

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

VEZİKOÜRETERAL REFLÜYE BAĞLI SKAR İLE ANJİOTENSİN
DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM GEN POLİMORFİZM İLİŞKİSİ

Dr. Yusuf DUMLUPINAR
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Levent CANKORKMAZ

SİVAS
2008

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
• TEŞEKKÜR	iii
• ÖZET	iv
• İNGİLİZCE ÖZET	v
• SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
• TABLOLAR ve ŞEKİLLER	vii
• GİRİŞ	1
• GENEL BİLGİLER	3
2.1 VEZİKOÜRETERAL REFLÜ	3
2.2.1 Tarihçe	3
2.1.2 İnsidans	3
2.1.3 Cinsiyet dağılımı	4
2.1.4 Ailesel dağılım	4
2.2 EMBRİYOLOJİ	5
2.3 ANATOMİ	7
2.4 REFLÜ NEFROPATİSİ	10
2.5 TANI	13
2.6 VUR'UN SEYRİ	16
2.7 ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM	16
• GEREÇ ve YÖNTEM	21
3.1 Gen polimorfizm Analizleri	21
3.2 Radyolojik Görüntüleme	22
3.3 İstatistiksel Analiz	23
• BULGULAR	24
• TARTIŞMA	30
• SONUÇLAR ve ÖNERİLER	34
• KAYNAKLAR	35
• EK: 1	

TEŞEKKÜR

Cumhuriyet Üniversitesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'ndaki eğitimim süresince eşsiz deneyimlerini bizlerle paylaşarak naçizane Çocuk Cerrahisi alanında bilgi ve tecrübemizin gelişmesinde kuşkusuz en büyük pay sahibi değerli hocam, Doç. Dr. Gökhan KÖYLÜOĞLU'na, tezimin seçimi ve yürütülmesinde emeğini esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Levent CANKORKMAZ'a, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam Yrd. Doç Dr. Cengiz GÜNEY'e, istatistik çalışmalarındaki yardımlarından dolayı biyoistatistik bölüm başkanı Doç. Dr. Hafize SEZER hocam'a teşekkür eder saygılar sunarım.

Ayrıca beraber çalışma imkanı bulduğum tüm asistan, hemşire ve diğer personel arkadaşlarıma, yetişmemde emeği geçmiş olan diğer anabilim dallarındaki sayın hocalarıma, ihtisasım süresince tüm olumsuzluklarıma ve ihmallerime tahammül eden eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yusuf DUMLUPINAR

ÖZET

Vezikoüreteral reflü (VUR), idrarın mesaneden üreter ve renal pelvise geri kaçıdır. Çocuklarda yaklaşık %1 sıklıkta görülür. Üriner sistem infeksiyonu hikayesi olan çocuklarda ise bu oran %30-50'e çıkmaktadır. VUR'lu çocuklarda renal skar varlığı reflü nefropatisi (RN) olarak tanımlanır. RN çocuklarda hipertansiyon (HT) ve kronik böbrek yetmezliği (KBY)'nin önemli nedenlerindedir.

Anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE), başta Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi (RAAS) olmak üzere, birçok fizyolojik olayda doğrudan ya da dolaylı etkili bir ekzopeptidazdır. RAAS glomerüler hemodinamik ve sklerotik ürünlerin düzenlenmesinde önemli rol oynar. ADE gen insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizm tiplerinden DD homozigotunun VUR'a ikincil RN arasındaki ilişki yakın geçmişte dikkati çekmiştir. ADE DD homozigot genotipinin RN için bir risk faktörü olabileceği kabul edilmesine rağmen, çalışmalarda alınan sonuçlar çelişkilidir.

Çalışmamızın amacı, VUR'lu çocukta RN için bilinen diğer risk faktörlerinin (VUR teşhis yaşı, üriner anomali, ÜSİ sıklığı, VUR'un tek/çift taraflı olması) yanında ADE gen I/D polimorfizminin RN için bir risk faktörü olup olmadığını araştırmaktır. Çalışmaya 53 (29 kız, 24 erkek) hasta ve kontrol grubu olarak 60 sağlıklı çocuk alındı. Çalışma ve kontrol grubundaki ADE gen I/D polimorfizm tipleri olan II, ID, DD genotipleri polimeraz zincir reaksiyonuyla belirlendi. ADE I/D gen polimorfizm dağılımları hasta ve kontrol grubunda, RN olan ve olmayanlar arasında benzer çıktı.

Sonuç olarak, RN olan ve olmayan grupta VUR teşhis yaşı, üriner anomalinin varlığı, ÜSİ sıklığı, tek/çift taraflı VUR olması ve ADE gen polimorfizmi arasında anlamlı ilişki görülmezken, RN ile VUR derecesi arasındaki ilişki anlamlıydı (olasılık oranı 8,178, $p<0,05$). VUR'lu hastalarda RN, ADE gen polimorfizminin bağımsız olduğu sonucuna vardık.

Anahtar kelimeler: Vezikoüreteral refü, Reflü nefropatisi, ADE gen polimorfizmi

SUMMARY

Vesicoureteral reflux is the retrograde flow of urine from the bladder to the ureter and renal pelvis. The prevalence of vesicoureteral reflux has been estimated as 1% among the pediatric population. This rate is higher and raised up to 50% in children with a history of urinary system infection. Reflux nephropathy (RN) is defined by the presence of renal scars in children with vesicoureteral reflux. RN is an important cause of hypertension and chronic renal failure in children.

With its pivotal role in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS), Angiotensin Converting Enzyme (ACE) is an exopeptidase that has an effect in many direct or indirect physiological or metabolic events. The RAAS plays a major role in the regulation of glomerular hemodynamic and sclerotic processes. The possible relationship between the ACE gene I/D polymorphism and reflux nephropathy secondary to VUR has recently attracted attention and the DD genotype was postulated to be a risk factor for reflux nephropathy. However, available data represent conflicting results.

The aim of this study was to investigate the ACE gene I/D polymorphism and the other known risk factors for reflux nephropathy in children with VUR. The study included 53 (29 girls, 24 boys) patients with VUR, ACE genotypes were determined as II, ID, and DD using the polymerase chain reaction. Sixty healthy children were constituted the control group. The ACE I/D genotype distribution were similar between patients and controls, and in patients with reflux nephropathy and those without reflux nephropathy.

There was no difference between groups with reflux nephropathy and without reflux nephropathy with age at diagnosis of VUR, associated urological abnormalities, frequency of urinary tract infection episodes and the occurrence of bilateral or unilateral VUR. There was a correlation between grading of reflux and reflux nephropathy (odds ratio 8.178, $P < 0.05$).

We conclude that ACE gene I/D polymorphism is an independent prognostic indicator of reflux nephropathy in patients with VUR.

Keywords: Vesicoureteric reflux, Reflux nephropathy, ACE gene polymorphism

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
Agt I	Anjiotensin I
Agt II	Anjiotensin II
APN	Akut Piyelonefrit
AT I	Anjiotensin Tip 1 Reseptör
AT II	Anjiotensin tip 2 Reseptör
CÜTF	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
DM	Diabetes Mellitus
DMSA	Dimercaptosuccinic Acid
FSGS	Fokal Segmentel Glomerulo Skleroz
HT	Hipertansiyon
IRSC	International Reflux Study Committee
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
NS	Nefrotik Sendrom
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PUV	Posterior Üretral Valv
RAAS	Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
RN	Reflü Nefropatisi
RNC	Radyonüklid Sintigrafi
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
ÜSİ	Üriner Sistem İnfeksiyonu
İSÜG	İşeme Sistoüretrografi
US	Ultrasonografi
VUR	Vezikoüreteral Reflü

ŞEKİLLER VE TABLOLAR

Şekil 2.1	Ürogenital sinüs'ün gelişimi
Şekil 2.2	Üreter orifislerinin normal ve anormal konfigürasyonları
Şekil 2.3	VUR dereceleri
Tablo 3.1	Hasta grubunun özellikleri
Tablo 4.1	VUR tespit olunan yaş
Tablo 4.2	VUR'lu hastalarda ADE genotip dağılımı
Tablo 4.3	Sağlıklı grup ile VUR'lu hastalardaki ADE genotip dağılımı
Tablo 4.4	RN için risk faktörleri
Tablo 4.5	VUR derecesi ile RN oranı karşılaştırılması
Tablo 4.6	RN ile yüksek ve düşük derece VUR'lu hastalarda ADE genotip dağılımı
Tablo 4.7	Düşük VUR dereceli hastaların dağılımı
Tablo 4.8	Çift taraflı VUR'un yaşa göre dağılımı
Tablo 4.9	Çift taraflı düşük derece VUR'da RN ve ADE DD genotip dağılımı
Tablo 4.10	VUR'un tek/çift taraflı ile RN karşılaştırılması

GİRİŞ VE AMAÇ

Vezikoüreteral Reflü (VUR): idrarın, üreterovezikal bileşke yetersizliğine bağlı, mesaneden üretere geriye kaçışını ifade eder. Çocuk nefroloji ve cerrahi ünitelerinde en sık karşılaşılan hastalıklardan birisidir. VUR ile üriner sistem enfeksiyonu (ÜSİ) arasında güçlü bir ilişki vardır. Tanıda gecikme veya yetersiz tedavi sonucu, tekrarlayan ÜSİ, hipertansiyon (HT), büyüme/gelişme geriliği, kronik böbrek yetmezliği (KBY) gelişebilmektedir (1). VUR multidisipliner yaklaşımla uygun tedavi ve takip gerektiren bir hastalıktır.

Vezikoüreteral reflünün oluşmasında doğumsal anomali, enfeksiyon, anatomik ve/veya fonksiyonel nedenler olabilir. Normal koşullarda üreterovezikal bileşim yeri idrarın mesane içine girmesine izin verdiği halde özellikle işeme sırasında idrarın üretere geriye kaçışına engel olur. Bu şekilde böbrek hem mesane içindeki yüksek basınçtan hem de infekte mesane idrarıyla kontamine olmaktan korunur. Bu mekanizma yetersiz olduğunda üriner enfeksiyon gelişme olasılığı artar.

Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (ADE), başta Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) olmak üzere birçok fizyolojik ve metabolik olayda etkili bir ekzopeptidazdır. Enzim; Anjiotensin I (Agt I)'i vazoaktif ve aldosteron stimulan bir peptid olan anjiotensin II (Agt II)'ye dönüştürür ve bradikinin'i kinin yıkım ürünlerine parçalar. Agt II ve bradikinin, kardiovasküler sistem üzerine birçok etkileri olan güçlü vazoaktif moleküllerdir. ADE vasküler endotelial hücreler tarafından sentezlenir ve klas I integral ektoenzim olarak plasma membranına salınır (2). ADE gen salınımı hala büyük ölçüde bilinmemekle birlikte doku spesifik olabileceği düşünülmektedir (3). ADE geninin 78 polimorfizmi saptanmıştır (4). Bunların arasında en çok çalışılanı ADE insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizmidir. ADE geni 17. kromozomda lokalizedir ve genin intron 16'sında 287 baz çiftlik bir

kısının tekrarlanmasıyla bu polimorfizm meydana gelir (3, 5, 6). Bu polimorfizmde ADE D/D ve I/I homozigot, ADE I/D ise heterozigottur (7). ADE genindeki bu insersiyon ADE salınımını azaltır, böylece II homozigotlara göre DD homozigotlar %65, ID heterozigotlar ise %31 daha fazla ADE'ye sahiptir (5). I alellilerde gözlenen düşük ADE aktivitesi, bradikininin yarı ömrünün artması ve Agt II üretimindeki azalma, endotele bağlı artmış vazodilatasyon sebebiyle ADE genotipinin fizyolojik önemini vurgulamaktadır (8).

ADE I/D gen polimorfizminden, DD homozigot genotipinde, VUR'lu hastalarda renal skar oranının arttığını gösteren yayınlar yanında, anlamlı fark saptanmayan yayınlar da vardır (9-13).

Çalışmamızda, kliniğimizde izlenen VUR'lu çocuklardaki ACE I/D gen polimorfizmi oranını ve VUR'a ikincil renal skarlanma ile ACE I/D gen polimorfizmi arasındaki olası ilişkiyi araştırdık.

GENEL BİLGİLER

2.1 VEZİKOÜRETERAL REFLÜ

VUR'un doğal seyri, ÜSİ'nin klinik yansımalarının daha iyi anlaşılması ve etkilenmiş çocukların verilerine dayanan prospektif çalışmaların raporları ile şekillenmeye devam etmektedir.

2.1.1.Tarihçe: MS.1. yy da Galen ve sonrasında Leonardo da Vinci normal bir üreterovezikal bileşkenin, idrarın böbrekten tek yönlü akımının önemine değinmişlerdir (14,15). Pozzi, jinekolojik bir müdahale sırasında üreterin kesilmesinin ardından gelişen, insanlardaki ilk VUR olgusunu bildirmiştir (16). Sampson (1903), çalışmalarında üreterin mesaneye girişinde yaptığı eğimin oluşturduğu kapakçık "üreterovezikal kilit" mekanizmasını tanımlamıştır (17). Hutch (1952), paraplejik hastalarda reflü ve kronik piyelonefrit arasındaki nedensel ilişkiyi tanımlamıştır (18). Hodson (1959), Hutch'ın erişkinlerdeki gözlemlerini çocuklara uygulayarak reflünün ÜSİ ve renal parankimal skarlı çocuklarda daha sık olduğunu belirtmiştir (19). Bu ilişkinin hayvan modellerindeki anatomik korelasyonu Tanagho ve ark. (1965) tarafından yayınlanmıştır (20). Ransley ve Risdon (1975), domuzlarda üreterin submukozal bölümünün çatısını rezeke ederek reflü oluşturmayı başarmışlardır (21).

2.1.2 İnsidans: VUR'un çocuklardaki sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Asemptomatik çocukların yaklaşık %1'inde görülmektedir. Antenatal hidronefrozu infantlarda, VUR sıklığının arttığı bilinmektedir. Prenatal olarak hidronefroz ya da diğer renal bozuklukların saptandığı çocukların %42'sinde postnatal dönemde VUR saptanmaktadır (22). Antenatal dönemde izlenen, postnatal dönemde reflü saptanan

çocukların reflü derecesi daha yüksek ve sıklıkla da iki taraflıdır ve iki yıl içerisinde kaybolma ihtimali de büyük çocuklardan daha fazladır. Çalışmalarda, ÜSİ hikayesi olmayan 535 çocuğun yedisinde (%1,3) VUR bildirilirken (23), ÜSİ hikayesi olan çocuklarda bu oran %30-50'dir (24,25). Elder, ÜSİ geçiren bir yaş altı çocukların %50'sinden fazlasında, 0-4 yaş arası çocukların ise %25'inde VUR saptamıştır (26). Gelfand, hastaneye yatan 124 ÜSİ'li çocuğun 40'ında (%32) VUR saptamıştır (27). Yaş küçüldükçe VUR sıklığı da artmaktadır. Yaş ile birlikte mesanenin büyümesiyle üreterin mesane duvarı içinde katettiği mesafenin artmasıyla reflü sıklığı azalır. Baker ve ark. bir yaşından küçük, ÜSİ tanısıyla araştırılan çocuklarda VUR sıklığını %70 olarak bulurken, bu oran 4 yaşta %25, 12 yaşta %15 olarak bildirilmiştir (28). Piyelonefrit geçiren çocuklarda %40-50 oranında VUR saptanmıştır (29).

Orta derecede yetkin kapakçık, yalnızca akut sistit atağında reflüye izin verir. Bu olgularda, infeksiyon iyileştikten sonra yapılan işeme sistoüretrografisinde (İSÜG) reflü saptama şansı düşüktür. Ortalama tanı yaşı, tuvalet eğitimine bağlı olarak 2-3 yaşlarıdır (30). Bu rakamlar ırk ve coğrafi farklılık gösterir (31,32).

2.1.3 Cinsiyet Dağılımı: Hastalığın yaşlara göre insidansı, cinsiyetler arasında farklıdır. Antenatal dönemde reflü saptanmış infantlarda erkek cinsiyet baskınlık gösterirken, ileri yaşlarda ÜSİ değerlendirmesinde tanı konulanlarda kız çocukları baskındır (33). İleri yaşlarda saptanan reflünün büyük çoğunluğunun (%85) kızlarda görülmesine karşın, ÜSİ olan erkek çocuklarının bu anomaliye sahip olma olasılığı daha yüksektir (34). Erkek çocuklarında belirtiler daha erken yaşta ortaya çıkar ki %25 olguda, hayatın ilk üç ayında olur (35). Özellikle ilk iki yılda ya da antenatal hidronefrozun postnatal takibinde reflü tanısı konmuşsa, bu hastalar çoğunlukla daha ciddi derece reflüye sahiptirler (36). Sünnet uygulamaları da infeksiyona karşı predispozisyonu etkiliyor gibi görünmektedir. Hayatın ilk birkaç ayında, sünnet olmamış bebekler, olmuş bebeklerden muhtemelen 10 kat daha fazla ÜSİ'ye yakalanmaktadır (37). Aynı yatkınlık reflünün tespit sıklığını da etkilemektedir.

2.1.4 Ailesel Dağılım: VUR, genitoüriner sistemin en sık kalıtsal anomalisidir. Genitoüriner anomalilerin çoğu gibi VUR'un da multifaktöriyel

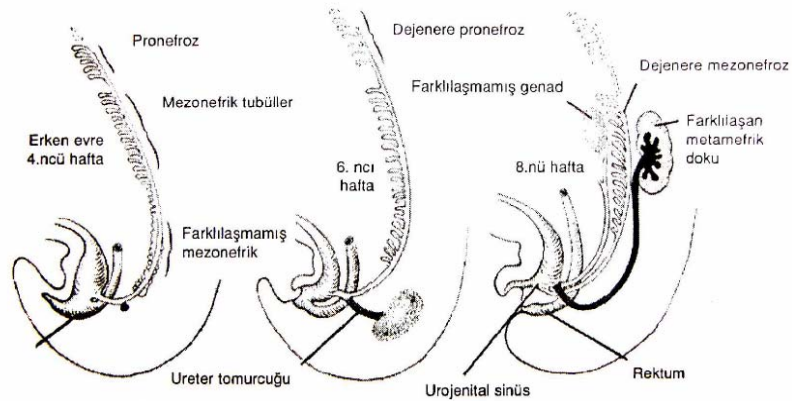
etiyojolojiye sahip olduğu ve genetik komponentinin de bulunduğu düşünölmektedir. Reflülü hastaların kardeşlerinde reflü riski normal popölasyona göre daha yüksektir. Bazı çalışmalarda VUR'lu çocukların kardeşlerinde %45'e yakın oranda reflü bildirilmiştir (38,39). Büyük çoğunluğu da (%75) asemptomatiktir. Reflülü hastalarla, kardeşlerinin reflü dereceleri arasında ilişki olmadığı görölmüştür. Kardeşlerdeki reflülerin tanısı için, çeşitli tarama yöntemlerine ihtiyaç vardır. VUR, semptomatik kardeşlerde saptandığında genellikle yüksek derecelidir ve renal skarlanmayla birlikte (40).

2.2 EMBRİYOLOJİ

Nefrik sistem: Ürogenital sistem, farklı işlevlere sahip iki kısımdan oluşur: üriner ve genital sistem. Bu sistemler, embriyolojik ve anatomik olarak iç içedir. Her iki sistem de karın arka duvarındaki ortak bir mezodermal kabarıklıktan gelişir ve her iki sistemin boşaltım kanalları da başlangıçta ortak bir boşluğa (kloakaya) açılır. İntrauterin yaşam boyunca, kranialden kaudale doğru, birbirinden farklı üç böbrek sistemi oluşur: Pronefroz, mezonefroz ve metanefroz.

Sistemlerden birincisi işlevsizdir; ikinci sistem intrauterin yaşamın erken döneminde kısa süre fonksiyon görebilir (4-8. haftalar); üçüncü sistemden kalıcı böbrekler meydana gelir. Metanefroz veya kalıcı böbrek, 5. haftada belirir ve yaklaşık 4 haftada fonksiyonel hale gelirler. Glomerüler filtrasyon, fetal yaşamın 9. haftasında başlar. İdrar oluşumu, fetal yaşam boyunca sürer, oluşan idrar amnion içine verilir. Gebeliğin sonunda, gelişmiş her bir böbrekte 800.000 ile 1.000.000 adet nefron bulunmaktadır. Doğumda, prematürler hariç, nefron oluşumu tamamlanır fakat fonksiyonel olgunlaşma ve glomerüler filtrasyon artışı doğumdan sonra da devam eder. Böbrekler doğumda lobüle görünümündedir. Süt çocukluğu döneminde interstisyel doku artışı ve nefronların proksimal tübüllerin uzamasına bağlı büyümeye devam etmesi ile böbrekler hacimce artar ve bu lobüle görünüm genellikle birinci yılın sonunda kaybolur. Başlangıçta pelviste olan kalıcı böbreğin yükselmesi ve rotasyonu doğuma kadar sürer ve T12-L1 vertebra hizasına kadar yükselmiş olur.

Veziköüreteral Ünite: Gelişimin 16. günü civarında endodermal kökenli son barsağın kör ucuyla allantoisin başlangıç noktasının kaudaline doğru genişleyerek kloakayı oluşturur. Kloakanın, ürorektal septum ile bir ventral, bir de dorsal parçaya bölünmesi 7. haftada tamamlanır. Kloakal membran da önde ürogenital membran, arkada da anal membran kalacak şekilde ikiye bölünür. Mezonefrik kanallar ürogenital sinüse açılır. Üreter tomurcuğunun distalinde bulunan metanefrik kanalın kaudal ucu ürogenital sinus içine absorbe olur. Üreter tomurcuğunun ağzı yukarı ve dış yana göç eder. Mezonefrik kanalın absorbe olmuş mezodermi genişleyerek trigona farklılaşır. Primitif ürogenital sinüs üç bölümden oluşur. Üst parça mesanedir. İkinci parça daha dar segment olan pelvik parçadır ve erkeklerde prostatik üretra ve membranöz üretra buradan gelişir. Son parça kalıcı ürogenital sinüs'tür (41) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 Ürogenital sinüs'ün gelişimi (Tanagho EA, McAninch JW, ed. *Smih's General Urology*'den alınmıştır).

Kloakanın bölünmesi sırasında önceden ürogenital sinüse ağızlaşmış olan Mezonefrik kanalların kaudal kısımları mesane duvarı içine doğru emilir. Bu yapıdan mesane tabanı ve trigon oluşur (42). Üreter tomurcuğunun oluştuğu nokta mesane içindeki üreter orifisini oluşturur. Başlangıçta üreter, mezonefrik kanalın bir çıkıntısı

iken, ortak boşaltım kanalının emilmesinden sonra mesaneye mezonefrik kanaldan bağımsız girer. Üreter tomurcuğu ve mezonefrik kanal arasındaki ilişki üreteral orifislerle ilgili konjenital anomalilerin çoğunun mekanizmasını açıklar. Üreter tomurcuğu mezonefrik kanalın nisbeten sabit bir noktasından çıkar. Üreter tomurcuğunun, mezonefrik kanalın daha kaudalinden yani ürogenital sinüse daha yakın bir noktada çıkması birincil VUR ile sonuçlanır. Böylece ortak boşaltım kanalı daha kısa olur ve bu kısa ortak kanalın ürogenital sinüse emilmesiyle üreterin mezonefrik kanaldan ayrıldıktan sonra daha kraniale ve laterale migrasyonuna yol açar. Böylece geniş bir trigon oluşur. Sonuçta normal lokalizasyonuna göre daha lateral ve süperiorda yerleşmiş, trigon fiksasyonu iyi olmayan, kısa bir submukozal tünele sahip üreteral orifisler oluşur (43).

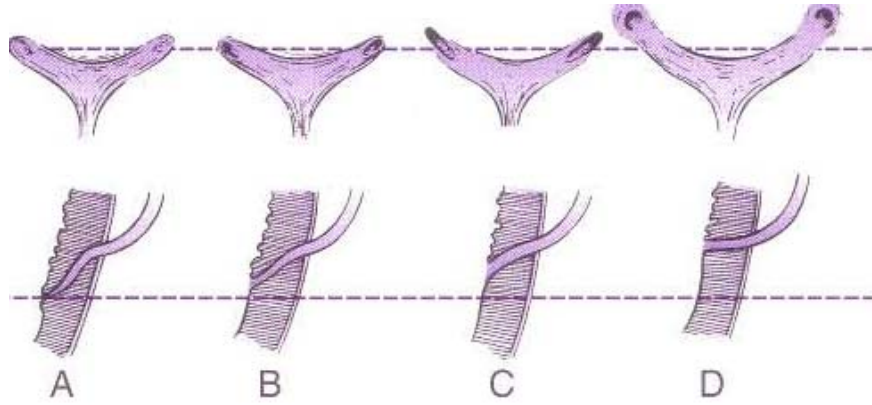
2.3 ANATOMİ

Üreterin, idrarı bolus tarzında mesaneye gönderebilmesi için; en içte longitudinal, ortada sirküler ve en dışta longitudinal olmak üzere üç müsküler tabaka, bolusun oluşturduğu gerilim refleksine efektif peristaltizm ile yanıt vermelidir. İkinci olarak, mesanedeki basınç idrarın serbestçe akışına izin vermelidir. Üreter 20–35 mmHg'lik peristaltik basınçla, normalde 8–12 mmHg'lik dolum basıncı olan mesaneye idrarı gönderir. Son olarak, üreterovezikal bileşke (ÜVB) mesane doluşu ya da kontraksiyonu sonucu oluşan basınç artışı ile distal üreteri kapatmalıdır. Bu “flap-valv” etkisini yaratmak için intravezikal üreter mesaneye oblik olarak giriş yapar, fiksasyonu sağlamak için uygun müsküler bağlantılar oluşturur, oklüzyonu sağlamak için posterior kas desteğine ve yeterli submukozal uzunluğa sahiptir (43-45).

İşeme sırasında, ÜVB'nin longitudinal kasları, özellikle mesane kontraksiyonu sırasında bir aktif komponent sağlamak için meatusu ve submukozal tüneli kapatır. Trigonun hasar görmesi üreter orifisinin yukarıya ve laterale doğru migrasyonuna ve reflüye neden olur. Buna zıt olarak uzamış elektriksel stimülasyon, orifisi inferomediale çekerek rezistansa yol açar (46).

Mackie ve Stephens'in, VUR'un embriyolojisi ile ilgili teorilerinde, üreterin anormal pozisyonu ve dolayısıyla submukozal üreterin kısalığını, üreteral

tomurcuğun hatalı bir yerden çıkışına bağlamışlardır (32). Ayrıca üreteral tomurcuğun renal blastemle karşılaşmasında da hata oluşmakta ve bazı olgularda renal displazi gelişmektedir. Yüksek yerleşimli orifisli olguların bir kısmında aynı tarafta renal displazi görülmektedir (32). Eğer üreter tomurcuğu mezonefritik kanalın daha distalinden kaynaklanırsa üreter orifisi mesane içine daha erken girecek ve migrasyon için daha uzun bir zamana sahip olacaktır. Kısalmış submukozal segment nedeniyle kapak mekanizması çalışmayarak VUR oluşacaktır (47) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Üreteral orifislerin normal ve anormal konfigürasyonları. Üst, endoskopik görünüm. Alt, intramural üreterin sagittal kesiti (Behrman ER, Kliegman RM, Jenson HB: Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004:1790.).

Üreter tomurcuğu normalden daha proksimalden kaynaklandığında ise üreter orifisinin mesane içindeki migrasyonu için yeterli süresi olmayacak ve üreter orifisi normalden daha medial ve kaudalde yer alacaktır. Gelişecek üreter tomurcuğunun çevresindeki mezenkimal doku birikimi yetersiz kalacaktır. Bu durumda ortak ekskretuar kanalın mesane trigonunun müsküler yapısına katkısı da azalacak, sonuçta mesane trigonu yetersiz gelişecek ve VUR'a eğilim artacaktır.

Fetal Reflü: Reflü, prenatal hidronefroz tanısı almış yeni doğanlarda sık rastlanan bir bulgudur. VUR, erkeklerde genellikle yüksek dereceli ve iki taraflıdır (48,49). Reflüsü olan, profilaksi verilmiş ve ÜSİ olmayan yeni doğanlarda sintigrafi

ile renal hasarın gösterilmesi (%17), hasarın doğumda var olduğunu ve konjenital displazinin muhtemelen etken olduğu inancını desteklemektedir (50-52).

Birincil Reflü: Birincil reflü yetersiz kapakçığa sahip, intravezikal üreterin longitudinal kasındaki defektin de içinde bulunduğu ÜVB'nin konjenital anomalisidir. Yeterli bir ÜVB için en kritik faktör submukozal üreter uzunluğu ile çapının ilişkisidir. Kısa intravezikal segmente sahip geniş çaplı üreterler bileşkenin valvüler mekanizması tarafından efektif olarak kapatılamaz. Tekrar eden infeksiyonlar sonucu kronik olarak skarlaşmış üreterlerde benzer bir problem oluşturur. Paquin'in çalışmasında, reflüsü olmayan çocuklarda tünel uzunluğunun üreter çapına oranı 5:1 olarak bulunurken; reflülü çocuklarda 1,4:1 olarak bildirilmiştir (53).

İkincil Reflü: Mesane dinamikleri değişmiş bir çocuk reflü açısından risk altındadır. Mesane obstrüksiyonu (anatomik ya da fonksiyonel) ve ona eşlik eden yükselmiş intravezikal basınç ikincil reflüye sebep olur. Obstrüksiyonun süresi ve ciddiyeti, VUR'un derecesini etkiler.

En sık anatomik neden, etkilenen erkek çocukların ortalama %50'sinde reflü ile birlikte olan posterior üretral valvdir (PUV) (54,55). Kız çocuklarında fonksiyonel nedenler daha sıktır, anatomik obstrüksiyonlar ise enderdir. Üreteroseller her iki cinsiyette de mesane çıkışını kapatabilir ve trigonun anatomik ilişkisini bozabilir. Nörojen mesane, non-nörojenik nörojen mesane ve mesane instabilitesi ya da disfonksiyonu belli başlı fonksiyonel nedenlerdendir. Kompliyansı zayıf ya da üriner sfinkterlerle anormal etkileşimi olan bir mesane, intravezikal basınç artışlarına sebep olabilir. Bunlar ÜVB'deki üreteral kapakçık mekanizmasını zayıflatabilir ve önceden normal olan çocuklarda reflüye neden olabilir. Spina bifida ya da diğer nörojen mesaneli hastalar bu duruma özellikle yatkındırlar (56).

ÜSİ'li her çocukta ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalıdır. Sakral agenezisi olan ya da okült spinal disrafizmin eksternal bulguları (saçlı lezyon, sakral çukurluk, aberan gluteal yarı, düşük rektal tonus ya da perineal duyarlılık) bulunan çocuklar risk altındadır. Alt ekstremiteler de ortopedik ve nörolojik defektler açısından kontrol

edilmelidir. Spinal distrofi düşünülüyorsa manyetik rezonans görüntüleme yapılmalıdır.

Mesane disfonksiyonuyla birlikte, yüksek intravezikal basınç VUR'a sebep olabilir. Non nörojenik nörojen mesaneli çocuklarda sıklıkla ilk bulgu reflüdür. Hem VUR hem de mesane disfonksiyonu, pek çok çocukta tuvalet eğitiminin başlamasından hemen sonra ortaya çıkar ve 3–5 yaşlarında pik yapar. Mesane kompliyansının azalması, detrüör dekompanasyonu ve inkomplet boşalma, ÜVB'den beklenen kompleks anatomik ilişkilere zarar verir. Reflünün artması daha sonra mesane boşalmasını bozarak dinlenme ve dolum basınçlarını yükselterek, üst ve alt üriner traktüs hasarının kısır döngüsünü başlatır (57). İmmatür mesane ve ureterler bu durumdan özellikle etkilenirler.

2.4. REFLÜ NEFROPATİSİ (RN)

Hodson, %97'sinde VUR saptanan, tekrarlayan ÜSİ'li çocuklarda renal skarın önemini ilk fark eden araştırmacıdır (58). RN terimi böbrekte reflü ile ilişkili bir takım değişiklikleri içermektedir. Bunlar (1) dilate ve distorsiyone kaliks üzerindeki renal parankimin fokal incilmesi; (2) parankimal atrofi ile birlikte jeneralize kaliksiyel dilatasyon ve (3) fokal skarlanma ya da global atrofi ile ilişkili bozulmuş böbrek gelişimidir (59,60). Deneysel çalışmalar, VUR ve yüksek intravezikal basınç birlikteliğinin infeksiyon olmadan da RN'ye yol açabildiğini göstermektedir (38).

Edinsel kortikal kayıp genellikle infeksiyon sonucu gelişir. İnfeksiyon önlenirse, progresif renal skarlaşma da önlenebilir (61,62). Reflünün derecesiyle RN insidansı arasında direkt bir ilişki vardır. Retrospektif bir çalışmada reflü derecesi ile skar oranları şu şekilde dağılmıştır: grade I, %5; grade II, %6; grade III, %17; grade IV, %25; grade V, %50 (63). Çeşitli teoriler reflü ve nefropati ilişkisini açıklamaya yardım eder ancak; multifaktöryel etiyoloji bazı hastalarda muhtemelen buna katkıda bulunur.

Konjenital (birincil) Skarlar: Bazı skarlar ya da renal dismorfizm muhtemelen konjenital değişimler üzerinde oluşmaktadır. Böyle bir etiyoloji ihtimali

antenatal hastalık tanısı konmuş yeni doğanlarda daha fazladır. İnfeksiyon olmamasına rağmen bu infantların çoğunda (%30–35), özellikle yüksek dereceli reflü ile birlikte RN daha fazla görülür (64). Erkek infantlar yüksek dereceli reflüye eğilimleri nedeniyle konjenital skara daha yatkındırlar, rekürren ÜSİ olasılığı düşük olduğundan edinsel skarlaşma ihtimali daha azdır. Bir çalışmada, erkek çocukların %86'sında konjenital skar bildirilirken, tekrarlayan ÜSİ sonucu edinsel skar oluşma olasılığı daha yüksek olan kızlarda bu oran sadece %30 olarak bildirilmiştir (65). Mackie ve Stephens'in öne sürdüğü gibi trigondaki normal ayrılmanın kranyaline yerleşmiş üreter tomurcuğu birincil reflü için embriyolojik bir açıklama getirmektedir, bunun yanında kaudalde yerleşmiş olanlar genellikle obstrüksiyona uğrar (32).

Displazi ayrıca çift toplayıcı sistemi ve üst üreter ektopisi olan, Prune-Belly sendromu ya da PUV olan hastalarda bildirilmiştir (66). Displazide embriyogenezin erken dönemlerinde yüksek dereceli obstrüksiyonun etkilerinin de renal dismorfizme katkıda bulunabileceği belirtilmiştir. Bir seride PUV ve reflüsü olan %50'ye yakın infant, infantil dönemde infeksiyonun neden olamayacağı kadar erken evrede klinik olarak belirgin renal yetersizliğe sahip olduğu rapor edilmiştir (66).

Steril Reflü ve Skar: Hodson ve ark. ilk çalışmaları renal skarlanmanın belirgin sebebi olarak steril reflü ve yüksek basınçlı “tulumba” etkisini açığa çıkarmıştır (67). Bu çalışmaya göre mesane çıkımı kapatılarak reflü oluşturulduğunda, minyatür domuzlarda infeksiyon olmadan RN indüklenebilmiştir. Yüksek intravezikal basınç, genellikle üst ve alt böbrek pollerinde olmak üzere intrarenal reflüye ve radyolojik görünümü postinfeksiyöz RN çocuklardakine benzer interstisyel fibroze sebep olmuştur. Bir diğer çalışma da, artmış mesane basınçlarının RN'ye sebep olduğu görüşünü desteklemektedir. Basıncın proksimal yansıması medulla ve kortekse postglomerüler kan akımında azalmaya neden olmakta ve iskemik hasara yol açmaktadır (68).

Postinfeksiyöz Skar: Piyelonefritin sıklıkla VUR'un yokluğunda da meydana gelebilmesine rağmen; reflü böbreğin asendan infeksiyonlarına zemin hazırlar ve patojenlerin invaziv etkilerini arttırır. Hastanın yaşı, anatomik yapısı,

bakterinin virülansı, hastanın yatkınlığı ve parankimal infeksiyona inflamatuvar yanıtı gibi faktörler de, reflü derecesine ek olarak böbrek hasarının ciddiyetini belirler.

Hasta Yaşı: Skar gelişimi, yaşla ilgili bir fenomendir. Tıpkı yüksek reflü insidansının küçük çocuklarda sık olması gibi, skarlanma riski de bir yaş altı çocuklarda yüksektir (69,70). Dört yaşından önce ilk ateşli ÜSİ geçiren hastalarda, daha geç geçirenlere göre, skar olasılığı daha fazladır (71). RN beş yaşından sonra pek gelişmez (72). İnternatonal Reflux Study Commitee (IRSC)'nin Avrupa kolu, yeni skarların iki yaş altı çocukların yaklaşık %24'ünde, 2-4 yaş arasındakilerin %10'unda, 5 yaş üzerindekiilerin ise yalnız %5'inde geliştiğini bildirmiştir (73). Berg ve Johansson'ın klinik çalışmaları da yaşamın ilk 3 yılında infant böbreğin infeksiyondan zarar görmeye çok duyarlı olduğu görüşünü destekler (74). Küçük çocuklarda renal skarlanma başlangıç halindeki kadar ciddidir; takipteki gelişimi ciddi piyelonefrit atakları gelişmeden de olasıdır. İkinci olarak, multipl infeksiyon geçirmiş çocuklarla, tek bir infeksiyon geçirmiş olanlar değerlendirildiğinde skar insidansında farklılık göstermez. Postinfeksiyöz skarlanma doğru tedavi edilmeyen her yaştaki çocukta gelişebilir (75).

Bakteriyolojik Virülans: Bakterilerin sebep olduğu ÜSİ'de, kolonizasyonu kolaylaştırma, virülansın artışı ve renal hasar eğiliminin artması gibi faktörleri tarif eder. Herhangi bir infeksiyonda başlangıç basamağı üroepitelial hücrelere bakteriyel adezyondur. Adezyon, bakterinin fimbrialarında lokalize olan ligandla ya da bağlanma molekülleri ile konak hücre reseptörleri arasındaki etkileşime bağlıdır.

2.4.1. RN Komplikasyonları: HT, renal fonksiyon bozukluğu, gebelik komplikasyonları, KBY ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) RN'nin uzun dönemdeki komplikasyonlarıdır.

1. Hipertansiyon: Çocuk ve genç erişkinlerde HT'nin en sık nedenlerinden biri RN'dir. Jacobson ve ark., 27 yıllık izlemlerinde RN'ye ikincil piyelonefritik skarlı hastalarda HT oranını %23 olarak bulmuşlardır (76). Smellie, çocukluk çağında semptomatik ÜSİ geçiren olguların 18-37 yıllık izleminde, HT oranını %7,5 olarak bildirmiştir (77). Vallee ise HT'li hastaların %4'ünden RN'nin sorumlu olduğunu

bildirmiştir (78). Bu yayındaki oranın düşüklüğü, son 20–30 yılda reflü tarama ve tedavi yöntemlerinin gelişmesinin sonucudur. Kronik piyelonefrite ikincil gelişen HT'nin RAAS ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (78). Skar gelişmiş hastalarda VUR düzeltilse bile HT riski değişmemektedir.

2. Böbrek Gelişimi: Antibiyotik profilaksisi öncesinde, uzun dönem VUR hastalarında böbrek gelişiminin yetersiz kaldığı gözlenmiştir. Ancak ÜSİ kontrol altına alındığında böbrek büyümesinin normal olarak devam ettiği bilinmektedir.

3. Böbrek Yetmezliği: Böbrek yetmezliği RN'nin ciddi sonuçlarından biridir. Jacobson, RN nedeniyle izlediği hastaların %10'unda SDBY geliştiğini bildirmiştir (76). Vallee ise KBY'lerin %5'inin RN'e bağlı olduğunu göstermiştir (78). Ancak günümüzde gelişmiş ülkelerde, bu oranın azaldığı görülmektedir. Sreenarasimhaiah ve ark. 1986-1995 yılları arasında görülen SDBY hastalarının etiyolojisini araştırdıkları çalışmalarında sadece bir hastanın (%1) RN'ye ikincil böbrek yetmezliği olduğunu bildirmişlerdir (79). Gelişmiş ülkelerde, RN'nin SDBY etiyolojisinin %1'inden sorumlu olduğunu bildirir yayınlar çıkarken, gelişmekte olan ülkelerde bu oranın %15-20 arasında olduğu bildirilmektedir. Şirin ve ark.nın çalışmalarında, KBY tanısıyla izlenen çocukların etiyolojisinin %32'sinden RN'nin sorumlu olduğu saptanmıştır (80).

4. Büyüme gelişme: Özellikle tekrarlayan ÜSİ geçiren VUR'lu çocuklar yaşlarına göre daha küçük kalırlar. ÜSİ kontrol altına alındığında normal somatik gelişimi yakalayabilirler.

2.5 TANI

VUR'lu hastaların çoğu başlangıçta ÜSİ semptomlarıyla başvurur. Yenidoğanlarda semptomlar üriner sisteme özgü olmayabilir. Kilo kaybı veya letarji tek bulgu olabilirken, süt çocukları ve küçük çocuklar ateş, kötü kokulu idrar, sık idrar yapma, dizüri, bulantı, kusma yakınmalarıyla gelebilirler. Şikayetlerin genelde özgün olmaması nedeniyle ÜSİ ve VUR gözden kaçabilmekte, bu semptomlar üst solunum yolu infeksiyonu, akut otit yada gastroenterit olarak değerlendirilebilmektedir. Sonuç olarak da tanıya kadar geçen sürede ciddi renal

parankimal hasar gelişebilmektedir. Hastada ÜSİ şüphesi varsa, idrar kültürüyle infeksiyon araştırılmalıdır. ÜSİ tanısı alan çocuklarda VUR sıklığı %30–50 arasında değişmektedir. Bu hastaların %30’unda ise RN görülebilmektedir (81). RN, klinik bulgu olmadan ve tek bir atak sonucunda da gelişebilmektedir. VUR için tanısall yaklaşım çocuğun yaşı, öyküsü, fizik muayene bulgularına göre ele alınmalıdır.

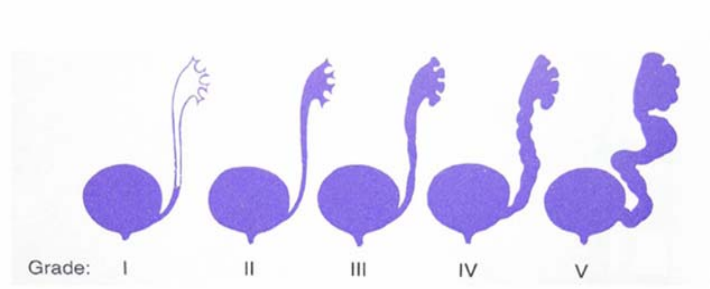
ÜSİ tanısı alan beş yaş altındaki tüm çocuklara mutlaka ileri araştırma yapılmalıdır. Bir kez ÜSİ geçiren çocukların ikinci kez ÜSİ geçirme riski %60-85’tir ve bu olguların yarısı asemptomatiktir (81). Üst üriner sistemde antenatal dilatasyon gözlenen tüm yenidoğanlar VUR açısından araştırılmalıdır. Beş yaş üstü çocuklarda ise geçmişteki ÜSİ hikayesi, fizik muayene bulguları ve izlemdeki duruma göre VUR açısından araştırılmasına karar verilmelidir. Bebekler ve küçük çocuklarda, özellikle beş yaşından küçük olanlarda reflü tanısı için İSÜG tavsiye edilmektedir. Daha büyük çocuklarda ise, üriner ultrasound (US) önerilmektedir. Eğer US’de, renal boyutlarda farklılık, skar, hidronefroz, dilate üreter, ya da renal pelvis boyutlarında bir değişiklik saptanırsa, İSÜG ile ileri tetkik önerilir (82).

İSÜG; VUR şüphesi olan hastalarda en sık başvuru, altın standart radyolojik tetkiktir. Mesane kateterizasyonu gerektiren bir tetkik olduğu için invaziv ve ağrılıdır. İnvaziv olmayan tanı metodu arayışları sürmektedir. İSÜG mesaneye ince bir feeding tüp aracılığıyla kontrast madde içeren sıvı verilerek, dolun ve işeme fazında floroskop altında X-ışını kullanılarak radyografik görüntülerin elde edilmesidir. Dijital radyolojik metodları kullanmak görüntü kalitesini artırır ve radyasyon etkisini azaltır.

Sınıflama ve Derecelendirme

İlk sınıflandırmalar reflüyü mesanenin fizyolojik durumuyla ilişkili olarak derecelendirmiştir. “Yüksek basınç” ve “düşük basınç” terimleri mesane dolunu ya da mesane boşalması sırasında oluşan reflüyü tanımlamak için ortaya atılmıştır (83-86). Dolma fazında oluşan reflü, spontan iyileşmeye daha az yatkın bir intrinsek defekti gösterir. Daha sonraki sınıflandırmalar, üreter çapı kadar reflünün sebep olduğu pelvikalisiyel dilatasyonun derecesine de önem vermiştir (61,62). IRSC tarafından 1981’de düzenlenen Uluslararası Sınıflandıma Sistemi, ikisinin karışımını

içerir. Bu sistem reflünün derecelendirmesi için, üreter ve üst toplayıcı sistemde İSÜG sırasında kontrast maddenin görünümünü temel alarak bugünkü standardı sağlamıştır (IRSC, 1981) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. VUR grade sistemi

IRSC reflü sınıflamasının açıklaması:

Grade I: Üretere sınırlı reflü.

Grade II: Üreter, renal pelvis ve kalikslere kadar reflü. Ancak dilatasyon yok ve kaliks forniksleri normal.

Grade III: Hafif orta derecede dilate ve tortiyöz üreter; hafif/orta dilate renal pelvis. Ancak kaliks fornikslerinde küntleşme yok veya çok hafif.

Grade IV: Orta derece dilate ve tortiyöz üreter, orta derece dilate pelvis ve kaliks fornikslerinde keskin açılarının kaybı. Ancak kalikslerin çoğunda papiller görünüm korunmuş.

Grade V: Belirgin derece dilate ve tortiyöz üreter, belirgin derece renal pelvis ve kalikslerin çoğunda papiller görünüm yok.

Aynı anda ipsilateral obstrüksiyon da olduğunda reflünün doğru olarak derecelendirmesi mümkün değildir. Postinfeksiyöz skarlanma ve nonobstrüktif dilatasyon ile ilişkili kalıcı kalisiyel distorsiyon ayrıca reflünün ciddiyetinin olduğundan fazla değerlendirilmesine yol açabilir.

2.6 VUR'UN SEYRİ

VUR, birçok hastada spontan düzelme eğilimindedir. Spontan düzelme oranını VUR'un saptandığı yaş ve reflü derecesi doğrudan etkilemektedir. Bu durum iki teoriyle açıklanmaktadır:

1. Somatik büyüme ile beraber intravezikal üreter kısmının ve longitudinal kas tabakasının uzaması.
2. Özellikle yenidoğanlardaki küçük kapasiteli hiperrefleksif mesane dinamiğinin çocuğun gelişimiyle, geniş kapasiteli ve düşük basınçlı hale gelmesi.

Skoog ve ark., beş yıllık izlem sonunda uzun dönem profilaksi ile grade I-III VUR'lu hastaların %80 oranında spontan düzeldiğini saptamıştır (63). Aynı çalışmada, bir yaş altında tanı alan hastalarda VUR'un spontan düzelmesi için geçen sürenin bir yaş üstü hastalara göre daha kısa olduğu gösterilmiştir. Yüksek dereceli VUR hastalarında spontan düzelme oranı daha düşüktür. *Birmingham Reflux Study Group*, beş yıllık izlem sonunda grade III ve üzerindeki VUR'lu hastalarının %50'sinin spontan düzeldiği bildirilmiştir (87). Burge ve ark., antenatal tanı VUR hastalarının üç yıllık izleminde %54'ünde spontan düzelme saptamışlardır. VUR görülme sıklığı yaş küçüldükçe artmakla beraber, bu çocuklarda VUR derecesinden bağımsız olarak düzelme şansı daha yüksektir (88). Cinsiyetin VUR'un spontan düzelmesi üzerine etkisi gözlenmemiştir. İzlem sonucunda inatçı reflünün tedavisi cerrahidir.

2.7 ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ADE)

Vücudun sıvı ve elektrolit dengesi ile kardiyovasküler dolaşımın aktivitesinin sürdürülebilirliği, santral sinir sisteminde hipofizden böbreklere değin çok sayıda organı ilgilendiren karmaşık bir mekanizma ile olmaktadır. Bu düzeneğin temel

unsurlarının başında Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi (RAAS) gelmektedir. Bu sistem, sıvı elektrolit dengesinin, dolaşım volümünün ve arteryel kan basıncının düzenlenmesinde ve fizyolojik düzeylerde devamının sağlanmasında temel görevler yüklenmiştir. Böbrekte juksta glomerüler aparatın granüler hücrelerinden salınan renin, hipotansiyon gibi nedenlerle böbrek perfüzyonu düştüğünde ya da makula densaya ulaşan Na azaldığında karaciğer kaynaklı anjiotensinojeni anjiotensin I (Agt I)'e dönüştürür. Agt I, başlıca akciğerlerin yüzeyi ve böbrek endotelyumundan salınan ADE aracılığı ile Agt II'ye dönüştürülür. Agt II etkisini, iki reseptöre bağlanarak gösterir. Bu etkiler arteriolar vazokonstrüksiyon ve kan basıncının artması, antinatriüretik etki, trofik etki ve susama hissinin uyarılmasıdır. Ayrıca sürrenal korteksten aldosteron salınımını sağlayarak su retansiyonuna yol açar (89,90).

RAAS ana unsurlarından olan ADE, peptidil dipeptidaz A, karboksikatepsin, kininaz II, CD 143 ve ADE1 olarak da adlandırılan bir çinko metallopeptidazdır. Agt I'in Agt II'ye dönüşümünü ve bradikininin kinin yıkım ürünlerine parçalanmasını katalize eder. Agt II ve bradikinin kardiovasküler sistem üzerine multipl akut ve kronik etkileri olan güçlü vazoaaktif moleküllerdir. İlki vazokonstrüktör, ikincisi ise güçlü bir vazodilatatördür. ADE'nin bu iki fonksiyonu onu yüksek kan basıncı, kalp yetmezliği, diabetik nefropati, tip 2 diabetes mellitus'un tedavisinde ideal bir hedef durumuna getirmektedir (91). Geniş enzimatik özgünlüğü ve yaygın dağılımı nedeniyle ADE'in başka fizyolojik rolleri de olması gerektiği kanısı hakimdir. Çünkü ADE dolaşımında plazma, serebrospinal sıvı, bronkoalveolar ve amniotik ve seminal sıvılar gibi biyolojik sıvılarda olduğu kadar endotel hücrelerde ve değişik tip epitelyal ve nöroepitelyal hücrelerde de bulunmaktadır. Serum ADE konsantrasyonu erkek ve kadınlarda büyük farklılıklar içermez ve sistolik ya da diastolik kan basıncı ya da beden-kitle indeksi ile bir korelasyon göstermez. Plazma ADE düzeyleri zaman içinde sabittir, ancak bireyler arasında değişiklik gösterir. ADE geni 17q23 bölgesinde lokalizedir. ADE geni iki izozimi kodlamaktadır. Bunlardan biri birincil olarak vasküler endotelyal hücreler, epitelyal böbrek hücreleri ve testiküler leydig hücrelerinde eksprese edilen somatik ADE, diğeri ise erkek üreme sistemde daha basit bir genden transkripsiyon yoluyla elde edilen ve yalnızca spermelerde eksprese

edilen germinatif ya da testiküler ADE'dir (90). ADE geni 287 baz çiftlik Alu repeat sekansta 16 numaralı intronun varlığı (insersiyon) ya da yokluğu (delesyon) zemininde İnsersiyon/Delesyon (I/D) polimorfizmi ile karakterizedir ve üç farklı genotipi ortaya çıkmaktadır (DD, ID, II). ADE DD homozigot genotipinde Agt II düzeyi glomerüler dokuda plazmadakinden 1000 kat daha fazladır. Artmış intraglomerüler basınç transforming growth faktörü indükleyerek interstisyel proliferasyona yol açan prosklerotik aktiviteyi artırarak, glomerüler dokunun yıkımını önleyen plazminojen aktivatör inhibitörlerini aktive ederek, özellikle glomerüloskleroza arttırmaktadır (92). Söz konusu polimorfizmin plazma ADE ve ortalama ADE düzeyi ile güçlü bir bağlantısı bulunmaktadır. ADE genotipi ADE aktivitesini etkilemektedir ve en yüksek düzey DD, en düşük düzey ise II genotipinde görülmektedir. ADE serum düzeyleri hipertansif olgularda normotansiflere oranla belirgin biçimde yüksektir. Ayrıca hipertansiflerde ADE ile kan basıncı arasında ılımlı bir ilişki göze çarpmaktadır. Bu veriler ADE DD homozigot genotipinin şiddetli hipertansiflerde ve pozitif aile öyküsü olan olgularda predispozan etkiye sahip olduğunu bu bağlamda da ADE'nin HT için bağımsız faktörlerden biri olabileceğini düşündürmektedir (93).

ADE gen polimorfizmini artmış HT riski ile ilişkilendiren çok sayıda çalışma mevcuttur (90-94). Son dönemdeki bazı çalışmalar, genetik ve çevresel faktörlerin esansiyel HT zemininde ve özellikle sistolik kan basıncında ailesel bir kümelenme oluşturduğunu düşündürmektedir. Bu durum, hastalığın daha genç yaşlarda önlenmesine dair stratejilerin geliştirilmesi ve ADE inhibitörleri ile tedavi konusunda bireylerden çok ailelerin temel alınması gereğini ortaya koymaktadır (89). *American Heart Association*'un öncülük ettiği çalışma, erkeklerde DD homozigot genotipi ile artmış diastolik kan basıncı arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu veriler ADE geninin HT açısından cinsiyete özgü bir aday gen olduğunu desteklemekte ve hipertansif fenotipin ekskresyonunun cinsiyet ile genetik zemin arasındaki etkileşimini de açığa çıkarmaktadır (95,96).

ADE genotipinin HT patogenezi ile olan bağlantısı, doğal olarak bu gen polimorfizminin böbrek fonksiyonları açısından da değerlendirilmesini gerekli

kılmıştır. Çalışmalar DD homozigot genotipinin serbest sodyum alımı şartlarında anjiyotensine aldosteron yanıtını, renal hemodinamikleri ve ortalama arteriyel basıncı artırdığını ortaya koymuştur. Bu sonuçlar ADE genotipi ve diyetle sodyum alımı arasında bir gen-çevre etkileşiminin varlığını desteklemektedir (97). Amerikadaki çalışmada, Agt II tip 1 reseptörü A1166CC, aldosteron sentaz C344T, anjiyotensinojen M235T ve ADE gen I/D polimorfizmlerinin proksimal sodyum tutulumu ve HT ile ilişkisini net olarak ortaya koymaktadır. Bu bağlamda RAAS genleri, sodyum homeostazı ve kan basıncının regülasyonu için doğal adaydırlar (98). ADE gen DD polimorfizmi esansiyel HT'de aterosklerotik vasküler hastalığın belirleyici unsurlarından olan mikroalbuminüri riskini artırmaktadır. Esansiyel HT'li erkeklerde DD homozigozitesi diğer faktörlerden bağımsız olarak daha yüksek *transkapiller escape rate of albumin* (TERalb) ile ilişkili bulunmuştur. Bu sistemik vasküler permeabilite üzerindeki genetik etkiyi yansıtabilir. TERalb ve albuminürinin, HT'deki renal ve sistemik mikrovasküler anomaliler için benzer davranışı, genetik zeminde yansıttıkları düşünülmektedir (99). Öte yandan, böbrek etkilenimi bağlamında elde edilen veriler arasında hipertansif hastalarda alfa addusin için ADDI Gly460Gly polimorfizmi zemininde mikroalbuminüriye, ADE DD homozigot genotipine sahip hastalarda daha sık rastlandığı görülmektedir. ID ve II genotiplerinde ise farklılık görülmemiştir (94). Nitekim nondiyabetik renal hastalığı olan kişiler arasında ADE DD homozigot genotipine sahip hastalarda progresyonun diğer alel sahiplerine oranla daha hızlı olduğu saptanmıştır. Çalışmaların sonuçları, DD homozigot genotipinin erkek hastalarda böbrek fonksiyonlarında hızlı düşüşün ve prognozun belirlenmesinin önemli bir prodüktörü olduğunu göstermektedir (100). RAAS reaktivitesi ve renal tübüllerin sodyum geri emilim kapasitesi diüretik tedavisine bireysel yanıtta önemli bir rol oynamaktadır. Önceki çalışmalar tuz alımına kan basıncı yanıtının oluşumunun RAAS ve böbreklerin sodyum geri emilim kapasitesinin (alfa addusin) bir sonucu olduğunu göstermiştir. Diüretik tedavisiyle ortalama kan basıncında en fazla düşme, ADE gen I aleli ve alfa addusin 460 Trp alelinde saptanmıştır. ADE geninde D alelinin varlığı, böbrek patolojileri için olası bir genetik risk olarak rapor edilmiştir. Steroid duyarlı Nefrotik Sendromlu çocuklarda II genotip sıklığı kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (95). RN'de

fokal ya da diffüz glomerülosklerozun geliştiği ve RAAS'nin glomerüler hemodinamik ve sklerotik süreçte major rol oynadığı bildirilmiştir (92).

Bir çalışmada, ADE I/D gen polimorfizmi ile eritrosit deformabilitesi de dahil birçok hematolojik parametre arasındaki ilişki araştırılmış ve eritrosit deformabilitesi DD homozigot genotipinde II ve ID genotipine oranla belirgin biçimde yüksek saptanmıştır. Bu durum kardiovasküler patoloji riski fazla olan ADE DD homozigot genotipine sahip bireylerde kompensatuvar mekanizmalarla eritrosit deformabilitesinde artış olabileceğini düşündürmektedir (97).

Multifaktöryel nedenselliğin söz konusu olduğu birçok hastalıkta, genetik eğilimin ağırlığı toplumlar ve bölgeler arasında farklılık gösterir. Bu bağlamda belli bir toplumdaki gen havuzunun ilgili mutasyonlar açısından değerlendirilmesi ve polimorfizm sıklığının saptanması bu hastalıklara yaklaşımda, tanı ve tedavi aşamasında bölgesel bir özgülüğün oluşumunu sağlayacaktır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi (CÜTF) Çocuk Cerrahisi Kliniği'nde Ocak 2007-Haziran 2008 tarihleri arasında VUR tanılı 53 çocuk prospektif olarak izlendi. Çalışma için CÜTF yerel etik kurul onayı alındı (02.10.2007, 2007-8/7).

Hastaların tümünün VUR tanısı İSÜĞ ile konuldu. Daha sonra VUR'lu hastalarda, Tc-99m-dimercaptosuccinic asit (DMSA) sintigrafi ile renal skar araştırıldı. Hastaların nefrolojik problemlerinin dağılımı Tablo 3.1'de gösterilmiştir. Çalışma öncesi ADE I/D gen polimorfizminin araştırılmasının nasıl yapılacağı hakkında, aileye yazılı ve sözlü bilgi verildi, ailenin yazılı onayı alındı. Her hasta için öykü ve bulgularının kayıt için hazırlanmış form eksiksiz olarak dolduruldu (Bkz. Ek.1).

3.1. Gen Polimorfizmi Analizleri

Bütün hastalardan genomik DNA izolasyonu, periferik kan dokusundan yapıldı. Bunun için *Invitek Invisorb Spin Blood DNA İzolasyon Kiti* kullanıldı. Bu aşamadan sonra başlıca sırasıyla polimeraz zincir reaksiyonu, agaroz jel elektroforezi uygulaması yapıldı. Sonrasında revers-hibridizasyon yöntemleri kullanılarak *Strip Assay* tekniği ile kardiyovasküler hastalık (CVD) paneli oluşturuldu ve striplerin değerlendirilmesine geçildi.

Striplerin Değerlendirilmesi

İnsersiyon aleline ait bir prob stripin alt kısmında, delesyon aleline ait bir prob ise stripin üst kısmında sinyal verecek şekilde tasarlanmışlardır. Hibridizasyon sonrası insersiyon tipi bandın mevcut olduğu ve delesyon aleline ait bandın bulunmadığı bir strip profili bireyin "insersiyon homozigozitesi" içerdiğini gösterir. Delesyon aleline ait bandın varlığı ve insersiyon bandının yokluğunda

“delesyon homozigozitesi” söz konusudur. Her iki bandın varlığı bireyde I/D heterozigozitesini göstermektedir.

Tablo 3.1 Hasta grubunun özellikleri.

	n	%
Toplam hasta sayısı	53	100,0
Prenatal hidronefroz tanılı	5	9,4
En az bir kez üriner infeksiyon geçirmiş	28	52,8
Aile anamnezi ile tanı koyulan	2	3,8
Yineleyen üriner infeksiyon sonrası tanılı	18	34,0

3.2. Radyolojik Görüntüleme

VUR tanısı İSÜG ile koyuldu. Hastalarda çalışma öncesi genel durum iyiliği, normal vücut ısısı, idrar kültürünün steril olması gibi şartlar arandı. Eksternal üretral mea ve çevresine ılık serum fizyolojikle (SF) ön temizliğin ardından uygun bir antiseptik solüsyon uygulandı. Sterilite şartlarına uygun şekilde, lokal anestetik ve antiseptik özellikli Lubrikan kullanılarak uygun boyutta “feeding” tüp (6-8 F) ile transüretral olarak mesane kateterize edildi, varsa rezidü idrar boşaltıldı. Kontrast madde olarak iyonik grupta yer alan, suda eriyebilen, iyot içerikli (370 mg I/ml), Urografin® %76 (Schering AG, Berlin, Almanya) kullanıldı. Kontrast madde steril şartlarda 1/2 oranında SF ile dilüe edilerek infüzyon sıvısı oluşturuldu. Oda ısısında yeterli süre bekletilen infüzyon sıvısıyla hastadan 70 cm yükseğe yerleştirilen setten damla infüzyonu ile feeding tüp aracılığıyla mesane dolduruldu. Mesanenin dolumu, önceden hesaplanan tahmini mesane kapasitesi dikkate alınarak ya da hastanın sözlü ifadesi, küçük çocukların vücut dili veya infüzyon sıvısının akımının yavaşlayıp durması ile karar verildi.

Tahmini mesane kapasitesi aşağıdaki formüller ile hesaplandı “Formül 1 ve 2”:

$$\mathbf{1 \text{ yaş altında: } 7 \times \text{ağırlık (kg)}} \quad \mathbf{(1)}$$

$$\mathbf{1 \text{ yaş üstünde: } [\text{yaş (yıl)} + 2] \times 30} \quad \mathbf{(2)}$$

Radyolojik görüntüleme, Toshiba Marka DCA-300/KXO-80N Uzaktan Kumandalı Röntgen (Skopi) cihazıyla yapıldı ve grafi alındı. Ayrıca ALARA konsepti (*As low as reasonably achievable*) dikkate alınarak sadece incelenen alanda çalışıldı (101). Cihaz maksimum koruma programına alındı ve çocuk dozları kullanıldı.

Hastaların işeme öncesi mesane kateterleri çekilerek, işemenin fizyolojik şartlara yakın gerçekleşmesi sağlandı. Önce supine pozisyonda, daha sonra sağ, sol ve oblik olarak üriner sistem incelendi. İSÜG sonuçları IRSC kriterlerine göre değerlendirildi (101). VUR, İSÜG sonuçlarına göre beş derece olarak sınıflandırmıştır (Şekil 2.3).

Çalışmamızda düşük derece reflü Grade I-III, yüksek derece reflü grade IV ve V için kullanılmıştır.

3.3 İstatistiksel Analiz

Veriler bilgisayar ortamında SPSS 16.0 paket programında analiz edildi. Analizlerde tanımlayıcı istatistik ölçütlerinin yanı sıra araştırma ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında ki kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4-BULGULAR

Çalışma grubumuzdaki 53 VUR'lu hastanın, 27'sinin reflüsü çift taraflı, renal ünite sayımız 80'di. Hastalarımızın 29'u kız, 24'ü erkekti (Tablo 4.1). Hastaların %86'sında ÜSİ sonrası VUR saptanmıştı. 25 olguda (%47) RN saptanırken (grup 1), 28 olguda (%53) saptanmadı (grup 2). Grup1'de kız/erkek oranı 14/11, grup 2'de ise 15/13 idi. Yaş ortalaması 33 ay olup (10 gün-10 yaş), kızlarda 41 ± 3 ay, erkeklerde ise $24 \pm 3,5$ ay olarak bulundu. ADE DD homozigot genotip oranı grup 1'de %32, grup 2'de %39 olup, DD homozigot genotipiyle RN arasında ilişki saptanmadı (Tablo 4.2). Genotip frekansı Sivas'ta yaşayan kontrol grubu çocuklarla aynıydı (Tablo 4.3). VUR ile ADE gen polimorfizmi dağılımları arasında da anlamlı fark görülmedi. Grade IV-V VUR'lu hastalarda genotip frekansı II 2, ID 13, DD 8 kişi olup, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.1: VUR tespit olunan yaş (ay)

Cinsiyet	n	Ortalama \pm SD (ay)
Kız	29	41,2 \pm 3,3
Erkek	24	24,3 \pm 3,5

Tablo 4.2: VUR'lu hastalarda ADE genotip dağılımı

ADE gen polimorfizmi	II homozigot n (%)	ID heterozigot n (%)	DD homozigot n (%)	Toplam n (%)
RN yok	4 (14,3)	13 (46,4)	11 (39,3)	28 (100,0)
RN var	2 (8,0)	15 (60,0)	8 (32,0)	25 (100,0)
Toplam	6 (11,4)	28 (52,8)	19 (35,8)	53 (100,0)

Tablo 4.3: Sağlıklı grup ile VUR'lu hastalardaki ADE genotip dağılımı

ADEgen polimorfizmi	II homozigot n (%)	ID heterozigot n (%)	DD homozigot n (%)	Toplam n (%)
Kontrol grubu	10 (15,9)	38 (62,3)	13 (21,8)	61 (100)
VUR'lu hastalar	6 (11,4)	28 (52,8)	19 (35,8)	53 (100)

$$\chi^2=1,12; p>0.05$$

Çalışma grubumuzda, RN risk faktörleri olarak, prenatal tanı, ateşli ÜSİ, yüksek dereceli VUR, üriner anomali, VUR'lu aile öyküsü, ÜSİ tedavisinde gecikme gibi nedenler de sorgulanmıştır (Tablo 4.4). VUR derecesi yüksek çocuklarda, VUR derecesi düşük olanlara göre, RN hasta sayısı anlamlı fazla bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo4.4: RN için risk faktörleri

Risk faktörleri	Hasta n	RN'li hasta (%)
Yaş < 13 ay	29	9 (41,4)
Prenatal tanı	5	3 (66,0)
Ateşli ÜSİ	23	15 (65,2)
VUR derecesi (grade IV-V)	23	15 (65,2)
Üriner anomali	8	4 (50,0)
ÜSİ tedaviye başlama >24 saat.	15	6 (40,0)
Çift taraflı VUR	27	8 (28,6)
Ailede başka VUR tanılı hasta	4	4 (100,0)

Hastalarımızın birçoğu, birden fazla RN risk faktörlerine sahiptir.

Hastalarımızın bir çoğu, birden fazla RN risk faktörlerine sahiptir (Tablo 4.4). Yaşın, tek başına RN için etkili olduğunu söyleyemeyiz, beraberinde ya ateşli ÜSİ veya yüksek derece VUR gibi faktörleri de içerdiği görülüyor, DD homozigot

genotipi risk faktörü olarak görülmedi. Prenatal hidronefrozu beş hastamızda (%60) yüksek derece VUR vardır. Ateşli ÜSİ olmamasına rağmen ikisinde RN gelişmiştir. Bir kez bile olsa ateşli ÜSİ'nin RN oluşmasında oldukça etkili olduğu görmekteyiz. Üriner anomalisi olan hastalarımızda, çift toplayıcı sistem, ureteropelvik darlık gibi anomaliler vardır. Bunlarda tek başına anomalinin kendisinin değil, böbreğin infeksiyona yatkınlığının artmasıyla RN geliştiği söylenebilir. VUR'un tek ya da çift taraflı olmasının bizim hastalarımızda tek başına RN'ye neden olduğunu söyleyemeyiz. Çalışmamızda çift taraflı VUR olanlarda tek taraflı olanlara göre daha fazla sayıda yüksek derece reflü ve ÜSİ görülmüştür. VUR'lu kardeşi olan dört hastamızda yüksek derece VUR ve RN görülmüştür.

Tablo 4.5: VUR derecesi ile RN oranı karşılaştırılması

VUR derecesi	RN		Toplam n (%)
	Olmayan n (%)	Olan n (%)	
Düşük n	21 (70,0)	9 (30,0)	30 (100,0)
Yüksek n	7 (30,4)	16 (69,6)	23 (100,0)
Toplam n	28 (53,0)	25 (47,0)	53 (100,0)

$\chi^2=8,18; p<0,05$

Tablo 4.6: RN'li yüksek ve düşük derece VUR'lu hastalarda ADE genotip dağılımı

RN		ADE Gen Delesyonu			Toplam n (%)
		II homozigot	ID heterozigot	DD homozigot	
VUR derecesi	Düşük	-	6 (%66,7)	3 (%33,3)	9 (100,0)
	Yüksek	2 (%12,4)	9 (%56,3)	5 (%31,3)	16 (100,0)
Toplam		2 (%8,0)	15 (%60,0)	8 (%32,0)	25 (100,0)

Tablo 4.7: Düşük VUR dereceli hastaların dağılımı

VUR derecesi	Renal Ünite n	RN n (%)	ADE DD genotip n (%)	Cinsiyet dağılımı		Taraf		ÜSİ birlikteliği n (%)
				Erkek	Kız	Sol	Sağ	
Grade I	7	-	2 (28,6)	3	2	5	2	4 (57,1)
Grade II	16	2 (12,5)	4 (25,0)	4	8	8	8	9 (56,2)
Grade III	30	6 (20,0)	9 (30,0)	11	12	16	14	16 (53,3)
Toplam	53	8 (15,1)	15 (28,3)	18	22	29	24	29 (54,7)

Çalışmamızda düşük VUR'lu renal ünitelere baktığımızda grade III renal ünite sayısını ve RN oranını grade I ve grade II'den fazla olduğunu görmekteyiz (Tablo 4.6). ADE DD genotip dağılımında gruplar arasında anlamlı fark yoktur. Cinsiyet dağılımı açısından grade II reflü ünitesi kızlarda iki kat fazla görülmesine rağmen toplam düşük derecelerle anlamlı fark görülüyor. Reflünün sağa ya da sol tarafa olmasının da istatistiksel farkı yoktur. ÜSİ'de bütün gruplarda %55 civarında olduğu görülüyor. Bütün VUR hasta grubumuzda ÜSİ oranının %86 idi. VUR derecesi düşük, yedi RN'li hastada da sık ya da ateşli ÜSİ geçirme gibi RN risk faktörleri vardır ve ADE gen polimorfizmleri ID heterozigot tipindedir.

Tablo 4.8: Çift taraflı VUR'un yaşa göre dağılımı

Çift taraflı VUR	Cinsiyet		VUR derecesi		RN renal ünite n (%)	ADE DD genotipi n (%)	Sık ÜSİ	
	Erkek	Kız	Düşük	Yüksek			Erkek	Kız
Yenidoğan	5	4	13	7	4 (44,0)	3 (33,0)	-	3
<1 yaş	7	5	15	7	7 (58,0)	3 (25,0)	3	3
>1 yaş	4	2	7	5	5 (83,0)	2 (32,0)	2	2
Toplam	16	11	35	19	16 (59,0)	8 (29,0)	5	8

Yirmiyedi çift taraflı VUR'lu hastanın 16'sü erkek 11'ü kızdı. Hastaların 16'sında RN olup, bunların da 12'si yüksek derece VUR'lu renal üniteye sahiptir. Sekizi hem çift taraflı ve hem de ADE DD homozigot genotipindedir. Çift taraflı VUR'lu hastalarımızın %59'unda RN mevcut olup, ADE DD genotiple ilişki saptanmamıştır. Çift taraflı VUR'un bir yaş altında yenidoğan ve bir yaş üzerindeki gruba göre biraz arttığını görüyoruz (Tablo 4.7). Yenidoğan döneminde düşük görülmesinin nedeni belki prenatal tanının ve postnatal takiplerin yetersizliği olabilir. Bir yaşından sonra sayının daha da azaldığını görüyoruz. VUR yaşın artmasıyla spontan düzelme eğilimindedir. Çift taraflı VUR'da cinsiyet dağılımında erkeklerde bir miktar üstünlük görülüyor. Düşük derece reflü ünitesi yüksek dereceden daha fazla tespit edildi. ÜSİ'nin kızlarda bir miktar daha fazla olduğu görülüyor. Yenidoğan döneminde dört çift taraflı VUR'lu kız hastanın üçü ÜSİ geçirmişken, erkeklerde ÜSİ görmüyoruz. ADE DD genotip dağılımında ise, toplam VUR'lu hastalar ve kontrol grubuyla fark görülmemektedir. RN oranında bir yaş üzerindeki grupta, diğer yaş gruplarına göre artış görülüyor. RN, yüksek derece VUR ve geçirilen ÜSİ ile artmaktadır. VUR'un çift taraflı ya da tek taraflı olması RN oranını arttırmamıştır (Tablo 4.10).

Tablo 4.9: Çift taraflı düşük derece VUR’da, RN ve ADE DD genotip dağılımı

VUR derecesi	VUR’lu Renal ünite n	RN (+)		RN (-)	
		DD (+) n (%)	DD (-) n (%)	DD (+) n (%)	DD (-) n (%)
Gade I	6	-	-	2 (33,3)	4 (66,6)
Grade II	11	1 (9,0)	3 (27,3)	3 (27,2)	4 (36,3)
Grade III	23	2 (8,6)	5 (21,7)		9 (39,1)
Toplam	40	3 (7,5)	8 (20,0)	7 (3,4)	17 (42,2)

Hastalarımızdan beşi prenatal hidronefroz tanılı olmak üzere (dört erkek, bir kız), yedisinin VUR tanısı yaşamının ilk iki ayında konulmuştur. Prenatal hidronefrozlu hastalardan ikisi ADE DD homozigot genotipindedir ve RN yoktur. RN olan üç hastanın da yüksek derece VUR’u vardır ve ID genotipindedir. İki RN’li erkek yenidoğanda ateşli ÜSİ öyküsü yok iken, bir RN’li kızda ateşli ÜSİ öyküsü vardır.

Tablo 4.10: VUR’un tek/çift taraflı olması ile RN karşılaştırılması

VUR tarafı	RN		Toplam n (%)
	Yok n (%)	Var n (%)	
Tek taraflı	14 (53,8)	12 (46,2)	26 (100,0)

İki taraflı	14 (51,8)	13 (48,2)	27 (100,0)
Toplam	28 (52,8)	25 (47,2)	53 (100,0)

5. TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde VUR'un ileri tetkiklerinin yaygınlaşması ve VUR hastalarının yakın takibiyle RN morbiditesinde azalma sağlanmıştır. Yine bu ülkelerde SDBY etiolojisinde RN oranı %5–12 olup, gelişmekte olan ülkelerde bu oran daha yüksektir (27). VUR tanılı hastalarda tanı anında %30–60 oranında RN tespit edilmiştir (102). Goldraich, ÜSİ nedeniyle araştırdığı ve VUR tanısı koyduğu 314 böbrekten 137'sinde (%44) tanı konulduğunda RN gelişmiş olduğunu bildirmiştir (103). ÜSİ tanısı olmayan VUR'lu çocuklarda ise %0,4–1,8 arasında RN bildirilmektedir (104,105). ÜSİ olan 276, ailesinde VUR hikayesi veya tek umblikal arter gibi enfeksiyon dışı nedenlerle araştırılmış 74, toplam 350 süt çocuğunun %42'sinde VUR saptanmıştır (106). Çalışmamızda ise ÜSİ'li hasta sayısı 46 (% 86) olup, tanı konulduğunda hastaların 20'sinde (%43,4) RN saptanmıştır. Tanı anında skar oranının yüksekliği, ülkemizde ÜSİ ve VUR'a zamanında tanı konulamadığının ve önemli bir sağlık sorunu olduğunun göstergesidir. ÜSİ geçirmemiş hastalarda RN oranımız %11'dir. Bu hastalardan biri hariç VUR tespit yaşı 3 yaş ve üzerindedir, birinde RN olan böbrekte aynı zamanda üreteropelvik darlık da vardı. Bu hastalar hayatlarının bir döneminde ÜSİ geçirmiş olabilirler. Bir aylık RN'li diğer olan, diğer hastada prenatal hidronefroz tanısı konulmuştur.

İşlek'in çalışmasında; 137 KBY'li hastanın 24'ünde (%17,5) etiolojinin RN olduğunu bildirmiştir (107). Şirin ve ark. 459 KBY'li çocuğun 149'unda (%32) RN'ne ikincil böbrek yetmezliği saptamışlardır (80). Bizim hastalarımızda KBY'e rastlanmamıştır. Bunun nedeni hasta takip süremizin kısa olması ve takiplerimizin devam etmesidir.

VUR'lu hastaların semptomatik ya da asemptomatik olduğuna bakılmaksızın, kardeşlerinde VUR insidansı %8-32 civarındadır (38). Puri ve ark. semptomatik kardeşlerde genelde yüksek derecede VUR olduğunu ve çoğunlukla RN'nin eşlik ettiğini saptamışlardır (40). Hastalarımızdan dördünde (%7,1) VUR'lu kardeş öyküsü vardır, hepsinin VUR derecesi yüksek olup, RN mevcuttur. Hastalarımızın

ebeveynlerine ailede başka VUR'lu hastanız var mı? diye sorduğumuzda, cevap olarak bilmediklerini ve bazılarının diğer kardeşinde sık ÜSİ yakınmaları olduğunu söylemişlerdir. Diğer kardeşlerde de VUR olabileceğini ve tarama yapılması gerektiğini söylememize rağmen, bazen ailelerin duyarsızlığı, kültürel ve sosyoekonomik nedenlerle süreç sağlıklı işlememiştir.

Ring ve ark. 117 prenatal hidronefroz tanılı yenidoğanın 25'inde İSÜG'de VUR tespit etmişler (33). Çalışmada, VUR'lu hastaların %76'sı erkek olup, bunların %40'ında yüksek derecede VUR saptanmış, 39 VUR'lu böbrekten, düşük derece reflülerin kaybolduğu görülmüş, yüksek derece VUR'lu dokuz hastanın 13 reflülü böbreğine cerrahi uygulamışlardır. ÜSİ sonrası dört böbrekte segmental glomerüloskleroz, doğumda da dokuz böbrekte diffüz glomerüloskleroz tespit edilmiştir. Doğumsal RN ile ÜSİ sonrası VUR tespitindeki oranda küçük farklılık görülmüştür. Çalışmamızda ise hastalarımızın beşinde prenatal hidronefroz tanısı mevcut olup, dördü erkektir (%80), bunların %66'sında yüksek derece VUR görülmüştür. Dokuz VUR'lu böbrekten düşük derece VUR'lu iki böbrekte bir yıl sonraki kontrol İSÜG'de VUR'un kaybolduğu görülmüştür. Yüksek dereceli ve RN'li iki böbreğe ünitemiz de cerrahi planlanmıştır.

Son yıllarda, RN'yi etkileyen gen polimorfizmiyle ilgili çalışmaların bir kaçında, ADE DD genotipinin VUR'da RN için risk olduğu saptanmasına rağmen sonuçlar tartışmalıdır (108-110). VUR ve RN'li hastalarda ADE I/D gen polimorfizm dağılımlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda, Avusturya ve kuzey İspanya'da anlamlı ilişki görülmezken, Özen ve ark.'nın Türkiye'deki çalışmalarında, RN'li grupta ADE DD homozigot oranı yüksek çıkmıştır (111-113). Diğerlerinden farklı olarak Özen ve ark. sadece grade III ve üzeri VUR'lu hastaları çalışmalarına dahil etmişlerdir. Bizde bütün VUR dereceli hastalar çalışmaya dahil edilmiş, ADE DD genotipinin, düşük derece, yüksek derece RN'li VUR'da ve kontrol grubunda oranlar sırasıyla %33, %31, %22 olup, istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Pardo ve ark. 110 RN, 69 VUR, 27 KBY, 40 ÜSİ geçirmiş ancak US ve İSÜG'i normal olan toplam 246 çocukta, VUR ile RN arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, sonuçta ADE gen polimorfizmi dağılımları açısından gruplar arasında fark saptamamışlardır. ADE I/D polimorfizmiyle HT, proteinüri, VUR derecesi,

tek/çift taraflı VUR arasında da ilişki saptanamamışlardır. DD genotipinde ADE serum düzeyi yüksek bulunurken, DD genotipli ve ilk semptomu ateşli ÜSİ olmayan grupta VUR/RN arasında da anlamlı ilişki görülmüştür (9). Çalışmamızda ise, ilk semptomu ateşli ÜSİ olmayan ve DD genotipli 11 hastadan dördünde RN vardır. Bunlarda aynı zamanda reflü derecesi de yüksek bulunmuştur. DD genotipiyle RN arasında ilişki görülmemiştir.

Erdoğan ve ark.'nın çalışmasında (10), yüksek derece VUR'lu hastaların %80'inde, düşük derecelilerin ise %34'ünde RN saptanmış. Çalışmada, VUR'da bilinen RN risk faktörlerinden; VUR'un tek/çift taraflı olması, ÜSİ sıklığı, üriner sistem anomalisi, VUR'un teşhis yaşı ve aile hikayesi pozitifliğiyle RN arasında ilişki saptanmazken, DD genotipe sahip düşük dereceli VUR'lu hastalarda, RN oranının anlamlı yüksek çıktığı görülmüştür (olasılık oranı 4,0 ve $p=0,024$) (108). Çalışmamızda yüksek derece VUR'lu hastalarımızda RN oranı %70, düşük derecelilerde ise %30'dur. Grade I'de RN görülmezken, grade II'de iki hasta, grade III de ise altı hastada RN görülmüştür. Bu hastaların yaşları üç yaş ve üzerinde olup, VUR'u geç tespit edilen hastalardır. DD genotipli grade II'de yok, grade III'de iki hastamız (%33) vardır. RN olanlarda DD genotipi oranı, RN olmayan hastalarla ve kontrol grubuyla istatistiksel fark yoktur.

Dudley ve ark. 206 hastanın 11 yıllık takiplerinde, VUR'lu çocuklarda ADE DD genotipinin RN, proteinüri ve renal fonksiyon açısından anlamlı bir ilişki saptanamamış ama HT oranının, diğer iki genotiplilerden fazla olduğu görülmüştür ($p=0,01$) (111). Çalışma grubumuzda ise, renal fonksiyon ve HT ile ADE DD genotipi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hastalarımızın yaşlarının küçük olması ve HT gelişimi için daha uzun süreli takibin gerekliliği bu sonucun nedeni olabilir.

Haszon ve ark. (11) 38'i düşük, 39'u yüksek derece VUR'lu 77 hastanın, 43'ünde RN tespit etmişler ve DD genotipinin RN'li grupta, kontrol ve RN olmayan gruptakilere oranla daha sık olduğunu saptamışlardır (sırasıyla %44, %23 ve %21, $p<0,05$). Angiotensinojen ve Agt II tip 1 reseptör alel dağılımında VUR'lu hastalarla kontrol grubu arasında fark saptanamamıştır. Yazarlar, ADE DD genotipi ve D alelinin VUR'de RN oluşumuyla ilişkili olabileceğini belirtirken, Özen ile Broke ve ark. da benzer sonuçlar bildirmişlerdir (12,112). Çalışmamızda, yüksek derece

VUR'lu 23 hastanın 16'inde RN vardır, DD genotipli RN olan ve olmayan hastaların oranı aynıdır (%33), kontrol grubumuzun DD genotip oranı ise %21'dir.

Farklı olarak Cho ve ark. akut piyelonefritli (APN) çocuklarda RN ve ADE gen polimorfizmini karşılaştırılmışlar ve RN için risk faktörlerinin yaş, VUR derecesi, Fimbriyalı E. Coli enfeksiyonu, tedavide gecikme olduğunu, APN'li çocuklarda ADE gen polimorfizminin RN için risk faktörü olmadığı sonucuna varmışlardır (13). Çalışmamızda da ÜSİ geçiren grupla, ÜSİ geçirmeyen grup arasında ADE gen polimorfizminin dağılımları arasında fark görülmemiştir.

Hastalarımızda ADE gen polimorfizm dağılımı ve RN arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. HT ve KBY açısından daha uzun süre takip gerekmektedir. Ayrıca, VUR ve RN'ye sebep olabilecek başka genetik faktörler de olabilir. İlişkili olabilecek başka genetik varyasyonlar açısından VUR'lu hastalar incelenmelidir.

6. SONUÇLAR

Literatürde, VUR'da RN açısından ACE gen polimorfizm genotiplerinden DD homozigotlarda, artmış renal Agt II düzeyi nedeniyle, intra glomerüler basıncın artması, glomerüler skleroza neden olan etkenlerin aktive olmasıyla RN gelişebildiği düşüncesi tartışmalıdır.

Çalışmamızdaki 53 VUR'lu hastanın 25'inde (%47) RN mevcuttur. RN açısından risklere bakıldığında, yüksek VUR derecesinin anlamlı risk faktörü olduğu görülmüştür. VUR derecesi düşük olmasına rağmen RN olan olgularda VUR'un geç tespiti ya da tekrarlayan, özellikle ateşli ÜSİ geçirdiği görülmüştür. Hastalarımızdan RN olupta ACE gen polimorfizmi DD genotipinde olan hasta sayısı sadece sekizdir (%32). VUR'lu hastalarda DD genotipi %32 olup, kontrol grubunda %21'di ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

VUR tespit yaşımız ilk bir yaşta daha fazladır. Bunun nedeni ateşli ya da tekrarlayan ÜSİ sonrası pediatri polikliniklerine başvurmalarıdır. Ailede VUR'lu kardeş oranımız (%7,1) biraz düşük görülüyor, bunun nedeni anne-babaların bunu bilmemeleri ve VUR taramasının sağlıklı yapılamamış olmasından kaynaklanabilir.

Sonuç olarak VUR, RN açısından erken tespit olunması ve nefropatiye neden olacak risklere karşı erken tedbir alınması gerekir. ACE gen I/D polimorfizm tiplerinden DD homozigot RN ile ilişkili görülmedi. HT ve KBY açısından da uzun dönem takiplerin yapılması gerekmektedir.

ÖNERİLER.

- İlişkili olabilecek diğer genetik faktörlerin araştırılması,
- Uzun dönem Tansiyon arteryel, böbrek fonksiyon ve büyüme gelişme takiplerinin yapılması.

KAYNAKLAR

1. Wallace DMA, Rothwell DL, Williams DI: The long term follow up of surgically treated vesicoureteral reflux. *Br J Urol* 1978; 50: 479-84.
2. Baudin B, Berard M, Carrier JL, Legrand Y, Drouet L. Vascular origin determines angiotensin I-converting expression in endothelial cells. *Endothelium* 1997; 5:73-84.
3. Baudin B. New aspect on angiotensin-converting enzyme: from gene to disease. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 256-65.
4. Rieder MJ, Taylor SL, Clark AG, Nickerson DA. Sequence variation in the human angiotensin converting enzyme. *Nat Genet* 1999; 22: 59-62.
5. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-1-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343-6.
6. Prasad A, Narayanan S, Waclawiw MA, Epstein N, Quyyumi AA. The insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene determines coronary vascular tone and nitric oxide activity. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1579-86.
7. Villard E, Soubrier F. Molecular biology and genetics of the angiotensin I-converting enzyme: potential implications in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 999-1007.
8. Butler R, Morris AD, Burchell B, Struthers AD. DD angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with endothelial dysfunction in normal humans. *Hypertension* 1999; 33: 1164-8.
9. Rafael Pardo, Malaga S, Coto E, Navarro M, Espinosa L, Alvarez R, Vallo A, Loris C, Braga S: Renin-angiotensin system polymorphisms and renal scarring. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 110–14.

10. Hakan Erdoğan, Sevgi Mir, Erkin Serdaroğlu, Afig Berdeli, Nejat Aksu: Is ACE gene polymorphism a risk factor for renal scarring with low-grade reflux? *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 734–7.
11. Ibolyo Haszon, Aaron L. Friedman, Ferenc Papp, Csaba Bereczki, Sandor Baji, Tibor Bodrogi: ACE gene polymorphism and renal scarring in primary vesicoureteric reflü, *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 1027–31.
12. Brock 3rd J, Hunley T, Adams M, KonV: Role of the renin-angiotensin system in disorders of the urinary tract. *J Urol* 1998; 160: 1812–9.
13. Su Jin Cho, Seung Joo Lee: ACE gene polymorphism and renal scar in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 491–5.
14. Polk HC Jr: Notes on Galenic urulogy. *Urol Surv* 1965; 15: 25.
15. Schultheiss D, Grunewald V, Jonas U: Urodynamics in the anatomical work of Leonardo da Vinci (1452-1519). *J Urol* 1999; 17: 137-43.
16. Pozzi S: Üreteroverletzung bei Laparotomie. *Zentrbl Gynacol* 1893; 17: 97.
17. Sampson JA: Ascending renal infections: With special reference to the reflux of urine from the bladder into the ureters as an etiological factor in its causation and maintenance. *Johns Hopkins Hosp. Bull* 1903; 14: 334.
18. Hutch JA: Vesicoureteral reflux in the paraplegic: Cause and correction. *J Urol* 1952; 68: 457.
19. Hodson CJ: The radiologic diagnosis of pyelonephritis. *Proc R Soc Med* 1959; 52: 669.
20. Tanagho EA, Hutch JA, Meyers FH, Rambo ON Jr: Primary vesicoureteral reflux: Experimental studies of its etiology. *J Urol* 1965; 93: 165-76.
21. Ransley PG, Risdon RA: Renal papillary morphology and intrarenal reflux in the young pig. *Urol Res* 1975; 3: 105.
22. Shapiro E, Elder JS: The Office management of recurrent urinary tract infection and vesicoureteral reflux children. *Urol Clin North Am* 1998; 25(4): 725-34.

23. Ransley PG, Risdon RA: Reflux and renal scarring. *Br J Radiol* 1978; 14 (Suppl 4): 65.
24. Smellie JM, Edwards D, Hunter N, Normand IC, Prescod N: Vesicoureteral reflux and renal scarring. *Kidney Int* 1975; 8: 65-72.
25. Bilckman JG, Taylor GA, Lebowitz RL: Voiding cystourethrography as the initial radiologic study in the child with urinary tract infection. *Radiology* 1985; 156: 659-62.
26. Elder JS: Commentary: Importance of antenatal diagnosis of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992; 148: 1750-54.
27. Gelfand MJ, Koch BL, Cordero GG, Salmanzadeh A; Gartside PS: Vesicoureteral reflux: Subpopulations of defined by clinical variables. *Pediatr Radiol* 2000; 30: 121.
28. Baker R, Maxted W, Maylath J, Shuman I: Relation of age, sex and infection to reflux: *J Urol* 1966; 95: 27-32.
29. Yıldırım İ, Dayanç M: Vezikoureteral Reflü. In: Güncel Çocuk Ürolojisi (Dayanç M, ed). Bölüm 8. Ankara: Atlas Kitapçılık, 2004: 145-188. *J Urol* 1966; 95: 27.
30. Elder JS: Vesicoureteral reflux. American Urological Association 2002. 2000; 10(6): 579-85.
31. Weiss RA: Update on childhood urinary tract infections and reflux. *Semin Nephrol* 1998; 18: 264-9.
32. Mackie GG, Stephens FD: Duplex kidneys: a correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifices. *J Urol* 1975; 114: 274-80.
33. Ring E, Petritsch P, Riccabona M, Haim-Kuttig M, Vilits P, Rauchenwald M: Primary vesicoureteral reflux in infant with a dilated fetal urinary tract. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 523-5.
34. Shopner CE: Vesicoureteral reflux: Five year re-evaluation. *Radiology* 1970; 95: 637.

35. Decter RM, Roth DR, Gonzalez ET: Vesicoureteral reflux in boys. *J Urol* 1988; 40: 1089.
36. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK: The characteristic of Primaryvesicoureteral reflux in male and female infants with prenatal hydronephrosis. *Br J Urol* 1997; 80: 319.
37. Wiswell TE, Enzenauer RM, Holton ME, Cornish JD, Hankins CT: Declining frequencies of circumcision: Implications for changes in the incidence of male to female sex ratio of upper tract infection in early infancy. *Pediatrics* 1987; 79: 338-42.
38. Van den Abbeele AD, Treves ST, Lebowitz RL, Bauer S, Davis RT, Retik A, Colodny A. Vesicoureteral reflux in asymptomatic siblings of patients with know reflux: Radionuclide cystography. *Pediatrics* 1987; 79: 147-53.
39. Noe HN: The long-term result of prospective sibling reflux screening. *J Urol* 1992; 148: 1739-42.
40. Puri P, Cascio S, Lakshmandass G, Colhoun E: Urinary tract infection and renal damage in sibling vesicoureteral reflux. *J Urol* 1998; 160: 1028-30.29. Sadler TW: Ürogenital sistem. In: Langman's Medikal Embriyoloji (Türkçe çev ed: Başaklar C), 7. baskı. Bölüm 15. Ankara: Palme Yayıncılık, 1996: 260-97.
41. Tanagho EA: Embryology of the genitourinary system. In: Smith's General Urology (Tanagho EA, McAninch JW, ed), 14. edition. Chapter 2. Connecticut: Appleton & Lange, 1995: 17-30.
42. GR Sant, PM Hanno -Urology-New Jersey-, 2001.
43. Harrison R: On the possibility and utility of washing out the pelvis of the kidney and ureteres through the bladder. *Lancet* 1888; 1: 463.
44. Johnson JH: Vesicoureteral reflux: Its anatomical mechanism, causation, effects and teratment in the child. *Ann R Coll Surg Engl* 1962; 30: 324.

45. King LR, Kazmi SO, Belman AB: Natural history of vesicoureteral reflux: Outcome of a trial of nonoperative therapy. *Urol Clin North Am* 1974; 1: 144.
46. Tanagho EA, Meyers FH, Smith DR: The trigone: Anatomical and physiological considerations in relation to the ureterovesical junction. *J Urol* 1968; 100: 623.
47. Ander AH: *Temel Üroloji*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1998.
48. Gordon AC, Thomas DF, Arthur RJ, Irving HC, Smith SE: Prenatally diagnosed reflux: A follow-up study. *Br J Urol* 1990; 65: 407.
49. Hendon CD, McKenna PH, Kolon TF, Gonzales ET, Baker LA, Docimo SG: A multicenter outcomes analysis of patients with neonatal reflux presenting with prenatal hydronephrosis. *J Urol* 1999; 162: 1203-08.
50. Crabbe DC, Thomas DP, Gordon AC, Crabbe D.C.G, Thomas D.F.M, Gordon A.C, Irving H.C. Arthur R.J. Smith S.E.W: Use of Technetium-dimer captosuccinic acid to study patterns of renal damage associated with prenatally detected vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992; 148: 1229-31.
51. Oliveria EA, Diniz JS, Silva JM, Rabelo EA, Pontes AK: Features of primary vesicoureteric reflux detected by investigation of foetal hydronephrosis. *Int Urol Nephrol* 1998; 30: 535-41.
52. Stock JA, Wilson D, Hanna MK: Congenital reflux nephropathy and severe unilateral reflux. *J Urol* 1998; 160: 1017.
53. Paquin AJ: Ureterovesical anastomosis: The description and evaluation of a technique. *J Urol* 1959; 82: 573.
54. Henneberry MO, Stevens FD: Renal hypoplasia and dysplasia in infants with posterior urethral valves. *J Urol* 1980; 123: 912.
55. Scott JES: Management of congenital posterior urethral valves. *Br J Urol* 1985; 57: 71.
56. Bauer SB, Colodny AH, Retik AB: The management of vesicoureteral reflux in children with myelodysplasia. *J Urol* 1982; 128: 796.

57. Koff SA: Relationship between dysfunctional voiding and reflux. *J Urol* 1992; 148: 1703.
58. Hodson CJ: The radiologic diagnosis of pyelonephritis. *Proc R Soc Med* 1959; 52: 669.
59. Hodson CJ, Edwards D: Chronic pyelonephritis and vesicoureteral reflux. *Clin Radiol* 1960; 11: 219.
60. Bailey RR: The relationship of vesicoureteral reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis- reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1973; 1: 132.
61. Hinchclife SA, Chan YF, Jones H, Chan N, Kreczy A and Velzen D: Renal hypoplasia and postnatally acquired cortical loss in children with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 439.
62. Assael BM, Guez S, Marra G, Manzoni G, Bosio M, Pelegatta A, Acerbi L, deli Agnola CA, Selvaggio G, Vegni M, Cecchetti V: Congenital reflux nephropathy: A follow-up of 108 cases diagnosed perinatally. *Br J Urol* 1998; 82: 252.
63. Skoog SJ, Belman AB, Majd M: A nonsurgical approach to the management of primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 1987; 138: 941.
64. Najmaldin A, Burge DM, Atwell JD: Fetal vesicoureteral reflux. *Br J Urol* 1990; 65: 403.
65. Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U, Stokland E: Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *J Pediatr* 2000; 136: 30.
66. Hulbert WC, Rosenberg HK, Cartwright PC, Duckett JW, Snyder HM: The predictive value of Ultrasonography in evaluation of infants with posterior urethral valves. *J Urol* 1992; 148: 122.
67. Hodson J, Maling TMJ, McManamon PJ, Lewis MG: The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radiol Suppl* 1975b; 13: 1.
68. Mendoza J, Roberts J: Effects of sterile high pressure vesicoureteral reflux on the monkey. *J Urol* 1992; 148: 1721.

69. Roberts J: Vesicoureteral reflux and pyelonephritis in the monkey: A review. *J Urol* 1992; 148: 1721.
70. Winberg J: Commentary: Progressive renal damage from infection with or without reflux. *J Urol* 1992; 148: 1733.
71. Smellie JM, Ransley PG, Normand ICS, Prescod N, Edwards D: Development of new renal scars: A collaborative study. *Br Med J* 1985; 290: 1957.
72. Rolleston GL, Maling TMJ, Hodson CJ: Intrarenal reflux and the scarred kidney. *Arch Dis Child* 1974; 49: 531.
73. Obling H, Claesson J, Ebel KD, Seppanen U, Smellie JM, Tamminen Möbius T, Wikstad I: Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: The International Reflux Study in Children (European branch). *J Urol* 1992; 148: 1653.
74. Berg UB, Johansson SB: Age as a main determinant of renal function damage in urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1982; 58: 963.
75. Benador D, Benador N, Slosman D, Mermillod B, Girardin E: Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis? *Lancet* 1997; 349: 17.
76. Jacobson SH, Klotz O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J: Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 Year follow up. *Br Med J* 1989; 299: 703.
77. Smellie JM, Edwards D, Normand IC, Prescod N: Effect of vesicoureteric reflux on renal growth in children with urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1981; 56: 593-600.
78. Vallee JP, Vallee PD, Greenfield SP, Wan J, Springate J: Contemporary incidence of morbidity related to vesicoureteral reflux. *Urology* 1999; 53: 812-5.
79. Sreenarasmhaiah S, Hellerstein S: Urinary tract infections per se do not cause end-stage kidney disease. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 210.

80. Şirin A, Emre S, Alpay H, Nayır A, Bilge İ, Tanman F: Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 549-52.
81. Jerkins GR, Noe HN: Familial vesivoureteral reflux. A prospective study. *J Urol* 1982; 128: 774.
82. Report of the International Reflux Study Committee: 1985.
83. Hinman F, Hutch JA: Atrophic pyelonephritis from ureteral reflux without obstructive sign (reflux pyelonephritis). *J Urol* 1962; 87: 230.
84. Melick WF, Brodeur AE, Karellos DN: A suggested classification of ureteral reflux and suggested treatment based on cineradiographic findings and simultaneous pressure recordings by means of the strain gauge. *J Urol* 1962; 83: 35.
85. Latimer JK, Apperson JW, Gleason D: The pressure at which reflux occurs: An important indicator of prognosis and treatment. *J Urol* 1963; 89: 395.
86. Smelie JM, Normand ICS: Experience of follow-up of children with urinary tract infection. In: O'Grady F, Brumditte W (eds): *Urinary Tract Infection*. *Kidney International* 1981; 20: 717-722.
87. Birmingham reflü study group: Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: 5 Years observation. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295: 237.
88. Najmaldin A, Burge DM, Atwell JD: Fetal vesicoureteric reflux: *J. Urol* 1990;65:403-6.
89. Juan Merlo, Kristina Bengtson, Boström Ulf, Lindblad Lennart, Rastam and Ole Melander. Multilevel analysis of systolic blood pressure and ACE gene I/D polymorphism in 438 Swedish families. *BMC Med Genet*. 2006; 7: 14.
90. Kenneth E. Bernstein. From the Department of Pathology and Laboratory Medicine, Emory University, Atlanta. Views of the Renin-Angiotensin System. *Hypertension*. 2006; 47: 1-6.

91. Domnita Crisan and Leanne Carr. Angiotensin I-Converting Enzyme Genotype and Disease Associations. *Journal of Molecular Diagnostics* 2000; 2: 3.
92. Hincliffe SA, Kreczy A, Ciftci YF, Judd BA, van Velzen D: Fokal ve segmental glomerulosklerosis in children with reflüx nefropaty. *Pediatr pathol.* 1994; 14: 327-38.
93. Bedir A, Arik N, Adam B, Kilinc K, Gumus T, Guner E. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and activity in Turkish patients with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1999; 12: 1038-43.
94. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Di Bello V, Pucci L, Fotino C, Luchesi D, Del prato S, Dal Fiume C, Barlassina C, Cusi D. Alpha-adducin and angiotensin-converting enzyme polymorphisms in hypertension: evidence for joint influence on albumiuria. *J Hypertens.* 2006; 24(5): 931-7.
95. Christopher J. O'Donnell, MD, MPH; Klaus Lindpaintner, MD; Martin G. Larson, ScD; Valluri S. Rao, PhD; Jose M. Ordovas, PhD; Ernst J. Schaefer, MD; Richard H. Myers, PhD; Daniel Levy, MD. Evidence for Association and Genetic Linkage of the Angiotensin-Converting Enzyme Locus With Hypertension and Blood Pressure in Men but Not Women in the Framingham Heart Study Clinical Investigation and reports. *Circulation.* 1998; 97: 1766-72.
96. B. A. Bhavani 1, T. Padma 1, B.K.S. Sastary and N.Krishna Reddy. Gender Specific Association of Insertion/Deletion Polymorphism of the Human Angiotensin Converting Enzyme Gene with Essential Hypertension 2004; 4(3): 207-13.
97. Frank G.H. van der Kleij, Paul E. De Jong, Rob H, Henning, Dick de Zeeuw, Gerjan J. Navis. Enhanced responses of blood pressure, renal function and aldosterone to angiotensin I in DD genotype are blunted by low sodium intake. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1025-33.
98. Alfonso Siani Paola Russo; Francesco Paolo Capuccio; Roberto Iacone; Antonella Venezia Ornella Russo; Gianvincenzo Barba; Licia Iacoviello;

- Pasquale Strazzullo. Combination of Renin-Angiotensin system Polymorphism Is Associated With Altered Renal Sodium Handling and Hypertension. *Hypertension*. 2004; 43: 598.
99. Giulia Dell’Omo, Giuseppeno, Laura Pucci, Daniela Lucchesi, Stfano Dell Prato and Roberto Pedrinelli. ACE gene insertion/deletion polymorphism and capillary permeability in hypertension *Clinical science* 2006; 111: 357-64.
100. Ola Samuelsson, Per/Ola Attman, Rutger Larsson, Henrik Mulec, Lars Rymo, Lars Weiss and Anne Rickten. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism in non-diabetic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 481-6.
101. Willis CE, Servis TL: The ALARA concept in pediatric CR and DR: dose reduction in pediatric radiographic exams-a white paper conference executive summary. *Pediatr Radiol* 2004; 34: 162-4.
102. Report of the International Reflux Study Committee: Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux. *Pediatrics* 1981; 67: 392-400.
103. Goldraich NP, Goldraich IH: Follow up of conservatively treated children with high and low grade vesicoureteral reflux: A prospective study. *J. Urol* 1992; 148: 1688.
104. Burger RH, Smith C: Hereditary and familial vesicoureteral reflux. *J Urol* 1971; 106: 845-51.
105. Ransley PG: Vesicoureteric reflux: Continuing surgical dilemma. *Urology* 1978; 12: 246-55.
106. Rolleston GL, Shannon FT, Utley WOLF: Follow-up of vesicoureteric reflux in the newborn. *Kidney Int* 1975; 8: 59-64.
107. İşlek İ: Çocukluk yaş grubu kronik böbrek yetmezliğinde etyolojik faktörler. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1995; 12: 113-20.

108. Benador D, Benador N, Slosman D, Mermillod B, Girdin E: Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis? *Lancet* 1997; 349: 17–19.
109. Winberg J, Bollgren I, Wallenius G, Mollby R, Svenson S: Clinical pyelonephritis and focal renal scar. A selected review of pathogenesis, prevention, and prognosis. *Pediatr Clin North Am* 1982; 29: 801–14.
110. Jakobsson B, Berg U, Svensson L: Renal scar after acute pyelonephritis. *Arch Dis Child* 1994; 70: 111–15.
111. Dudley J, Johnston A, Gardner A, McGraw M: The deletion polymorphism of the ACE gene is not an independent risk factor for renal scarring in children with vesico-ureteric reflux. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 652–4.
112. Ozen A, Alikasifoglu M, Saatci U, Bakkaloglu A, Besbas N, Kara N: Implications of certain gene polymorphism in scarring in vesicoureteric reflux: importance of ACE polymorphism. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 140–5.
113. Park HW, Koo JW, Kim JS, Ha IS, Cheong HI, Choi Y: Association of angiotensin I converting enzyme gene polymorphism with reflux nephropathy in children. *Nephron* 2000; 86: 52–5.