane idrarla dolduğunda submukozal üreter mukoza ve detrüssör kası arasında sıkışır ve basıyla kapanarak idrarın mesaneden üreter ve böbreklere geçişine izin vermez. Eğer submukozal üreter doğuştan kısa ise ya da mesaneye dik giriyorsa veya mesane içine açılım yeri normal yerinden farklıysa doğuştan veya birincil VUR meydana gelir³⁹.

Vezikoüreteral reflü etyolojisine göre birincil ve ikincil olarak sınıflandırılabilir: VUR izole bir anomali olabildiği (Birincil VUR) gibi nörojenik mesane, obstrüktif üropati, renal displazi gibi üriner sistem ve böbreğin diğer konjenital anomalileriyle birlikte ortaya çıkabilmektedir (İkincil VUR)¹.

Sınıflandırma

VUR'un kendiliğinden iyileşme potansiyeli olması nedeniyle sınıflandırma klinik sonuçları kıyaslamamanın yanı sıra potansiyel tedavi stratejilerini standart hale getirmek için yapılmıştır. Çocuklarda Uluslar Arası Reflü Çalışma Komitesi (International Reflux Study in Children, IRSC) tarafından VUR 5 dereceye ayrılmıştır⁴⁰ (Şekil 1).

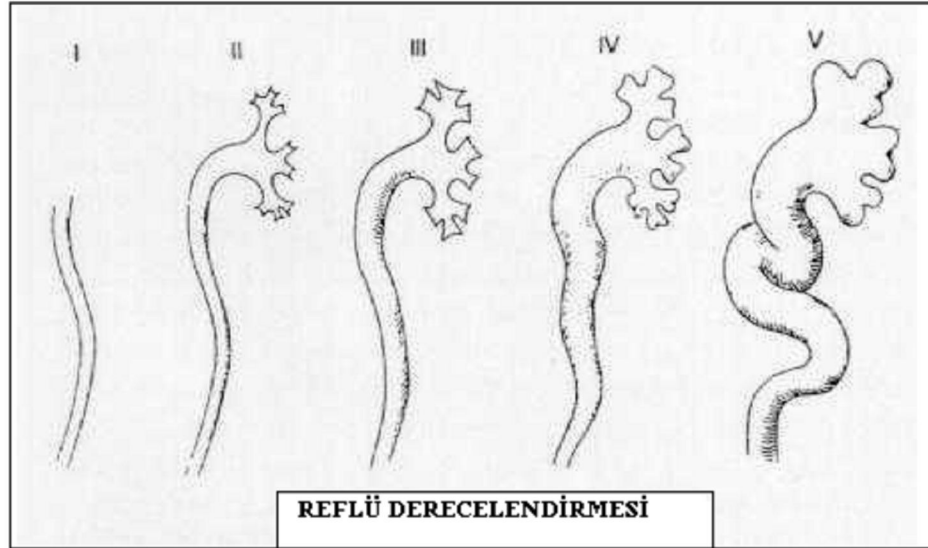
I. Derece: Mesaneyi dolduran kontrast madde işeme esnasında ancak üreterin distal kesimine ulaşır.

II. Derece: Kontrast madde renal kalikslere kadar çıkar. Pelviste dilatasyon yoktur.

III. Derece: Üreter, renal pelvis ve kalikslerde orta dereceli dilatasyona rağmen, henüz renal kaliksler küntleşmemiştir.

IV. Derece: Üreter, renal pelvis ve kalikslerdeki dilatasyonlar yanında renal kaliksler küntleşmiştir.

V. Derece: Reflünün bulunduğu tarafta ileri derecede hidroüreteronefroz ve kıvrıntılı bir üreter mevcuttur^{1,41}.



Şekil 1. IRSC uluslararası reflü sınıflaması 1981⁴⁰.

Klinik

Birincil VUR'lu hastalar sıklıkla İYE'nin tanısız değerlendirilmesi sonrası, hidronefrozla doğan yenidoğan bebeklerin izlemi sırasında, VUR'lu bir hastanın kardeşini tarama esnasında tanı almaktadır. Bazı çocuklar da VUR ateş olmaksızın üriner belirtilerle ortaya çıkabilir. Bazen de, teşhis edilmemiş reflü nefropatisi olan daha büyük bir çocuk İYE'den başka böbrek taşı (Proteus mirabilis'e bağlı İYE sonrasında), hipertansiyon, proteinüri, nefrotik sendrom (fokal segmental glomerüloskleroz), işeme fonksiyon bozukluğu gibi belirtilerle ortaya çıkabilir.

İdrar Yolu Enfeksiyonu ve Vezikoüreteral Reflü

Özellikle küçük çocuklarda VUR en sık, İYE'yi takip eden radyolojik değerlendirme sonucu tespit edilir. Yapılan bir çalışmada, İYE olan bebeklerin %46'sında ve okul öncesi çocukların %9'unda VUR tespit edilmiştir⁴². VUR'un varlığı İYE'nin çocuklardaki klinik belirtilerinin şiddetini artırabilir⁴³. İYE sonrası VUR teşhis edilen çocukların büyük bir kısmı kızlardır, fakat bebekler (<6 aylık) dikkate alındığında cinsiyet farkı belirtilmemiştir⁴⁴. Ayrıca, İYE sonrası VUR teşhisi konulan çocukların %65'i yedi yaşın altındadır. İYE sonrası VUR teşhisi konulan, tuvalet eğitimi almış çocukların %43'ünde tekrarlayan İYE geçirilmesi ve VUR'un iyileşmesini engelleyen işeme bozukluğu mevcuttur⁴⁵.

İYE bulunan 919 kız bebek ile yapılan bir çalışmada 6 aylıktan küçük olup 38,5 dereceden fazla ateşi olan bebeklerin %56'sında reflü saptanmıştır. Yine aynı çalışmada 10 yaşından büyük olan ve benzer yükseklikte ateşle başvuran kız çocuklarındaki reflüyü %13 olarak saptamışlardır⁴⁶.

Vezikoüreteral Reflüde İşeme Bozukluğu ve Kabızlık

VUR, dısfonksiyonel eliminasyon sendromu (DES) olarak ortaya çıkabilen işeme bozukluğu ile ilişkili olabilir. DES'in semptomları anatomik veya nörolojik anormallikleri olmayan, tuvalet eğitimi almış çocuklarda gündüz ıslatması, sıkışma, işemede sıklık veya seyreklik, kabızlık veya dışkı inkontinansını içerir⁴⁵. İşeme bozukluğunun veya DES'in kesin patogenezi bilinmemekle beraber yetersiz öğrenilmiş işeme tekniğinden dolayı pelvik taban kaslarını uygunsuz bir şekilde kasıp dış sfinkteri daraltmasıyla, beklemedeki veya aktif mesane kasılmalarını önleme girişiminde bulunduğu düşünülmektedir⁴⁷. Bu durum, artan işeme basıncı ve/veya yetersiz işeme ile sonuçlanır⁴⁸.

İşeme bozukluğu; tekrarlayan İYE ve VUR gelişimine neden olmakla birlikte VUR'un iyileşme sürecini engelleyerek kalıcı böbrek hasarına neden olur⁴⁹. Çocuklarda Uluslar Arası Reflü Çalışması'nın Avrupa kolunun yapmış olduğu, 310 çocuğun katıldığı çalışmada, VUR'un iyileşmesi ve bunun yanı sıra tekrarlayan İYE ile nöropatik olmayan mesane/sfinkter fonksiyon bozukluğu arasında negatif bir ilişki bulunmuştur⁵⁰.

Kabızlık, DES'in bir parçası olmasının yanı sıra, VUR tanılı çocuklarda tekrarlayan İYE riskini artıran bir nedendir. Kabızlık, mesane ve mesane boynuna basınç uygulanmasıyla mesane içi basıncını artırıp işeme sonrasında

mesanede artık idrar kalması sonucu İYE'ye ve VUR'a yol açmaktadır⁵¹. Bir çalışmada 366 çocuğun %30'unda kabızlık/enkoprezis; %89'unda gündüz ıslatması; %78'inde gece ıslatması ve hastaların %60'ında tekrarlayan İYE rapor edilmiştir. VSUG yapılan hastaların %20'sinde VUR saptanmıştır⁵².

Vezikoüreteral Reflünün Doğal Seyri

Vezikoüreteral reflü birçok vakada kendiliğinden düzelme eğilimindedir. Somatik büyüme ile beraber submukozal üreter boyunun uzaması sonucu tünel boyu ve üreter çapı arasındaki oran artar ve reflü kendiliğinden geriler. Kendiliğinden düzelme oranı VUR'un saptandığı yaş ve reflü derecesi ile doğrudan ilişkilidir⁵³.

VUR'un düzelmesinde bilinen en önemli faktörler; siyah ırk, düşük dereceli reflü varlığı, böbrek hasarı ve işeme bozukluğunun olmamasıdır⁵⁴.

Geniş katımlı beş-on yıl izlemli ileriye dönük çalışmalar; I-III. derece VUR vakalarının birçoğunun antibiyotik ön korunması altında somatik büyüme ile beraber zamanla böbrek hasarı oluşmadan kendiliğinden düzeldiğini göstermiştir. Skoog ve arkadaşları, beş yıllık izlem sonunda uzun dönem ön korunma ile I-III. derece VUR'lu vakaların %80 oranında kendiliğinden düzeldiğini saptamıştır. Aynı çalışmada bir yaş altında tanı alan vakalarda VUR'un kendiliğinden düzelmesi için geçen sürenin bir yaş üstü vakalara göre daha kısa olduğu gösterilmiştir. Yüksek dereceli VUR vakalarında ise kendiliğinden düzelme oranı daha düşüktür⁵⁵. Burge ve arkadaşları, doğum öncesi tanı almış VUR vakalarının üç yıllık izleminde %61'inin kendiliğinden düzeldiğini bildirmiştir. Aynı çalışmada III. ve üzerindeki dereceden VUR vakalarının üç yıllık izleminde %54'ünde kendiliğinden düzelme saptanmıştır⁵⁶.

Birmingham Reflü Çalışması, medikal olarak tedavi edilmiş orta-ileri dereceli VUR'da 5 yıllık takip süreci sonunda %50'lik bir iyileşme olduğunu rapor etmiştir⁵⁷. IRSC'de bu rakam %25'dir⁵⁸.

Vezikoüreteral reflü görülme sıklığı yaş küçüldükçe artmakla beraber, bu çocuklarda VUR derecesinden bağımsız olarak kendiliğinden düzelme şansı daha yüksektir. %60'ının 2 yaşın altında olduğu, 5 yaşından küçük çocuklarda yapılan beş yıllık bir takip çalışmasında, I. derece VUR'lu hastaların %82'sinde, II. derece VUR'lu hastaların %80'inde ve III. derece VUR'lu hastaların %46'sında kendiliğinden düzelme olduğu kaydedilmiştir⁵⁹.

Doğum öncesi hidronefroz nedeniyle izlenip doğum sonrası VUR tanısı alan yenidoğan bebeklerde, ileri derece VUR'un %67'si, hafif veya orta dereceli VUR'un %78'i 2 yaşına kadar kendiliğinden düzelmiştir⁶⁰.

İki taraflı VUR'u olan çocuklarda kendiliğinden düzelme oranının daha az olduğunu belirten birçok çalışma mevcuttur^{58,61}, fakat bazı çalışmalarda böyle bir farklılık rapor edilmemiştir⁶². Arant ve arkadaşları, I-III. derece VUR tanısı alan, 5 yaşın altındaki çocuklarda sol VUR düzelmesinin sağ VUR'dan daha iyi olduğunu rapor etmişlerdir⁵⁹. VUR'un düzelmesinde rolü olduğu bilinen yaş, tekrarlayan İYE, mesane işlev bozukluğu ve cinsiyet gibi faktörler hakkında çelişen raporlar mevcuttur^{62,61,63}. VUR'un düzelmesi üzerine yayınlanmış olan makalelerin sistematik değerlendirmesi sonucu, ileri yaşta tanı alan ve iki taraflı VUR'u olan çocuklarda, iyileşme oranı düşük bulunmuştur. Ayrıca iki taraflı IV. derece VUR'un kendiliğinden düzelme oranının çok düşük olduğu sonuçlarına varılmıştır⁹⁴.

Vezikoüreteral Reflü ve Böbrek Hasarlanması

VUR, İYE tanılı hastalarda piyelonefrit riskini artırır. Hodson ve Edwards 1960 yılında VUR'u daha sonraları reflü nefropatisi olarak adlandırılan kronik piyelonefrit ile ilişkilendirmiştir⁶⁵. Çalışmalar, ateşli İYE tanılı, 5 yaşın altındaki çocukların %75'inde akut piyelonefrit varlığını ve bu çocukların %10-64'ünde böbrek hasarlanması olduğunu göstermiştir⁶⁶. VUR tanılı hastalarda böbrek hasarlanma olasılığını artırdığına inanılan en önemli iki faktör; VUR'un derecesi ve İYE'nin başlama yaşıdır. Vezikoüreteral reflü derecesi ile böbrek hasarı arasında doğrusal ilişki vardır I. derece VUR vakalarında %5, II. derecede %6, III. derecede %17 ve V. derece VUR vakalarında ise %50 oranında böbrek hasarı bildirilmiştir⁶⁷. Yüksek dereceli reflüsü olan hastalar düşük dereceli reflüsü olan hastalara göre daha sık akut piyelonefrit atağı geçirmektedir⁶⁸.

Ayrıca, ilk piyelonefrit atağından 6 ay sonra yapılan ^{99m}Tc-DMSA sintigrafi taraması ile III. ve IV. derece VUR tanılı hastalarda sırasıyla %30 ve %67 oranlarında anormal DMSA bulguları varken, II. derece VUR tanılı hastaların hiçbirinde anormal DMSA bulgusuna rastlanmamıştır⁶⁹.

Çocuklarda Uluslar Arası Reflü Çalışması, özellikle yüksek dereceli VUR tanısı olan, 2 yaş altı çocuklarda böbrek hasarının daha sık olduğunu rapor etmiştir⁷⁰. Bu yaş grubu hastalarda böbrek hasarlanma riski, tanısal zorluklara, özgün olmayan klinik tabloya, idrar numunesi almadaki zorluklara ve küçük

çocuklarda daha yüksek VUR derecesi ve sıklığına bağlı olarak artış göstermektedir. VUR ve İYE tanısı almış çocuklarda böbrek hasarlanma riskini belirleyen diğer faktörler, İYE'nin gecikmiş tedavisi, tekrarlayan İYE ve bakteriyel virulanstır⁷¹. Son olarak, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) gen polimorfizmi çalışmalarında gösterildiği gibi, genetik faktörlerin, VUR tanılı hastaların böbrek hasarlanmasına yatkınlaştırdığına dair kanıtlar vardır⁷².

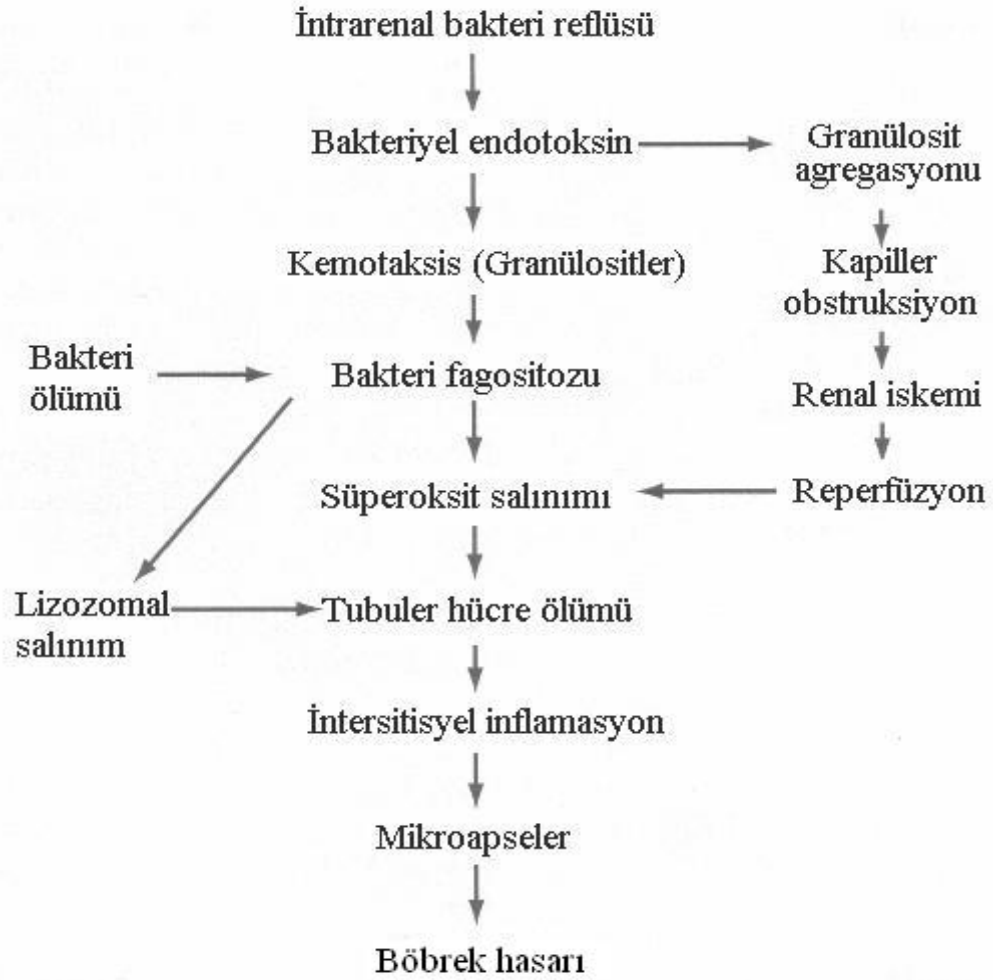
Yaşları 0-15 arası semptomatik İYE'si olan 1221 çocuktan oluşan bir grup üzerindeki geriye dönük çalışmada; erkek çocukların %86'sında ve kız çocukların %30'unda birincil böbrek hasarı saptanmıştır. Kızlarda, erkeklere oranla daha fazla tekrarlayan ateşli İYE ve kazanılmış böbrek hasarı saptanmıştır. Bunun nedeni olarak da; kızların çoğunda tekrarlayan ateşli İYE sonrası kazanılmış hasarlanma olurken, erkeklerin çoğunda ise böbrek hasarlanmasının doğumsal VUR'a bağlı olabileceği düşünülmüştür⁷³.

Vezikoüreteral reflü tanısı almış çocukların İYE öyküsü olmayan ve taramada VUR saptanan kardeşlerinde de böbrek hasarı görülebilmektedir. VUR tanısı ile izlenen çocukların İYE öyküsü olmayan ve VUR tanısı alan 16 kardeşinde yapılan daha küçük bir çalışmada 6 vakada (%38) böbrek hasarı saptanmıştır⁷⁴.

VUR'a bağlı olarak ortaya çıkan böbrek hasarının iki ana nedeni vardır. Birinci neden piyelonefrit atakları, yani enfekte idrarın intra renal reflüsüdür (İRR). Bu nedenle VUR'da tıbbi tedavinin amacı, idrarın steril halde tutulabilmesi ve kontamine idrarın böbreğe çıkmasının engellenmesidir. İkinci neden ise steril idrarın İRR'sidir. Bazı yazarlar böbrek parankim hasarında en önemli rolü enfeksiyondan ziyade tek başına İRR'nin oynadığı ve VUR'da steril idrarın da İRR ile parankim hasarına yol açabildiğini savunurlar. Bunun kanıtı olarak da, doğum öncesi dönemde obstrüktif üropati veya birincil VUR tespit edilmiş yenidoğanların %30'unda parankim hasarının saptanması ve bu dönemde idrarın steril olması nedeniyle parankim hasarının sadece basınç yüksekliğinden kaynaklanabileceği düşünülür. Üriner sistem basıncının çok yükseldiği mesane boynu obstrüksiyonu, üreteroüreterik ve üreteropelvik obstrüksiyonlarda steril idrar böbrek parankim hasarına yol açabilmektedir⁷⁵.

Böbrek Hasarının Mekanizması ve Komplikasyonları

Şiddetli piyelonefrit sonrasında, böbrek hasarlanmasının oluşması 1-2 yıl sürmektedir⁷⁶. Shindo ve arkadaşları, VUR tanısı aldıktan sonra böbrek hasarlanmasına kadar geçen ortalama sürenin 6,1 yıl olduğunu rapor etmişlerdir⁷⁷. Çeşitli çalışmalar böbrek hasarlanmasının daha önceki enfeksiyonla aynı bölgede meydana geldiğini göstermiştir⁷⁸. Şiddetli piyelonefrit sonrası böbrek hasarlanmasının kesin patogenezi iyi anlaşılamamıştır. Roberts ve arkadaşları, istilacı bakteriyi yok etmesi beklenen şiddetli iltihabi tepkinin, aynı zamanda erken böbrek hasarı ve arkasından gelen kalıcı böbrek hasarından sorumlu olduğunu bildirmişlerdir⁷⁹. Süreç; kemotaksis, fagositoz, lizozomal enzim ve süperoksit salınımı, peroksid ve hidroksil radikaller üretimi, tübüler iskemi ve reperfüzyon zedelenmesi ile birlikte gelişen iltihaplı bir tepkidir⁸⁰ (Şekil 1). Takip eden fibrozis, ağırlıklı olarak makrofajlar tarafından başlatılır. Dönüştürücü büyüme faktörü-beta 1'i (Transforming Growth Factor Beta-1, TGFB-1), trombosit kaynaklı büyüme faktörünü (Platelet Growth Factor, PGF) ve fibroblast büyüme faktörünü (Fibroblast Growth Factor, FGF) içeren bu hücreler tarafından üretilen sitokinler kollajen üretiminden ve böbrek hasarlanmasından sorumlu olan fibroblastların proliferasyonunu uyarır. Sağlam nefronların hiperfiltrasyonu, süperoksit üretimi ve kalıcı hipertansiyon VUR'u düzelmiş hastalarda ilerleyici böbrek hasarının patogenezinin sorumludur⁸¹. Sağlam nefronların hiperfiltrasyonu glomerüloskleroza, renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonuna ve böbrek fonksiyonlarının aşamalı şekilde bozulmasına neden olur⁸².



Şekil 2. Böbrek hasarı patogenezi⁸¹

Belirgin iki taraflı böbrek hasarı son dönem böbrek hastalığına yol açabilir. Reflü nefropatisi, kronik böbrek yetmezliği tanısı olan çocukların %12-21'lik kısmından sorumludur^{5,6}. Kuzey Amerika Pediatrik Böbrek Nakli Müşterek Çalışması'nın (North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study, NAPRTCS) 2006 yılı senelik raporuna göre kronik böbrek yetmezliği tanılı 6405 çocuğun 536 (%8,4)'sında, kayıtlara göre obstruktif üropati, renal aplazi/hipoplazi/displazi ve fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS)'dan sonra kronik böbrek yetmezliğinin en yaygın dördüncü sebebi reflü nefropatisidir⁸³. Ülkemizde Çocuk Nefroloji Derneği ve Türk Nefroloji Derneği'nin yapmış olduğu çalışmalara göre de çocukluk çağında kronik böbrek yetmezliğinin en önemli (%18,5-25,9) sebebi reflü nefropatisidir^{8,7}.

Böbrek hasarlanması, bazı durumlarda nefrotik sendroma yol açan kalıcı proteinüriye sebebiyet verebilir. Reflü nefropatisinde, proteinüri patogenezi tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte immünolojik yaralanmaya, mezanjiyal bozukluğa, vasküler değişikliklere, hipertansiyona ve glomerüler hiperfiltrasyona bağlı olabileceği düşünülmüştür⁸⁴. Sağlam kalan nefron hiperfiltrasyonunun, albumin gibi makromoleküllere seçici geçirgenlik gösterip böbrek hastalığının ilerlemesi sonucu proteinüri geliştiği düşüncesi günümüzde daha çok kabul görmektedir⁸⁵. Bu gibi hastalardaki histolojik ayırt edici özellik; hayatta kalan fokal ve segmental glomerülosklerozlu nefronların hipertrofidir⁸⁶. Diğer glomerüler değişiklikler periglomerüler fibröz, skleroz, kapsüler boşlukta kollajen depolanmasıyla hiler kutuba göre glomerül yumağının çekilmesi, glomerülün sertleşmesi (boyutun küçülmesi ve kapillerlerin eozinofilik materyalle tıkanması, ağır hipertansiyona bağlı nekrotik değişiklikler) olarak görülebilir.

Böbrek hasarlanması olan çocuk ve genç yetişkinlerin %10-30'unda hipertansiyon meydana gelir ve gelişmesi 8 yıl sürebilir^{77,87}. Hipertansiyonun kesin sebebi bilinmemekle birlikte artan renin salgılanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir^{88,89}. 1970 ile 2004 yılları arasında yürütülen, VUR tanılı 664 hastanın katıldığı bir çalışmada hastaların 20 tanesinde (%3) hipertansiyon saptanmıştır. 10, 15 ve 21 yaş gruplarında tahmin edilen hipertansiyon oranları sırasıyla %2 (%95CI, %0,5-3), %6 (%95CI, %2-10), %15 (%95CI, %11-20) şeklindedir. Hipertansiyon oluşumu, başlangıç safhasındaki böbrek hasarı ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir⁹⁰.

VUR tanılı çocuklarda yüksek böbrek taşı (Proteus mirabilis'e bağlı tekrarlayan İYE sonucu) riski de rapor edilmiştir⁹¹. Böbrek hasarı; tekrarlayan piyelonefrit, hipertansiyon, gebelik toksemisi ve düşük yapma gibi hamilelikle ilgili komplikasyonlara sebebiyet verebilir⁹².

Vezikoüreteral Reflü ve Böbrek Hasarı Tanısında Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi (USG), çocuklarda doğum sonrası hidronefroz ve İYE'nin değerlendirilmesinde ilk yöntemdir. USG, VUR'un yüksek dereceleriyle ilgili olan böbrek ve/veya üreteral genişlemeyi içeren diğer ürolojik anormallikleri tespit etmek için kullanılmaktadır⁹³. USG, yüksek dereceli VUR tespitinde yetersizdir⁹⁴. Blane ve arkadaşları, VUR tanılı hastalarda USG ile böbrek

patolojisini araştırmış, III. derece ve üzeri VUR saptanan hastaların %74'ünde USG ile böbrek patolojisi saptanamamıřtır⁹⁵. ner ve arkadaşları 181 çocukta 360 retorenal niteyi VSUG ncesinde USG ile değerlendirdiklerinde ultrasonografik olarak normal bulgulara sahip 259 ünitenin 75'inde (%59) III. derece ve üzerinde reflü saptamışlardır. Ultrasonografinin duyarlılığı %37,5 özgüllüğü %76.6, pozitif öngörü değeri %45 ve negatif öngörü değeri %71 olarak bulunmuřtur⁹⁶.

USG, böbrek abseleri, piyonefrozis ve perinefrik boşluğun anormalliklerini tespit etmede kullanışlıdır. Doppler USG, %80-87'lik bir hassaslık ve %81-92'lik özgüllük oranı ile şiddetli piyelonefriti tespit etmede kullanılmaktadır⁹⁷.

İşeme Sistoretrografisi (VSUG)

İşeme sistoüretrografisi VUR'u teşhis etmek için birincil yöntemdir. Kateterizasyon gerektiren, girişimsel tanısal bir metoddur. Kateterizasyon gerekliliği hem çocuklar hem de ebeveynler arasında belirgin bir endişeye yol açmaktadır. VUR'un derecelendirilmesi VSUG'nin radyografik görüntüsüne dayanır.

VSUG, ocuk İYE geçirdikten sonra en erken 4-6 hafta içinde ya da enfeksiyon kontrol altına alınamazsa antibiyotik tedavisi başladıktan sonra idrar streil hale gelince 4-5 gün içinde yapılmalıdır⁹⁸. Ayrıca VSUG, cerrahi müdahale sonrasında da kullanılmaktadır.

VSUG'nin sonuçları; kateterin büyüklüğünden, türünden, ve pozisyonundan, mesane doluluk oranından, hastanın hidrasyon durumundan, ve kontrast maddenin hacminden, ısısından, ve yoğunluğundan etkilenebilir⁹⁹.

Tc-99m Dimerkaptosüksinik Asit Sintigrafisi (^{99m}Tc-DMSA)

^{99m}Tc-DMSA, şiddetli piyelonefrit ve böbrek hasarlanmasını teşhis etmede altın standart olarak kabul edilmektedir¹⁰⁰. Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT) ^{99m}Tc-DMSA sintigrafisi, böbrek kortikal hasarın belirlenmesinde düzlemsel görüntülemeden daha iyidir¹⁰¹. ^{99m}Tc-DMSA sintigrafisi, böbrek hasarlanmasını tespit etmede USG'den, intravenöz rografiden veya bilgisayarlı tomografi (BT)'den daha hassastır¹⁰². Hayvan model çalışmasında deneysel olarak oluşturulan şiddetli piyelonefritte, ^{99m}Tc-DMSA sintigrafisinin, histolojik bulgulara kıyasla %92 daha hassas olduğu kaydedilmiştir. Klinik ortamda, %92'den fazla hassaslık, %98'den fazla özgüllük rapor edilmiřtir¹⁰³

Şiddetli piyelonefrit tanısı için, ^{99m}Tc-DMSA sintigrafisi, İYE semptomlarının başlamasından sonra 2-4 hafta içerisinde yapılabilir. Böbrek hasarını saptamak için, ^{99m}Tc-DMSA sintigrafisi enfeksiyondan altı ay sonra yapılmalıdır¹⁰⁴.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Son zamanlarda, böbrek hasarını tespit etmek için MRG'ye büyük bir ilgi olmuştur. MRG, ^{99m}Tc-DMSA sintigrafisi tarafından tespit edilemeyen böbrek taşı gibi, eş zamanlı başka durumların teşhisine de imkan sağlar¹⁰⁵. Fakat, MRG'nin rutin kullanımı, az bulunurluk, uzamış sedasyona olan ihtiyaç ve yüksek maliyet nedenleriyle pratik değildir.

Böbrek Hasarı Belirteçleri ve Böbrek Fonksiyon Testleri

Böbrek hasarının erken belirlenmesi, koruyucu tedavinin başarısı için oldukça önemlidir. Kronik böbrek hastalığının erken döneminde belirti ve bulgular oldukça az olduğundan tarama ve tanı amaçlı yapılan testlerin nefrolojide önemi büyüktür. Bu nedenle böbrek hastalarında hastalık ve ölüm oranlarını azaltmak için tedavinin erken başlanması gereklidir. Bu amaçla atılması gereken ilk adım, böbrek hastalığı gelişme riski yüksek hastaları izleyerek geri dönüşümlü dönemde tedaviye başlamak olmalıdır. Böbrek yapısı ve fonksiyonundaki değişiklikleri erken dönemde gösteren laboratuvar testleri tedavinin başlama zamanını gösteren önemli bir uyarıcıdır. Bu testler böbrek hastalığına yakalanma riski yüksek olan hastalarda izlem amacı ile belirli aralıklarda yapılmalıdır.

Bu nedenle birçok girişimsel olmayan belirteç böbrek hasarının erken teşhisi ve takibinde, kullanılabilirlikleri açısından incelenmiştir. Bunlar, proteinüri, NAG gibi tübüler enzimleri, BBA, epidermal büyüme faktörünü, IL-8 ve IL-6 gibi sitokinleri, TNF reseptör-1'i, endotelin-1'i, ve prostaglandin E2'yi içerir^{9,106}. B2M, RBP, A1M ve lizozim gibi düşük molekül ağırlıklı proteinler, glomerüler bazal membranından nispeten daha serbestçe geçerler ve proksimal renal tübül tarafından neredeyse tamamen tekrar emilirler¹⁰. Bu belirteçlerin idrardan atılımı reflü nefropatisini de içine alan artmış proksimal tübül hasarını gösterir¹¹.

Böbrek fonksiyonundaki anormallikleri erken belirlemede kullanılan en iyi testlerden birisi de GFH'yi belirleyen test grubudur.¹⁰⁷.

Glomeruler Filtrasyon

İdrar oluşumunun ilk basamağı glomerüler ultrafiltrasyondur. Su ve küçük molekül ağırlıklı maddeler (sodyum, üre gibi) glomerüler kapiller duvardan kolayca geçerken kanın şekilli elemanları ve proteinler kapiller lümen içinde kalırlar. Glomerüler ultrafiltrat aslında proteinden yoksun plazmadan ibarettir. İki böbrekteki tüm nefronlarda dakikada meydana gelen süzüntü miktarına GFH denir. Olağan koşullarda yetişkinlerdeki GFH dakikada yaklaşık 125 ml'dir. Çocuklarda yaşa göre değişir.

Glomerüler filtrasyon membranı, 50-60 Å çapında porları olan yarı geçirgen bir membran gibi davranır. İnülin veya daha düşük molekül ağırlıklı maddeler, bu membrandan serbestçe filtre olurlar. Molekülün büyüklüğü arttıkça, filtrata geçen miktar da progresif olarak azalır. Molekülün büyüklüğü dışında, elektriksel yükü, şekli ve deformabilitesi de makromoleküllerin glomerüler kapiller duvardan filtrasyonunu etkiler. Albumine yakın molekül büyüklüğü olan dekstran ile yapılan deneysel çalışmalar elektriksel yükün filtrasyondaki önemini kanıtlamıştır. Anyonik dekstran, çok az filtre olurken katyonik dekstran kolayca filtre olmaktadır. Nötral dekstran ise filtrasyon açısından arada yer almaktadır¹⁰⁸.

Glomeruler Filtrasyon Hızının Kontrolü

Glomerüler filtrasyon hızını esas olarak transkapiller hidrostatik basınç ile kolloid osmotik basıncı arasındaki fark belirler. GFH'yi etkileyen diğer bir faktör de filtrasyon katsayısıdır. Filtrasyon katsayısı, kapiller yüzey alanı ve birim yüzey alanının permeabilitesine bağlıdır. Filtrasyonu sağlayan esas güç, glomerüler kapillerlerdeki hidrostatik basınç ile Bowman boşluğundaki hidrostatik basınç arasındaki farktır. Glomerüler kapillerler içindeki kolloid osmotik basıncı ise ters yönde etki gösterir. Bowman boşluğundaki kolloid osmotik basınç, normal koşullarda ihmal edilebilir düzeyde olup dikkate alınmaz. Hidrostatik basınç, bütün glomerüler kapiller boyunca oldukça sabit kalır¹⁰⁸.

Glomerüler filtrasyonun pasif süreci, plazmadan herhangi bir maddenin klirens hızının ölçülmesi ile değerlendirilebilir. Ancak bu maddenin aşağıdaki özelliklere sahip olması gerekir;

1. Dışardan verildiğinde toksik olmamalıdır.
2. Denge halinde sabit plazma konsantrasyonlarına ulaşabilmelidir.
3. Plazma proteinlerine bağlanmamalıdır.
4. Glomerüllerden serbestçe süzulebilmelidir.
5. Renal tübüllerden emilmemeli ve salgılanmamalıdır¹⁰⁹

5200 Dalton değerinde yüksüz fruktoz polimeri olan inülin, yukarıda saydığımız kriterlere sahiptir ve GFH ölçümünde altın standart olarak kabul edilmektedir. Klasik olarak inülinin idrar klirensi ile GFH ölçümü devamlı damar içi infüzyon ile başarılmıştır.

İnülin Klirensi= $\frac{U \times V}{P}$ formülü ile hesaplanır

U: İdrardaki inülin konsantrasyonu (mg/ml).

V: İdrar hacmi (ml/dk).

P: Plazma inülin konsantrasyonu (mg/ml).

Bu yöntem devamlı infüzyon ve idrar örnekleme gerektirmektedir.

Glomerüler Filtrasyon Hızını Etkileyen Faktörler

- Böbrek kan akımı değişiklikleri: azalma (konjestif kalp yetmezliği, siroz), artma (yüksek proteinli diyet, gebelik, diabetes mellitus, akromegali).
- Glomerül kapiller hidrostatik basınç değişiklikleri.
- Bowman kapsülündeki hidrostatik basınç.
- Plazma protein konsantrasyon değişiklikleri.
- Glomerüler filtrasyon katsayısındaki değişiklikler: permeabilitede azalma, total filtrasyon yüzeyinin küçülmesi.
- Glomerül kapillerinde sayısal azalma¹¹⁰

Glomerüler Filtrasyon Hızı Ölçümü

1. Kreatinin

Kreatinin, kreatin ve kreatin fosfatın enzimatik olmayan değişimi ile kas hücrelerinde yapılan endojen bir metabolizma ürünüdür. Kreatininin günlük üretim hızı sabittir ve iskelet kası kitlesiyle saptanır. Düşük moleküler ağırlıkta olması, plazma proteinlerine bağlanmaması ve glomerüllerden serbestçe filtre olması nedeniyle inülin ile GFH tayini yerine kullanılabilen madde olarak görülmüştür. Ancak GFH ölçümünde bazı sınırları vardır. GFH, yaşın ilerlemesi ile azalan bir parametredir (30 yaş sonrası). Yaşla birlikte kas kitlesi azaldığı için kreatinin üretimi de azalır. Ayrıca böbrek yetmezliğinin kendisi, kreatinin üretiminde azalma ile ilişkilidir. Kas kitlesinde üretilen kreatinine ek olarak günlük kreatininin yaklaşık %30'u yediğimiz kırmızı etten kaynaklanmaktadır (yaklaşık günde 3.5-5.0 mg kreatin/g). Besinlerle alınan kreatinin'in ise %18-65'i pişirilme sonucu kreatinin'e dönüşür. Üriner klirens ilaveten, kas kitlesi ve sindirilen et miktarı da serum kreatinin düzeyini etkilemektedir.

İnülin gibi kreatinin de glomerülde serbestçe filtre olur, tübülüslerde tekrardan emilir ve metabolize olmaz. Ancak değişen miktarlarda proksimal tübülüsten salgılanmaktadır. Normalde kreatininin tübüler salgılanımı, idrara atılan total kreatininin %10-40'ıdır. Böbrek hastalıklarında ise %50-60'a çıkabilir¹¹⁰. Kreatinin üretimi, kas kitlesi, yaş ve cinsiyet ile ilişkilidir.

Kreatinin Klirensi;

Yirmi dört saatlik idrar örneği toplanan hastalarda, kreatinin klirensi aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır. Çocuklarda yaşa göre normal GFH değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

$$Cl_{Kre} = \frac{Kre_{idrar} \times V_{idrar}}{Kre_{Serum}} \times \frac{1.73}{VY} \times \frac{1}{1440}$$

Cl_{Kre} = Kreatinin klirensi (ml/dakika/1.73 m²)

Kre_{idrar} = İdrar kreatinin düzeyi (mg/dl)

Kre_{Serum} = Serum kreatinin düzeyi (mg/dl)

V_{idrar} = 24 saatlik idrar hacmi (ml)

VY = Vücut yüzey alanı (m²)

Tablo 1. Çocuklarda normal GFH değerleri¹⁰⁹

YAŞ	GFH (ml/dakika/1.73 m ²)
Doğumda	20
1. haftada	46
3-5. haftalarda	60
6-9. haftalarda	67
3-6. ay	73
6-12. ay	93
1-2 yaş	99
2-5 yaş	126
5-15 yaş	116

İdrar toplamadaki zorluklar nedeniyle GFH'yi hesaplamada serum kreatinin kullanılması Schwartz ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir¹⁸.

$$Cl_{kre} = k \times \frac{\text{Boy}}{Kre_s}$$

Cl_{kre} = Kreatinin klerensi

Kre_s = Serum kreatinin düzeyi (mg/dl)

Boy ölçüm değeri cm olarak belirtilmiştir.

k sabiti;

- 2 yaşın altındaki çocuklarda 0,45
- 2 ile 13 yaş arasındaki çocuklarda 0,55
- 13 yaşın üzerindeki çocuk ve adolesanlarda 0,7 (erkek), 0,55 (kız)

2. Sistatin C

Sistatin C (Sis-C) ilk olarak 1961 yılında Clausen tarafından serebrospinal sıvıda keşfedilmiştir¹¹¹. Aynı yıl Butler ve Flynn idrarda da tespit etmişlerdir¹¹². 1984 yılında Barrett ve arkadaşları, fizyolojik fonksiyonunun sistein proteaz regülasyonu olabileceğini bildirmişler ve 13 kD'luk küçük proteinin adını Sistatin C olarak önermişlerdir¹¹³. Sis-C; serum, idrar, seminal

sıvı, serebrospinal sıvı ve sinoviyal sıvı olmak üzere birçok biyolojik sıvıda yüksek konsantrasyonda bulunmuştur.

Sistatin C, 122 amino-asitlik, 13 kDa ağırlığında bir protein olup, sistein proteinaz inhibitör ailesinin üyesidir. Nükleus bulunan her hücreden sabit bir hızda dolaşıma salınır. Küçük olması ve bazik doğası, glomerüllerden serbestçe filtre edilmesini sağlar. Tübüler sekresyonu yoktur fakat tübüler epitel hücre tarafından tekrardan emilip, katabolizasyona uğrar ve kan dolaşımına geri dönmez¹¹⁴.

Yetişkin yaş gruplarında sistatin C'nin serum kreatinine oranla GFH'nin tahmininde daha iyi bir belirteç olduğu belirtilmektedir. Bir yaşın altında Sis-C düzeyleri böbreklerin olgunlaşmaması nedeniyle daha yüksektir (<1 yaş; 0.57-1.97 mg/L). Serum kreatinin düzeyi bu eğilimi göstermemekte, daha çok vücut kas kitlesi ile ilişki göstermektedir ve yetişkin değerlerine ancak ergenlik döneminden sonra ulaşmaktadır. Sistatin C düzeyleri ise bir yaşından sonra yetişkin düzeylerine ulaşmakta ve oldukça sabit bir değer göstermektedir (>1 yaş; 0.58-0.97 mg/L), bu nedenle de çocukluk yaş grupları için ayrı bir referans değerine ihtiyaç olmadığı belirtilmektedir¹¹⁵.

Güncel çalışmalarda, B2M ve sistatin C gibi düşük molekül ağırlıklı proteinlerin çocuklarda ve erişkinlerde GFH belirteci olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Her iki molekül, büyüklükleri nedeniyle plasental değişime uğramaz. Bu nedenle düşük molekül ağırlıklı proteinlerin serum konsantrasyonları anne karnında böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede ve doğum sonrası morbiditeyi belirlemede kullanılabilir¹¹⁶. Serum sistatin C gebelik yaşından bağımsız olduğu için zamanından önce doğmuş bebeklerde kullanılabilir. Yaş, cinsiyet, vücut kas kitlesi ya da içeriği gibi değişkenlerden etkilenmez¹¹⁷.

Serum sistatin C konsantrasyonlarının GFH dışındaki pek çok faktörden etkilendiği (sigara içimi, serum C-reaktif protein düzeyleri, kortikosteroid tedavisi, siklosporin-A tedavisi, çeşitli maligniteler) belirtilmekte ve rutin olarak serum sistatin C düzeylerinin ölçümü daha geniş çalışmalar yapıncaya kadar önerilmemektedir. Ayrıca Sis-C düzeyleri transplant yapılan hastalarda GFH'yi olduğundan daha yüksek yansıtabilir. Hjorth ve arkadaşları tahmin edilen GFH'nin klerens çalışmaları yerine kullanılamayacağını bildirmektedir¹¹⁸.

3. Glomerüler Filtrasyon Hızının Radyonüklid Sintigrafi İle Ölçümü

Özellikle inülin klirensi çalışılmayan ve zamanlı idrar toplanamayan çocuklarda GFH'nin radyoizotop kullanılarak hesaplanması sık kullanılan bir tekniktir. En sık kullanılan radyoizotoplar Tc-99m Dietilentriamin pentaasetik asid (Tc-99m Diethylenetriaminepentacetic acid, ^{99m}Tc-DTPA), ¹³¹I-Hippuran, ¹²⁵I-Hippuran ve Tc-99m Merkptoasetiltriglisin (Tc-99m Mercaptuacetyltriglycine, ^{99m}Tc-MAG3)'tür. Sadece ^{99m}Tc-DTPA GFH ölçümü için kullanılır. Bu metotta her böbreğin işaretli maddeyi tutma miktarı ayrı ayrı hesaplanarak split böbrek fonksiyonu hesaplanır¹¹⁸. Diğer metod işaretli maddenin temizlenmesi özelliğini kullandığı için DTPA iyi bir GFH belirleyicisidir.

Hipuran salgılandığından GFH ölçümünde kullanılmaz fakat böbrek kan akımı hakkında bize bilgi verir. Ancak proteine bağlanması nedeniyle bu amaçla bile p-aminohippurat kadar kesin sonuç vermemektedir.

Proteinüri

Proteinüri, reflü nefropati sebebiyle böbrek hastalığının gelişimini gösteren iyi bir belirteçdir. FSGS'de, proteinüri şiddetlidir. Albuminüri ve GFH arasında belirgin bir ilişki vardır¹¹. Reflü nefropati tanılı hastalarda, LMWP'nin yanı sıra mikroalbuminüri de rapor edilmiş olup¹¹, VUR ve böbrek hasarının şiddetiyle birlikte arttığı belirtilmiştir. Böbrek hasarı olan ve normal kreatinin klirensli iki taraflı VUR tanılı çocuklarda yapılan bir araştırmada, olguların %53,5'inde mikroalbuminüri tespit edilmiştir¹¹⁹.

Proteinüri glomerüler, tübüler veya taşma proteinürisi olarak sınıflandırılır.

a.Glomerüler proteinüri

Yarı geçirgen glomerüler bariyerin hasar görmesi glomerüler deliklerden plazma proteinlerinin artmış miktarda geçmesine yol açar. Filtre olan protein proksimal tübülün geri emilim kapasitesini aştığında proteinüri ortaya çıkar. Glomerüler proteinüri selektif olabilir ve ağırlıkla albüminden oluşur. Buna karşın selektif olmayan glomerüler proteinüride transferin ve IgG gibi 67.000 Da'dan büyük proteinler idrarda görülür. Genellikle SDNS (Steroid Duyarlı Nefrotik Sendrom)'de proteinüri selektif iken ortostatik proteinüri ve FSGS'de proteinüri selektivitesi azalır. Proteinürinin selektivitesi klinikte IgG/albumin veya transferin/albumin oranları olarak bakılır ancak kesin değerler bulunmamaktadır¹¹⁸.

b.Tübüler proteinüri

Düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin proksimal tübüler reabsorpsiyonu bozulduğunda tübüler proteinüri ortaya çıkmaktadır. Bu durum ağır metal zehirlenmeleri veya ilaç kullanımında (aminoglikozid) olduğu gibi Fankoni sendromunda da görülür. Tübüler proteinüri göstergeleri B2M, NAG, A1M, lizozim ve RBP'dir¹¹⁸.

c.Taşma proteinürisi

Hemoglobinüri, miyoglobinüri veya Bence Jones proteinüri gibi filtre edilen proteinüride artış olduğunda ortaya çıkmaktadır¹¹⁸.

Proteinüri, tetrabromfenol mavisi emdirilmiş daldırma çubuğu ile bakılır. İdrar proteini çubuktaki boya ile bağlanarak sarıdan yeşile renk değişikliğine yol açar. Bu test albüminüri derecesi ile ilişkilidir ve diğer idrar proteinlerini albümin kadar iyi göstermeyebilir.

Proteinüri %10 sülfosalisilik asit kullanılarak bakılabilir. Bu semikantitatif yöntemde idrar bulanıklığı albümin dahil tüm idrar proteinleri ile koleredir. Bu yöntem tübüler ve taşma proteinürisini saptamakta yararlıdır.

Proteinürinin miktarı genellikle otoanalizöre adapte edilmiş türbidimetre ile bakılır. Albümin HPLC gibi birçok immünokimyasal yöntem ile ölçülür. İdrar protein elektroforezi glomerüler, tübüler ve taşma proteinürisini ayırt etmede kullanılır.

İdrar protein atılımı spot ya da sabah ilk idrar örneğinde protein/kreatinin oranına bakılarak ölçülebilir. İdrar protein/kreatinin (mg/mg) oranı 24 saatlik protein atılımı ile ilişkilidir¹¹⁸. İdrar protein/kreatinin normal oranı <0,2'dir ancak küçük çocuklarda biraz daha yüksek olabilir (Tablo 2). Proteinüri, protein/kreatinin >2 ise nefrotik olarak kabul edilir. 24 saatlik idrarda normal protein atılımı <100 mg/m²/gün olup nefrotik proteinüri ise >1000 mg/m²/gün'dür.

Tablo 2. Yaşa göre çocuklarda idrar protein/kreatinin oranı¹⁰⁹

Yaş (yıl)	Protein/kreatinin(mg/mg)
0,1-0,5	0,70
0,5-1	0,55
1-2	0,40
2-3	0,30
3-5	0,20
5-17	0,15

Vezikoüreteral Reflü Tedavisi

VUR tedavisinde değişik stratejiler, böbrek hasarını önlemeyi temel almıştır. Uzun zamandır uygulanan iki ana tedavi yöntemi, uzun süreli antimikrobiyal ön korunma (Profilaksi) ve cerrahi düzeltmedir.

306 hastanın katılmış olduğu, Çocuklarda Uluslar Arası Reflü Çalışması'nda, medikal ve cerrahi tedavi yöntemleri arasında böbrekte yeni hasar gelişimi veya varolan böbrek hasarının artışı açısından hiçbir fark bulunmamıştır¹²⁰. Benzer sonuçlar Birmingham Çalışması tarafından da rapor edilmiştir⁵⁷. Avrupa Uluslar Arası Reflü Çalışma Grubu'nun yapmış olduğu bir çalışmada, yüksek dereceli VUR tanısı olan 287 çocuk rastgele medikal (n=147) veya cerrahi (n = 140) gruplara ayrılmıştır. ^{99m}Tc-DMSA tarama ile 5 yıllık bir takip süreci sonunda, medikal veya cerrahi yöntemle tedavi edilmiş çocukların sonuçları arasında fark olmadığı belirtilmiştir⁷⁰.

IRSC son raporunda, III-IV. derece VUR tanılı, İYE öyküsü olan ve ≥ 70 ml/dak./1.73m² GFH'si olan 11 yaşının altındaki 252 çocukta cerrahi tedaviye karşı medikal tedavinin uzun süreli sonuçlarını karşılaştırmıştır. Takip süresi 10 yıl olan hastalarda medikal tedavi grubunun daha çok ateşli enfeksiyon geçirmesinin dışında, tekrarlayan İYE ve böbrek hasar gelişimi açısından iki grupta da fark saptanmamıştır. Çalışmanın sonucunda; tekrarlayan İYE'nin yakın izlemi ve erken tedavisi ile her iki grup arasında iyileşme açısından fark saptanmamıştır¹²¹.

Amerikan Üroloji Birliği (American Urologic Association, AUA) 1997 yılında çocuklarda VUR tedavisi üzerine kılavuz yayınlamıştır. Çalışma

sonucunda, bir yaşın altındaki çocuklarda VUR'un kendiliğinden iyileşme oranının yüksek olması nedeniyle bütün VUR dereceleri için antibiyotik ön korunmasını önermiştir. Aynı çalışma, 1-5 yaş arası çocuklarda, eğer VUR iki taraflı veya böbrek hasarı mevcut ise III. ve IV. derece VUR'lu hastalarda cerrahi tedavi seçenekleri ile VUR'un bütün aşamalarında antibiyotik ön korunmasını önermiştir. Altı yaşından büyük çocuklarda, I. ve II. derece VUR (tek taraflı veya iki taraflı) ve tek taraflı III. ve IV. derece VUR'lu hastalar için, eğer böbrek hasarı mevcut ise cerrahi seçeneklerle birlikte antibiyotik ön korunmasını; iki taraflı III-IV. derece ve V.derece VUR için, böbrek hasarı olsun ya da olmasın kendiliğinden iyileşme ihtimali çok düşük olduğu için, cerrahi müdahaleyi önermiştir¹²².

Tıbbi Tedavi

Ön korunma için en uygun antimikrobiyal ajanlar; trimetoprim-sülfametaksazol (TMP-SMZ), yalnız trimetoprim, nitrofurantoin, veya sefaleksindir¹²³. Yapılan bir çalışmada, nitrofurantoinin, ön korunmada TMP-SMZ'den daha etkili olduğu bildirilmiştir¹²⁴. E.coli direnci göz önüne alındığında, ampisilin veya amoksisilin ön korunması daha az etkilidir. Bu nedenle sadece 0-2 aylık bebeklerde ön korunma için kullanılır. Antimikrobiyallerin ön korunma dozu, şiddetli enfeksiyon için olan tedavi dozunun dörtte biri kadardır¹²³. Çoğunlukla kullanılan antimikrobiyallerin dozaları Tablo 3'de gösterilmektedir.

Tablo 3. Ön korunmada kullanılan antimikrobiyal ajanların dozu¹²³

TMP-SMZ	TMP 2 mg/kg veya 5 mg/kg/hafta
Nitrofurantoin	Günlük tek doz halinde 1-2 mg/kg
Sefaleksin	Günlük tek doz halinde 10 mg/kg
Ampisilin	Günlük tek doz halinde 20 mg/kg
Amoksisilin	Günlük tek doz halinde 10 mg/kg

Antimikrobiyal ön korunmasının uzun süreli kullanımı, izlemde dirençli suşların gelişmesi, çocuklarda yan etkilerin daha fazla görülmesi nedeniyle hala tartışılmaktadır¹²⁵.

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, ve takip süreci ile medikal tedavide başarılı olamamış hastalar için ikinci basamak bir müdahale stratejisi olarak belirlenmiştir. Cerrahi tedavinin endikasyonları; profilaktik antibiyotik kullanımına rağmen tekrarlayan İYE'nin devam etmesi, idrar yolu enfeksiyonu sonrası böbrek hasarının artması ve antimikrobiyal ön korunmaya uyum gösterememe durumlarıdır¹²⁶.

Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL)

Lipokalin 2 diyede bilinen NGAL 25 kDa ağırlığında nötrofil ve monosit makrofajlardan salınan jelatinaza kovalent bağlanan ve demir taşınmasında görev alan bir moleküldür. NGAL normalde birçok dokudan çok düşük seviyelerde salınır¹⁴ (Böbrek, Akciğer, Mide, Kolon). NGAL transkripsiyonu bir toll-like reseptör vasıtasıyla bakteriyel lipopolisakkaridazlar tarafından uyarılır ve bakteriyel büyüme enterokelin gibi demir yüklü sideroforların azalmasıyla baskılanır¹²⁷. Bununla uyumlu olarak NGAL eksikliğinde bakteriyel enfeksiyonlara duyarlılık artar. Diğer yandan NGAL geçici olarak gelişmekte olan nefronlardan salınır ve mezenkimal epitelin glomerül ve proksimal tübüllerde metanefrik dokuya dönüşmesini indükler. Böbrekte hasar sonrası iyileşme döneminde proksimal tübüler epitelden NGAL salınımı uyarılır. Bu durum da NGAL'in böbrek fonksiyon bozukluklarına duyarlı bir belirteç olduğunu göstermektedir¹⁵. Zaten NGAL böbrek hasar ve izleminde en çok anlamlı olarak yükselen belirteçlerden biridir ve özellikle NGAL akut ve kronik böbrek hasarında yüksek öngörü değerine sahip bir belirteçtir¹⁶. NGAL'in böbrek tübüler hücrelerden geçici olarak salınmasına benzeyen bir mekanizmayla muhtemelen böbrek hasarı sonrası doku yenilenmesi NGAL sentezini uyarmaktadır. Bu nedenle böbrek fonksiyonlarının ölçümünde veya böbrek hasarını belirlemede NGAL gibi tek molekül değil de birçok belirtecin rol aldığı hipotezi öne çıkmaktadır^{128,129}.

Yapılan bir çalışma da sepsis, iskemi veya nefrotoksinlere ikincil akut böbrek yetmezliği (Beş günden daha az bir sürede serum kreatinin düzeylerinin ikiye katlanması) gelişen yoğun bakım hastaların da serum NGAL seviyelerinde 10, idrar NGAL seviyelerinde de 100 kat artış saptanmıştır. Hem serum hem idrar NGAL düzeylerindeki artış serum kreatinin seviyeleriyle ilişkili bulunmuştur. Bu hastaların böbrek biyopsilerinde kortikal tübüllerin %50'sinde yoğun immünoreaktif NGAL birikimi gösterilmiştir^{129,130}.

Doğumsal kalp hastalığı olan (Diabetes mellitus, ateroskleroz ve hipertansiyon dışındaki) kardiyopulmoner bypass geçiren çocuklarda yapılan ileriye dönük çalışmada hastaların %28'inde akut böbrek hasarı (Serum kreatininde %50'lik artış) gelişmiştir. Serum kreatinini, akut böbrek hasarını operasyondan ancak 1-3 gün sonrasında belirleyebilmişken idrar ve serum NGAL seviyelerinde 2-6 saatte 10 kat ve üzerinde yükselme saptanmıştır. Hem idrar hem de serum NGAL akut böbrek hasarının güçlü ve bağımsız belirteçleridir¹³¹.

Aynı zamanda NGAL böbrek nakli sonrası gelişen akut böbrek hasarının da erken belirleyicisidir. Böbrek nakli yapılan çocuklarda damarsal birleşmeden (vasküler anastomoz) sonraki 1. saatte yapılan biyopside NGAL ile yoğun boyanma ve gecikmiş greft fonksiyonu arasında ilişki saptanmıştır¹³². İleriye yönelik yapılan başka bir çalışmada; kadaverik nakil sonrasında diyaliz ihtiyacı ve gecikmiş greft fonksiyonu (Tipik olarak nakil sonrası 2-4 gün sonra) gelişen hastalarda nakil yapılan gün idrar NGAL örnekleri toplanmış. Analiz sonucunda idrar NGAL ile gecikmiş greft fonksiyonunun belirleyicisi olabileceği saptanmıştır¹³³.

İshal ilişkili hemolitik üremik sendrom gelişen çocuklarda yapılan bir çalışmada idrar NGAL'in diyaliz ihtiyacı ve akut böbrek hasarı şiddetinin belirteci olabileceği gösterilmiştir¹³⁴.

Ichino ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, sıçanlarda oluşturulan deneysel üst idrar yolu enfeksiyonu sonrası böbrek hasarında idrar NGAL mRNA ve protein seviyeleri yüksek bulunmuştur. 6 hafta boyunca yüksek seviyede kalmıştır. Histolojik analizde İYE'den 2 hafta sonrasına kadar böbrek tübüler hücre ve makrofajlarda NGAL proteini yüksekliğini korumuştur¹³⁵.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı Polikliniği'nde Haziran 2004-Ağustos 2010 tarihleri arasında izlenen 21'i erkek, 28'i kız olmak üzere 49 birincil VUR'lu hasta ve kontrol grubu olarak öyküsünde tekrarlayan İYE olan, VUR ve böbrek hasarı olmadığı bilinen 34 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir.

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri;

- 3 ay-17 yaş arasında olması
- Birincil VUR olması
- Kontrol grubunda öyküsünde tekrarlayan İYE olması, VUR ve böbrek hasarı olmaması

Gönüllülerin araştırmadan dışlanma kriterleri;

- Düzenli takipte olmaması
- İkincil VUR (Nörojen mesane, Posterior Üretral Valv gibi) olması
- Son başvuru tarihi itibarıyla 3 ay içinde akut bakteriyel enfeksiyon geçirmesi (Akut tonsillofarenjit, İYE vs.)
- Kronik inflamatuvar bir hastalık olması

Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu'ndan 01.09.2010 tarih ve 2010/20 sayılı kararı ile onay alındı. Çalışmaya dahil edilen çocuklar ve ebeveynleri bir tanık gözleminde çalışmaya katılmaya istekli olduklarını belirtmişlerdir ve bunu bilgilendirilmiş onam formu imzalayarak göstermişlerdir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların detaylı fizik muayeneleri yapıldı. Laboratuvar bulgularında akut faz reaktanlarına bakılarak akut bakteriyel enfeksiyonunun olmadığı belirlendi. Hastalar yakın takibe alındı ve son başvuru tarihinden itibaren 3 ay içerisinde akut bakteriyel enfeksiyon geçirmediği saptandı.

Bütün hastalardan sabah beslenmeden önce kandan ve ilk idrardan anlık (spot) olarak örnek alındı. Serumdan tam kan sayımı, üre, kreatinin, albumin, total protein, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat, CRP, NGAL ve Sistatin C için ve idrardan tam idrar tetkiki, protein, kreatinin ve NGAL çalışılması için örnekler alındı. Serum NGAL ve Sistatin C ölçümleri için içerisinde koruyucu madde olmayan biyokimya tüplerine kan örnekleri alındı. Serum NGAL, Sistatin C ve idrar NGAL ölçümü için 2 ml'lik serum ve idrar

örneği ependorf tüp içerisinde -80 C°'de muhafaza edildi. Sistatin C ve NGAL ölçümü örnekler toplandıktan sonra topluca gerçekleştirildi.

Serum üre, kreatinin, albumin, total protein, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, CRP değerleri Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Merkez Laboratuvarında SYSMEX marka, 2000İ model otomatik analizöründe çalışılarak ölçüldü.

İdrar ve serum NGAL seviyesi ticari olarak NGAL RAPID ELISA (Enzyme-Linked İmmunoSorbent Assay) kit (BioPorto® Diagnostic A/S Gentofte, Danimarka) ile Dynex DSX otomatize Elisa cihazında çalışılmıştır.

Sistatin C (Cystatin C, Olympus/Roche Hitachi Özel Ambalajlı) kiti ile Cobas 501 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) otoanalizör cihazında immunoturbidimetrik yöntemle çalışılmıştır.

İdrarda protein atılımı tam idrar tetkikindeki protein sonucuyla ve 24 saatlik ya da sabah ilk idrar örneğinde protein/kreatinin oranına bakılarak ölçüldü. İdrar protein/kreatinin normal oranı <0,2 kabul edildi. Ancak küçük çocuklarda bu oran biraz daha yüksek olabileceği için Tablo 2 referans alındı. İdrar protein/kreatinin >2 ise nefrotik düzeyde proteinüri olarak kabul edildi. 24 saatlik idrarda protein atılımı 100 mg/m²/gün'ün altında olması normal olarak değerlendirilirken, 1000 mg/m²/gün üstünde protein atılımı nefrotik düzeyde proteinüri olarak kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda Schwartz formülü kullanılarak anlık idrarda tahmini kreatinin klerensi, yirmi dört saatlik idrar örneği toplanan hastalarda kreatinin klerensi hesaplandı.

Tüm hastalardan rutin idrar incelemesi ve idrar kültür antibiyogramı yapıldı. Tam idrar tetkiki için ayrılan idrarda otomatik analizörle veya idrar test çubuğuyla lökosit esteraz ve nitrit testleri yapıldıktan sonra 3000 devirde 3 dakika santrifüje edildi, sonra idrar lam üzerine dökülüp lamel kapatıldı ve mikroskopta incelendi. Piyüri 40 hpf'de 5 ve üzeri lökosit saptanması olarak değerlendirildi. Nitrit pozitifliği, lökosit esteraz pozitifliği olup olmadığı saptandı.

İdrar örnekleri yaş ve uyum göz önüne alınarak belirlenmiş olup beş yaşından küçük çocuklarda torba ile ya da üriner kateterizasyonla, beş yaşından büyüklerde orta akım idrarı, uyum sağlayamayanlarda üriner kateterizasyon ile alınmıştır. Üriner kateterizasyon steril su veya serum fizyolojikle ön temizliğin ardından antiseptik solusyon ile sterilite şartlarına

uygun bir şekilde 6 F “feeding” tüp ile gerçekleştirildi. Büyük çocuklarda kendilerine orta akım idrarı verme yöntemi tarif edildi ve steril bir kaba idrar yapmaları sağlandı. Hastalardan alınan örneğin bir kısmı kültür ekimi için laboratuara gönderildi, bir kısmı tam idrar tahlili için ayrıldı. Tam idrar tahlili Çocuk Nefroloji polikliniğinde tarafımızca değerlendirilmiştir. İdrar kültüründe anlamlı üreme >100000 CFU/ml tek cins bakteri üremesi olarak tanımlandı ve bu hastalar İYE olarak değerlendirilerek çalışmaya dahil edilmedi.

VUR tanısı VSUG ile koyuldu. Çocuklarda Uluslar Arası Reflü Çalışma Komitesi (IRSC) sınıflamasına göre VUR'lu hastalar 5 gruba ayrıldı. Çalışmamızda düşük dereceli reflü I-III. derece, yüksek dereceli reflü ise IV. ve V. derece için kullanılmıştır. Böbrek hasarı ^{99m}Tc-DMSA sintigrafi yöntemi ile tespit edildi.

Seçilen hastaların dosyalarında ve Nucleus Medikal Bilgi Sistemindeki kayıtlarından şikayetleri ve fizik muayene bulguları ayrıntılı olarak değerlendirildi. Hastaların ilk tanı yaşı, takip süresi, ilk tanıdaki klinik bulguları (Ateş, karın ağrısı, kusma, enürezis), tekrarlayan İYE öyküsünün olup olmadığı, anne baba arasında akrabalık, ailede böbrek hastalığı gibi veriler geriye dönük olarak tespit edildi. Fizik muayene ve laboratuvar bulgularıyla birlikte medikal ve cerrahi tedavi durumu ve son klinik tablosu kayıt edildi.

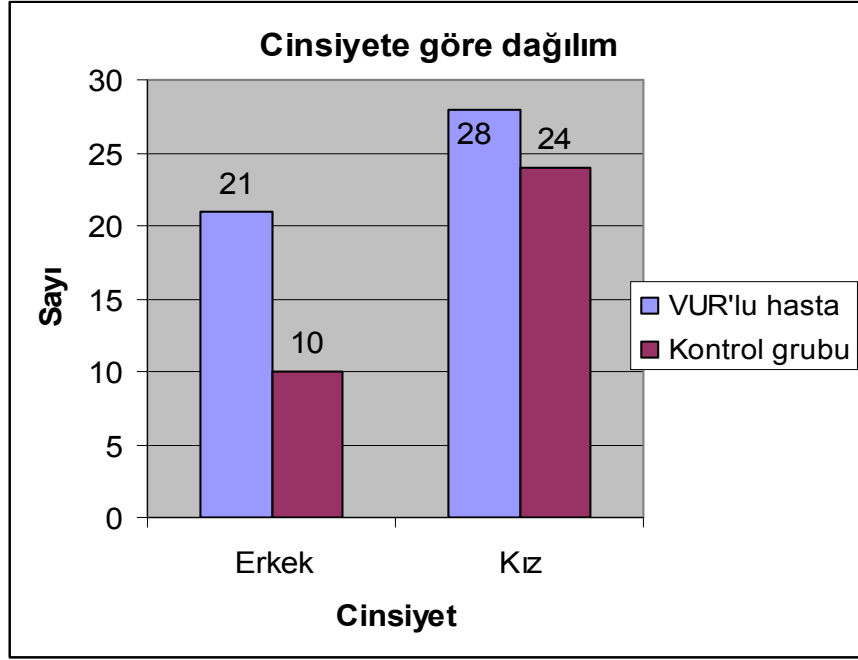
Hesaplamalar ve İstatistiksel Değerlendirme

Klinik bulguların sunumunda sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma kullanılmıştır. Kategorik verilerin özetlenmesi amacıyla ise frekans ve yüzdeler tablo halinde verilmiştir. Gruplar ile kategorik yapıdaki klinik bulgular arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesinde ki_kare testi kullanılmıştır. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğunu test etmek için Shapiro Wilk testi uygulanmıştır. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler açısından gruplar arasında fark olup olmadığı Independent Samples T test ile belirlenmiştir. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler açısından gruplar arasında fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ile belirlenmiştir. İki sürekli değişken arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla Sperm İlişki Katsayısı hesaplanmıştır. Sürekli değişkenler için uygun kesim noktasını bulmak amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmıştır. İstatistik analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v.11.5 paket programı ve MedCalc v.9.6.4

paket programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistik anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Vezikoüreteral reflü tanısıyla izlenen 21 erkek (%42,9) ve 28 kız (%57,1) hasta çalışma grubunu oluşturdu. Tekrarlayan İYE geçiren ve böbrek hasarı bulunmayan 10 erkek (%29) ve 24 kız (%71) kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi (Şekil 3). Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet bakımından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 3. VUR'lu hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı

VUR'lu hastaların yaşı ay olarak 4-204 ay ($96,2 \pm 62,38$), kontrol grubunun yaşı 6-204 ay ($80,65 \pm 54,17$) idi. Hastaların tanı yaşı 1-177 ay ($63,53 \pm 52,88$) arasında olup kontrol grubunun 1-192 ay ($59,53 \pm 54,88$) idi, Takip süresi hasta grubunda 3-150 ay ($29,39 \pm 26,58$) arasında olup kontrol grubunun takip süresi 3 – 36 ay ($10,39 \pm 10,58$) idi (Tablo 4 ve 5). Hasta ve kontrol grubu arasında yaş değişkeni bakımından anlamlı bir fark saptanmadı. ($p>0,05$)

Tablo 4. VUR'lu hastaların genel özellikleri

	En az	En fazla	Ortalama ± Standart sapma
Yaş (ay)	4	204	96,20 ± 62,38
Tanı yaşı (ay)	1	177	63,53 ± 52,88
Takip süresi (ay)	3	150	29,39 ± 26,58

Tablo 5. Kontrol grubunun genel özellikleri

	En az	En fazla	Ortalama ± Standart sapma
Yaş (ay)	6	204	80,65 ± 54,38
Tanı yaşı (ay)	2	192	59,53 ± 54,88
Takip süresi (ay)	3	36	10,39 ± 10,58

VUR'lu hastalar (n= 49) ilk başvurusundaki şikayetlerine göre değerlendirildiğinde 34'ünde (%69,4) ateş, 34'ünde (%69,4) karın ağrısı, 16'sında (%32,7) kusma, 20'sinde (%40,8) enürezis ve 13'ünde (%26,5) tekrarlayan İYE saptandı. Kontrol grubunun (n=34) 22'sinde (%64,7) ateş, 26'sında (%76,5) karın ağrısı, 9'unda (%26,5) kusma, 4'ünde (%11,8) enürezis ve 34'ünde (%100) tekrarlayan İYE tespit edildi (Tablo 6).

Tablo 6. VUR'lu hasta ve kontrol grubunun tanı anındaki klinik semptom ve bulguları

	VUR (n=49) (%)	Kontrol grubu (n=34) (%)
Ateş	34 (% 69,4)	22 (% 64,7)
Karın ağrısı	34 (% 69,4)	26 (%76,5)
Kusma	16 (%32,7)	9 (%26,5)
Enürezis	20 (%40,8)	4 (%11,8)
Tekrarlayan İYE	13 (%26,5)	34 (%100)

Aile hikayesine bakıldığında VUR'lu hasta grubunda 10 hastada (%20,4) anne-baba akrabalığı bulunmakla birlikte kontrol grubunda 7 hastada (%20,6)

akrabalık bulunmaktaydı. Ailede böbrek hastalığı VUR'lu hasta grubunda 8 (%16,3) ve kontrol grubunda 10 (%29,4) hastada mevcuttu. VUR'lu hasta grubunda 6 hastanın akrabalarında böbrek taşı varken 2 hastanın yakın akrabalarında VUR tespit edildi (Tablo 7).

Tablo 7. VUR'lu hasta ve kontrol grubunun ailesel özellikleri

	VUR (n=49) (%)	Kontrol grubu (n=34) (%)
Anne-baba akrabalığı	10 (%20,4)	7 (%20,6)
Ailede böbrek hastalığı	8 (%16,3)	10 (%29,4)

Çalışmaya dahil edilen hastaların fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde VUR'lu hasta grubunda 5 hastanın (%10,2) vücut ağırlığı ve boyu yaşına göre normal standartların %5'inden düşük olduğu görüldü. Kontrol grubunda büyüme geriliği yoktu (Tablo 8 ve 9).

Tablo 8. VUR'lu hasta ve kontrol grubunun vücut ağırlığı persentil dağılımı

	VUR (n=49)		Kontrol Grubu (n=34)	
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%
<3p	5	10,2	0	0
3-10p	10	20,4	7	20,6
11-25p	7	14,3	3	8,8
26-50p	9	18,4	11	32,4
51-75p	8	16,3	6	17,6
76-97p	9	18,4	3	8,8
>97p	1	2	4	11,8

Tablo 9. VUR'lu hasta ve kontrol grubunun boy persentil dağılımı

	VUR (n=49)		Kontrol Grubu (n=34)	
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%
<3p	5	10,2	0	0
3-10p	6	12,2	4	11,8
11-25p	8	16,3	6	17,6
26-50p	11	22,4	11	32,4
51-75p	11	22,4	5	14,7
76-97p	6	12,2	8	23,5
>97p	2	4,1	0	0

VUR'lu hasta ve kontrol grubunun kan basıncı ölçümleri değerlendirildiğinde hipertansiyonu (yaş, cinsiyet ve boy persentiline göre kan basıncı değeri 95 persentil üzerinde) olan 9 (%18,4) VUR'lu hasta saptanmıştır. Kontrol grubunda kan basıncı normal sınırlar içindeydi (Tablo 10).

Tablo 10. VUR'lu hasta ve kontrol grubunun kan basıncı özellikleri

	VUR (n=49) (%)	Kontrol grubu (n=34) (%)
Normotansif	40 (%81,6)	34 (%100)
Hipertansif	9 (%18,4)	0 (%0)

VUR'lu hastaların laboratuvar bulguları incelendiğinde üre 8-142 mg/dl (ortalama $39,04 \pm 33,97$ mg/dl), kreatinin 0,15-10 mg/dl (ortalama $1,40 \pm 2,19$ mg/dl) ve hemoglobin 7,1-14,3 g/dl (ortalama $11,91 \pm 1,51$ g/dl) arasında olduğu görüldü. Hastaların 15'inde (%30,6) reflü nefropatisi şeklinde kronik böbrek hastalığı mevcuttu. Diğer biyokimyasal parametreler tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. VUR'lu hastaların laboratuvar değerleri

	En az	En fazla	Ortalama \pm Standart sapma
Hemoglobin (g/dl)	7,1	14,3	11,91 \pm 1,51
Lökosit sayısı (/mm ³)	4070	17300	7728,78 \pm 2614,99
Trombosit sayısı(/mm ³)	150000	577000	301836,73 \pm 81308,65
C Reaktif protein (mg/L)	0	7	0,93 \pm 1,57
Üre (mg/dl)	8	142	39,04 \pm 33,97
Kreatinin (mg/dl)	0,15	10	1,40 \pm 2,19
Total Protein (g/dl)	4,7	7,8	6,74 \pm 0,56
Albümin (g/dl)	3,7	5,8	4,51 \pm 0,39
Sodyum (mEq/L)	133	142	138,06 \pm 2,09
Potasyum (mEq/L)	3,6	5,4	4,32 \pm 0,43
Klorür (mEq/L)	93	110	102,1 \pm 3,17
Kalsiyum (mg/dl)	8,2	11,2	9,57 \pm 0,59
Fosfor (mg/dl)	3,4	6,9	4,98 \pm 0,74
Alkalen Fosfataz (U/L)	80	700	217,24 \pm 103,82
Total kolestrol (mg/dl)	95	217	156,85 \pm 36,70
Trigliserid (mg/dl)	56	240	136,64 \pm 55,45

Kontrol grubunun biyokimyasal incelemelerinin sonuçları Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Kontrol grubunun laboratuvar değerleri

	En az	En fazla	Ortalama ± Standart sapma
Hemoglobin (g/dl)	10,3	15,4	12,4 ± 1,1
Lökosit sayısı (/mm ³)	4000	14590	7847 ± 2167
Trombosit sayısı(/mm ³)	202000	830000	322235 ± 113253
C Reaktif protein (mg/L)	0	8	1,3 ± 2,1
Üre (mg/dl)	9	33	20 ± 5,5
Kreatinin (mg/dl)	0,17	0,75	0,38 ± 0,14
Total Protein (g/dl)	5,9	7,9	7 ± 0,4
Albümin (g/dl)	4,4	5,1	4,6 ± 0,1
Sodyum (mEq/L)	134	143	138 ± 2,2
Potasyum (mEq/L)	3,8	5,3	4,2 ± 0,3
Klorür (mEq/L)	96	106	102 ± 2
Kalsiyum (mg/dl)	8,5	11	9,7 ± 0,4
Fosfor (mg/dl)	4	6,2	5 ± 0,5
Alkalen Fosfataz (U/L)	91	515	206 ± 77

VUR'lu hastaların 15'inde (%30,6) proteinüri saptanmıştır. VUR'lu hasta ve kontrol grubunun tamamında idrar mikroskobisi normal olarak değerlendirilmiş ve idrar kültüründe üreme olmamıştır. İdrar incelemeleri Tablo.13 ve 14'de gösterilmiştir.

Tablo 13. VUR'lu hastaların idrar incelemeleri

	En az	En fazla	Ortalama ± Standart sapma
İdrar dansitesi	1001	1026	1013,71 ± 6.41
Anlık idrarda protein/kreatinin (mg/mg)	0,07	3,50	0,36 ± 0,63
Günlük protein atılımı (mg/m ² /gün)	78	24760	1853,81 ± 4939,85

Tablo 14. Kontrol grubunun idrar incelemeleri

	En az	En fazla	Ortalama \pm Standart sapma
İdrar dansitesi	1002	1030	1016,71 \pm 7,81
Anlık idrarda protein/kreatinin (mg/mg)	0,06	0,96	0,19 \pm 0,16
Günlük protein atılımı (mg/m ² /gün)	43	90	63,61 \pm 24,85

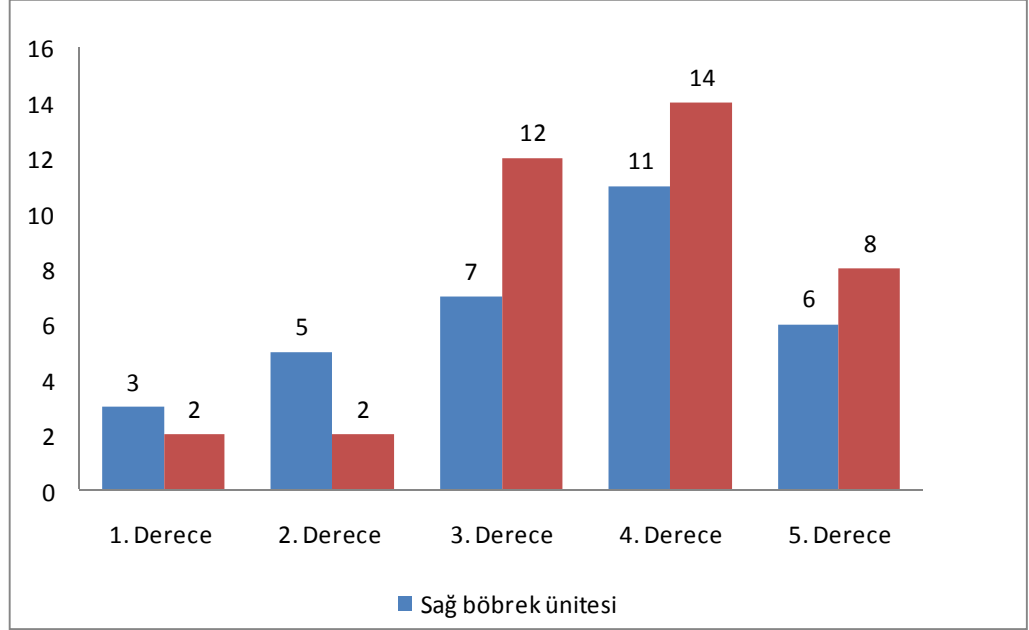
VUR'lu hasta grubunu radyolojik olarak değerlendirdiğimizde ultrasonografide (USG) normal değerlere göre -2 standart sapma (standart deviasyon, SD)'nin altında yani atrofik olan 16 (%32,7) sağ böbrek ve 16 (%32,7) sol böbrek saptandı. Hastaların 10'unda (%20,4) iki taraflı böbrekte atrofi mevcuttu. Sol böbrek boyutu 3 hastada (%6,1) +2SD üzerinde bulundu ve hipertrofi olarak değerlendirildi. Otuz hastanın (%61,2) her iki böbrek boyutu -2SD- +2SD arasındaydı (Tablo 15). Kontrol grubunun USG bulguları normal olarak değerlendirildi.

Tablo 15. VUR'lu hastaların USG bulguları

	Ultrasonografi	
	Sağ	Sol
-2SD - +2SD (Normal)	33	30
< -2SD (Atrofik)	16	16
>+2SD (Hipertrofik)	0	3
Toplam	49	49

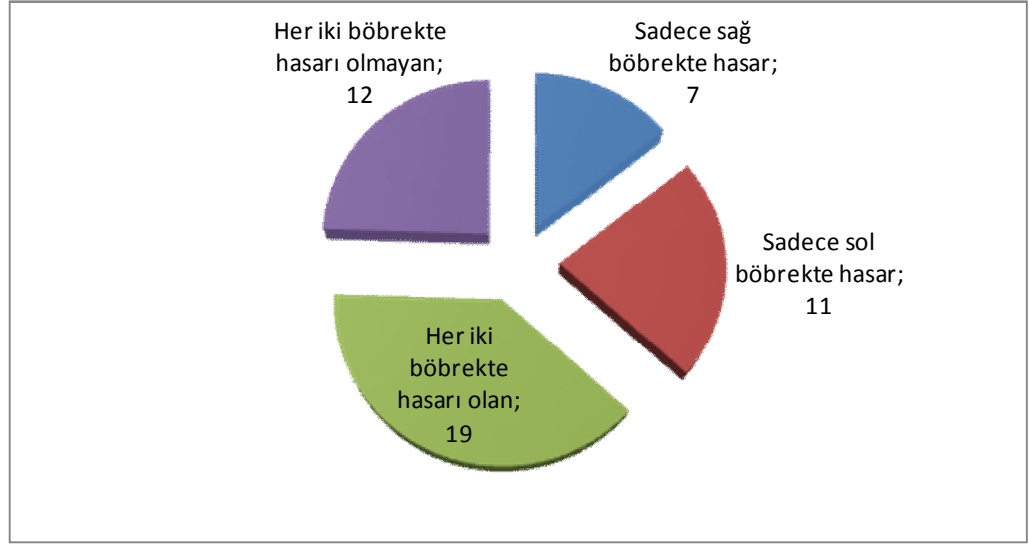
VSUG ile tespit edilen IRSC sınıflandırmasına göre toplam 70 böbrek ünitesinde VUR saptanmakla birlikte, 21 hastada (%42,9) iki taraflı VUR mevcuttu. Böbrek ünitesi olarak dereceleri belirtmek gerekirse, 5 böbrekte (%7,1) 1.derece (sağ 3, sol 2), 7 böbrekte (%10) 2. derece (sağ 5, sol 2), 19 böbrekte (%27,1) 3.derece (sağ 7, sol 12), 25 böbrekte (%35,7) 4. derece (sağ

11, sol 14) ve 14 böbrekte (%20) 5.derece (sağ 6, sol 8) VUR saptanmıştır (Şekil 4). Kontrol grubunda VUR saptanmadı.



Şekil 4. Böbrek ünitelerinin VUR derecesine göre dağılımı

VUR'lu hasta grubunda (n=49) ^{99m}Tc-DMSA sintigrafisi ile tarama sonucunda 7'sinde (%14,2) sadece sağ böbrekte, 11'inde (%22,5) sadece sol böbrekte, 19'unda (%38,8) her iki böbrekte hasar saptandı. Oniki hastada (%24,5) her iki böbrekte de hasar gözlenmedi (Şekil 5). Kontrol grubunda böbrek hasarı saptanmadı.



Şekil 5. VUR'lu hastalarda böbrek hasarının dağılımı

Sağ, sol ve her iki böbrekte VUR bulunma durumuna göre DMSA sintigrafisi ile hasar görülme sayıları Tablo 16, 17 ve 18'de verilmiştir.

Tablo 16. Sağ böbrekte VUR olan hastaların DMSA ile hasar durumu

	DMSA Sağ Böbrek Hasarı		DMSA Sol Böbrek Hasarı		Toplam
	Yok	Var	Yok	Var	
Yok	11	6	7	10	17
1.Derece	0	3	0	3	3
2.Derece	2	3	2	3	5
3.Derece	4	3	4	3	7
4.Derece	5	6	5	6	11
5.Derece	1	5	1	5	6
Toplam	23	26	19	30	49

Tablo 17. Sol böbrekte VUR olan hastaların DMSA ile hasar durumu

	DMSA Sol Böbrek Hasarı		DMSA Sağ Böbrek Hasarı		Toplam
	Yok	Var	Yok	Var	
Yok	5	6	5	6	11
1.Derece	1	1	0	2	2
2.Derece	1	1	2	0	2
3.Derece	4	8	4	8	12
4.Derece	6	8	8	6	14
5.Derece	2	6	4	4	8
Toplam	19	30	23	26	49

Tablo 18. İki taraflı VUR'u olan hastaların DMSA ile hasar durumu

		DMSA Sol Böbrek Hasarı		DMSA Sağ Böbrek Hasarı		Toplam
		Yok	Var	Yok	Var	
İki taraflı VUR	Yok	12	16	16	12	28
	Var	7	14	7	14	21
Toplam		19	30	23	26	49

Sağ, sol ve her iki böbreğinde hasarı olanlarla olmayan hastalar karşılaştırıldığında üre ve kreatinin değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş olup hemoglobin değeri bakımından sadece iki böbreğinde hasarı olanlarla olmayanlar arasında anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 19).

Tablo 19. Hastaların böbrek hasarına göre laboratuvar değerleri ile karşılaştırılması

	Sağda hasar Var - Yok	Solda hasar Var - Yok	İki taraflı hasar Var - Yok	Proteinüri Var - Yok
Üre	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Kreatinin	p=0,001	p=0,001	p=0,001	p=0,002
Hemoglobin	p=0,091	p=0,104	p=0,033	p=0,076

VUR'lu hastaların tanı yaşı ve takip süresi ile böbrek hasarı arasındaki ilişkiyi araştırdığımızda sağ böbreğinde hasarı olan hastaların tanı yaşı ortalama $88,62 \pm 56,45$ ay iken, hasarı olmayan hastalarda $35,17 \pm 29,93$ idi. Sağ böbreğinde hasarı olanların takip süresi ortalama $36,58 \pm 30,63$ ay iken, hasarı olmayanlarda $21,26 \pm 18,57$ ay'dır (Tablo 20).

Tablo 20. VUR'lu hastaların tanı yaşı ve takip süresi ile sağ böbrek hasarı arasındaki ilişkisi

	DMSA Sağ		
	Hasar var (n=26)	Hasar yok (n=23)	p
	Ortalama \pm Standart Sapma	Ortalama \pm Standart Sapma	
Tanı yaşı (ay)	$88,62 \pm 56,45$	$35,17 \pm 29,93$	p<0,001
Takip süresi (ay)	$36,58 \pm 30,63$	$21,26 \pm 18,57$	p=0,043

Tanı konulma yaşı bakımından incelendiğinde sol böbreğinde hasarı olan hastaların ortalama $83,47 \pm 54,82$ ayda tanı aldığı, hasarı olmayan hastaların ise ortalama $32,05 \pm 30,10$ ayda tanı aldığı belirlenmiştir. Takip süresi bakımından incelendiğinde sol böbreğinde hasarı olan hastaların ortalama

33,67 ± 31,80 ay izlendiği, hasarı olmayan hastaların ise ortalama 22,63 ± 13,26 ay izlendiği belirlenmiştir (Tablo 21).

Tablo 21. VUR'lu hastaların tanı yaşı ve takip süresi ile sol böbrek hasarı arasındaki ilişkisi

	DMSA Sol		
	Hasar var (n=30)	Hasar yok (n=19)	p
	Ortalama ± Standart Sapma	Ortalama ± Standart Sapma	
Tanı yaşı (ay)	83,47 ± 54,82	32,05 ± 30,10	p<0,001
Takip süresi (ay)	33,67 ± 31,80	22,63 ± 13,26	p=0,159

Her iki böbreğinde hasarı olan hastaların tanı yaşı ay olarak ortalama 112,32 ± 44,29 iken, hasarı olmayan hastaların tanı yaşı ay olarak ortalama 32,63 ± 29,39 idi. Her iki böbreğinde hasarı olan hastaların takip süresi ay olarak ortalama 39,79 ± 34,98 iken, hasarı olmayan hastaların takip süresi ay olarak ortalama 22,80 ± 17,15 idi (Tablo 22).

Tablo 22. VUR'lu hastaların tanı yaşı ve takip süresi ile iki taraflı böbrek hasarı arasındaki ilişkisi

	DMSA İki Taraflı		
	Hasar var (n=19)	Hasar yok (n=30)	p
	Ortalama ± Standart Sapma	Ortalama ± Standart Sapma	
Tanı yaşı (ay)	112,32 ± 44,29	32,63 ± 29,39	p<0,001
Takip süresi (ay)	39,79 ± 34,98	22,80 ± 17,15	p=0,028

Tanı konulma yaşı bakımından incelendiğinde proteinürisi olan hastaların ortalama $120,93 \pm 43,33$ ayda tanı aldığı, proteinürisi olmayan hastaların ise ortalama $38,21 \pm 33,35$ ayda tanı aldığı belirlenmiştir. Takip süresi bakımından incelendiğinde proteinürisi olan hastaların ortalama $44,13 \pm 36,37$ ay izlendiği, proteinürisi olmayan hastaların ise ortalama $22,88 \pm 18,00$ ay izlendiği belirlenmiştir (Tablo 23).

Tablo 23. VUR'lu hastaların tanı yaşı ve takip süresi ile proteinüri arasındaki ilişkisi

	Proteinüri		
	Var (n=15)	Yok (n=34)	p
	Ortalama \pm Standart Sapma	Ortalama \pm Standart Sapma	
Tanı yaşı (ay)	$120,93 \pm 43,33$	$38,21 \pm 33,35$	$p < 0,001$
Takip süresi (ay)	$44,13 \pm 36,37$	$22,88 \pm 18,00$	$p = 0,008$

İlk tanı anındaki klinik bulgularla (Ateş, karın ağrısı, kusma, enürezis, tekrarlayan İYE) böbrek hasarı arasındaki ilişkiyi araştırdığımızda; sağ böbreğinde hasarı olan hastaların enürezis ve/veya tekrarlayan İYE öyküsü ile sağ böbrekte hasar olup olmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,024$, $p=0,028$) (Tablo 24).

Tablo 24. Sağ böbreğinde hasarı olan hastaların ilk tanı anındaki klinik bulgularla karşılaştırılması

		DMSA Sağ		
		Hasar Yok (n=23)	Hasar Var (n=26)	p
Ateş	Yok	10	5	p=0,127
	Var	13	21	
Karın ağrısı	Yok	10	5	p=0,127
	Var	13	21	
Kusma	Yok	16	17	p=0.995
	Var	7	9	
Enürezis	Yok	18	11	p=0,024
	Var	5	15	
Tekrarlayan İYE	Yok	10	3	p=0,028
	Var	13	23	

Tanı anındaki ateş ile sol böbrekte hasar olup olmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,019) (Tablo 25).

Tablo 25. Sol böbreğinde hasarı olan hastaların ilk tanı anındaki klinik bulgularla karşılaştırılması

		DMSA Sol		
		Hasar Yok (n=19)	Hasar Var (n=30)	p
Ateş	Yok	10	5	p=0,019
	Var	9	25	
Karın ağrısı	Yok	8	7	p=0,284
	Var	11	23	
Kusma	Yok	16	17	p=0.091
	Var	3	13	
Enürezis	Yok	14	15	p=0,179
	Var	5	15	
Tekrarlayan İYE	Yok	7	6	p=0,333
	Var	12	24	

İki taraflı böbrek hasarı ile tanı anında eşlik eden enürezis arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkili saptanmıştır ($p=0,005$) (Tablo26).

Tablo 26. Her iki böbreğinde hasarı olan hastaların ilk tanı anındaki klinik bulgularla karşılaştırılması

		DMSA İki taraflı		
		Hasar Yok (n=30)	Hasar Var (n=19)	p
Ateş	Yok	11	4	p=0,402
	Var	19	15	
Karın ağrısı	Yok	12	3	p=0,141
	Var	18	16	
Kusma	Yok	23	10	p=0.151
	Var	7	9	
Enürezis	Yok	23	6	p=0,005
	Var	7	13	
Tekrarlayan İYE	Yok	10	3	p=0,306
	Var	20	16	

Tanı anındaki kusma ile proteinüri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,017$) (Tablo 27).

Tablo 27. Proteinürisi olan hastaların ilk tanı anındaki klinik bulgularla karşılaştırılması

		Proteinüri		
		Yok (n=34)	Var (n=15)	P
Ateş	Yok	11	4	p=0,750
	Var	23	11	
Karın ağrısı	Yok	13	2	p=0,159
	Var	21	13	
Kusma	Yok	27	6	p=0.017
	Var	7	9	
Enürezis	Yok	23	6	P=0,134
	Var	11	9	
Tekrarlayan İYE	Yok	10	3	p=0,736
	Var	24	12	

VUR'lu hastaların cerrahi olarak tedavisi 24'ünde (12'sinde (%24,5) üreteroneostomi ve 12'sinde (%24,5) subreterik enjeksiyon) uygulanmıştır. İlk tanıyı aldıktan sonra cerrahi tedaviye kadar geçen süre bakımından böbrek hasarlanması açısından olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

NGAL ve sistatin C düzeyleri incelendiğinde kontrol grubunun NGAL ve sistatin C değerleri Tablo 28'de gösterilmiştir.

Tablo 28. Kontrol grubunun NGAL ve Sistatin C düzeyleri

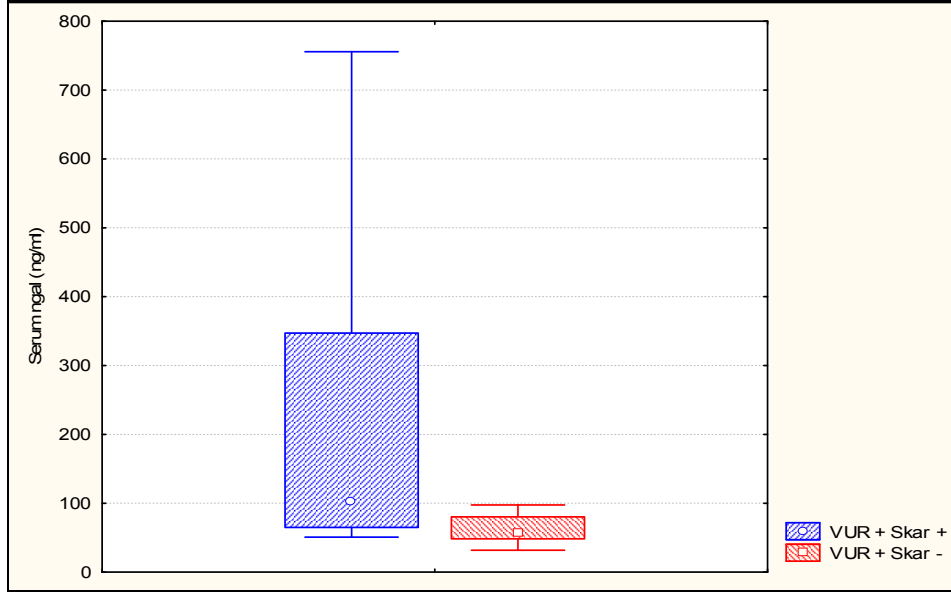
	En az	En fazla	Ortalama \pm Standart sapma
Serum NGAL(ng/ml)	36	558	98,49 \pm 92,85
İdrar NGAL (ng/ml)	0,8	117,65	19,29 \pm 27,79
İdrar NGAL/Kreatinin (ng/ng)	0,0027	0,1661	0,0250 \pm 0,030
Sistatin C (mg/L)	0,9	1,3	0,95 \pm 0,17

VUR'lu hasta grubunda böbrek hasarı olanlarla olmayanların serum NGAL, idrar NGAL, idrar NGAL/kreatinin ve sistatin C düzeyleri Tablo 29'da gösterilmiştir. VUR'lu böbrek hasarı olan hastalarla olmayanlar karşılaştırıldığında serum NGAL, idrar NGAL, idrar NGAL/kreatinin ve sistatin C düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,002, p=0,010, p=0,011, p=0,009).

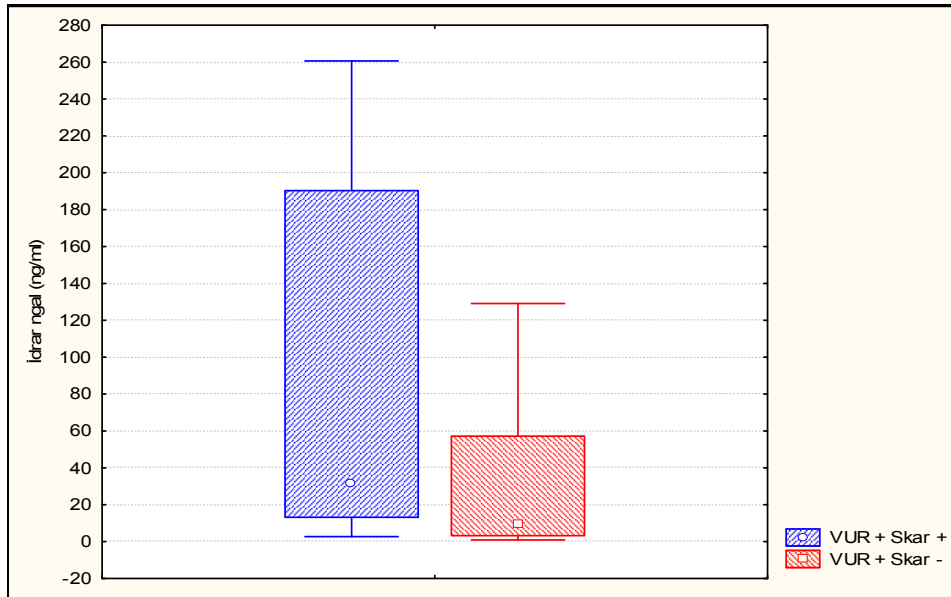
Tablo 29. Böbrek hasarı olan ve olmayan VUR'lu hastaların NGAL ve Sistatin C değerleri

	VUR (+) Hasar (+) (n=37)	VUR (+) Hasar (-) (n=12)	p
Serum NGAL (ng/ml)	102,9 (50,8-1095,2)	57,2 (31,9- 188,1)	p=0,002
İdrar NGAL (ng/ml)	31,55 (2,75-600)	9,02 (0,95-163,55)	p=0,010
İdrar NGAL/Kreatinin (ng/ng)	0,0503 (0,0045-5,0259)	0,0085 (0,0015-0,3765)	p=0,011
Sistatin C (mg/L)	1,1 (0,7-5,9)	0,9 (0,6-1,5)	p=0,009

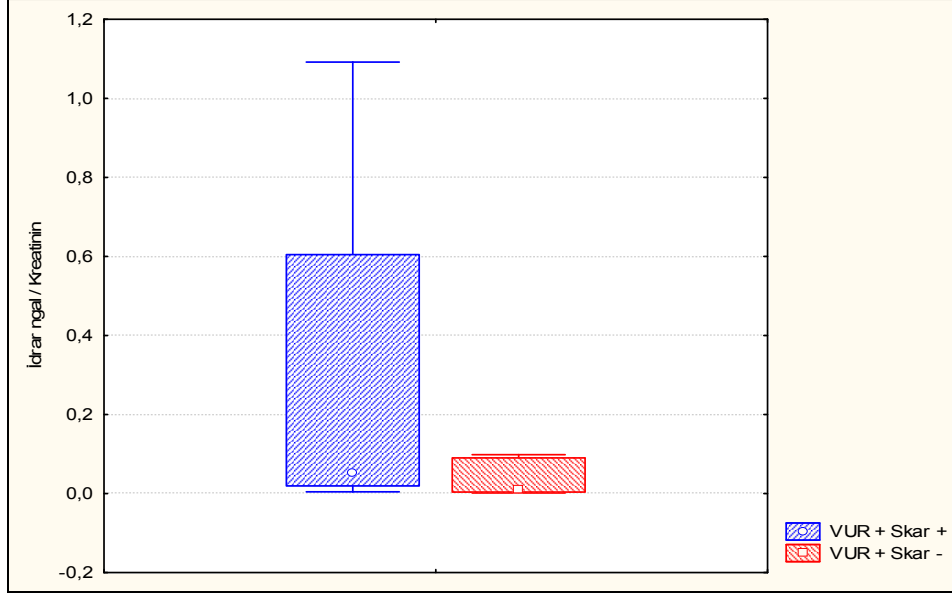
VUR'lu hasta grubunda böbrek hasarı olanlarla olmayanların serum NGAL, idrar NGAL, idrar NGAL/kreatinin ve sistatin C düzeyleri şekil 6-9'da gösterilmiştir.



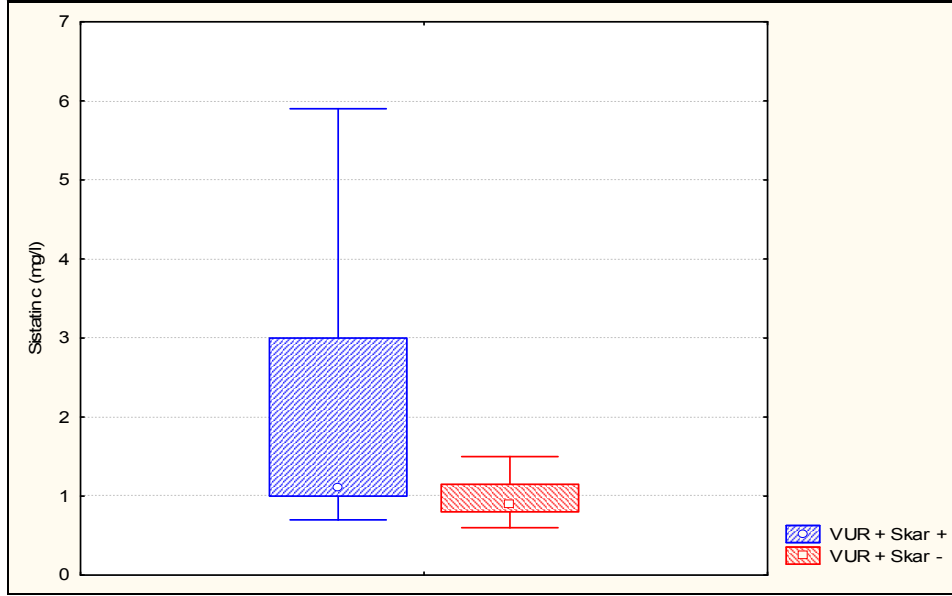
Şekil 6. VUR'lu hastalarda hasar durumuna göre Serum NGAL düzeyleri



Şekil 7. VUR'lu hastalarda hasar durumuna göre İdrar NGAL düzeyleri



Şekil 8. VUR'lu hastalarda hasar durumuna göre İdrar NGAL/kreatinin düzeyleri



Şekil 9. VUR'lu hastalarda hasar durumuna göre Sistatin C düzeyleri

Kontrol grubu ile VUR'u olup hasarı olmayanların serum NGAL, idrar NGAL, idrar NGAL/kreatinin ve sistatin C düzeyleri Tablo 30'da gösterilmiştir. Kontrol grubu ile VUR'u olup hasarı olmayan hastalar karşılaştırıldığında serum NGAL, idrar NGAL, idrar NGAL/kreatinin ve sistatin C değişkenleri bakımından

istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,970, p=0,282, p=0,851, 0,848).

Tablo 30. Kontrol grubu ve VUR'u olup böbrek hasarı olmayan hastaların NGAL ve sistatin C değerleri

	Kontrol Grubu (n=34)	VUR (+) Hasar (-) (n=12)	p
Serum NGAL (ng/ml)	75,8 (36-558)	57,2 (31,9- 188,1)	p=0,970
İdrar NGAL (ng/ml)	8,3 (0,8-117,6)	9,02 (0,95-163,55)	p=0,282
İdrar NGAL/Kreatinin (ng/ng)	0,0145 (0,0027-0,1661)	0,0085 (0,0015-0,3765)	p=0,851
Sistatin C (mg/L)	0,9 (0,7-1,3)	0,9 (0,6-1,5)	p=0,848

Kontrol grubu ile VUR'u ve böbrek hasarı olan hastaların serum NGAL, idrar NGAL, idrar NGAL/kreatinin ve sistatin C düzeyleri Tablo 31'de gösterilmiştir. Kontrol grubu ile VUR'u ve böbrek hasarı olan hastalar karşılaştırıldığında serum NGAL, idrar NGAL, idrar NGAL/kreatinin ve sistatin C değişkenleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,010, p=0<001, p=0<001, p=0<001).

Tablo 31. Kontrol grubu ile VUR'u ve böbrek hasarı olan hastaların NGAL ve sistatin C değerleri

	Kontrol Grubu (n=34)	VUR (+) Hasar (+) (n=37)	p
Serum NGAL (ng/ml)	75,8 (36-558)	102,9 (50,8-1095,2)	p=0,010
İdrar NGAL (ng/ml)	8,3 (0,8-117,6)	31,55 (2,75-600)	p=0<001
İdrar NGAL/Kreatinin (ng/ng)	0,0145 (0,0027-0,1661)	0,0503 (0,0045-5,0259)	p=0<001
Sistatin C (mg/L)	0,9 (0,7-1,3)	1,1 (0,7-5,9)	p=0<001

VUR derecesi ile serum NGAL, idrar NGAL, İdrar NGAL/kreatinin, sistatin C arasındaki ilişki incelendiğinde; reflü derecesi arttıkça bu 4 değişkenin değerlerinin anlamlı şekilde arttığı (p=0,008, p<0,001, p<0,001, p<0,001,) ve reflü derecesi ile serum NGAL, idrar NGAL, idrar NGAL/kreatinin, sistatin C arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (r=0,288, r=0,435, r=0,465, r=0,400).

VUR'lu sağ böbreğinde hasarı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında; hasar olanlarda serum NGAL düzeyi 199,7 ng/ml (50,9-1095,2 ng/ml), idrar NGAL düzeyi 87,9 ng/ml (2,75 - 600 ng/ml), idrar NGAL/Kreatinin oranı 0,1908 (0,0045 - 5,0259) ve Sistatin C düzeyi 2,05 mg/L (0,8 – 5,9 mg/L) bulundu. Sağ böbreğinde hasarı olmayanlarda serum NGAL düzeyi 64,9 ng/ml (31,9-188,1 ng/ml), idrar NGAL düzeyi 17,35 ng/ml (0,95-163,55 ng/ml), idrar NGAL/Kreatinin oranı 0,0350 (0,0015 – 1,0918) ve Sistatin C düzeyi 1 mg/L (0,6 – 1,5 mg/L) bulundu (Tablo 32).

Tablo 32. VUR'u olan ve DMSA sintigrafisiyle sağ böbrekte hasar saptanan hastaların NGAL ve sistatin C düzeyleri

	DMSA Sağ						
	Hasar var (n=26)			Hasar yok (n=23)			p*
	Median (Ortanca)	En az	En fazla	Median (Ortanca)	En az	En fazla	
Serum NGAL (ng/ml)	199,7	50,9	1095,2	64,9	31,9	188,1	p<0,001
İdrar NGAL (ng/ml)	87,9	2,75	600	17,35	0,95	163,55	p=0,008
İdrar NGAL / Kreatinin (ng/ng)	0,1908	0,0045	5,0259	0,0350	0,0015	1,0918	p=0,004
Sistatin C (mg/L)	2,05	0,8	5,9	1	0,6	1,5	p=0,001

*Mann-Whitney U testi

Sol böbreğinde hasarı olan ve olmayan VUR'lu hastalar karşılaştırıldığında; hasar olanlarda serum NGAL düzeyi 154,9 ng/ml (50,8 - 1095,2 ng/ml), idrar NGAL düzeyi 67,95 ng/ml (8,1-600 ng/ml), idrar NGAL/Kreatinin oranı 0,1364 (0,0128-5,0259) ve Sistatin C düzeyi 1,4 mg/L (0,7 – 5,9 mg/L) bulundu. Sol böbreğinde hasarı olmayanlarda serum NGAL düzeyi 59,1 ng/ml (31,9-188,1 ng/ml), idrar NGAL düzeyi 7,5 ng/ml (0,95-163,55 ng/ml), idrar NGAL/Kreatinin oranı 0,0111 (0,0015 – 0,3765) ve Sistatin C düzeyi 1 mg/L (0,6 – 3,4 mg/L) bulundu (Tablo 33).

Tablo 33. VUR'u olan ve DMSA sintigrafisiyle sol böbrekte hasar saptanan hastaların NGAL ve sistatin C düzeyleri

	DMSA Sol						
	Hasar var (n=30)			Hasar yok (n=19)			p
	Median (Ortanca)	En az	En fazla	Median (Ortanca)	En az	En fazla	
Serum NGAL (ng/ml)	154,9	50,8	1095,2	59,1	31,9	188,1	p<0,001
İdrar NGAL (ng/ml)	67,95	8,1	600	7,5	0,95	163,55	p<0,001
İdrar NGAL/Kreatinin (ng/ng)	0,1364	0,0128	5,0259	0,0111	0,0015	0,3765	p<0,001
Sistatin C (mg/L)	1,4	0,7	5,9	1	0,6	3,4	p=0,009

*Mann-Whitney U testi

Her iki böbreğinde hasarı olan ve olmayan VUR'lu hastalar karşılaştırıldığında; hasar olanlarda serum NGAL düzeyi 347,1 ng/ml (50,9 - 1095,2 ng/ml), idrar NGAL düzeyi 190,3 ng/ml (13,2-600 ng/ml), idrar NGAL/Kreatinin oranı 0,4629 (0,0140-5,0259) ve Sistatin C düzeyi 2,9 mg/L (0,8 – 5,9 mg/L) bulundu. Her iki böbreğinde hasarı olmayanlarda serum NGAL düzeyi 65,15 ng/ml (31,9-188,1 ng/ml), idrar NGAL düzeyi 12,375 ng/ml (0,95-163,55 ng/ml), idrar NGAL/Kreatinin oranı 0,0187 (0,0015 – 1,0918) ve Sistatin C düzeyi 1 mg/L (0,6 – 3,4 mg/L) bulundu (Tablo 34).

Tablo 34. VUR'u olan ve DMSA sintigrafisiyle sağ ve sol böbrekte hasar saptanan hastaların NGAL ve sistatin C düzeyleri

	DMSA İki taraflı						P*
	Hasar var(n=19)			Hasar yok (n=30)			
	Median (Ortanca)	En az	En fazla	Median (Ortanca)	En az	En fazla	
Serum NGAL (ng/ml)	347,1	50,9	1095,2	65,15	31,9	188,1	p<0,001
İdrar NGAL (ng/ml)	190,3	13,2	600	12,375	0,95	163,55	p<0,001
İdrar NGAL/Kreatinin (ng/ng)	0,4629	0,0140	5,0259	0,0187	0,0015	1,0918	p<0,001
Sistatin C (mg/L)	2,9	0,8	5,9	1	0,6	3,4	p<0,001

*Mann-Whitney U testi

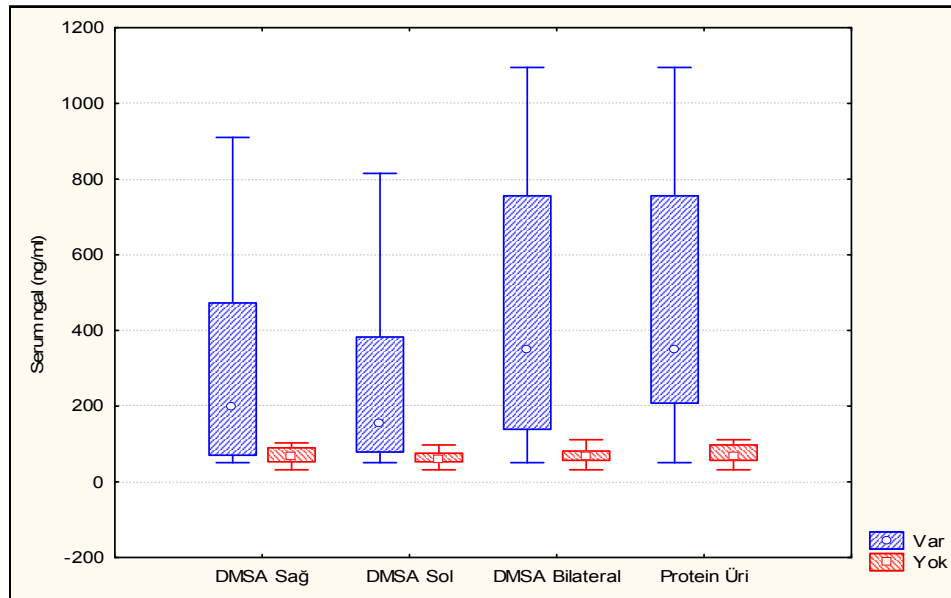
Proteinürisi olan ve olmayan VUR'lu hastalar karşılaştırıldığında; proteinüri olanlarda serum NGAL düzeyi 347,8 ng/ml (50,8 - 1095,2 ng/ml), idrar NGAL düzeyi 200,25 ng/ml (13,2-600 ng/ml), idrar NGAL/Kreatinin oranı 0,6046 (0,0415-5,0259) ve Sistatin C düzeyi 3 mg/L (0,9 – 5,9 mg/L) bulundu. Proteinürisi olmayanlarda serum NGAL düzeyi 65,65 ng/ml (31,9-910,1 ng/ml), idrar NGAL düzeyi 13,92 ng/ml (0,95-539,2 ng/ml), idrar NGAL/Kreatinin oranı 0,0229 (0,0015 – 1,6339) ve Sistatin C düzeyi 1 mg/L (0,6 – 4,6 mg/L) bulundu (Tablo 35).

Tablo 35. Proteinürisi olan ve olmayan hastalara göre NGAL ve Sistatin C düzeyleri

	Proteinüri						p*
	Var(n=15)			Yok (n=34)			
	Median (Ortanca)	En az	En fazla	Median (Ortanca)	En az	En fazla	
Serum NGAL (ng/ml)	347,8	50,8	1095,2	65,65	31,9	910,1	p<0,001
İdrar NGAL (ng/ml)	200,25	13,20	600	13,92	0,95	539,2	p<0,001
İdrar NGAL / Kreatinin (ng/ng)	0,6046	0,0415	5,0259	0,0229	0,0015	1,6339	p<0,001
Sistatin C (mg/L)	3	0,9	5,9	1	0,6	4,6	p<0,001

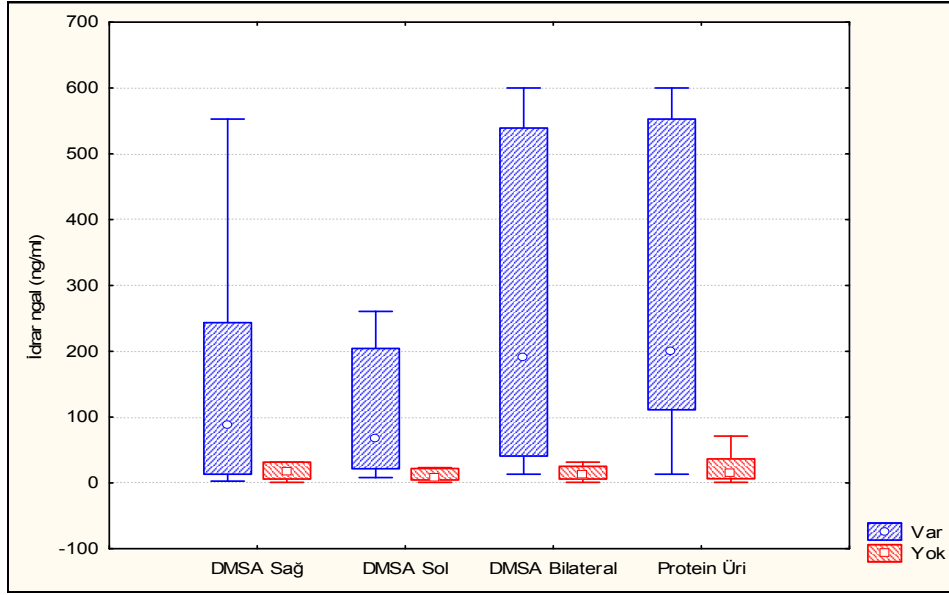
*Mann-Whitney U testi

VUR'lu hasta grubunda böbrek hasarı veya proteinürisi olanlarla olmayanların serum NGAL düzeyleri şekil 10'da gösterilmiştir.



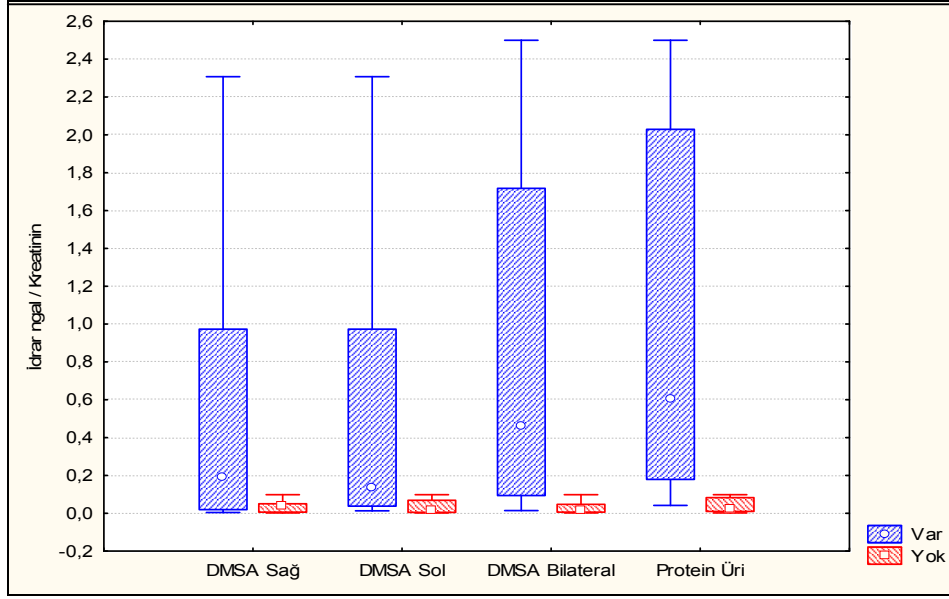
Şekil 10. VUR'lu hasta grubunda böbrek hasarı veya proteinürisi olanlarla olmayanların serum NGAL düzeyleri.

VUR'lu hasta grubunda böbrek hasarı veya proteinürisi olanlarla olmayanların idrar NGAL düzeyleri şekil 11'de gösterilmiştir.



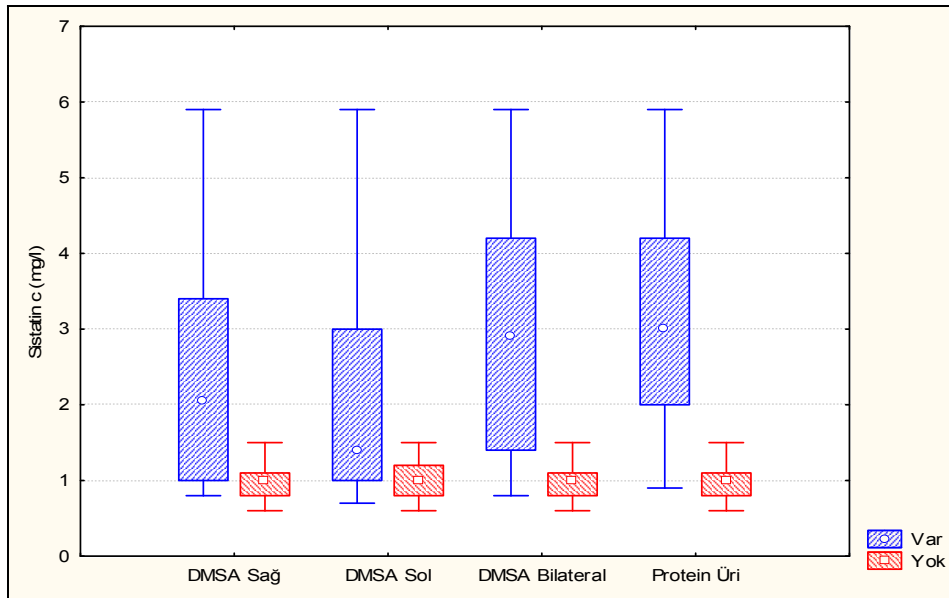
Şekil 11. VUR'lu hasta grubunda böbrek hasarı veya proteinürisi olanlarla olmayanların idrar NGAL düzeyleri

VUR'lu hasta grubunda böbrek hasarı veya proteinürisi olanlarla olmayanların idrar NGAL/kreatinin düzeyleri şekil 12'de gösterilmiştir.



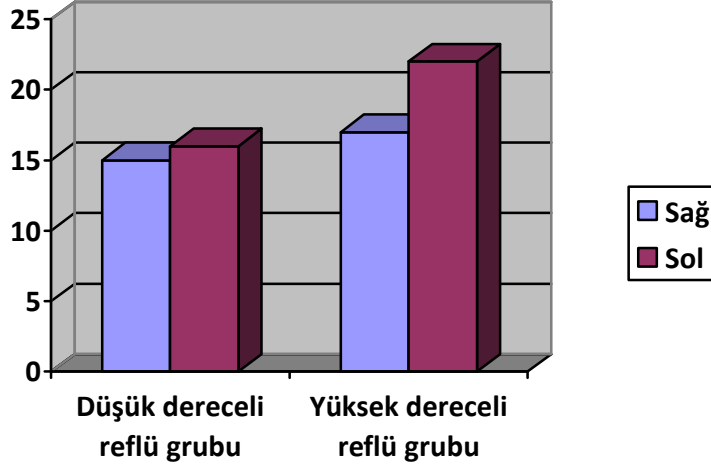
Şekil 12. VUR'lu hasta grubunda böbrek hasarı veya proteinürisi olanlarla olmayanların idrar NGAL/kreatinin düzeyleri

VUR'lu hasta grubunda böbrek hasarı veya proteinürisi olanlarla olmayanların sistatin C düzeyleri Tablo 13'de gösterilmiştir.



Şekil 13. VUR'lu hasta grubunda böbrek hasarı veya proteinürisi olanlarla olmayanların sistatin C düzeyleri

Çalışmamızda VUR'u olan hastalar iki gruba ayrıldı. I-II-III. derece VUR'lu hastalar düşük dereceli reflü grubu, IV. ve V.derece VUR'lu hastalar da yüksek dereceli reflü grubu olarak değerlendirildi. Düşük dereceli VUR grubunda 31 böbrek ünitesi (sağ 15, sol 16) yüksek derece grupta 39 böbrek ünitesi (sağ 17, sol 22) mevcuttu (Şekil 14).



Şekil 14. Düşük ve yüksek dereceli reflü gruplarının sayısal dağılımı

Hastaların sağ VUR derecesi ve hasar durumu karşılaştırıldı. Düşük dereceli reflü grubunda sağ böbreğinde hasarı olan ve olmayanlar arasında idrar NGAL, İdrar NGAL/kreatinin ve Sistatin C değişkenleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,036$, $p=0,018$, $p=0,012$). Yüksek dereceli reflü grubunda ise hasarı olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında serum NGAL ve sistatin C düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptandı ($p=0,001$, $p=0,020$) (Tablo 36).

Tablo 36. Sağ böbrekte düşük ve yüksek dereceli VUR'lu hastaların DMSA sintigrafilerine göre NGAL ve sistatin C düzeyleri

	Düşük dereceli reflü grubu		p	Yüksek dereceli reflü grubu		p
	DMSA Sağ			DMSA Sağ		
	Hasar Var (n=9)	Hasar Yok (n=6)		Hasar Var (n=11)	Hasar Yok (n=6)	
Serum NGAL (ng/ml)	279,8 (52,8-866,4)	65,4 (46,3-170,9)	0,066	233 (70,4-1095,2)	56,75 (45,08-89,9)	0,001
İdrar NGAL (ng/ml)	190,3 (7,5-600)	12,07 (1,90-163,55)	0,036	111,1 (2,75-600)	22,32 (12,05-102,1)	0,301
İdrar NGAL/Kreatinin (ng/ng)	0,6046 (0,0182-2,5)	0,0143 (0,0028-0,2441)	0,018	0,2272 (0,0045-2,3076)	0,0586 (0,0111-1,0918)	0,525
Sistatin C (mg/L)	2,9 (0,8-5,9)	0,8 (0,7-1,1)	0,012	2,8 (0,9-4,6)	1,15 (0,6-1,5)	0,020

Sol taraf düşük dereceli VUR grubunda sol böbreğinde hasarı olan ve olmayanlar arasında idrar NGAL ve İdrar NGAL/kreatinin değişkenleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,007$ $p=0,011$). Yüksek dereceli reflü grubunda ise sol böbreğinde hasarı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında serum NGAL, idrar NGAL ve İdrar NGAL/kreatinin düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptandı ($p=0,008$, $p=0,002$, $p=0,002$) (Tablo 37).

Tablo 37. Sol böbrekte düşük ve yüksek dereceli VUR'lu hastaların DMSA sintigrafilerine göre NGAL ve Sistatin C düzeyleri

	Düşük dereceli reflü grubu		p	Yüksek dereceli reflü grubu		p
	DMSA Sol			DMSA Sol		
	Hasar Var (n=10)	Hasar Yok (n=6)		Hasar Var (n=14)	Hasar Yok (n=8)	
Serum NGAL (ng/ml)	118,4 (50,9-866,4)	58,6 (46,3-188,1)	0,147	147,2 (50,8-1095,2)	67,9 (31,9-89,9)	0,008
İdrar NGAL (ng/ml)	114,2 (11,8-600)	6,17 (0,95-129,15)	0,007	36,22 (8,1-600)	6,77 (1,05-91,3)	0,002
İdrar NGAL/Kreatinin (ng/ng)	0,1364 (0,0137-2,5)	0,0088 (0,0020-0,0985)	0,011	0,1387 (0,0128-5,0259)	0,0075 (0,0015-0,822)	0,001
Sistatin C (mg/L)	1,35 (0,7-5,9)	0,8 (0,8-1,1)	0,181	1,25 (0,8-4,8)	1,1 (0,6-3,4)	0,330

İki taraflı VUR'lu hastalarda düşük dereceli reflü grubunda her iki böbreğinde hasarı olan ve olmayanlar arasında serum NGAL, idrar NGAL, İdrar NGAL/kreatinin ve sistatin C değişkenleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,010$, $p=0,004$, $p=0,002$, $p=0,027$). Yüksek dereceli reflü grubunda her iki böbreğinde hasarı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında serum NGAL, idrar NGAL, İdrar NGAL/kreatinin ve sistatin C düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptandı ($p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,009$) (Tablo 38).

Tablo 38. Her iki böbrekte düşük ve yüksek dereceli VUR'lu hastaların DMSA sintigrafilerine göre NGAL ve sistatin C düzeyleri

	Düşük dereceli reflü grubu		p	Yüksek dereceli reflü grubu		p
	DMSA İki taraflı			DMSA İki taraflı		
	Hasar Var (n=7)	Hasar Yok (n=21)		Hasar Var (n=12)	Hasar Yok (n=9)	
Serum NGAL (ng/ml)	233 (50,9-815,1)	59,1 (31,9-188,1)	0,010	347,45 (52,8-1095,2)	70,4 (45,8-97,5)	0,001
İdrar NGAL (ng/ml)	111,1 (13,2-600)	12,35 (0,95-163,55)	0,004	195,27 (15,8-600)	12,45 (2,75-129,15)	0,001
İdrar NGAL/Kreatinin (ng/ng)	0,4629 (0,0140-5,0259)	0,0193 (0,0015-0,3765)	0,002	0,4749 (0,0415-2,5)	0,0137 (0,0045-1,0918)	0,001
Sistatin C (mg/L)	2 (0,8-4,8)	1 (0,7-1,5)	0,027	2,95 (0,8-5,9)	1 (0,6-3,4)	0,009

Çalışmamızda yapılan ilişki testlerinde glomerüler filtrasyon hızı ile Sistatin C, İdrar NGAL, Serum NGAL, İdrar NGAL/İdrar Kreatinin oranı arasında anlamlı ters yönlü ilişki saptanmıştır ($p < 0,001$)(Tablo 39).

Tablo 39. Glomerüler filtrasyon hızının NGAL ve Sistatin C ile ilişkisi

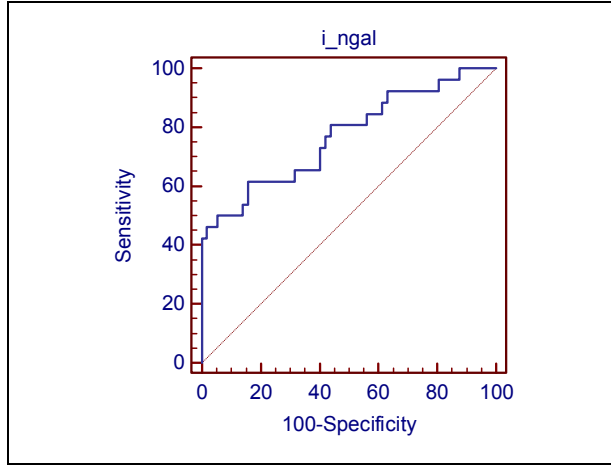
	Serum NGAL	İdrar NGAL	İdrar NGAL/Kreatinin	Sistatin C
GFH	r=-0,837	r=-0,720	r=-0,706	r=-0,902
	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
GFH (Schwartz)	r=-0,535	r=-0,501	r=-0,544	r=-0,797
	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Sistatin C ile serum NGAL, idrar NGAL, idrar NGAL/kreatinin oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Tablo 40).

Tablo 40. Sistatin C'nin NGAL ile ilişkisi

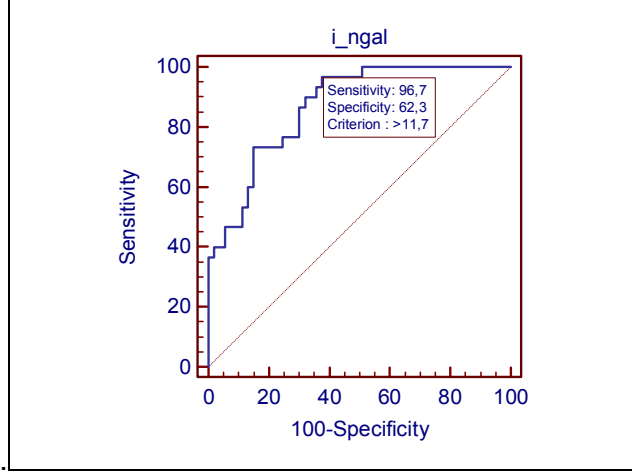
	Serum NGAL	İdrar NGAL	İdrar NGAL/Kreatinin
Sistatin C	r=0,449	r=0,406	r=0,462
	p<0,001	p<0,001	p<0,001

ROC eğrisi analizi sonuçlarını incelediğimizde sağ böbrekte hasarı olan hastalarda İdrar NGAL değeri 34,95'ten büyük olanlar için hasarlanma riskinin yüksek (Duyarlılık: %61,54, Özgüllük:%84,21) olduğu saptanmıştır. İdrar NGAL'in sağ böbrek hasarlanmasını %76,9 oranında doğru tahmin ettiği görülmektedir (AUC=0.769, p<0.001) (Şekil 15).



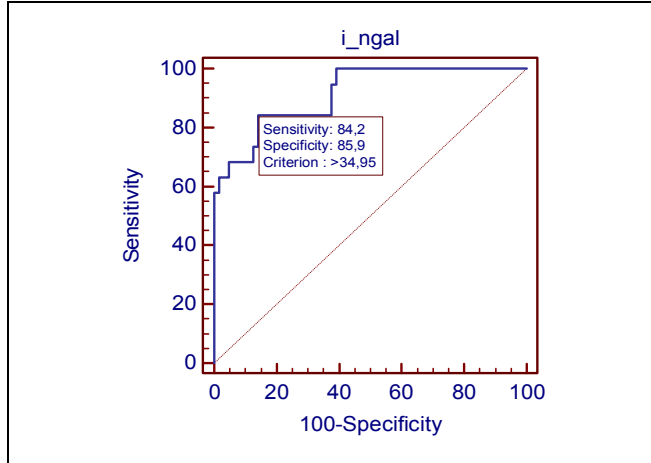
Şekil 15. İdrar NGAL değerlerine göre sağ böbrekte hasarlanma olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği

Sol böbrekte hasarı olan hastalarda İdrar NGAL değeri 11,7'den büyük olanlar için hasarlanma riski yüksektir (Duyarlılık: %96,7, Özgüllük:%62,3). İdrar NGAL'in sol böbrek hasarlanmasını %86,9 oranında doğru tahmin ettiği görülmektedir (AUC=0,869, p<0,001) (Şekil 16).



Şekil 16. İdrar NGAL değerlerine göre sol böbrekte hasarlanma olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği

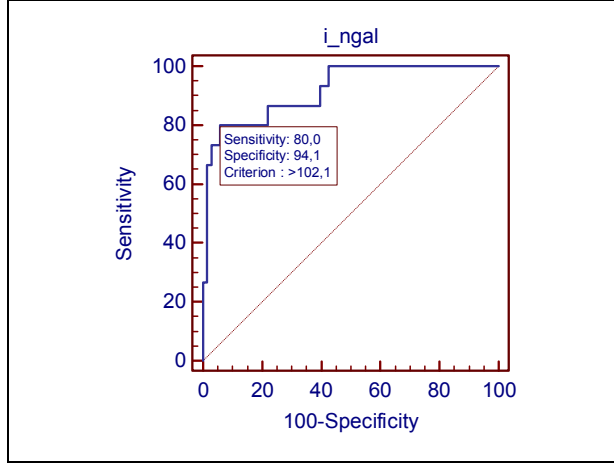
İki taraflı böbrek hasarı olan hastalarda idrar NGAL değeri 34,95'den büyük olanlar için hasarlanma riski yüksektir (Duyarlılık: %84,2, Özgüllük:%85,9). İdrar NGAL'in iki taraflı böbrek hasarlanmasını %91,5 oranında doğru tahmin ettiği görülmektedir (AUC=0.915, $p < 0.001$) (Şekil 17).



Şekil 17. İdrar NGAL değerlerine göre her iki böbrekte hasarlanma olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği

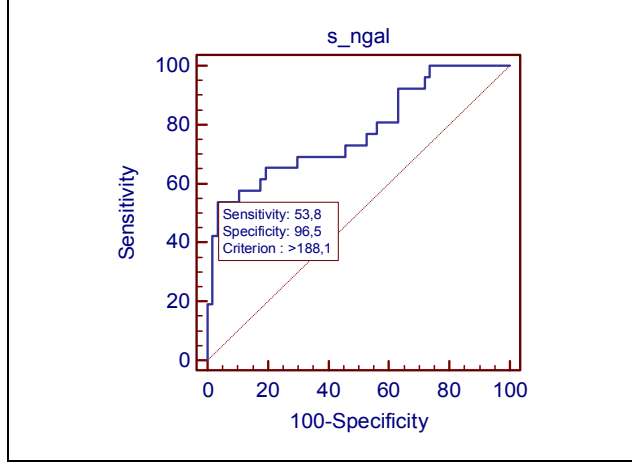
Proteinürisi olan hastalarda idrar NGAL değeri 102,1'den büyük olanlar için hasarlanma riski yüksektir (Duyarlılık: %80, Özgüllük:%94,1). İdrar NGAL'in

proteinüriyi %91,9 oranında doğru tahmin ettiği görülmektedir (AUC=0,919, $p<0,001$) (Şekil 18).



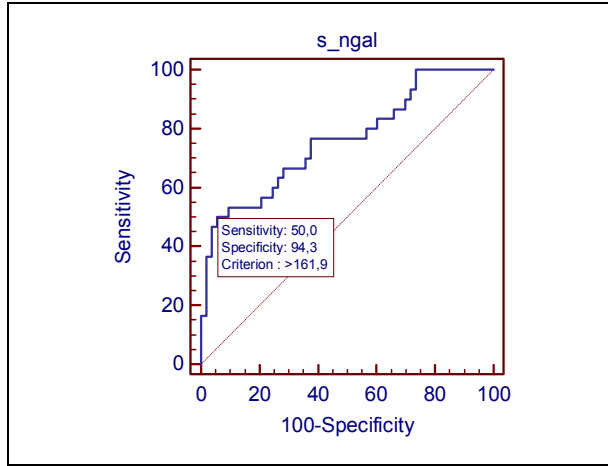
Şekil18. İdrar NGAL değerlerine göre proteinüri olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği

Sağ böbrek hasarı olan hastalarda serum NGAL değeri 188,1'den büyük olanlar için hasarlanma riski yüksektir (Duyarlılık: %53,8, Özgüllük:%96,5). Serum NGAL'in sağ böbrek hasarlanmasını %77,4 oranında doğru tahmin ettiği görülmektedir (AUC=0.774, $p<0.001$) (Şekil 19).



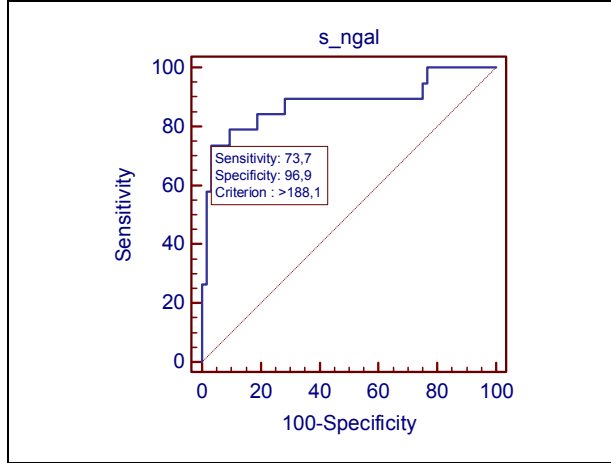
Şekil 19. Serum NGAL değerlerine göre sağ böbrekte hasarlanma olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği

Sol böbrek hasarı olan hastalarda serum NGAL değeri 161,9'dan büyük olanlar için hasarlanma riski yüksektir (Duyarlılık: %50, Özgüllük:%94,3). Serum NGAL'in sol böbrek hasarlanmasını %76 oranında doğru tahmin ettiği görülmektedir (AUC=0.760, $p < 0.001$) (Şekil 20).



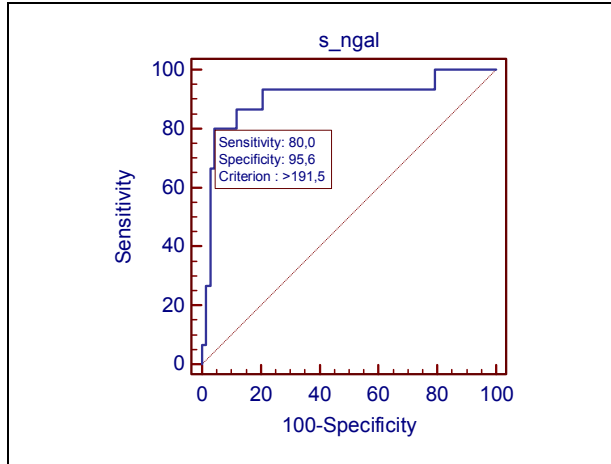
Şekil 20. Serum NGAL değerlerine göre sol böbrekte hasarlanma olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği

İki taraflı böbrek hasarı olan hastalarda serum NGAL değeri 188,1'den büyük olanlar için hasarlanma riski yüksektir. (Duyarlılık: %73,7, Özgüllük:%96,9) Serum NGAL'in iki taraflı böbrek hasarlanmasını %88,1 oranında doğru tahmin ettiği görülmektedir (AUC=0.881, $p < 0.001$) (Şekil 21).



Şekil 21. Serum NGAL değerlerine göre her iki böbrekte hasarlanma olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği

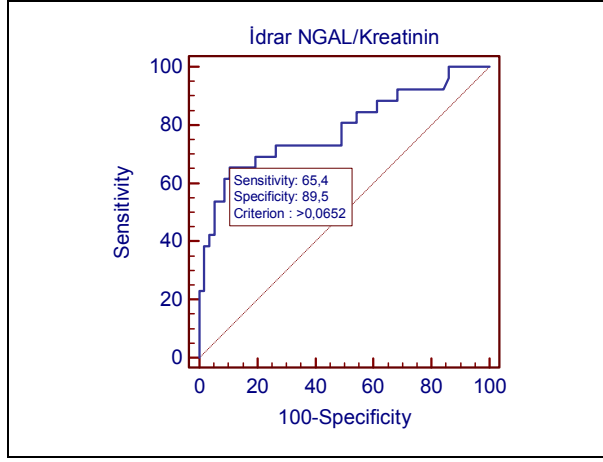
Proteinürisi olan hastalarda serum NGAL değeri 191,5'den büyük olanlar için hasarlanma riski yüksektir. (Duyarlılık: %80, Özgüllük:%95,6). Serum NGAL'in proteinüriyi %90,5 oranında doğru tahmin ettiği görülmektedir (AUC=0,905, $p<0,001$) (Şekil 22).



Şekil 22. Serum NGAL değerlerine göre proteinüri olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği

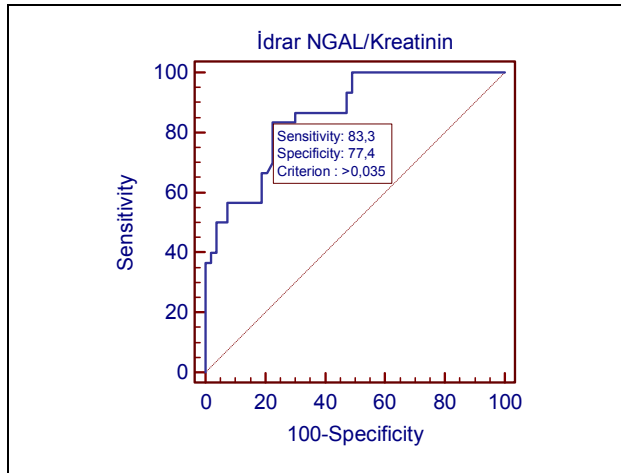
Sağ böbrek hasarı olan hastalarda idrar NGAL/kreatinin değeri 0,0652'den büyük olanlar için hasarlanma riski yüksektir (Duyarlılık: %65,4, Özgüllük:%89,5). idrar NGAL/kreatinin değeri sağ böbrek hasarlanmasını

%78,7 oranında doğru tahmin ettiği görülmektedir (AUC=0.787, $p<0.001$) (Şekil 23).



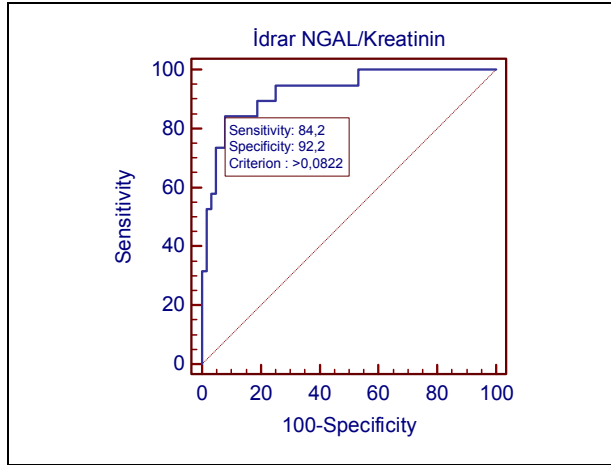
Şekil 23. İdrar NGAL/kreatinin değerlerine göre sağ böbrekte hasarlanma olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği

Sol böbrek hasarı olan hastalarda idrar NGAL/kreatinin değeri 0,035'den büyük olanlar için hasarlanma riski yüksektir (Duyarlılık: %83,3, Özgüllük:%77,4). İdrar NGAL/kreatinin değeri sol böbrek hasarlanmasını %86 oranında doğru tahmin ettiği görülmektedir (AUC=0.860, $p<0.001$) (Şekil 24).



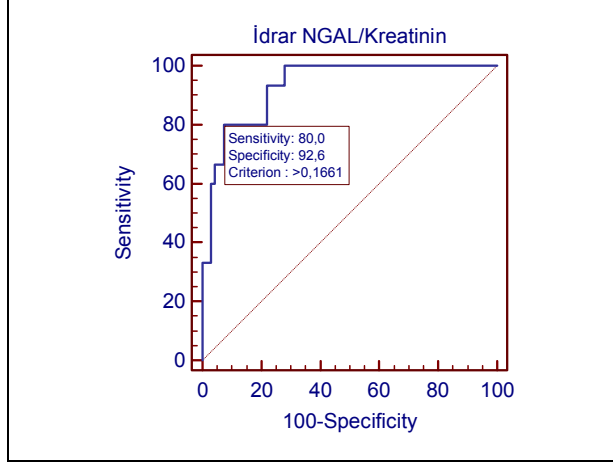
Şekil 24. İdrar NGAL/kreatinin değerlerine göre sol böbrekte hasarlanma olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği

Her iki böbrek hasarı olan hastalarda idrar NGAL/kreatinin değeri 0,0822'den büyük olanlar için hasarlanma riski yüksektir. (Duyarlılık: %84,2, Özgüllük:%92,2). İdrar NGAL/kreatinin değeri her iki böbrek hasarlanmasını %92,8 oranında doğru tahmin ettiği görülmektedir (AUC=0.928, $p<0.001$) (Şekil 25).



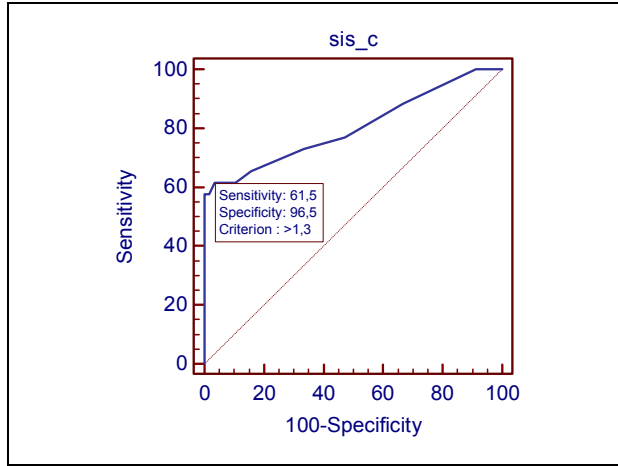
Şekil 25. İdrar NGAL/kreatinin değerlerine göre her iki böbrekte hasarlanma olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği

Proteinürisi olan hastalarda idrar NGAL/kreatinin değeri 0,1661'den büyük olanlar için hasarlanma riski yüksektir (Duyarlılık: %80, Özgüllük:%92,6). İdrar NGAL/kreatinin değeri proteinüriyi %93,1 oranında doğru tahmin ettiği görülmektedir (AUC=0.931, $p<0.001$) (Şekil 26).



Şekil 26. İdrar NGAL/kreatinin değerlerine göre proteinüri olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği

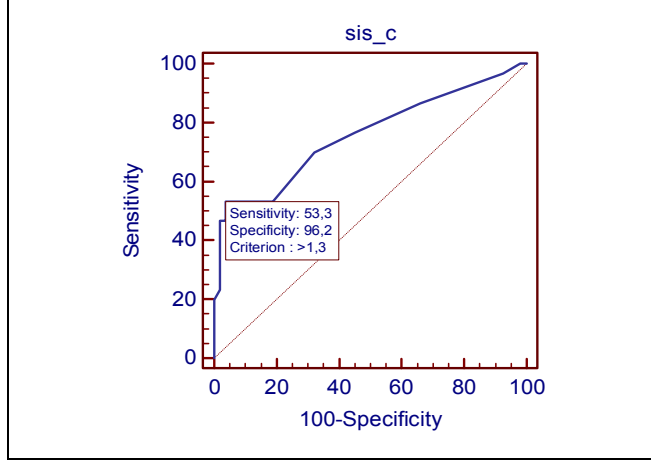
Sağ böbrek hasarı olan hastalarda Sistatin C değeri 1,3'ten büyük olanlar için hasarlanma riski yüksektir (Duyarlılık: %61,5, Özgüllük:%96,5). Sistatin C değeri sağ böbrek hasarlanmasını %80,3 oranında doğru tahmin ettiği görülmektedir (AUC=0.803, p<0.001) (Şekil 27).



Şekil 27. Sistatin C değerlerine göre sağ böbrekte hasarlanma olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği

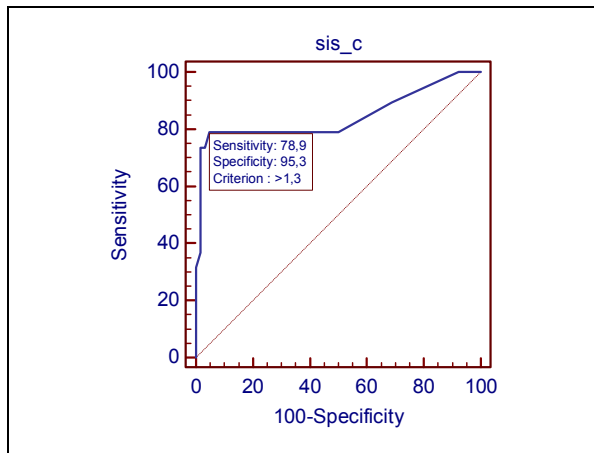
Sol böbrek hasarı olan hastalarda Sistatin C değeri 1,3'ten büyük olanlar için hasarlanma riski yüksektir (Duyarlılık: %53,3, Özgüllük:%96,2). Sistatin C

değeri sol böbrek hasarlanmasını %75,8 oranında doğru tahmin ettiği görülmektedir (AUC=0.758, $p<0.001$) (Şekil 28).



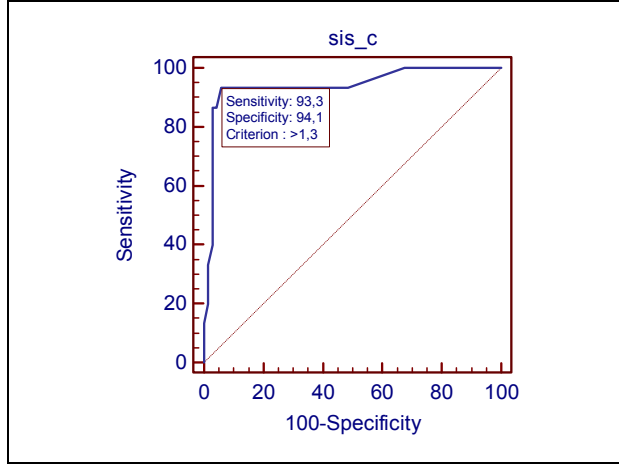
Şekil 28. Sistatin C değerlerine göre sol böbrekte hasarlanma olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği

Her iki böbrek hasarı olan hastalarda Sistatin C değeri 1,3'ten büyük olanlar için hasarlanma riski yüksektir (Duyarlılık: %78,9, Özgüllük:%95,3). Sistatin C değeri her iki böbrek hasarlanmasını % 84,5 oranında doğru tahmin ettiği görülmektedir (AUC=0.845, $p<0.001$) (Şekil 29).



Şekil 29. Sistatin C değerlerine göre her iki böbrekte hasarlanma olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği

Proteinürisi olan hastalarda Sistatin C değeri 1,3'ten büyük olanlar için hasarlanma riski yüksektir (Duyarlılık: %93,3, Özgüllük:%94,1). Sistatin C değeri proteinüriyi %94 oranında doğru tahmin ettiği görülmektedir (AUC=0.940, $p<0.001$) (Şekil 30).



Şekil 30. Sistatin C değerlerine göre proteinüri olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği

TARTIŞMA

Çocukluk çağında idrar yolu enfeksiyonlarına yatkınlık oluşturan anatomik bozukluklardan en önemlisi vezikoureteral reflüdür. VUR mesaneden böbreğe doğru idrarın geri kaçıışı olarak tanımlanır. VUR birincil ya da ikincil olabilir. Doğuştan mesane ile ureter arasındaki kapak mekanizmasının bozuk olduğu durum birincil VUR olarak değerlendirilir. İkincil VUR ise mesane içi basınç artışı yapan diğer nedenlerle sonradan kapakta yetersizliğin ortaya çıkması sonucunda görülür. Tekrarlayan İYE sonrasında böbrekte hasar gelişmekte ve proteinüri, hipertansiyon ve son dönem böbrek yetmezliğine kadar geniş bir spektrumda böbreğin etkilenmiş olduğu gösterilmektedir. Ülkemizde ve dünyada kronik böbrek yetmezliğinin en önemli sebeplerinden birisi VUR'dür⁵⁻⁸.

Çalışmamızın amacı birincil VUR'lu çocuk hastalarda glomerül filtrasyon hızı göz önüne alınarak ^{99m}Tc-DMSA sintigrafisi ile böbrek hasarı tespit edilenlerde NGAL ve Sistatin C düzeyleri çalışılarak böbrek hasarını gösterebilecek girişimsel olmayan bir belirleyici olarak NGAL'in kullanılabilirliğinin araştırılmasıdır.

VUR sıklığı yaşa ve cinsiyete göre değişmektedir. İYE sonrasında hastaların %8-50'sinde VUR saptanmaktadır¹⁷. VUR'un yaşla ilişkisini araştıran bir çalışmada bir yaşından küçük İYE tanısıyla araştırılan çocuklarda VUR sıklığı %70 olarak bulunurken aynı oran 4 yaşta %25, 12 yaşta %15 olarak bildirilmiştir²¹. Başka bir çalışmada; 5 yaş altında İYE geçiren çocukların %30-40'ında VUR saptandığı bildirilmiştir²².

Yaşamın ilerleyen dönemlerinde tespit edilen reflünün büyük çoğunluğunun (%85) kız çocuklarda görülmesine karşın, doğum öncesi hidronefroz nedeniyle takip edilen ve doğum sonrası VUR tanısı alan çocuklarda erkek cinsiyet daha baskındır²⁴. Çalışmamızda 4 ay- 17 yaş arasındaki 49 VUR'lu hasta [(28'i kız (%57,1) ve 21'i erkek (42,9)] değerlendirdi. Hastalarımızın cinsiyet dağılımı ve tanı yaşı (1-177 ay, ortalama 63,5 ± 52,88 ay) literatürle uyumluydu. Kızlarda erkeklere oranla büyük yaş grubunda daha fazla VUR görülmektedir.

VUR'un genetik temeli bilinmektedir. VUR tanısı olan çocukların asemptomatik kardeşlerinde, radyonüklit sintigrafi kullanılarak %45'inde VUR teşhis edilmiştir²⁸. Noe ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, kardeş

incelemesi yapılarak VUR tanısı alan çocukların %75'inin asemptomatik olduğu ve kız hastaların kız kardeşlerinde kısmen daha yüksek VUR sıklık oranına sahip olduğu gösterilmiştir. VUR tanılı endeks hastalara kıyaslandığında, VUR tanılı kardeş hastalarda böbrek hasarı çok daha az saptanmıştır²⁹. Ebeveynlerinde VUR tanısı olan çocukların %66'sında VUR saptanmıştır³⁰. Ailesel reflünün belirlenmesiyle birlikte, VUR tanılı hastaların asemptomatik kardeşlerinin incelenmesinin yararlı olduğu bildirilmiştir⁵¹. Hastalarımızın 10'unda (%20,4) anne-baba akrabalığı varken, 2 (%4)'sinde yakın akrabalarında VUR ve 6 (%12,3)'sında böbrek taşı tespit edilmiştir. Kontrol grubunu oluşturan tekrarlayan İYE geçiren ve böbrek hasarı bulunmayan sağlıklı çocuklarda anne-baba akrabalığı 7 hastada (%20,6) bulunurken 10 (%29,4) hastada da ailede böbrek taşı ve diğer böbrek hastalıkları saptandı. Akraba evliliğinin fazla oranda olması ve bölgemizin taş kuşağında bulunması gibi coğrafik ve iklim özellikleri nedeniyle ailelerde böbrek taşı hikayesi fazla oranda bulunmuştur.

VUR'lu hastalarda büyüme geriliği saptanmıştır. Polito ve arkadaşları böbrek fonksiyonu normal olan VUR'lu hastalarda büyüme geriliği geliştiğini belirttiler¹³⁶. Reflü nefropatisinde büyüme geriliğiyle birlikte büyüme hormonunun kanda artmış ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)'in de azalmış olduğu gösterilmiştir¹³⁷. VUR'lu hasta grubumuzda literatürle uyumlu olarak 5 hastanın (%10,2) vücut ağırlığı ve boyu yaşına göre normal standartların %5'inden düşük olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda büyüme geriliği yoktu.

Çocuklarda Uluslar Arası Reflü Çalışma Komitesi tarafından VUR 5 dereceye ayrılmıştır⁴⁰. VUR'da böbrek hasar gördüğünde klinik, histopatolojik ve radyolojik olarak bir takım değişiklikler görülür. Sonuçta VUR'da kronik piyelonefite bağlı gelişen değişiklikler reflü nefropatisi olarak değerlendirilir⁶⁵.

Çalışmamızda VUR'lu hastalarda IRCS sınıflamasına göre 70 böbrek ünitesinde reflü saptamakla birlikte 21 hastada (%42,9) iki taraflı VUR tespit edilmiştir. Böbrek ünitesi olarak 5 böbrekte (%7,1) 1.derece (sağ 3, sol 2), 7 böbrekte (%10) 2. derece (sağ 5, sol 2), 19 böbrekte (%27,1) 3.derece (sağ 7, sol 12), 25 böbrekte (%35,7) 4. derece (sağ 11, sol 14) ve 14 böbrekte (%20) 5.derece (sağ 6, sol 8) VUR saptanmıştır.

Yapılan bir çalışmada, ateşli İYE tanılı, 5 yaşın altındaki çocukların %75'inde akut piyelonefrit olduğunu ve bu çocukların %10-64'ünde böbrek

hasarlanması olduğunu göstermiştir⁶⁶. VUR tanılı hastalarda böbrek hasarlanma olasılığını artırdığına inanılan en önemli iki faktör; VUR'un derecesi ve İYE'nin başlama yaşıdır. Vezikoureteral reflü derecesi ile böbrek hasarı arasında doğrusal ilişki vardır I. derece VUR vakalarında %5, II. derecede %6, III. derecede %17 ve V. derece VUR vakalarında ise %50 oranında böbrek hasarı bildirilmiştir⁶⁷. Yüksek dereceli VUR vakaları düşük dereceli vakalara göre daha sık akut piyelonefrit atağı geçirmektedir⁶⁸.

Bizim çalışmamızda ilk tanı anındaki klinik bulgularla (ateş, karın ağrısı, kusma, enürezis, tekrarlayan İYE) böbrek hasarı arasındaki ilişkiyi araştırdığımızda; sağ böbreğinde hasarı olan hastaların enürezis ve/veya tekrarlayan İYE öyküsü ile sağ böbrekte hasar olup olmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,024, p=0,028). Yine VUR'lu hastaların ilk tanı anındaki ateş şikayetiyle sol böbreğinde hasar olup olmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,019).

Hasta grubumuzda böbrek ünitesi olarak I derece VUR vakalarında % 80 (n=hasarlı/toplam sayı, n=4/5), II. derecede %57,1 (n=4/7), III. derecede %57,9 (n=11/19), IV. derecede %56 (n=14/25) ve V. derecede %78,5 (n=11/14) böbrek hasarı saptanmıştır. VUR'lu hasta grubunda (n=49) ^{99m}Tc-DMSA sintigrafisi ile tarama sonucunda 7'sinde (%14,2) sadece sağ böbrekte, 11'inde (%22,5) sadece sol böbrekte, 19'unda (%38,8) her iki böbrekte hasar görülmüştür. On iki hastada (%24,5) her iki böbrekte de hasar gözlenmedi.

Literatüre oranla böbrek hasar oranlarımız daha yüksek olduğu görülmektedir. Düşük dereceli reflüsü bulunan hastalarda böbrek hasarının yüksek oranda tespit edilmesi, hastaların geç başvurması nedeniyle ileri yaşta tanı almasıyla (ortalama tanı yaşı 63,53 ± 52,88 ay) ilgili olduğu düşünüldü. Yine proteinürisi olan hastalarda tanı yaşı 120,93 ± 43,33 ay olup proteinürisi olmayanlarda 38,21 ± 33,35 ay (p<0,001) iken iki taraflı böbrek böbrek hasarı olanlarda tanı yaşı ortalama 112,32 ± 44,29 ay olup olmayanlarda 32,63 ± 29,39 ay (p<0,001) tespit edilmesi VUR ve reflü nefropatisi tanısının geç dönemde konulduğunu desteklemektedir. Hastanemizin üçüncü basamak referans merkezi olması nedeniyle hastaların bize gecikmiş olarak başvurduğu ortaya çıkmaktadır.

Çocuklarda Uluslar Arası Reflü Çalışması, özellikle yüksek dereceli VUR tanısı olan, 2 yaş altı çocuklarda böbrek hasarının daha sık olduğunu rapor

etmiştir⁷⁰. Bu yaş grubu hastalarda böbrek hasarlanma riski, tanısal zorluklara, özgün olmayan klinik tabloya, idrar numunesi almadaki zorluklara ve küçük çocuklarda daha yüksek VUR derecesi ve sıklığına bağlı olarak artış göstermektedir. VUR ve İYE tanısı almış çocuklarda böbrek hasarlanma riskini belirleyen diğer faktörler, İYE'nin gecikmiş tedavisi, tekrarlayan İYE ve bakteriyel virulanstır⁷¹. Son olarak, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) gen polimorfizmi çalışmalarında gösterildiği gibi, genetik faktörlerin, VUR tanılı hastaların böbrek hasarlanmasına yatkınlaştırdığına dair kanıtlar vardır⁷².

Şiddetli piyelonefrit sonrasında, böbrek hasarlanmasının oluşması 1-2 yıl sürmektedir⁷⁶. Shindo ve arkadaşları, VUR tanısı aldıktan sonra böbrek hasarlanmasına kadar geçen ortalama sürenin 6,1 yıl olduğunu rapor etmişlerdir⁷⁷. Çeşitli çalışmalar böbrek hasarlanmasının daha önceki enfeksiyonla aynı bölgede meydana geldiğini göstermiştir⁷⁸. Şiddetli piyelonefrit sonrası böbrek hasarlanmasının kesin patogenezi iyi anlaşılammıştır. Roberts ve arkadaşları, istilacı bakteriyi yok etmesi beklenen şiddetli iltihabi tepkinin, aynı zamanda erken böbrek hasarı ve arkasından gelen kalıcı böbrek hasarından sorumlu olduğunu bildirmişlerdir⁷⁹. Süreç; kemotaksis, fagositoz, lizozomal enzim ve süperoksit salınımı, peroksid ve hidroksil radikaller üretimi, tübüler iskemi ve reperfüzyon zedelenmesi ile birlikte gelişen iltihaplı bir tepkidir⁸⁰. Takip eden fibrozis, ağırlıklı olarak makrofajlar tarafından başlatılır. TGFB-1, PGF ve FGF'yi içeren bu hücreler tarafından üretilen sitokinler kollajen üretiminden ve böbrek hasarlanmasından sorumlu olan fibroblastların proliferasyonunu stimüle eder. Sağlam nefronların hiperfiltrasyonu, süperoksit üretimi ve kalıcı hipertansiyon VUR'u düzelmiş hastalarda ilerleyici böbrek hasarının patogenezinin sorumludur⁸¹. Sağlam nefronların hiperfiltrasyonu glomerüloskleroza, renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonuna ve böbrek fonksiyonlarının aşamalı şekilde bozulmasına neden olur⁸².

Belirgin iki taraflı böbrek hasarı son dönem böbrek hastalığına yol açabilir. Reflü nefropatisi, kronik böbrek yetmezliği tanısı olan çocukların %12-21'lik kısmından sorumludur^{5,6}. Kuzey Amerika Pediatrik Böbrek Nakli Müşterek Çalışması'nın (North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study, NAPRTCS) 2006 yılı senelik raporuna göre kronik böbrek yetmezliği tanılı 6405 çocuğun 536 (%8,4)'sında, kayıtlara göre obstruktif üropati, böbrek aplazi/hipoplazi/displazi ve fokal segmental glomerüloskleroz

(FSGS)'dan sonra kronik böbrek yetmezliğinin en yaygın dördüncü sebebi reflü nefropatisidir⁸³.

Ülkemizde Çocuk Nefroloji Derneği'nin yapmış olduğu çalışmada 2005 yılında tanı konulmuş olan GFH<75 ml/dk/1.73 m²'nin altında olan 39 merkezde izlenen 282 kronik böbrek hastasının etiyolojisi değerlendirilmiştir. Tanı olarak hastaların %50,7'si ürolojik/tübülointerstisyel sorunlar, %11,4'ü primer glomerülonefritler, %12,6'sında kistik böbrek hastalığı, %4,6'sında ikincil glomerülonefritler, %4,9'unda kalıtsal/metabolik hastalıklar, %7'sinde hipoplazi/displazi/aplazi, %7,8'i bilinmeyen ve diğer nedenler %5,5 dir. Ürolojik anormalliklerin içinde en yüksek oranla %18,5 olarak VUR bulunmuştur⁸.

Türk Nefroloji Derneği'nin yapmış olduğu çalışmada 2008 yılına ait verilere göre ilk defa aynı yıl içinde böbrek replasman tedavisine başlanılan hastaların kronik böbrek yetmezliği etiyolojisi belirtilmiştir: VUR ve tekrarlayan İYE %25,9, primer glomerülonefritler %18,4, bilinen diğer nedenler %15,1, VUR dışı doğumsal ürolojik anomaliler %13,4, böbrek hipoplazi/displazi %6,3 nörojen ve nonnörojen mesane %6,3 bilinmeyen %5,4, sekonder glomerülonefritler %4,2 taş hastalığı %3,3 ve AA amiloidoz %1,7 oranındadır⁷.

Böbrek hasarlanması, bazı durumlarda nefrotik sendroma yol açan kalıcı proteinüriye sebebiyet verebilir. Reflü nefropatisinde, proteinüri patogenezi tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte immünolojik yaralanmaya, mezanjiyal bozukluğa, vasküler değişikliklere, hipertansiyona ve glomerüler hiperfiltrasyona bağlı olabileceği düşünülmüştür⁸⁴. Sağlam kalan nefron hiperfiltrasyonunun, albumin gibi makromoleküllere seçici geçirgenlik gösterip böbrek hastalığının ilerlemesi sonucu proteinüri geliştiği düşüncesi günümüzde daha çok kabul görmektedir⁸⁵. Bu gibi hastalardaki histolojik ayırt edici özellik; hayatta kalan fokal ve segmental glomerülosklerozlu nefronların hipertrofidir⁸⁶. Diğer glomerüler değişiklikler periglomerüler fibröz, skleroz, kapsüler boşlukta kollajen depolanmasıyla hiler kutuba göre glomerül yumağının çekilmesi, glomerülün sertleşmesi (boyutun küçülmesi ve kapillerlerin eozinofilik materyalle tıkanması, ağır hipertansiyona bağlı nekrotik değişiklikler) olarak görülebilir.

Çalışma grubumuzda VUR'lu hastaların 15'inde (%30,6) proteinüri saptanmıştır. Yine hastaların 7'sinde proteinürinin nefrotik düzeyde olduğu belirlenmiştir.

Böbrek hasarlanması olan çocuk ve genç yetişkinlerin %10-30'unda hipertansiyon meydana gelir ve gelişmesi 8 yıl sürebilir^{77,87}. Hipertansiyonun kesin sebebi bilinmemekle birlikte artan renin salgılanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir^{88,89}. 1970 ile 2004 yılları arasında yürütülen, VUR tanılı 664 hastanın katıldığı bir çalışmada hastaların 20 tanesinde (%3) hipertansiyon saptanmıştır. 10, 15 ve 21 yaş gruplarında tahmin edilen hipertansiyon oranları sırasıyla %2 (%95CI, %0,5-3), %6 (%95CI, %2-10), %15 (%95CI, %11-20) şeklindedir. Hipertansiyon oluşumu, başlangıç safhasındaki böbrek hasarı ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir⁹⁰. Çalışma grubumuzda literatürle uyumlu olarak VUR'lu hastaların 9'unda (%18,4) hipertansiyon saptanmıştır.

VUR tanılı çocuklarda yüksek böbrek taşı (*Proteus mirabilis*'e bağlı tekrarlayan IYE sonucu) riski de rapor edilmiştir⁹¹. Çalışma grubumuzda herhangi bir hastada böbrek taşı saptanmamıştır.

Glomerül filtrasyon hızı kreatinin klirensiyle ölçülür. Glomerül filtrasyon hızını ölçmek için diğer bir kullanılan yöntem Sistatin C'dir.

Stickle ve arkadaşları 4-19 yaş arasındaki çocuklarda böbrek hastalıklarında plazma sistatin C, serum kreatinin ve inülin klirenslerini çalışmışlardır. Belirtilen grupta serum sistatin C düzeyi kreatinin ile tahmin edilen GFH ile eşit olarak değerlendirilmiştir¹³⁸. Çalışmamızda da GFH ile sistatin C arasında anlamlı ters yönlü ilişki saptanmıştır ($p < 0,001$).

GFH'nin radyoizotop kullanılarak hesaplanması sık kullanılan bir tekniktir. En sık kullanılan radyoizotoplar ^{99m}Tc-DTPA, ¹³¹I-Hippuran, ¹²⁵I-Hippuran ve ^{99m}Tc-MAG3'tür. Sadece ^{99m}Tc-DTPA GFH ölçümü için kullanılır. Bu metotta her böbreğin işaretli maddeyi tutma miktarı ayrı ayrı hesaplanarak böbrek fonksiyonu hesaplanır¹¹⁸. Diğer metod işaretli maddenin temizlenmesi özelliğini kullandığı için DTPA iyi bir GFH belirleyicisidir. Böbrek korteksinde hasar ^{99m}Tc-DMSA sintigrafisiyle saptanır.

Böbrek hasarının erken teşhis ve takibi için pek çok belirteç kullanılmıştır. En sık kullanılan belirteç proteinüridir. Ayrıca tübüler enzimler (NAG, laktat dehidrogenaz, alkalin fosfat, gama glutamil transferaz), idrar düşük molekül ağırlıklı proteinleri (B2M, RBP, alfa-1-mikroglobin, idrar sistatin C), idrar inflamasyon belirteçleri [IL-8, IL-18, Matriks MetalloProteinaz 2 (MMP-2)], sodyum-hidrojen değişirici-3 (Sodyum-Hidrojen Exchanger-3, NHE-3), NGAL, böbrek hasar molekülü-1 (Kidney Injury Molekule-1, KIM-1), sisteinden zengin

protein 61 (Cystein-Rich Protein 61,CYR61) serum sistatin C ve osteopontin yeni kullanılan belirteçlerdir^{129,139}.

Nötrofil ve monosit makrofajlardan salınan jelatinaza kovalent bağlarla bağlanan ve demir taşınmasında görev alan lipokalin 2 ((NGAL) molekülü normalde böbrek, akciğer, mide ve kolon gibi organlardan düşük seviyede salgılanır¹⁴. NGAL transkripsiyonu bir toll-like reseptör vasıtasıyla bakteriyel lipopolisakkaridazlar tarafından uyarılır ve bakteriyel büyüme enterokelin gibi demir yüklü sideroforların azalmasıyla baskılanır¹²⁷. Bununla uyumlu olarak NGAL eksikliğinde bakteriyel enfeksiyonlara duyarlılık artar. Diğer yandan NGAL geçici olarak gelişmekte olan nefronlardan salınır ve mezenkimal epitelin glomerül ve proksimal tübüllerde metanefrik dokuya dönüşmesini indükler. Böbrekte hasar sonrası iyileşme döneminde proksimal tübüler epitelden NGAL salınımı uyarılır. Bu durum da NGAL'in böbrek disfonksiyonlarında duyarlı bir belirteç olduğunu göstermektedir¹⁵. Zaten NGAL böbrek hasar ve izleminde en çok anlamlı olarak yükselen belirteçlerden biridir ve özellikle NGAL akut ve kronik böbrek hasarında yüksek öngörü değerine sahip bir belirteçtir¹⁶. NGAL'in böbrek tübüler hücrelerden geçici olarak salınmasına benzeyen bir mekanizmayla muhtemelen böbrek hasarı sonrası doku yenilenmesi NGAL sentezini uyarmaktadır. Bu nedenle böbrek fonksiyonlarının ölçümünde veya böbrek hasarını belirlemede NGAL gibi tek molekül değil de birçok belirtecin rol aldığı hipotezi öne çıkmaktadır^{128,129}.

Yapılan bir çalışma da erişkin hastalarda yoğun bakımda sepsis, iskemi veya nefrotoksinlere ikincil gelişen akut böbrek hasarında (Beş günden daha az bir sürede serum kreatinin düzeylerinin ikiye katlanması) normal kontrol grubuna göre serum NGAL seviyelerinde 10 kat, idrar NGAL seviyesinde de 100 kat artış saptanmıştır¹³⁰. Hem serum hem idrar NGAL düzeylerindeki artış serum kreatinin seviyeleriyle ilişkili bulunmuştur. Bu hastaların böbrek biyopsilerinde kortikal tübüllerin %50'sinde yoğun immünoreaktif NGAL birikimi gösterilmiştir.

Doğumsal kalp hastalığı olan (DM, ateroskleroz ve Hipertansiyon dışlanan hastalar) kardiyopulmoner bypass geçiren çocuklarda yapılan ileriye dönük çalışmada %28 hastada akut böbrek hasarı (Serum kreatininde %50'lik artış) gelişmiştir. Serum kreatinini, akut böbrek hasarını operasyondan ancak

1-3 gün sonrasında belirleyebilmişken idrar ve serum NGAL seviyelerinde 2-6 saatte 10 kat ve üzerinde yükselme saptanmıştır. Hem idrar hem de serum NGAL akut böbrek hasarının güçlü ve bağımsız belirteçleridir¹³¹.

Aynı zamanda NGAL böbrek nakli sonrası gelişen akut böbrek hasarının da erken belirleyicisidir. Böbrek nakli yapılan çocuklarda damarsal birleşmeden (vasküler anastomoz) sonraki 1. saatte yapılan biyopside NGAL ile yoğun boyanma ve gecikmiş greft fonksiyonu arasında ilişki saptanmıştır¹³². İleriye yönelik yapılan başka bir çalışmada; kadaverik nakil sonrasında diyaliz ihtiyacı ve gecikmiş greft fonksiyonu (Tipik olarak nakil sonrası 2-4 gün sonra) gelişen hastalarda nakil yapılan gün İdrar NGAL örnekleri toplanmış. Analiz sonucunda idrar NGAL ile gecikmiş greft fonksiyonunun belirleyicisi olabileceği saptanmıştır¹³³. İshal ilişkili Hemolitik Üremik Sendrom gelişen çocuklarda yapılan bir çalışmada idrar NGAL'in diyaliz ihtiyacı ve akut böbrek hasarı şiddetinin belirteci olabileceği gösterilmiştir¹³⁴.

Son yapılan prospektif bir çalışmada çocuklarda kalp ameliyatını takiben gelişen ABH'nı tahmin etmede serum NGAL ve sistatin C düzeyi birlikte kullanılmıştır. Takipte 129 hastanın 41'inde karyopulmoner bypass ameliyatı sonrasında 1-3 gün içinde ABH gelişmiştir. Ameliyat sonrası 2 saat içinde serum NGAL düzeyinin ve 12 saat içinde serum sistatin C düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Sonuç olarak serum NGAL ve sistatin C seviyeleri ABH'nı erkek tanımak amacıyla her iki tetkikinde birlikte kullanılması gerektiği bildirilmiştir¹⁴¹.

VUR'lu hastalarda böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için çeşitli belirteçler kullanılmıştır. Bunlardan bir tanesi de NGAL'dir. Ichino ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, sıçanlarda oluşturulan deneysel üst üriner sistem enfeksiyonu sonrası böbrek hasarında idrar NGAL mRNA ve protein seviyeleri yüksek bulunmuş ve 6 hafta boyunca yüksek seviyede kaldığı gösterilmiştir. Histolojik analizde İYE'den 2 hafta sonrasına kadar böbrek tübüler hücre ve makrofajlarda NGAL proteini yüksekliğini korumuştur. Bu çalışmada idrar NGAL'in böbrek hasarı tanısında girişimsel olmayan bir belirteç olabileceği belirtilmiştir¹³⁵.

Ichino ve arkadaşları bir önceki çalışmadan da esinlenerek VUR'lu hastalarda idrar NGAL/kreatinin oranını değerlendirmişlerdi. Nisan 2006 ile mart 2008 arasında izlenen 5 ay-11 yaş arasındaki 34 VUR'lu hasta (26 erkek, 8 kız) ve 28 sağlıklı çocuk ile çalışmışlardır. Toplam 54 böbrek ünitesinde VUR

saptanmış ve hastaların 24'üne ^{99m}Tc-DMSA sintigrafisi çekilerek 19'unda böbrek hasarı tespit etmiş ve 6'sında böbrek atrofik olarak bulunmuş. İdrar NGAL düzeyleri VUR'lu hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek saptanmış. İdrar NGAL düzeyleri reflü dereceleri ile korele değilken böbrek hasarı olan VUR'lu hastalarda anlamlı biçimde yüksek bulunmuş. DMSA ile hasar saptanan hastalarda idrar NGAL seviyesi yüksekliği %89,5 oranla yüksek sensitivite ve %100 oranla yüksek spesifite göstermektedir. Sonuç olarak böbrek hasarının tanı ve takibinde idrar NGAL'in kullanılabileceği belirtilmiştir¹⁴⁰.

Bizim araştırmamız da Ichino ve arkadaşlarının ilk çalışmasından sonra planlanmış olup çalışma sonuçlarıncaya kadar diğer ikinci makale yayınlanmıştır. Bizim çalışmamızda ^{99m}Tc-DMSA sintigrafisiyle böbrek hasarı saptanan VUR'lu hastalarda serum NGAL, idrar NGAL, idrar NGAL/kreatinin ve sistatin C düzeyleri birlikte değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda VUR'lu, böbrek hasarı olan hastalarla olmayanlar karşılaştırıldığında serum NGAL, idrar NGAL, idrar NGAL/kreatinin ve sistatin C düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,002, p=0,010, p=0,011, p=0,009). Sağ böbrek, sol böbrek ve her iki böbrekteki hasar tek tek incelendiğinde de aynı sonuçlara ulaşılmıştır.

VUR'u olup sağ böbreğinde hasarı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında serum NGAL, idrar NGAL, idrar NGAL/kreatinin ve sistatin C düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001, p=0,008, p=0,004, p=0,001). Sol böbrek hasarı incelendiğinde aynı değişkenler sırasıyla anlamlı bulunmuştur (p<0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,009). Her iki böbreğinde hasarı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında ise serum NGAL, idrar NGAL, idrar NGAL/kreatinin ve sistatin C düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001). Böbrek hasar göstergesi olarak proteinüri dikkate alındığında serum NGAL, idrar NGAL, idrar NGAL/kreatinin ve sistatin C düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001).

Hastalar düşük dereceli (I. II. III. derece) ve yüksek dereceli reflü (IV. ve V. derece) olarak iki gruba ayrıldı. Düşük dereceli VUR grubunda 31 böbrek ünitesi (sağ 15, sol 16) yüksek dereceli grupta 39 böbrek ünitesi (sağ 17, sol 22) mevcuttu. Sağ böbreğinde hasarı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında

düşük dereceli reflü grubunda idrar NGAL, İdrar NGAL/kreatinin ve Sistatin C değişkenleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş ($p=0,036$, $p=0,018$, $p=0,012$) olup yüksek dereceli reflü grubunda ise serum NGAL ve sistatin C düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptandı ($p=0,001$, $p=0,020$). Sol böbrekteki hasar durumuna göre karşılaştırıldığında düşük dereceli reflü grubunda idrar NGAL ve İdrar NGAL/kreatinin ($p=0,007$, $p=0,011$), yüksek dereceli reflü grubunda ise serum NGAL, idrar NGAL ve İdrar NGAL/kreatinin değişkenleri bakımından istatistiksel bir fark saptandı ($p=0,008$, $p=0,002$, $p=0,001$). Her iki böbreğinde hasar olan hastalarla olmayanlar arasında her iki grup içinde serum NGAL, idrar NGAL, idrar NGAL/kreatinin ve sistatin C düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,010$, $p=0,004$, $p=0,002$, $p=0,027$), ($p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,009$).

Çalışmamızda yapılan ilişki testlerinde glomerüler filtrasyon hızı ile Sistatin C, İdrar NGAL, Serum NGAL, İdrar NGAL/kreatinin oranı arasında anlamlı ters yönlü ilişki saptanmıştır ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Yani ölçülen ve Schwartz formülü ile hesaplanan GFH azaldıkça Sistatin C, İdrar NGAL, Serum NGAL, İdrar NGAL/kreatinin oranı artmaktadır. Sistatin C ile serum NGAL, idrar NGAL ve İdrar NGAL/kreatinin oranı arasında anlamlı doğrusal ilişki saptanmıştır ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$).

Çalışmamızda kontrol grubuyla VUR'u olup hasarı olmayan hastalar karşılaştırıldığında serum NGAL, idrar NGAL ve İdrar NGAL/kreatinin oranı ve sistatin C değişkenleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p=0,282$, $p=0,970$, $p=0,851$, $p=0,848$), VUR'u olup böbrek hasarı olanlarda aynı değişkenlerin yüksekliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,010$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$).

Ichino ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada VUR derecesine göre İdrar NGAL/kreatinin oranında bir ilişki saptanmazken bizim çalışmamızda reflü derecesi arttıkça serum NGAL, İdrar NGAL, İdrar NGAL/kreatinin, sistatin C düzeylerinde artış olduğu belirlendi ($p=0,008$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Reflü derecesi ile bu 4 değişken arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ($r=0,288$, $r=0,435$, $r=0,465$, $r=0,400$).

ROC eğrisi analizi sonuçlarına göre; sağ böbrekte hasarı olan hastalarda İdrar NGAL değeri 34,95 ng/ml'den büyük olanlar için hasarlanma riskinin yüksek (Duyarlılık: %61,54, Özgüllük:%84,21) olduğu saptanmıştır. İdrar

NGAL'in sağ böbrek hasarlanmasını %76,9 oranında doğru tahmin ettiği görülmektedir (AUC=0.769, $p<0.001$). İdrar NGAL düzeyi 11,7 ng/ml'den büyük olanlar için sol böbreğinde hasarı olan hastalarda hasarlanma riskinin yüksek olduğunu (Duyarlılık: %96,7, zgllk:%62,3) göstermektedir. İdrar NGAL'in sol böbrek hasarlanmasını %86,9 oranında doğru tahmin ettiği görülmektedir (AUC=0,869, $p<0,001$). İki taraflı böbrek hasarı olan hastalarda idrar NGAL değeri 34,95 ng//ml'den büyük olanlar için hasarlanma riski yüksektir (Duyarlılık: %84,2, zgllk:%85,9). İdrar NGAL'in iki taraflı böbrek hasarlanmasını %91,5 oranında doğru tahmin ettiği görülmüştür (AUC=0.915, $p<0.001$).

Sağ böbrek hasarı olan hastalarda serum NGAL değeri 188,1 ng/ml'den büyük olanlar için hasarlanma riski yüksektir (Duyarlılık: %53,8, zgllk:%96,5) ve Serum NGAL'in sağ böbrek hasarlanmasını %77,4 oranında doğru tahmin ettiği görülmektedir (AUC=0.774, $p<0.001$). Sol böbrek hasarı olan hastalarda serum NGAL değeri 161,9 ng/ml'den büyük olanlar için hasarlanma riskinin yüksek olduğunu (Duyarlılık: %50, zgllk:%94,3) ve Serum NGAL'in sol böbrek hasarlanmasını %76 oranında doğru tahmin ettiğini saptadık (AUC=0.760, $p<0.001$). İki taraflı böbrek hasarı olan hastaları değerlendirdiğimizde serum NGAL düzeyi 188,1 ng/ml'den fazla olanlarda hasarlanma riski ykseksen bulunmuş olup (Duyarlılık: %73,7, zgllk: %96,9) Serum NGAL'in iki taraflı böbrek hasarlanmasını %88,1 oranında doğru tahmin ettiği görülmüştür (AUC=0.881, $p<0.001$).

İdrar NGAL/kreatinin oranı 0,0652'den büyük, sağ böbrek hasarı olan hastalarda hasarlanma riski yüksek bulundu (Duyarlılık: %65,4, zgllk: %89,5). İdrar NGAL/kreatinin değeri sağ böbrek hasarlanmasını %78,7 oranında doğru tahmin etmiştir (AUC=0.787, $p<0.001$). Sol böbrek hasarı olan hastalarda idrar NGAL/kreatinin değeri 0,035'den büyük olanlar için hasarlanma riski yüksektir (Duyarlılık: %83,3, zgllk: %77,4). İdrar NGAL/kreatinin değeri sol böbrek hasarlanmasını %86 oranında doğru tahmin ettiği görülmektedir (AUC=0.860, $p<0.001$). Her iki böbrek hasarı olan hastalarda idrar NGAL/kreatinin değeri 0,0822'den büyük olanlar için hasarlanma riski yüksektir. (Duyarlılık: %84,2, zgllk: %92,2). İdrar NGAL/kreatinin değeri her iki böbrek hasarlanmasını %92,8 oranında doğru tahmin ettiği görülmektedir (AUC=0.928, $p<0.001$).

Sistatin C düzeyleri tüm gruplarda 1,3 mg/L'den büyük olanlar için hasarlanma riskinin artmış olduğu gösterilmiştir (p<0,001).

Günümüz koşullarında klinikte böbrek hasar göstergesi olarak en sık kullandığımız yöntem idrarda protein atılımının hesaplanmasıdır. Bu nedenle ROC eğrisi analizi sonuçlarına göre; Proteinürisi olan hastalarda idrar NGAL değerinin 102,1 ng/ml'den büyük olanlar için hasarlanma riskinin yüksek olduğu (Duyarlılık: %80, Özgüllük:%94,1) ve İdrar NGAL'in proteinüriyi %91,9 oranında doğru tahmin ettiği görülmüştür (AUC=0,919, p<0,001). Serum NGAL için bu değer 191,5 ng/ml olarak bulundu (Duyarlılık: %80, Özgüllük:%95,6). Serum NGAL'in proteinüriyi %90,5 oranında doğru tahmin ettiği görüldü (AUC=0,905, p<0,001). İdrar NGAL/kreatinin oranı 0,1661'den büyük olanlar için hasarlanma riskinin yüksek olduğu (Duyarlılık: %80, Özgüllük:%92,6), idrar NGAL/kreatinin değerinin proteinüriyi %93,1 oranında doğru tahmin ettiği belirlendi (AUC=0.931, p<0.001). Son olarak proteinürisi olan hastalarda Sistatin C değeri 1,3 mg/L'den büyük olanlar için hasarlanma riski yüksek bulundu (Duyarlılık: %93,3, Özgüllük:%94,1). Sistatin C değerinin proteinüriyi %94 oranında doğru tahmin ettiği saptandı (AUC=0.940, p<0.001).

Sonuç olarak birincil VUR'u olan ^{99m}Tc-DMSA sintigrafisi çekilerek böbrek hasarı tespit edilen hastalarda glomerül filtrasyon hızı göz önüne alındığında serumda ve idrarda NGAL ve serumda Sistatin C düzeyleri daha yüksek seviyede tespit edilmiştir. Serum ve idrardaki NGAL düzeyi artışı VUR'lu hasta grubunda böbrek hasarı açısından tanı ve takipte kullanılabilecek girişimsel olmayan bir belirteçtir.

SONUÇ

1. Çalışmaya toplam 49 (21 erkek, 28 kız) VUR'lu hasta ve tekrarlayan İYE öyküsü olan ve böbrek hasarı olmadığını bildiğimiz 34 sağlıklı çocuk kontrol grubuna dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet bakımından fark saptanmadı.
2. VUR'lu hastaların yaşı ay olarak 4-204 ay olup ortalama $96,2 \pm 62,38$ ay, kontrol grubunun yaşı 6-204 ay olup ortalama $80,65 \pm 54,17$ ay idi. Hasta ve kontrol grubunda yaş bakımından fark saptanmadı.
3. Hastaların tanı yaşı 1-177 ay arasında olup ortalama $63,53 \pm 52,88$ ay iken takip süresi 3-150 ay arasında olup ortalama $29,39 \pm 26,58$ aydı.
4. VUR'lu hastalar ilk başvurusundaki şikayetlerine göre değerlendirildiğinde 34'ünde (%69,4) ateş, 34'ünde (%69,4) karın ağrısı, 16'sında (%32,7) kusma, 20'sinde (%40,8) enürezis ve 13'ünde (%26,5) tekrarlayan İYE saptandı.
5. Kontrol grubunun (n=34) 22'sinde (%64,7) ateş, 26'sında (%76,5) karın ağrısı, 9'unda (%26,5) kusma, 4'ünde (%11,8) enürezis ve 34'ünde (%100) tekrarlayan İYE tespit edildi.
6. Hastalarımızın 10'unda (%20,4) anne-baba akrabalığı varken, 2 (%4)'sinde yakın akrabalarında VUR ve 6 (%12,3)'sında böbrek taşı tespit edilmiştir. Kontrol grubunda 7 hastada (%20,6) akrabalık bulunmaktaydı. Ailede böbrek hastalığı kontrol grubunda 10 (%29,4) hastada mevcuttu.
7. VUR'lu hasta grubunda 5 hastanın (%10,2) vücut ağırlığı ve boyu yaşına göre normal standartların %5'inden düşük olduğu görüldü. Kontrol grubunda gelişme geriliği yoktu.
8. VUR'lu hasta grubunda hipertansiyon 9 (%18,4) hastada saptandı. Kontrol grubunda hipertansiyon yoktu.
9. Hastaların 15'inde (%30,6) reflü nefropatisi şeklinde kronik böbrek hastalığı mevcuttu. Bu hastaların 7'sinde nefrotik düzeyde proteinüri vardı. Kontrol grubunda proteinüri yoktu.
10. VUR'lu hasta grubunu radyolojik olarak değerlendirdiğimizde ultrasonografide (USG) atrofik olan 16 (%32,7) sağ böbrek ve 16 (%32,7) sol böbrek saptandı. Hastaların 10'unda (%20,4) iki taraflı böbrekte atrofi mevcuttu. Sol böbrek boyutu 3 hastada (%6,1) hipertrofikti. Otuz hastanın

(%61,2) her iki böbrek boyutu normaldi. Kontrol grubunda anormal USG bulgusu yoktu.

11. Böbrek ünitesi olarak 5 böbrekte (%7,1) 1.derece (sağ 3, sol 2), 7 böbrekte (%10) 2. derece (sağ 5, sol 2), 19 böbrekte (%27,1) 3.derece (sağ 7, sol 12), 25 böbrekte (%35,7) 4. derece (sağ 11, sol 14) ve 14 böbrekte (%20) 5.derece (sağ 6, sol 8) VUR saptanmıştır.
12. Toplam 70 böbrek ünitesinde VUR saptanmakla birlikte 21 hastada (%42,9) iki taraflı VUR mevcuttu.
13. Kontrol grubunda VUR saptanmadı.
14. VUR'lu hasta grubunun (n=49) 7'sinde (%14,2) sadece sağ böbrekte, 11'inde (%22,5) sadece sol böbrekte, 19'unda (%38,8) her iki böbrekte hasar saptandı. Oniki hastada (%24,5) her iki böbrekte de hasar gözlenmedi. Kontrol grubunda böbrekte hasar saptanmadı.
15. Sağ, sol ve her iki böbreğinde hasarı olanlarla olmayan VUR'lu hastalar karşılaştırıldığında üre ve kreatinin değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş olup hemoglobin değeri bakımından sadece iki böbreğinde hasarı olanlarla olmayanlar arasında anlamlı fark bulunmuştur
16. Hasta grubumuzda böbrek ünitesi olarak I derece VUR vakalarında % 80 (n=hasarlı/toplam sayı, n=4/5), II. derecede %57,1 (n=4/7), III. derecede %57,9 (n=11/19), IV. derecede %56 (n=14/25) ve V. derecede %78,5 (n=11/14) böbrek hasarı saptanmıştır.
17. Düşük dereceli reflüsü bulunan hastalarda böbrek hasarının yüksek oranda tespit edilmesi, hastaların geç başvurması nedeniyle ileri yaşta tanı almasıyla (ortalama tanı yaşı $63,53 \pm 52,88$ ay) ilgili olduğu düşünüldü. Yine proteinürisi olan hastalarda tanı yaşı $120,93 \pm 43,33$ ay olup proteinürisi olmayanlarda $38,21 \pm 33,35$ ay ($p < 0,001$) iken iki taraflı böbrek böbrek hasarı olanlarda tanı yaşı ortalama $112,32 \pm 44,29$ ay olup olmayanlarda $32,63 \pm 29,39$ ay ($p < 0,001$) tespit edilmesi VUR ve reflü nefropatisi tanısının geç dönemde konulduğunu desteklemektedir.
18. Bizim çalışmamızda ilk tanı anındaki klinik bulgularla (ateş, karın ağrısı, kusma, enürezis, tekrarlayan İYE) böbrek hasarı arasındaki ilişkiyi araştırdığımızda; sağ böbreğinde hasarı olan hastaların enürezis ve/veya tekrarlayan İYE öyküsü ile sağ böbrekte hasar olup olmaması arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,024$, $p=0,028$). Yine VUR'lu hastaların ilk tanı anındaki ateş şikayetiyle sol böbreğinde hasar olup olmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,019$).

- 19.** VUR'lu hastaların cerrahi olarak tedavisi 24'ünde (12'sinde (%24,5) üreteroneosistostomi ve 12'sinde (%24,5) subreterik enjeksiyon) uygulanmıştır. İlk tanıyı aldıktan sonra cerrahi tedaviye kadar geçen süre bakımından böbrek hasarlanması açısından olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
- 20.** VUR'lu böbrek hasarı olan hastalarla olmayanlar karşılaştırıldığında serum NGAL, idrar NGAL, idrar NGAL/kreatinin ve sistatin C düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$, $p=0,010$, $p=0,011$, $p=0,009$).
- 21.** Kontrol grubu ile VUR'u olup hasarı olmayan hastalar karşılaştırıldığında serum NGAL, idrar NGAL, idrar NGAL/kreatinin ve sistatin C değişkenleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,970$, $p=0,282$, $p=0,851$, $0,848$).
- 22.** Kontrol grubu ile VUR'u ve böbrek hasarı olan hastalar karşılaştırıldığında serum NGAL, idrar NGAL, idrar NGAL/kreatinin ve sistatin C değişkenleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,010$, $p=0<001$, $p=0<001$, $p=0<001$).
- 23.** VUR'u olup sağ böbreğinde hasarı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında serum NGAL, idrar NGAL, idrar NGAL/kreatinin ve sistatin C düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$, $p=0,008$, $p=0,004$, $p=0,001$). Sol böbrek hasarı incelendiğinde aynı değişkenler sırasıyla anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,009$). Her iki böbreğinde hasarı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında ise serum NGAL, idrar NGAL, idrar NGAL/kreatinin ve sistatin C düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Böbrek hasar göstergesi olarak proteinüri dikkate alındığında serum NGAL, idrar NGAL, idrar NGAL/kreatinin ve sistatin C düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$).
- 24.** VUR derecesi ile serum NGAL, idrar NGAL, İdrar NGAL/kreatinin, sistatin C arasındaki ilişki incelendiğinde; reflü derecesi arttıkça bu 4 değişkenin

değerlerinin anlamlı şekilde arttığı ($p=0,008$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$) ve reflü derecesi ile serum NGAL, idrar NGAL, idrar NGAL/kreatinin, sistatin C arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ($r=0,288$, $r=0,435$, $r=0,465$, $r=0,400$).

- 25.** Hastalar düşük dereceli (I. II. III. derece) ve yüksek dereceli reflü (IV. ve V. derece) olarak iki gruba ayrıldı. Düşük dereceli VUR grubunda 31 böbrek ünitesi (sağ 15, sol 16) yüksek dereceli grupta 39 böbrek ünitesi (sağ 17, sol 22) mevcuttu. Sağ böbreğinde hasarı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında düşük dereceli reflü grubunda idrar NGAL, İdrar NGAL/kreatinin ve Sistatin C değişkenleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş ($p=0,036$, $p=0,018$, $p=0,012$) olup yüksek dereceli reflü grubunda ise serum NGAL ve sistatin C düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptandı ($p=0,001$, $p=0,020$). Sol böbrekteki hasar durumuna göre karşılaştırıldığında düşük dereceli reflü grubunda idrar NGAL ve İdrar NGAL/kreatinin ($p=0,007$, $p=0,011$), yüksek dereceli reflü grubunda ise serum NGAL, idrar NGAL ve İdrar NGAL/kreatinin değişkenleri bakımından istatistiksel bir fark saptandı ($p=0,008$, $p=0,002$, $p=0,001$). Her iki böbreğinde hasar olan hastalarla olmayanlar arasında her iki grup içinde serum NGAL, idrar NGAL, idrar NGAL/kreatinin ve sistatin C düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,010$, $p=0,004$, $p=0,002$, $p=0,027$), ($p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,009$).
- 26.** Çalışmamızda VUR'u olup böbrek hasarı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında GFH'na göre serum NGAL, idrar NGAL, idrar NGAL/kreatinin ve sistatin C değişkenleri bakımından anlamlı ters yönlü ilişki saptanmıştır ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Yani ölçülen ve Schwartz formülü ile hesaplanan GFH azaldıkça Sistatin C, İdrar NGAL, Serum NGAL, İdrar NGAL/kreatinin oranı artmaktadır.
- 27.** Sistatin C ile serum NGAL, idrar NGAL, idrar NGAL/kreatinin oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.
- 28.** Sağ, sol ve her iki böbrekteki hasar durumuna göre değerlendirildiğinde serum NGAL'i, %77,4, %76, %88,1, idrar NGAL'i %76,9, %86,9, %91,5, İdrar NGAL/kreatinin oranı %78,7, %86, %92,8 ve Sistatin C'nin %80,3, %75,8, %84,5 oranında hasarı doğru tahmin ettiği görülmektedir ($p<0,001$). Hastalarda serum NGAL'in %90,5, idrar NGAL %91,9, idrar NGAL/kreatinin'i

%93,1, serum sistatin C düzeyinin %94 oranında proteinürüyi doğru tahmin ettiği görüldü ($p<0,001$),

29. Sonuç olarak birincil VUR'u olan ^{99m}Tc -DMSA sintigrafisi çekilerek böbrek hasarı tespit edilen hastalarda glomerül filtrasyon hızı göz önüne alındığında serumda ve idrarda NGAL ve serumda Sistatin C düzeyleri daha yüksek seviyede tespit edilmiştir. Serum ve idrardaki NGAL düzeyi artışı VUR'lu hasta grubunda böbrek hasarı açısından tanı ve takipte kullanılacak girişimsel olmayan bir belirteçtir.

KAYNAKLAR

1. Bensman A, Dunand O, Ulinski T. Urinary tract infection In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (Eds). *Pediatric Nephrology*, 6th ed. Baltimore: Lippincott Williams-Wilkins, 2009: 1299-1310.
2. Sheu JN, Chen M-c, Cheng S-l, et al. Urine interleukin-1b in children with acute pyelonephritis and renal scarring. *Nephrology* 2007; 12: 487–493.
3. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shawn KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clinic Microbiol Rev* 2005; 18: 417-422.
4. Cooper CS. Diagnosis and management of vesicoureteral reflux in children. *Nat. Rev. Urol.*2009; 6: 481–489.
5. Chantler C. 10 years experience with regular haemodialysis and renal transplantation. *Arch Dis Child* 1980; 55: 435–445.
6. Deleau J, Andre JL, Musse JP. Chronic renal failure in children: an epidemiological survey in Lorraine (France) 1975–1990. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 472–476.
7. Türk Nefroloji Derneği. Türkiye 2008 yılı ulusal hemodiyaliz, transplantasyon ve nefroloji kayıt sistemi raporu. *Pediatric nefroloji* 2008: 37-38
8. Bek K, Akman S, Bilge I, et al. Chronic kidney disease in children in Turkey. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 797–806
9. Sherman RL, Drayer DE, Leyland-Jones BR, et al. N-acetyl-beta-glucosaminidase and beta 2-microglobulin. Their urinary excretion in patients with renal parenchymal disease. *Arch Intern Med* 1983; 143: 1183–1185.
10. Tomlinson PA. Low molecular weight proteins in children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 565–571.
11. Tomlinson PA, Smellie J, Prescod N, et al. Differential excretion of urinary proteins in children with vesicoureteric reflux and reflux nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 21–25.

12. Zhou H, Hewitt SM, Yuen PST, et al. Acute kidney injury biomarkers-needs, present status, and future promise. *Neph SAP* 2006; 5: 63–71
13. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 221–226
14. American Society of Nephrology American Society of Nephrology Renal Research Report. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1886–1893
15. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int* 2007; 71: 967.
16. Mishra J, Mori K, Ma Q, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3073.
17. Ransley PG. Vesicoureteric reflux: continuing surgical dilemma. *Urology* 1978; 12: 246–255.
18. Soyulu A, Demir B, Türkmen M, et al. Predictors of renal scar in children with urinary infection and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2227–2232
19. Dillon MJ, Goonasekera CD. Reflux nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2377.
20. Jaswon MS, Dibble L, Puri S, et al. Prospective study of outcome in antenatally diagnosed renal pelvis dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ad* 1999; 80: F135
21. Keren R, Carpenter MA, Hoberman A, et al. Rationale and design issues of the randomized Intervention for Children With Vesicoureteral Reflux (RIVUR) study. *Pediatrics* 2008; 122 : 240-50.
22. Cooper CS. Diagnosis and management of vesicoureteral reflux in children. *Nat Rev Urol* 2009; 6: 481–489
23. Arena F, Romeo C, Crucetti A, et al. Fetal vesicoureteral reflux: neonatal findings and follow-up study. *Pediatr Med Chir* 2001; 23: 31-4.
24. Herndon CD. A multicenter outcomes analysis of patients with neonatal reflux presenting with prenatal hydronephrosis. *J Urol* 1999; 162: 1203–1208.
25. Decter RM, Roth DR, Gonzalez ET. Vesicoureteral reflux in boys. *J Urol* 1988; 40: 1089

26. Elder JS. Commentary: importance of antenatal diagnosis of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992; 148: 1750-4.
27. Jerkins GR, Noe HN. Familial vesicoureteral reflux: a prospective study. *J Urol* 1982; 128: 774-778.
28. Van den Abbeele AD. Vesicoureteral reflux in asymptomatic siblings of patients with known reflux: radionuclide cystography. *Pediatrics* 1987; 79: 147-153.
29. Noe HN. The long-term results of prospective sibling reflux screening. *J Urol* 1992; 148: 1739-1742.
30. Noe HN. The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child. *J Urol* 1992; 148: 1869-1871.
31. Kenda RB, Zupancic Z. Ultrasound screening of older asymptomatic siblings of children with vesicoureteral reflux: is it beneficial? *Pediatr Radiol* 1994; 24: 14-16.
32. Kenda RB. A follow-up study of vesico-ureteric reflux and renal scars in asymptomatic siblings of children with reflux. *Nucl Med Commun* 1997; 18: 827-831.
33. Yoneda A, Cascio S, Oue T, Chertin B, Puri P. Risk factors for the development of renal parenchymal damage in familial vesicoureteral reflux. *J Urol* 2002; 168: 1704-1707.
34. Houle AM. Impact of early screening for reflux in siblings on the detection of renal damage. *BJU Int* 2004; 94: 123-125.
35. Pirker ME, Colhoun E, Puri P. Renal scarring in familial vesicoureteral reflux: is prevention possible? *J Urol* 2006; 176: 1842-1846.
36. Tobenkin MI. Hereditary vesicoureteral reflux. *South Med J* 1964; 57: 139-147.
37. Winter RM, Baraister M. The London dysmorphology database. Oxford, Oxford University press, 1998.
38. Williams G. Vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 847-862.
39. Yalçinkaya F. Çocukluk çağında idrar yolu enfeksiyonu ve vezikoüreteral reflü. *Pediatric Bilimler özel sayısı* 2008; 4: 42-48.
40. Lebowitz R. L, Olbing H, Parkkulainen K. V, Smellie J. M, Tamminen-Möbius T. E. International system of radiographic grading of

- vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol* 1985; 15: 105–109.
41. Nayır A. Üriner Sistem Enfeksiyonları In: Neyzi O, Ertuğrul T (eds). *Pediatric 3. Baskı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002; 18: 1203-1208.
 42. Siegel SR, et al. Urinary infection in infants and preschool children. Five-year follow-up. *Am J Dis Child* 1980;134(4):369–372.
 43. Woodard JR, Holden S. The prognostic significance of fever in childhood urinary infections: observations in 350 consecutive patients. *Clin Pediatr* 1976; 15: 1051–1054.
 44. Chen JJ. Infant vesicoureteral reflux: a comparison between patients presenting with a prenatal diagnosis and those presenting with a urinary tract infection. *Urology* 2003; 61: 442–446.
 45. Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol* 1998; 160: 1019–1022.
 46. Gelfand MJ, Koch BL, Cordero GG. Vesicoureteral reflux: subpopulations of patients defined by clinical variables, *Pediatr Radiol* 2000; 30: 121-4.
 47. McKenna PH. Pelvic floor muscle retraining for pediatric voiding dysfunction using interactive computer games. *J Urol* 1999; 162: 1056–1062.
 48. Van Gool J, Tanagho EA. External sphincter activity and recurrent urinary tract infection in girls. *Urology* 1977; 10: 348–353.
 49. Seruca H. Vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective study. *J Urol* 1989; 142: 494–498.
 50. Van Gool JD. Historical clues to the complex of dysfunctional voiding, urinary tract infection and vesicoureteral reflux. The International Reflux Study in Children. *J Urol* 1992; 148: 1699–1702.
 51. Rushton HG. Wetting and functional voiding disorders. *Urol Clin North Am* 1995; 22: 75–93.
 52. Schulman SL. Comprehensive management of dysfunctional voiding. *Pediatrics* 1999; 103: 31.
 53. Noe HN. The long term results of prospective sibling reflux screening. *J Urol* 1992; 148: 1739-42.

54. Silva JM . Predictive factors of resolution of primary vesicoureteric reflux: a multivariate analysis. *BJU Int* 2006; 97: 1063–1068.
55. Skoog SJ, Belman AB, Majd M. A nonsurgical approach to the management of primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 1987; 138: 941.
56. Najmaldin A, Burge DM, Atwell JD. Fetal vesicoureteric reflux: *J. Urol* 1990; 65: 403-6.
57. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: five years' observation. Birmingham Reflux Study Group. *Br Med J* 1987; 295: 237–241.
58. Tamminen-Mobius T. Cessation of vesicoureteral reflux for 5 years in infants and children allocated to medical treatment. The International Reflux Study in Children. *J Urol* 1992; 148: 1662–1666.
59. Arant BS Jr. Medical management of mild and moderate vesicoureteral reflux: followup studies of infants and young children. A preliminary report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Urol* 1992; 148: 1683–1687.
60. Lu W. Disruption of ROBO2 is associated with urinary tract anomalies and confers risk of vesicoureteral reflux. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 616–632.
61. Schwab CW Jr. Spontaneous resolution of vesicoureteral reflux: a 15-year perspective. *J Urol* 2002; 168: 2594–2599.
62. Wennerstrom M. Disappearance of vesicoureteral reflux in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 879–883.
63. Smellie JM. Outcome at 10 years of severe vesicoureteric reflux managed medically: Report of the International Reflux Study in Children. *J Pediatr* 2001; 139: 656–663.
64. Elder JS. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1997; 157: 1846–1851.
65. Skoog SJ, Belman AB. Primary vesicoureteral reflux in the black child. *Pediatrics* 1991; 87: 538–543.
66. Majd Met. Relationship among vesicoureteral reflux, P-fimbriated *Escherichia coli*, and acute pyelonephritis in children with febrile urinary tract infection. *J Pediatr* 1991; 119: 578–585.

67. Obling H, Claesson I, Ebel K, et al. Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: The International Reflux Study in Children (European branch). *J Urol* 1992; 148: 1653-1659.
68. Skoog SJ, Belman AB, Majd M. A non surgical approach to the management of primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 1987; 138: 941-947.
69. Pennesi MT, Peratoner L, Bordugo A, Cattaneo A, Ronfani L, Minisini S, Ventura A and for the North East Italy Prophylaxis in VUR study group, Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008; 121:1489–1494.
70. Piepsz A. Five-year study of medical or surgical treatment in children with severe vesico-ureteral reflux dimercaptosuccinic acid findings. International Reflux Study Group in Europe. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 753–758.
71. Miller T, Phillips S. Pyelonephritis: the relationship between infection, renal scarring, and antimicrobial therapy. *Kidney Int* 1981; 19: 654–662.
72. Ozen S. Implications of certain genetic polymorphisms in scarring in vesicoureteric reflux: importance of ACE polymorphism. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 140–145.
73. Wennerstrom M. Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *J Pediatr* 2000; 136: 30–34.
74. Majd M, Rushton HG, Jantusch B, et al. Relationship among vesicoureteral reflux, P-fimbriated E.Coli and acute pyelonephritis in children with febrile urinary tract infection. *J Pediatr* 1991; 119: 578-581.
75. Williams G, Craig JC. Diagnosis and Management of Urinary Tract Infections In: Geary DF, Schaefer F(Eds). *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Philadelphia: 2008; 539-548.
76. Filly R. Development and progression of clubbing and scarring in children with recurrent urinary tract infections. *Radiology* 1974; 113: 145–153.
77. Shindo S, Bernstein J, Arant BS, Jr. Evolution of renal segmental atrophy (Ask-Upmark kidney) in children with vesicoureteric reflux: radiographic and morphologic studies. *J Pediatr* 1983; 102: 847–854.
78. Rushton HG. Renal scarring following reflux and nonreflux pyelonephritis in children: evaluation with 99mtechnetium-dimercaptosuccinic acid

- scintigraphy *J Urol* 1992; 147: 1327–1332 [erratum appears in *J Urol* 1992;148: 898].
79. Roberts JA. Etiology and pathophysiology of pyelonephritis. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 1–9.
 80. Roberts JA. Mechanisms of renal damage in chronic pyelonephritis (reflux nephropathy). *Curr Top Pathol* 1995; 88: 265–287.
 81. Roberts JA. Pathogenesis of pyelonephritis. *J Urol* 1983; 129: 1102–1106.
 82. Matsuoka H. Renal pathology in patients with reflux nephropathy. The turning point in irreversible renal disease. *Eur Urol* 1994; 26: 153–159.
 83. NAPRTCS. 2006 Annual Report. 2006: 13–18.
 84. Cotran RS. Nephrology Forum. Glomerulosclerosis in reflux nephropathy. *Kidney Int* 1982; 2: 528–534.
 85. Bhathena DB. Focal and segmental glomerular sclerosis in reflux nephropathy. *Am J Med* 1980; 68: 886–892.
 86. Morita M. The glomerular changes in children with reflux nephropathy. *J Pathol* 1990;162: 245–253.
 87. Smellie JM. Childhood reflux and urinary infection: a followup of 10–41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol* 1998;12: 727–736.
 88. Jacobson SH. Long-term prognosis of post-infectious renal scarring in relation to radiological findings in childhood—a 27-year follow-up. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 19–24.
 89. Winterborn MH, France NE. Arterial changes associated with hydronephrosis in infants and children. *Br J Urol* 1972;44: 96–104.
 90. Silva JM. Clinical course of 735 children and adolescents with primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 981–988.
 91. Roberts JP, Atwell JD. Vesicoureteric reflux and urinary calculi in children. *Br J Urol* 1989; 64: 10–12.
 92. Jacobson SH. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ* 1989; 299: 703–706.
 93. Rosenberg HK, Ilaslan H, Finkelstein MS. Work-up of urinary tract infection in infants and children. *Ultrasound Q* 2001; 17: 87–102.

94. Greenfield SP, Afshani E. Vesicoureteral reflux in children with and without a history of urinary tract infection: a comparative analysis. *Urology* 1992; 40: 339–342.
95. Blane C, DiPietro M, Zerin JM. Renal sonography is not a reliable screening examination for vesicoureteral reflux. *J Urol* 1993; 150: 752-755
96. Üner Ç, Taşçı Y, Erdoğan Ö. Vezikoüreteral reflüden şüphelenmek için ultrasonografi bulgularına ne kadar güvenelim?. *Türk Pediatri Arşivi* 2003; 38: 32-35
97. Halevy R. Power Doppler ultrasonography in the diagnosis of acute childhood pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 987–991.
98. Delibaş A. Üriner sistem enfeksiyonları tanı ve tedavisi. XI. Mersin Pediatri Günleri ve IX. Çocuk Enfeksiyon Kongresi 31 Mart-01 Nisan 2006. Mersin. Kongre özet kitabı, 123-125.
99. Fairley KF, Roysmith J. The forgotten factor in the evaluation of vesicoureteric reflux. *Med J Aust* 1977; 2: 10–12.
100. Jakobsson B. 99mtechnetium-dimercaptosuccinic acid scan in the diagnosis of acute pyelonephritis in children: relation to clinical and radiological findings. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 328–334.
101. Applegate KE. A prospective comparison of high-resolution planar, pinhole, and triple-detector SPECT for the detection of renal cortical defects. *Clin Nucl Med* 1997; 22: 673–678.
102. Elison BS. Comparison of DMSA scintigraphy with intravenous urography for the detection of renal scarring and its correlation with vesicoureteric reflux. *Br J Urol* 1992; 69: 294–302.
103. Majd M. Acute pyelonephritis: comparison of diagnosis with 99mTc-DMSA, SPECT, spiral CT, MR imaging, and power Doppler US in an experimental pig model. *Radiology* 2001; 218: 101–108.
104. Orellana P. Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring, and vesicoureteral reflux. Results of a coordinated research project. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1122–1126.
105. Kavanagh E.C, Ryan S, Awan A, et al. Can MRI replace DMSA in the detection of renal parenchymal defects in children with urinary tract infections? *Pediatr Radiol* 2005; 35: 275–281.

106. Konda R. Urinary excretion of epidermal growth factor in children with reflux nephropathy. *J Urol* 1997; 157: 2282–2286.
107. Tiryaki Ö, Usalan C. Glomerüler filtrasyon hızının değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Int Med Sci* 2006; 2: 1-7.
108. Ünal S, Biberoglu K, Akalın E, Süleymanlar G. *Temel iç Hastalıkları Kitabı*. Ankara: Günes Yayınevi, 1998; 704-719.
109. Kavukcu S. Böbrek fonksiyon testleri ve klinik yorumu. *Türkiye klinikleri pediatrik bilimler (Pediatrik nefroloji özel sayısı)* 2008; 4: 1-12
110. Tanagho EA, McAninch JW. *Smith's General Urology*. 15th ed. The McGraw-Hill Companies, 2000; 1-17.
111. Clausen J. Protein in normal cerebrospinal fluid not found in serum. *Proc Soc Biol Med* 1961; 107: 170-172.
112. Butler AJ, Flynn FV. The occurrence of part-gamma protein in urine: a new protein abnormality. *J Clin Pathol* 1961; 14: 172-178.
113. Barrett AJ, Davies ME, Grubb A. The place of human gamma-trace (cystatin C) amongst the cysteine proteinase inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 120: 631-636.
114. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45: 97-101.
115. Finney, H, Newman, Thakkar DJ, Fell H, Price CP. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Archives of Disease in Childhood* 2000; 82: 71-75.
116. Muller F, Dreux S, Audibert F, et al. Fetal serum beta2-microglobulin and cystatin C in the prediction of postnatal renal function in bilateral hypoplasia and hyperechogenic enlarged kidneys. *Prenat Diagn* 2004; 24: 327-332.
117. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002; 48: 699-707
118. Noyan A. Böbrek fonksiyonlarının klinik değerlendirilmesi In: Anarat A, Bayazıt A (eds). *Klinik Pediatrik Nefroloji*. 2. baskı. Adana: Nobel Tıp Kitabevi, 2010: 71-95.

119. Bell FG, Wilkin TJ, Atwell JD. Microproteinuria in children with vesicoureteric reflux. *Br J Urol* 1986; 58: 605–609.
120. Smellie JM. Five-year study of medical or surgical treatment in children with severe reflux: radiological renal findings. *The International Reflux Study in Children. Pediatr Nephrol* 1992; 6: 223–230.
121. Jodal U. Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 785–792.
122. Elder JS. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1997; 157: 1846–1851.
123. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. *Pediatrics* 1999;103:843–852.
124. Brendstrup L. Nitrofurantoin versus trimethoprimprophylaxis in recurrent urinary tract infection in children. A randomized, double-blind study. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 1225–1234.
125. Uhari M, Nuutinen M, Turtinen J. Adverse reactions in children during long-term antimicrobial therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 404–408.
126. Yu TJ, Chen WF. Surgical management of grades III and IV primary vesicoureteral reflux in children with and without acute pyelonephritis as breakthrough infections: a comparative analysis. *J Urol* 1997; 157: 1404–1406.
127. Flo TH, Smith KD, Sato S, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004; 432: 917.
128. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int* 2007; 71: 967
129. Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2151-2157
130. Mori K, Lee HT, Rapoport D, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005; 15: 610–621

131. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury following cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231–1238
132. Mishra J, Ma Q, Kelly C, et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 856–863
133. Parikh CR, Jani A, Mishra J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 1639–1645
134. Trachtman H, Christen E, Cnaan A, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in D+HUS: a novel marker of renal injury. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 989–994
135. Ichino M, Kuroyanagi Y, Kusaka M, et al. Increased urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin levels in a rat model of upper urinary tract infection *J Urology* 2010; 181: 2326-2331
136. Polito C, Marte A, Zamparelli M, et al. Catch-up growth in children with vesico-ureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 164-168
137. Chertin B, Farkas A, Puri P. Insulin-like growth factor-1 expression in reflux nephropathy. *Pediatr Surg Int* 2004; 20: 283-289
138. Stickle D, Ciole B, Hock K, et al. Correlation of plasma concentration of cystatin C and creatinine to inulin clearance in pediatric population. *Clin Chem* 1998; 44: 1334-1338
139. Thomas AA, Demircian S, Lane BR, et al. Acute kidney injury: Novel biomarkers and potential utility for patient care in urology. *J Urology* 2010 (in pres).
140. Ichino M, Kuroyanagi Y, Kusaka M, et al. Urinary Neutrophil Gelatinase Associated lipocalin is a potential noninvasive marker for renal scarring in patients with vesicoureteral reflux. *J Urology* 2010; 183: 2001-2007
141. VandeVoorde RG, Katlman TI, Ma Q, et al. Serum NGAL and cystatin C as predictive biomarkers for acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 404

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A1M	:	Alfa 1 Mikroglobulin
ACE	:	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (Angiotensin Converting Enzyme)
AUA	:	Amerikan Üroloji Birliği (American Urologic Association)
B2M	:	Beta 2 Mikroglobulin
BBA	:	Renal Tübüler Fırça Kenarlı Antijen (Bruch Border Antijen)
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi Cooperative Study
CRP	:	C-Reaktif Protein (Cystein-Rich Protein 61)
CYR61	:	Sisteinden Zengin Protein 61
DES	:	Disfonksiyonel Eliminasyon Sendromu
ELİSA	:	Enzyme-Linked İmmunoSorbent Assay
FGF	:	Fibroblast büyüme faktörü (Fibroblast Growth Factor)
GFH	:	Glomerüller Filtrasyon Hızı
IL6	:	İnterlökin 6
IL8	:	İnterlökin 8
IRR	:	Intrarenal Reflü
IRSC	:	Çocuklarda Uluslar Arası Reflü Çalışma Komitesi (International Reflux Study of Children)
İYE	:	İdrar Yolu Enfeksiyonu
KIM-1	:	Böbrek Hasar Molekülü-1 (Kidney Injury Molekule-1)
LMWP	:	Düşük Molekül Ağırlıklı Proteinler (Low Molecular Weight Proteins)

MMP-2	:	Matriks Metalloproteinaz 2
MRG	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAG	:	N-asetil-beta-d-glukozaminidaz
NAPRTCS	:	North American Pediatric Renal Transplant
NGAL	:	Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (Neutrophil Gelatinase Associated Lipokalin)
NHE-3	:	Sodyum-Hidrojen Değişirici-3 (Sodyum- Hidrojen Exchanger-3)
PGF	:	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (Platelet Growth Factor)
PUV	:	Posterior Üretral Valv
RBP	:	Retinol Bağlayıcı Protein
ROC	:	Receiver Operating Characteristic
SD	:	Standart Deviasyon
SDBY	:	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
Sis – C	:	Sistatin C
SPECT	:	Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (Single Photon Emission Computed Tomography)
SPSS	:	Statistical Package for the Social Sciences
SDNS	:	Steroid Duyarlı Nefrotik Sendrom
TGFB – 1	:	Dönüştürücü büyüme faktörü beta – 1 (Transforming Growth Factor Beta-1)
TMP – SMZ	:	Trimetoprim sulfametaksazol
TNF	:	Tümör Nekrozis Faktör
^{99m}Tc – DTPA	:	Tc – Diethylenetriaminepentacetic acid
^{99m}Tc – MAG3	:	Tc – Mercaptuacetyltriglycine
^{99m}Tc – DMSA	:	Tc-99m Dimerkaptosüksinik Asit
USG	:	Ultrasonografi
VSUG	:	İşeme sistoüretrografisi (Voiding sistoüretrografi)
VUR	:	Vezikoüreteral Reflü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekiller		Sayfa No
Şekil 1	(IRSC Uluslar arası reflü sınıflaması, 1981)	12
Şekil 2	(Böbrek hasarı patogenezi)	18
Şekil 3	(VUR'lu hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı)	37
Şekil 4	(Böbrek ünitelerinin VUR derecesine göre dağılımı)	44
Şekil 5	(VUR'lu hastalarda böbrek hasarının dağılımı)	45
Şekil 6	(VUR'lu hastalarda hasar durumuna göre Serum NGAL düzeyleri)	54
Şekil 7	(VUR'lu hastalarda hasar durumuna göre İdrar NGAL düzeyleri)	54
Şekil 8	(VUR'lu hastalarda hasar durumuna göre İdrar NGAL/kreatinin düzeyleri)	55
Şekil 9	(VUR'lu hastalarda hasar durumuna göre Sistatin C düzeyleri)	55
Şekil 10	(VUR'lu hasta grubunda böbrek hasarı veya proteinürisi olanlarla olmayanların serum NGAL düzeyleri)	61
Şekil 11	(VUR'lu hasta grubunda böbrek hasarı veya proteinürisi olanlarla olmayanların idrar NGAL düzeyleri)	62
Şekil 12	(VUR'lu hasta grubunda böbrek hasarı veya proteinürisi olanlarla olmayanların idrar NGAL/kreatinin düzeyleri)	63
Şekil 13	(VUR'lu hasta grubunda böbrek hasarı veya proteinürisi olanlarla olmayanların sistatin C düzeyleri)	63
Şekil 14	(Düşük ve yüksek dereceli reflü gruplarının sayısal dağılımı)	64
Şekil 15	(İdrar NGAL değerlerine göre sağ böbrekte hasarlanma olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği)	68
Şekil 16	(İdrar NGAL değerlerine göre sol böbrekte hasarlanma olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği)	69
Şekil 17	(İdrar NGAL değerlerine göre her iki böbrekte hasarlanma olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği)	69

Şekil 18	(İdrar NGAL değerlerine göre proteinüri olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği)	70
Şekil 19	(Serum NGAL değerlerine göre sağ böbrekte hasarlanma olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği)	71
Şekil 20	(Serum NGAL değerlerine göre sol böbrekte hasarlanma olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği)	71
Şekil 21	(Serum NGAL değerlerine göre her iki böbrekte hasarlanma olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği)	72
Şekil 22	(Serum NGAL değerlerine göre proteinüri olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği)	72
Şekil 23	(İdrar NGAL/kreatinin değerlerine göre sağ böbrekte hasarlanma olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği)	73
Şekil 24	(İdrar NGAL/kreatinin değerlerine göre sol böbrekte hasarlanma olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği)	73
Şekil 25	(İdrar NGAL/kreatinin değerlerine göre her iki böbrekte hasarlanma olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği)	74
Şekil 26	(İdrar NGAL/kreatinin değerlerine göre proteinüri olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği)	75
Şekil 27	(Sistatin C değerlerine göre sağ böbrekte hasarlanma olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği)	75
Şekil 28	(Sistatin C değerlerine göre sol böbrekte hasarlanma olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği)	76
Şekil 29	(Sistatin C değerlerine göre her iki böbrekte hasarlanma olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği)	76
Şekil 30	(Sistatin C değerlerine göre proteinüri olasılığını gösteren ROC eğrisi grafiği)	77

TABLULAR DİZİNİ

Tablolar		Sayfa No
Tablo 1	(Çocuklarda normal GFH değerleri)	25
Tablo 2	(Yaşa göre çocuklarda idrar protein/kreatinin oranı)	29
Tablo 3	(Ön korunmada kullanılan antimikrobiyal ajanların dozu)	30
Tablo 4	(VUR'lu hastaların genel özellikleri)	38
Tablo 5	(Kontrol grubunun genel özellikleri)	38
Tablo 6	(VUR'lu hasta ve kontrol grubunun tanı anındaki klinik semptom ve bulguları)	38
Tablo 7	(VUR'lu hasta ve kontrol grubunun ailesel özellikleri)	39
Tablo 8	(VUR'lu hasta ve kontrol grubunun vücut ağırlığı persentil dağılımı)	39
Tablo 9	(VUR'lu hasta ve kontrol grubunun boy persentil dağılımı)	40
Tablo 10	(VUR'lu hasta ve kontrol grubunun kan basıncı özellikleri)	40
Tablo 11	(VUR'lu hastaların laboratuvar değerleri)	41
Tablo 12	(Kontrol grubunun laboratuvar değerleri)	42
Tablo 13	(VUR'lu hastaların idrar incelemeleri)	42
Tablo 14	(Kontrol grubunun idrar incelemeleri)	43
Tablo 15	(VUR'lu hastaların USG bulguları)	43
Tablo 16	(Sağ böbrekte VUR olan hastaların DMSA ile hasar durumu)	45
Tablo 17	(Sol böbrekte VUR olan hastaların DMSA ile hasar durumu)	46
Tablo 18	(İki taraflı VUR'u olan hastaların DMSA ile hasar durumu)	46
Tablo 19	(Hastaların böbrek hasarına göre laboratuvar değerleri ile karşılaştırılması)	47
Tablo 20	(VUR'lu hastaların tanı yaşı ve takip süresi ile sağ böbrek hasarı arasındaki ilişkisi)	47
Tablo 21	(VUR'lu hastaların tanı yaşı ve takip süresi ile sol böbrek hasarı arasındaki ilişkisi)	48

Tablo 22	(VUR'lu hastaların tanı yaşı ve takip süresi ile iki taraflı böbrek hasarı arasındaki ilişkisi)	48
Tablo 23	(VUR'lu hastaların tanı yaşı ve takip süresi ile proteinüri arasındaki ilişkisi)	49
Tablo 24	(Sağ böbreğinde hasarı olan hastaların ilk tanı anındaki klinik bulgularla karşılaştırılması)	50
Tablo 25	(Sol böbreğinde hasarı olan hastaların ilk tanı anındaki klinik bulgularla karşılaştırılması)	50
Tablo 26	(Her iki böbreğinde hasarı olan hastaların ilk tanı anındaki klinik bulgularla karşılaştırılması)	51
Tablo 27	(Proteinürisi olan hastaların ilk tanı anındaki klinik bulgularla karşılaştırılması)	52
Tablo 28	(Kontrol grubunun NGAL VE Sistatin C düzeyleri)	52
Tablo 29	(Böbrek hasarı olan ve olmayan VUR'lu hastaların NGAL ve Sistatin C değerleri)	53
Tablo 30	(Kontrol grubu ve VUR'u olup böbrek hasarı olmayan hastaların NGAL ve Sistatin C değerleri)	56
Tablo 31	(Kontrol grubu ile VUR'u ve böbrek hasarı olan hastaların NGAL ve Sistatin C değerleri)	57
Tablo 32	(VUR'u olan ve DMSA sintigrafisiyle sağ böbrekte hasar saptanan hastaların NGAL ve sistatin C düzeyleri)	58
Tablo 33	(VUR'u olan ve DMSA sintigrafisiyle sol böbrekte hasar saptanan hastaların NGAL ve sistatin C düzeyleri)	59
Tablo 34	(VUR'u olan ve DMSA sintigrafisiyle sağ ve sol böbrekte hasar saptanan hastaların NGAL ve sistatin C düzeyleri)	60
Tablo 35	(Proteinürisi olan ve olmayan hastalara göre NGAL ve Sistatin C düzeyleri)	61
Tablo 36	(Sağ böbrekte düşük ve yüksek dereceli VUR'lu hastaların DMSA sintigrafilerine göre NGAL ve sistatin C düzeyleri)	65
Tablo 37	(Sol böbrekte düşük ve yüksek dereceli VUR'lu hastaların DMSA sintigrafilerine göre NGAL ve Sistatin C düzeyleri)	66
Tablo 38	(Her iki böbrekte düşük ve yüksek dereceli VUR'lu	67

hastaların DMSA sintigraflerine göre NGAL ve sistatin C düzeyleri)

Tablo 39	(Glomerüler filtrasyon hızının NGAL ve Sistatin C ile ilişkisi)	67
Tablo 40	(Sistatin C'nin NGAL ile ilişkisi)	68

