

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NEFROLOJİSİ BİLİM DALI**

**VEZİKOÜRETERAL REFLÜDE RENAL PARANKİMAL
HASARIN BELİRLENMESİNDE VE OLUŞMASINDA
KONNEKTİF DOKU BÜYÜME FAKTÖRÜNÜN VE NÖTROFİL
JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİNİN ÖNEMİ**

Dr. Aslı ÇELEBİ TAYFUR

**ÇOCUK NEFROLOJİSİ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

ANKARA

2013

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NEFROLOJİSİ BİLİM DALI

**VEZİKOÜRETERAL REFLÜDE RENAL PARANKİMAL
HASARIN BELİRLENMESİNDE VE OLUŞMASINDA
KONNEKTİF DOKU BÜYÜME FAKTÖRÜNÜN VE NÖTROFİL
JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİNİN ÖNEMİ**

Dr. Aslı ÇELEBİ TAYFUR

**ÇOCUK NEFROLOJİSİ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nesrin BEŞBAŞ**

**ANKARA
2013**

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın başlatılması ve sürdürülmesinde öneri ve desteklerini esirgemeyen başta değerli tez danışmanım Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Nesrin Beşbaş'a, primer vezikoüreteral reflü hastalarının tanı, tedavi ve izlemlerini yapan ve yan dal eğitimime büyük katkıları olan Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Rezan Topaloğlu'na, Prof. Dr. Seza Özen'e, Prof. Dr. Ali Düzova'ya, Doç. Dr. Fatih Özaltın'a, Doç. Dr. Yelda Bilginer'e, ELİSA çalışmalarını yapan kimyager Zeynep Saraç'a, biyolog Nihan Turgutoğlu'na ve sağlık teknisyeni Mustafa Baran'a, çalışmanın istatistiksel değerlendirmelerini yapan Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda görevli Dr. Umut Arslan'a ve yan dal eğitimim ve öğretimim boyunca benim yanımda olan ve bana huzur dolu bir ortam sağlayan eşime, anne ve babama, kardeşlerime, Kati'ye ve Zeynep Birce'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (proje no: 111S313) tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

Tayfur, Çelebi, A., Veziköüreteral Reflüde Renal Parankimal Hasarın Belirlenmesinde ve Oluşmasında Konnektif Doku Büyüme Faktörünün ve Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalinin Önemi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Yan Dal Uzmanlık Tezi. Ankara, 2013. Bu çalışmada renal parankimal skarı olan ve olmayan primer veziköüreteral reflüsü (VUR) olan hastalarda idrar beta 2 mikroglobulin (β 2M) ve nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) düzeyi ile birlikte, idrar konnektif doku büyüme faktörü (CTGF) düzeyinin renal zedelenmenin belirlenmesinde ve ilerlemesindeki önemi araştırılmıştır. Çalışmaya proteinürisi olmayan, son 3 ay içinde idrar yolu enfeksiyonu geçirmemiş ve Schwartz formülü ile hesaplanmış tahmini glomerüler filtrasyon hızı ≥ 90 ml/dk/1,73 m² olan, 1-16 yaş aralığında 94 VUR'u olan hasta ve 42 sağlıklı çocuk alınmıştır. Çalışma grubunu, I.-II. derece VUR'u olan 32 hasta, III. derece VUR'u olan 41 hasta ve IV.-V. derece VUR'u olan 21 hasta oluşturmuştur. Teknesyum (Tc)-99m dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafilerinde renal skar olup olmamasına göre hastalar kendi içlerinde 2 alt gruba ayrılmıştır (0: skar yok, 1: skar var). VUR'u olan hastalarda renal parankimal skar oranı %27,6 olarak bulunmuştur. Renal parankimal skarı olan hastaların VUR tanısı aldıkları yaş ve çalışmaya alındıkları yaş, renal parankimal skarı olmayan hastalara göre yüksek bulunmuştur. VUR derecelerine göre belirlenmiş hasta gruplarında, VUR derecesi arttıkça, renal parankimal skar bulunma oranının arttığı gözlenmiştir. Hastaların idrar örneklerinde protein, β 2M, NGAL ve CTGF düzeyleri ölçülmüş ve kontrol değerleri ile karşılaştırılmıştır. VUR'u olan hastalar ile kontrol grubu arasında idrar protein/kreatinin, idrar NGAL/kreatinin ve idrar CTGF/kreatinin oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Hasta grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında bu parametreler açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte yüksek dereceli reflüsü olan hastaların idrar β 2M/kreatinin oranı, I.-II. derece ve III. derece reflüsü olan hastalara göre yüksek, idrar NGAL/kreatinin ve CTGF/kreatinin oranı düşük bulunmuştur. VUR'u olan hastaların idrar protein/kreatinin oranı ile idrar NGAL/kreatinin, idrar β 2M/kreatinin ve idrar CTGF/kreatinin oranları arasında

pozitif korelasyon saptanmıştır. Renal parankimal skarı olan ve olmayan olan hastalar arasında sadece idrar β 2M/kreatinin oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmakla birlikte, renal parankimal skarı olan hastaların idrar NGAL/kreatinin ve idrar CTGF/kreatinin oranları, renal parankimal skarı olmayan hastalara göre yüksek bulunmuştur. En iyi kesim noktasında idrar β 2M/kreatinin oranının VUR'u olan hastalarda renal parakimal skarı predikte edebilme gücü orta düzeyde olmakla birlikte idrar NGAL/kreatinin ve idrar CTGF/kreatinin oranına göre yüksek bulunmuştur. VUR'u olan hastalarda tübüler hasarın olabileceği ve idrar β 2M düzeyinin reflü nefropatili hastalarda önemli düzeyde proteinüri gelişmeden önce renal hasarı belirleyebileceği düşünülmüştür. İdrar NGAL/kreatinin ve idrar CTGF/kreatinin oranlarının VUR'u olan hastalarda renal hasarın belirlenmesinde idrar β 2M/kreatinin oranına üstünlüğü gösterilememiştir. VUR'u ve renal parankimal skarı olan hastaların izleminde belli aralıklarla değerlendirilen idrar CTGF/kreatinin oranındaki değişikliklerin belirlenmesi ve deneysel çalışmalarda böbrek dokusunda CTGF ekspresyonu ile renal skar arasındaki ilişkinin gösterilmesi bu konuya açıklık getirecektir.

Anahtar Kelimeler: Vezikoüreteral reflü, renal parankimal skar, beta 2 mikroglobulin, nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, konnektif doku büyüme faktörü.

Destekleyen Kuruluşlar: Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu 1002 Hızlı Destek Programı (proje no: 111S313)

ABSTRACT

Tayfur, Celebi, A., The Role of Connective Tissue Growth Factor and Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin in the Development and Early Diagnosis of Renal Parenchymal Injury in Vesicoureteral Reflux, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nephrology, Thesis in Pediatric Nephrology, Ankara 2013. The purpose of our study was to investigate the diagnostic and prognostic significance of urinary connective tissue growth factor (CTGF) level, together with urinary beta 2 microglobulin (β 2M) and neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) levels in renal injury in patients who had primary vesicoureteral reflux with or without renal parenchymal scarring. Ninety four children aged between 1-16 years with primary VUR who were free of UTI within the previous 3 months, who had an estimated glomerular filtration rate calculated by using Schwartz formula of ≥ 90 ml/dk/1.73 m² and no proteinuria and 42 healthy children aged between 1-16 years were enrolled in this study. The study group consisted 32 patients with Ist-IInd grades of VUR, 41 patients with IIIrd grade of VUR and 21 patients with IVth-Vth grades of VUR. The patients in VUR groups were also divided into subgroups according to the presence or absence of renal scars on technetium (Tc)-99m dimercaptosuccinic acid (DMSA) scans (0: patients without renal parenchymal scarring, 1: patients with parenchymal scarring). Renal parenchymal scarring was present in 27.6% of patients with primary VUR. The ages of the patients with renal parenchymal scarring at diagnosis and at enrollment in the study were higher than of the patients without renal parenchymal scarring. Higher rates of renal parenchymal scarring were observed in patient groups with higher grades of VUR. The urinary protein, β 2M, NGAL and CTGF levels of the patients were measured and compared with those of the control group. A statistically significant difference was found for the ratios of urinary protein/creatinine, NGAL/creatinine and CTGF/creatinine between patients with VUR and healthy controls, respectively. Although there was no statistically significant difference in these parameters among VUR groups, the patients with high reflux grade had higher ratio of urinary β 2M/creatinine and lower ratios of NGAL/creatinine and CTGF/creatinine than the patients with Ist-IInd grades and the patients with IIIrd grade

of VUR. The ratio of urinary protein/creatinine positively correlated with the ratios of urinary β 2M/creatinine, NGAL/creatinine and CTGF/creatinine in patients with VUR. Although a statistically significant difference was found only for the ratio of β 2M/creatinine between patients with and without renal parenchymal scarring, the patients with renal parenchymal scarring had higher ratios of the urinary NGAL/creatinine and CTGF/creatinine than the patients without renal parenchymal scarring. At the best cut-off value, the ratio of urinary β 2M/creatinine showed a moderately good diagnostic profile in identifying renal parenchymal scarring in patients with VUR and it was better than the diagnostic profiles of the ratios of urinary NGAL/creatinine and CTGF/creatinine. We suggest that tubular injury may be present in patients with VUR and the urinary β 2M level may detect renal injury before overt proteinuria evolves in the patients with VUR. We suggest that the ratios of urinary NGAL/creatinine and CTGF/creatinine do not show predominancy over the ratio of urinary β 2M/creatinine in detecting renal parenchymal scarring in patients with VUR. We also suggest that the detection of alterations of urinary CTGF/creatinine ratio regularly evaluated during follow-up of the patients with VUR and renal parenchymal scarring and the demonstration of the relationship between CTGF expression in renal tissue and renal scarring may clarify this subject.

Key Words: Vesicoureteral reflux, renal parenchymal scarring, beta 2 microglobulin, neutrophil gelatinase associated lipocalin, connective tissue growth factor.

Supported by Turkish Science Education and Research Association (111S313)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Vezikoüreteral Reflü Tanımı	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Vezikoüreteral Reflü Epidemiyolojisi	4
2.3.1. Böbrek, Üreter ve Üreterovezikal Bileşke Gelişimi	5
2.3.2. Üreter ve Üreterovezikal Bileşke Fonksiyonu	7
2.3.3. Üreteral Fonksiyonu Etkileyen Faktörler	8
2.4. Vezikoüreteral Reflü Patofizyolojisi	8
2.4.1. Bileşkenin Anatomik Bozukluğu	9
2.4.2. Mesane İçi Basınç Artışı	10
2.4.3. Azalmış Üreteral Fonksiyon	10
2.4.4. İşeme Fonksiyon Bozukluğu ve Konstipasyon	11
2.4.5. Genetik Nedenler	11
2.5. Vezikoüreteral Reflüde Görüntüleme Yöntemleri	13
2.5.1. Floroskopik İşeme Sistoüretrografisi	13
2.5.2. Radyonüklid Sistografi	14
2.5.3. İşeme Ürosonografisi	15
2.5.4. Manyetik Rezonans Ürografi	16
2.5.5. Böbrek Ultrasonografisi	16
2.5.6. “ <i>Positional Instillation of Contrast Cystography</i> ”	16
2.5.7. Bilgisayarlı Tomografi	17
2.6. Renal Parankimal Skar ve Vezikoüreteral Reflü İlişkisi	17

2.7. Renal Skarda Görüntüleme	20
2.8. Veziköüreteral Reflü ve Reflü Nefropatisi	21
2.9. Renal Fibrozisi Artıran Faktörler ve Moleküler Sinyal Yolları	24
2.9.1. Hipoksi	24
2.9.2. Hücre İçi Yüksek Glukoz Düzeyi	25
2.9.3. Renin-Anjiyotensin-Aldesteron Sistemi	25
2.9.4. “ <i>Transforming Growth Factor-β</i> ”	25
2.9.5. Konnektif Doku Büyüme Faktörü	26
2.9.6. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü	27
2.9.7. Doku Spesifik Plazminojen Aktivatörü	27
2.10. Reflü Nefropatisi Komplikasyonları	28
2.10.1. Hipertansiyon	28
2.10.2. Proteinüri	28
2.10.3. Böbrek Yetmezliği	29
2.10.4. Büyüme Geriliği	30
2.11. Veziköüreteral Reflü ve Renal Parankimal Skar Erken Belirleyicileri	30
2.11.1. Beta 2 Mikroglobulin	31
2.11.2. Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin	31
2.11.3. Konnektif Doku Büyüme Faktörü	33
GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. İstatistiksel Değerlendirme	38
3.2. Etik Kurul Onayı	39
BULGULAR	40
TARTIŞMA	58
SONUÇLAR	67
KAYNAKLAR	70
EKLER	
EK 1. Veziköüreteral reflüsü olan hastaların demografik bilgileri	
EK 2. Veziköüreteral reflüsü olan hastaların idrar protein, β 2M, NGAL ve CTGF düzeyleri ve idrar kreatinine oranları	
EK 3. Kontrol grubunu oluşturan çocukların değerlendirme yaşı, idrar protein, NGAL ve CTGF düzeyleri ve idrar kreatinine oranları	

SİMGELER VE KISALTMALAR

α 1M	Alfa 1-mikroglobulin
α SMA	Alfa Düz Kas Aktini
β 2M	Beta 2 Mikroglobulin
ACEİ	Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörü
AGT2R	Anjiyotensin Tip 2 Reseptörü
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokeri
BMP4	Kemik Morfojenik Protein 4
CAN	Kronik Allograft Nefropatisi
CTGF	Konnektif Doku Büyüme Faktörü
DM	Diabetes Mellitus
DMAP	Düşük Moleküler Ağırlıklı Protein
DMSA	Dimerkaptosüksinik asit
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EMD	Epitelyal Mezenkimal Değişim
Endo-MD	Endotelyal Mezenkimal Değişim
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
FGFR2	Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü 2
FSGS	Fokal Segmental Glomerüloskleroz
GDNF	Glial Hücre Kökenli Nörotrofik Faktör
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HDM	Hücre Dışı Matris
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HRP	<i>Horseradish</i> Peroksidaz
ILK	İntegrine Bağlı Kinaz
IRSC	Çocuklarda Uluslararası Reflü Çalışması
İYE	İdrar Yolu Enfeksiyonu
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
LRP	LDL Reseptörü İlişkili Potein
MHC	Majör Histokompatibilite Kompleksi

mRNA	Haberci Ribonucleic Acid
NAG	N-asetil- β -D-glukozaminidaz
NAPRTCS	<i>North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies</i>
NF κ B	Nükleer Faktör κ B
NGAL	Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1
PAX 2	Paired Box 2
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme aktörü
PINCH	<i>Particularly Interesting New Cysteine-Histidine Rich Protein</i>
RAAS	Renin-Anjiyotensin-Aldesteron Sistemi
RBP	Retinol Bağlayan Protein
RET	<i>Rearranged During Transfection</i>
RNC	Radyonüklid Sistografi
ROBO2	<i>Roundabout Homolog 2</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteric</i>
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SLIT2	Slit Homolog 2
Tc	Teknesyum
TGF- β 1	<i>Transforming Growth Factor β1</i>
UPK	Üroplakin
US	Ultrasonografi
UV	Üreterovezikal
VCU	İşeme Sistoüretrografisi
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VUR	Vezikoüreteral Reflü
VUS	İşeme Ürosonografisi

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1.	Distal üreterin mesane duvarı içindeki seyri.	6
2.2.	(a) Normal üreterovezikal bileşke, (b) Reflü yapan üreterovezikal bileşke.	10
2.3.	Çocuklarda Uluslararası Reflü Çalışması (IRSC) reflü sınıflaması.	14
2.4.	Böbrek içine reflüde reflüde papilla konfigürasyonu.	19
2.5.	Renal fibrozis patogenezi.	24
3.1.	Vezikoüreteral reflü derecelerine göre hasta grupları.	36
4.1.	Vezikoüreteral reflü derecelerine göre gruplandırılmış hastaların ve kontrollerin idrar protein/kreatinin oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.	44
4.2.	Vezikoüreteral reflü derecelerine göre gruplandırılmış hastaların ve kontrollerin idrar NGAL/kreatinin oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.	47
4.3.	Vezikoüreteral reflü derecelerine göre gruplandırılmış hastaların ve kontrollerin idrar CTGF/kreatinin oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.	48
4.4.	Renal parankimal skarı olmayan ve olan hastaların idrar protein/kreatinin oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.	49
4.5.	Renal parankimal skarı olmayan ve olan hastaların idrar NGAL/kreatinin oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.	51
4.6.	Renal parankimal skarı olmayan ve olan hastaların idrar CTGF/kreatinin oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.	52
4.7.	Vezikoüreteral reflüsü olan hastaların idrar protein/kreatinin oranı ve idrar CTGF/kreatinin oranı arasındaki ilişki.	53
4.8.	Renal parankimal skarı olmayan hastaların idrar protein/kreatinin oranı ve idrar CTGF/kreatinin oranı arasındaki ilişki.	55
4.9.	Renal parankimal skarı olan hastaların idrar protein/kreatinin oranı ve idrar CTGF/kreatinin oranı arasındaki ilişki.	56

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
4.1. Vezikoüreteral reflü derecelerine göre gruplandırılmış hastaların sayı ve yüzdeleri.	40
4.2. Vezikoüreteral reflü derecelerine göre gruplandırılmış hastaların ve kontrol grubunun tanı yaşı, değerlendirme yaşı ve ateşli idrar yolu enfeksiyon sayısı istatistiksel değerlendirmeleri.	41
4.3. İki ve tek taraflı vezikoüreteral reflüsü olan hasta sayısı ve yüzdeleri.	41
4.4. Vezikoüreteral reflü derecelerine göre gruplandırılmış hastalarda renal parankimal skar görülme sıklığı.	42
4.5. Vezikoüreteral reflüsü olan hastalarda renal parankimal skar varlığı ve tanı yaşı, değerlendirme yaşı ve ateşli idrar yolu enfeksiyon sayısı bulguları.	43
4.6. Vezikoüreteral reflüsü olan hastaların ve kontrol grubunun idrar protein/kreatinin, idrar NGAL/kreatinin, idrar CTGF/kreatinin ve idrar β 2M/kreatinin oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.	45
4.7. Renal parankimal skarı olmayan ve olan hastaların idrar protein/kreatinin, idrar β 2M/kreatini, idrar NGAL/kreatinin ve idrar CTGF/kreatinin oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.	50
4.8. Vezikoüreteral reflüsü olan hastaların idrar protein/kreatinin, idrar β 2M/kreatinin, idrar NGAL/kreatinin ve idrar CTGF/kreatinin oranları arasındaki ilişki.	53
4.9. Renal parankimal skarı olmayan hastaların idrar protein/kreatinin, idrar β 2M/kreatinin, idrar NGAL/kreatinin ve idrar CTGF/kreatinin oranları arasındaki ilişki.	55
4.10. Renal parankimal skarı olan hastaların idrar protein/kreatinin, idrar β 2M/kreatinin, idrar NGAL/kreatinin ve idrar CTGF/kreatinin oranları arasındaki ilişki.	57

GİRİŞ

Reflü nefropatisi, fokal veya diffüz olarak gelişmiş, geriye dönüşümsüz renal parankim hasarıdır. Vezikoüreteral reflüsü (VUR) olan hastaların %30-60'ında renal skar saptanmakta ve bu hastaların %17-30'unda hipertansiyon, %5-12'sinde son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (108,109). Kronik böbrek yetmezliği olan Türk çocuklarında reflü nefropati sıklığı %32 olarak bulunmuştur (111).

Vezikoüreteral reflünün böbrek fonksiyonları ve böbrek gelişimi üzerine etkileri konusunda pek çok çalışma mevcuttur. Reflü nefropatisinde proteinüri, serum kreatinin düzeyinde artış ve kronik böbrek yetmezliği bulguları böbrek hasarının yaygın olduğu geç evrede ortaya çıkmaktadır (221). Reflü nefropatisi insidansının azaltılması ve önlenmesi ve risk altındaki hastaların erken tanımlanması, uygun görüntüleme yöntemlerinin uygulanması ve renal hasarı erken dönemde belirleyebilen biyobelirteçlerin kullanılması ile mümkün olabilmektedir. VUR'un erken tanınması ve beraberinde idrar yolu enfeksiyonunun önlenmesi ile renal parankimal skar oluşumu önlenebilir ve kronik böbrek yetmezliğine giriş süreci engellenebilir.

Beta 2-mikroglobulin (β 2M) majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf I antijeninin beta hafif zincirini oluşturan 11,8 kDa ağırlığında glikolize edilmemiş bir polipeptiddir (229). Fankoni sendromuna yol açan herediter ve kazanılmış hastalıklarda, obstrüktif üropatide, nefrotoksik ajanların kullanımı, kardiyovasküler cerrahi ve böbrek transplantasyonu sonrası idrar β 2M düzeyinin yükseldiği bildirilmiştir (231-235). Reflü nefropatisinde mikroalbuminüri öncesi, idrarda düşük molekül ağırlıklı protein ve N-asetil- β -D-glukozaminidaz (NAG) eksresyonu artmaktadır (230). İdrar β 2M düzeyinin reflü nefropatisinde renal hasarın erken belirleyicisi olarak kullanılması önerilmektedir (236).

Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), insan nötrofil ve monosit/makrofaj hücrelerinde ve aktive epitel hücrelerinde eksprese edilen ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı doğal immün cevapta rol oynayan proteaza dirençli bir polipeptiddir (237,238). Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin son yıllarda klinik ve deneysel nefroloji alanında akut ve kronik böbrek hastalıklarının tanısında en umut verici tübüler zedelenme belirleyicisi olarak çalışılmaktadır (238). VUR'u olan

hastalarda idrar NGAL düzeyinin renal skarı saptamada prediktif değeri yüksek bulunmuştur (226).

Hücreler arası sinyal proteinlerinden oluşan CCN ailesinin bir üyesi olan konnektif doku büyüme faktörü (CTGF), 349 aminoasitli, 36-38 kDa ağırlığında sisteinden zengin, heparin bağlayan ve pro-fibrotik ve pro-anjiojenik özellikleri olan bir proteindir. CTGF hücre proliferasyonu, hücre yaşamı, farklılaşma, adezyon, migrasyon ve HDM sentezinde rol oynamaktadır (194). Reflü nefropatisinde idrar CTGF düzeyi daha önce çalışılmamakla birlikte, CTGF ekspresyonunun diabetik nefropati, hipertansiyona ikincil nefroskleroz, kronik allograft nefropatisi ve lupus nefriti gibi glomerüler ve tübülointerstisyel hastalıklarda arttığı, glomerüloskleroz ve tübülointerstisyel fibrozis derecesi ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (200,204,205).

Bu çalışmada renal parankimal skarı olan ve olmayan primer VUR'u olan hastalarda idrar β 2M, NGAL düzeyi ile birlikte, idrar CTGF düzeyinin renal zedelenmenin belirlenmesindeki önemi araştırılmıştır. Literatürde VUR'u olan hastalarda ve deney modellerinde idrar β 2M ve NGAL düzeylerini değerlendiren çalışmalar mevcuttur ancak VUR'u olan hastalarda renal skar gelişiminde CTGF'nin rolünü değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. Vezikoüreteral Reflü Tanımı

Vezikoüreteral reflü (VUR), idrarın mesaneden böbreklere geri kaçmasıdır. Genitoüriner sistemin en sık görülen anatomik bozukluğudur.

Birincil Vezikoüreteral Reflü: Üreterovezikal (UV) bileşkenin gelişim bozukluğu ve fonksiyon bozukluğu, idrarın üretere geri kaçışına neden olmaktadır (1,2).

İkincil Vezikoüreteral Reflü: UV bileşkenin retrograd reflüyü engelleyen mekanizmasını bozan yüksek mesane basıncında (posterior üretral valv, nörojenik mesane, nörojenik olmayan mesane fonksiyon bozukluğu) ikincil VUR oluşmaktadır (1,2).

2.2. Tarihçe

Tek yönlü idrar akımında vezikoüreterik kapağın rolü Galen ve Leonardo da Vinci zamanından beri bilinmektedir (3,4). 1893'de Pozzi (5), insanlarda VUR oluşabildiğini rapor etmiştir. 1924'de Bumpus (6) VUR ile idrar yolu enfeksiyonu (İYE) arasında bir ilişki olduğunu ve VUR'un çocuklarda yetişkinlerden farklı olarak diğer ürolojik patolojilerle birliktelik göstermediğini bildirmiştir. 1944'de Prathe (7), VUR'un çocuklarda anormal bir durum olduğunu belirtmiştir. Hutch (8) 1952'de paraplejiklerde reflü ve pyelonefrit arasında nedensel bir ilişki olduğunu saptamıştır. 1960'da Hodson ve Edwards (9) daha önce İYE geçirmemiş hastalarda renal skar varlığını göstermiş ve bu skarlaşmayı VUR'un direkt ürodinamik basınç etkisine (su tokmağı) bağlamışlardır. Ransley ve Risdon (10,11), deneysel çalışmalarında normal basınç sisteminde renal skarın gelişmesi için VUR ve enfeksiyonun birlikte bulunması gerektiğini dikkate getirmiş ve VUR'un steril idrar ile üst idrar yolu dilatasyonu oluşturacak mesane içi basıncında renal skar oluşturabileceğini öne sürmüşlerdir. Normal basınçlı sistemde VUR ve enfeksiyon birkaç haftada renal skar oluşturmuştur. Üretra yüksek basınç sistemi oluşturmak üzere bağlandığında skarlaşma daha yaygın ve hızlı gelişmiştir (11).

2.3. Vezikoüreteral Reflü Epidemiyolojisi

Vezikoüreteral reflü, tarama yaşına göre değişmekle birlikte, normal çocukların %0,4-1,8'inde saptanmaktadır (12). VUR, İYE geçirilmesine ve İYE sırasında böbrek hasarına yatkınlık oluşturmaktadır. İYE sonrası tetkik edilen yenidoğanlarda ve çocuklarda sırasıyla %36-49 (13) ve %8-50 (14,15) oranında saptanmıştır. Anatomik farklılıklardan dolayı kızların İYE geçirme riski, erkeklere göre daha yüksektir. Ancak İYE sonrası araştırılan çocuklarda VUR, erkeklerde daha sık saptanmaktadır. Erkek çocukların VUR dereceleri genellikle daha yüksektir ve daha erken yaşta tanı alırlar (16). Tekrarlayan İYE tanısı alan çocuklarda ise bu oran %30-50 arasında değişmektedir (17,18).

Prenatal ultrasonografinin (US) yaygın olarak kullanımı antenatal hidronefrozun daha sık saptanmasına neden olmuştur. Bu çocukların %16,2'sinde (%7-35) VUR mevcuttur. Reflü derecesi, hastaların 1/3'ünde I-II. derece, 1/3'ünde III. derece, 1/3'ünde IV-V. derece olarak saptanmaktadır. VUR prevalansı kızlarda erkeklere göre daha yüksektir. Renal pelvis çapı 4 mm'den büyük olan yenidoğanlarda VUR prevalansı %10-20 oranında bulunmuştur. Reflü derecesi yüksekliği, artmış böbrek hasarı riski ile birliktelik göstermektedir: I-III. derece reflüsü olan yenidoğanlarda %6,2, IV. derece reflüsü olan yenidoğanlarda %47,9 oranında saptanmaktadır (19,20).

Vezikoüreteral reflüsü olan hastaların kardeşlerinde ve çocuklarında VUR prevalansı yüksektir. VUR'u olan hastaların kardeşlerinde %27,4 (dağılım: %2,9-51,9), çocuklarında %35,7 (dağılım: %16,4-61) oranında VUR saptanmaktadır. Dilatasyona neden olan VUR prevalansı %9,8'dir. İdrar yolu enfeksiyonu hikayesi olmayan kardeş taramalarında, renal skar, %14,6 oranında bulunmuştur. Vezikoüreteral reflüsü olan kız çocukların kız kardeşlerinde VUR oranı, erkek kardeşlerine göre daha yüksektir. VUR'U olan erkek çocukların, erkek kardeşlerinde kız kardeşlerine oranla daha yüksek derecelerde VUR ve daha yüksek oranda çift toplayıcı sistem saptanmaktadır. Monozigotik ikizler arasında %100, dizigotik ikizler arasında %50 konkordans vardır (19-21).

Vezikoüreteral reflü beyaz ırkta daha sık görülmektedir. Retrospektif çalışmalarda, beyaz ırkta yüksek dereceli VUR oranı daha yüksek, reflünün spontan düzelme süresi daha uzun bulunmuştur (22).

2.3.1. Böbrek, Üreter ve Üreterovezikal Bileşke Gelişimi

Böbreklerin Gelişimi

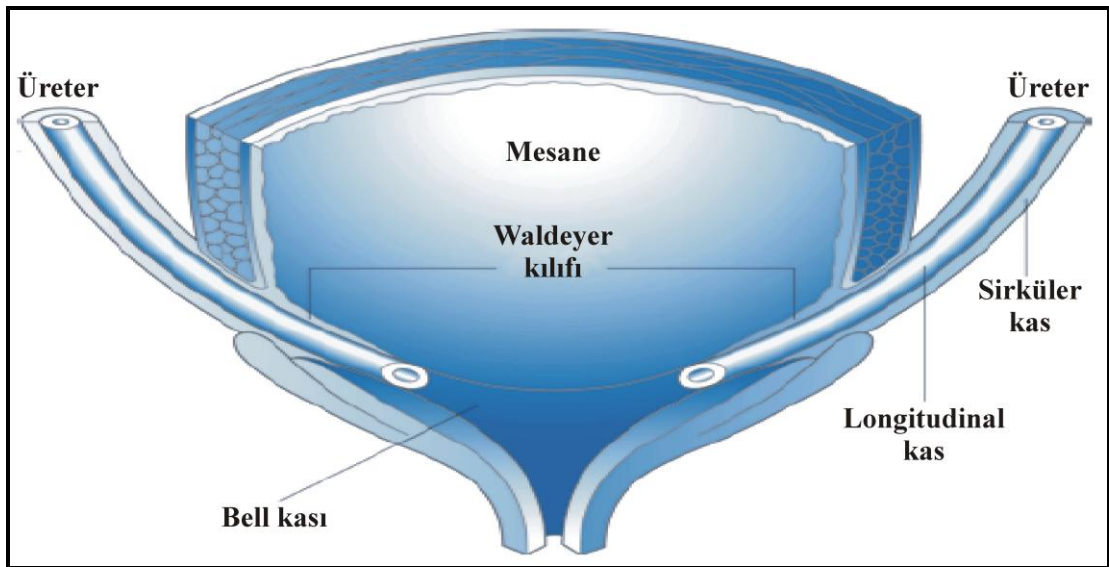
Memeli böbreği metanefrozun iki parçasından gelişir. İlk parça, Wolffian kanalın kloakayla birleştiği bölgenin proksimalinde oluşan epitelyal çıkıntıdan köken alan üreter tomurcuğudur. Üreter tomurcuğu, kortikal toplayıcı kanalları, medüller toplayıcı kanalları, renal kaliksleri, renal pelvisi, üreter ve mesane trigonunu içeren toplayıcı kanal sistemini meydana getirir (23,24). Toplayıcı kanal sisteminin gelişim süreci, embriyonik işlem olan dallanma morfogenezini içerir (25). Renal dallanma morfogenezi, üreter tomurcuğunun filizlenmesi, üreteral tomurcuğun tekrarlayan dallanması ve yeni toplayıcı kanalları oluşturması, kortikal ve medüller toplayıcı kanalların şekillenmesi ve pelvikaliksiyel sistemin oluşması gibi birbiriyle ilgili olayların bir sekansı olarak düşünülebilir (23-25).

Memeli böbreğini oluşturan 2. parça, metanefrik mezenkimdir. Metanefrik mezenkim, metanefrik kanala komşu posterior ara mezoderimde yer alan differansiye olmamış hücrelerden köken alır. Metanefrik mezenkimin differansiyasyonu, glomerülün visseral ve paryetal epitelini, proksimal kıvrıntılı tübülü, Henle kulpunun inen ve çıkan kollarını ve distal kıvrıntılı tübülü oluşturacak epitel hücre tiplerinin gelişmesine neden olur. Metanefrik mezenkimin differansiyasyonu, mezenkimal-epitelyal değişim olarak adlandırılan bir süreci içerir. Mezenkimal-epitelyal değişim, gevşek olarak birbirine bağlanmış, polarize olmayan mezenkimal hücrelerin, primitif tübülleri oluşturacak birbirine sıkıca bağlanmış, polarize epitel hücrelerine dönüşümü ile sonuçlanır. Primitif tübüller içindeki epitel hücrelerinin devam eden differansiyasyonu, matür nefronun glomerüler ve tübüler segmentlerini oluşturur (23,24).

Üreter Tomurcuğunun, Üreterin ve Üreterovezikal Bileşkenin Gelişimi

Wolffian kanalı, orta hattın sağında veya solunda, önden arkaya uzanan bir çift embriyonik epitelyal tübüldür. Pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olarak 3 segmente ayrılır. Metanefrik mezenkimden gelen sinyallerin etkisinde metanefrozun lateral yüzünden çıkıntı şeklinde üreter tomurcuğu oluşur. Kanalın posterior segmenti, kloaka ile birleşerek mesanenin trigonunu oluşturur. Üreter tomurcuğunun Wolffian kanaldan çıkış pozisyonu, tek üreter ve etkin bir UV bileşke oluşumu için

çok önemlidir (26,27). Üreter, gebeliğin 28. gününde, gevşek mezenkim hücreleri ile çevrelenmiş epitelyal bir tüp halini alır. Üreteral müskülarizasyonun ilk bulguları gebeliğin 12. haftasında gözlenir. Düz kas differansiasyonu ilk olarak UV bileşkede başlar ve kranial yönde üst toplayıcı sistemlere ilerler (26,28). Zamanla, üreter duvarında, rastgele dağılmış olan bu lifler daha sıklaşır ve spesifik olarak yönelir (29). Müsküler yapı tam olarak oluştuğunda, iç longitüdünel, orta sirküler, dış longitüdünel tabakalara ayrılır. Üreter mesaneye penetre olduğunda, müsküler tabakalar dağılır. Dış tabaka, hiatusun üst tarafında, üreteri mesane ile birleştirecek ve derin trigon boyunca ilerletecek olan Waldeyer kılıfını oluşturmak üzere detrüssor kasla birleşir (30). Üreterin kas fibrilleri, kas içi lokalizasyonda longitüdünel yön alır (31). Bu longitüdünel lifler, yüzeysel trigonun kenarlarını oluşturmak üzere dağılırlar. Üreterlerin uygun şekilde gelişimi, yerleşimi ve mesane ile birleşimi, genetik faktörlerin etkisinde gerçekleşmektedir (23,24,26).



Şekil 2.1. Distal üreterin mesane duvarı içindeki seyri. İç üreteral longitüdünel kas lifleri, Bell kasını oluşturmak üzere trigona doğru ilerler. Waldeyer kılıfı, distal üreteri hiatusda sabitler (32).

2.3.2. Üreter ve Üreterovezikal Bileşke Fonksiyonu

Üreter Fonksiyonu

Üreterin fonksiyonu idrarın renal pelvisden mesaneye tek yönlü taşınmasını sağlamaktır. İdrar üretimi ile birlikte renal pelvis içi basınç artar. İdrar başlangıçta kollaps halde bulunan üst üreter bölgesine sevk edilir. İdrarın koordine antegrad hareketi, renal pelvis ve proksimal üreterdeki *pacemaker* bölgeleri tarafından başlatılır (33,34). Elektriksel uyarı kaudal olarak yayılır ve üreteral kaslarda peristaltizmi başlatır. Normal koşullarda peristaltizm dakikada 2-6 kez oluşmaktadır (35,36).

Üreterovezikal Bileşkenin Fonksiyonu

Üreterovezikal bileşke, idrarın tek taraflı antegrad yönde üreterden mesaneye akışını kolaylaştırır. İdrar bolusu UV bileşkeye ulaştıktan sonra, kas içi üreter segmenti içinden mesaneye sevk edilir. Bu süreç, üreterin superolateral yönde retraksiyonu ile kolaylaştırılır. Üreterovezikal bileşkede direnç azalır ve antegrad sıvı akışı sağlanmış olur (37).

İdrar Geri Akışının Önlenmesi

Üreterin mesane duvarı boyunca oblik uzanımı ile pasif bir valvüler mekanizma oluşur. Mesane idrarla dolup gerildikçe üreterin kas içi ve mukoza altı segmenti üzerinde artan basınç, idrarın distal üretere geri kaçışını engeller (26,38). Üreterin normal kas içi ve mukoza altı segment uzunluğu yaşla birlikte değişmekle birlikte, 7-12 mm arasındadır. Normal çocuklarda tünel uzunluğunun üreter çapına oranı 5:1'dir (39).

Bu pasif flep-valv mekanizmasının yanında, üreterin aktif sfinkter mekanizması olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (40). Veziköüreterik sfinkter, mesane kontraksiyonu ile kasılır, eksternal üretral kontraksiyon sonrası gevşer. İşeme sırasında UV bileşkenin longitudinal kasları kasılarak meatusu kapatmaktadır (41). Üreterde kontraksiyon dalgası üreterin proksimal parçasından başlar ve idrar bolusunu kaudal yönde ilerletir (42). İdrar bolusu, kontraksiyon dalgasının önünde, pasif, kontrakte olmayan üreter boyunca ilerler (43). Üreter içindeki dinlenme basıncı 0-5 cmH₂O'dur. Peristaltik dalgalarla bu basınç 20-80 cmH₂O'ya ulaşır.

Üreter içindeki basınç, mesane içindeki basıncı aştığında idrar mesaneye ilerler (26,44).

2.3.3. Üreteral Fonksiyonu Etkileyen Faktörler

Üreteral Dilatasyon: Laplace'ın denklemine (basınç = gerginlik × duvar kalınlığı) göre lümen çapı arttıkça, lümen içi basınç düşmekte ve idrarın ileri itilmesini sağlayan güç azalmaktadır (45).

İdrar Hacmi: Obsrükatif üropatilerde ve VUR'da böbreğin idrarı konsantre etme yeteneği bozulmaktadır (46,47). Artan idrar akışında üreterin peristaltik hareketleri de artar. En yüksek idrar akış hızı sağlandıktan sonra idrar akışı artışı, idrar bolusu hacminin artışı ile sağlanır (26).

Enfeksiyon: Üst idrar yolu enfeksiyonu, idrar akışını negatif yönde etkilemektedir. *In vitro* çalışmalarda *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi bakterilerin (48) ve *Escherichia coli* endotoksininin (49) üreterin peristaltik aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. İnsanlarda enfeksiyon durumunda irregüler peristaltik kontraksiyonlar ve üreteral akışta değişiklikler oluşmaktadır (50). Peritonit gibi retroperitoneal enflamasyon oluşturan durumlarda, muhtemel bakteri endotoksinlerinin ve enflamatuvar mediatörlerin etkisiyle oluşan üreter dilatasyonu bildirilmiştir (51).

Üreteral Histopatoloji: Üreter histolojisindeki değişiklikler üreter fonksiyonunu bozmaktadır. Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda reflüksif megaüreterlerin kollajen miktarının arttığı, düz kas miktarının azaldığı saptanmıştır. Kollajen alt gruplarından özellikle tip III kollajenin arttığı, bunun da daha sert üreter yapısına neden olduğu bildirilmiştir (23,52). Prune Belly sendromunda reflü yapan üreterlerde yoğun bağ dokusu içinde az miktarda kas demetleri saptanmıştır (54). VUR'u olan çocukların mesane içi üreterlerinin incelendiği 2 çalışmada, displazi, atrofi veya düz kas liflerinin düzensiz yerleşimi, hücre dışı matriks (HDM) depolanmasında artış ve kas içi sinir desteğinde azalma saptanmıştır (55,56).

2.4. Vezikoüreteral Reflü Patofizyolojisi

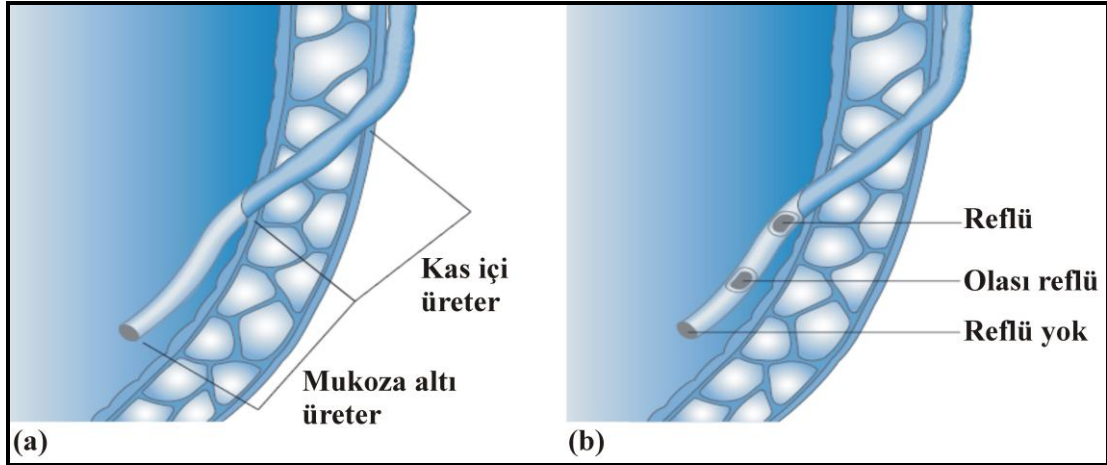
Üreterovezikal bileşkenin anatomik ve fonksiyonel anormallikleri, yüksek mesane içi basıncı ve üreterin fonksiyon bozukluğu VUR'a neden olmaktadır.

2.4.1. Bileşkenin Anatomik Bozukluğu

Üreterovezikal bileşkeden idrarın tek yönlü geçişi aktif ve pasif unsurlarla sağlanır. Pasif mekanizmanın başarılı şekilde çalışması için, üreter tünel uzunluğunun yeterli olması, mesanenin yeterli kas desteği içermesi ve distal üreterin mesane tabanına uygun şekilde bağlanması gerekmektedir (26). VUR'u olan ve VUR'u olmayan çocuklar arasında, üreter tünel uzunluğunun orifis çapına oranı açısından önemli farklılık saptanmıştır (sırasıyla 5:1 ve 4:1). Reflüsü olmayan çocukların mesane içi tünel uzunluğu daha fazladır (39).

Üreter tomurcuğunun mezonefrik kanal üzerinde normale göre daha kaudalden çıkması sonucu üreter orifisi ve trigon lateral olarak yerleşir. Dolayısı ile üreter mesaneye daha dik açı ile girer ve üreterin mukoza altı seyri kısalır (57,58). Reflü derecesi, lateral yerleşimin derecesi ile korelasyon gösterir, mukoza altı üreterin uzunluğu ile ters ilişkilidir (59,60). Çocuklarda reflünün kendiliğinden düzelmesi, mesanenin büyümesi ve mukoza altı tünel uzunluğunun artması ile açıklanmaktadır (57). Trigonun uygun şekilde oluşması, üretere yeterli müsküler destek sağlanması açısından çok önemlidir. Aktif valvuler mekanizmadaki değişiklikler de reflüye katkıda bulunur (26).

Üreter tomurcuğunun mezonefrik kanal üzerinde normale göre daha kaudalden çıkması ve mesane içine erken katılımı, mezenkim hücrelerinin, gelişmekte olan üreter tomurcuğunun çevresinde birikmesi için daha az zaman sağlayacaktır. Kas içi üreterin müskülarizasyonu yetersiz kalacak, orifis yaygın ve geniş olacaktır (26).



Şekil 2.2. (a) Normal üreterovezikal bileşke: Mesane içi üreterin şekli (kas içi + mukoza altı) (b) Reflü yapan üreterovezikal bileşke, mesane içi üreter uzunluğu kısadır (59).

2.4.2. Mesane İçi Basınç Artışı

Antegrad idrar akışı için mesane içi basıncın üreterdeki basınçtan daha düşük olması gerekmektedir. Düşük mesane içi basıncın sağlanamadığı durumlarda VUR insidansı artmaktadır (1,26,44). VUR'u olmayan bebeklerde ortalama işeme basıncı 80 cmH₂O'dur (44). Chandra ve arkadaşları da, VUR'u olan kız ve erkek bebeklerde zamanla düzelen yüksek işeme basıncı ve artmış detrüssör aktivitesi saptamışlardır. Erkeklerde mesane içi basınç kızlardan daha yüksektir, bu da reflü insidansı ve derecesi açısından cinsiyetler arasındaki farkı açıklayabilir (61). İşeme basınçları 2 yaş civarında azalır (ortalama 70 cmH₂O) ve mesane kapasitesi artar fakat hastaların çoğunda detrüssör stabil değildir (62). Daha büyük çocuklarda, mesane fonksiyon bozukluğu kazanılmıştır, nörolojik olarak normal çocukların anormal işeme işlevi vardır (1).

2.4.3. Azalmış Üreteral Fonksiyon

Azalmış üreteral peristaltizm, VUR gelişimine katkıda bulunmaktadır. Ciddi derecede azalmış fonksiyonu olan dilate üreterlerde reflü tedavi başarısı daha düşüktür (63). Dilate VUR'u olan bebeklerde yapılan ürodinamik çalışmalarda düşük mesane basıncında yüksek işeme basınçları (ortalama 160 cmH₂O) gösterilmiştir (64).

Mesane enfeksiyonu ve eşlik eden enflamasyon, mesane ve kas içi üreterin kompliyansını azaltır, mesane içi basıncı artırır ve UV bileşke fonksiyonunu bozar (65,66). Bazı hastalarda reflü sadece akut sistit epizodu sırasında olmakta, enfeksiyon kontrolü ile düzelmektedir (26,67).

2.4.4. İşeme Fonksiyon Bozukluğu ve Konstipasyon

İşeme fonksiyon bozukluğu ve disfonksiyonel eliminasyon sendromu VUR etyolojisinde ve doğal seyrinde önemli rol oynamaktadır. Alt idrar yolları fonksiyon bozukluğu olan çocuklarda VUR insidansı %40-60 oranında bildirilmiştir (68).

İşeme fonksiyon bozukluğunda işeme basıncı artmakta ve işeme yetersiz olmaktadır. Konstipasyon mesanenin ve mesane boynunun kompresyonuna neden olarak mesane depolama basıncının ve işeme sonrası rezidüel idrar hacminin artışına yol açmaktadır (1). İşeme fonksiyon bozukluğu ve konstipasyon, VUR'u olan hastalarda VUR direncine, tekrarlayan İYE'na neden olmakta, kalıcı böbrek hasarı riskini artırmaktadır (69). Üreteral reimplantasyon başarısı alt idrar yolları fonksiyon bozukluğu olan çocuklarda daha düşüktür (70). İşeme fonksiyon bozukluğunun ve konstipasyonun tedavisi ile İYE riski azalmakta, VUR düzelmeye şansı artmaktadır (20).

2.4.5. Genetik Nedenler

Vezikoüreteral reflüsü olan anne ve babanın çocuklarında ve VUR'u olan çocuğun kardeşlerinde yüksek VUR insidansı ve monozigotik ikizler arasında %100, dizigotik ikizler arasında %50 konkordans bulunması VUR gelişiminde genetik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir (19,20). Tam olmayan penetranslı otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı ve poligenik olarak kalıtıldığı düşünülmekle birlikte, aday genlerin ve genom-wide analizlerin değerlendirildiği çalışmalar da mevcuttur (71). İzole VUR gelişiminde birçok gen mutasyonunun rol oynadığı düşünülmektedir.

Embriyonik böbrek ve idrar yolları gelişimi sırasında glial hücre kökenli nörotropik faktör (GDNF) metanefrik mezenkim içinde, metanefrik kanal boyunca eksprese edilmektedir. Glial hücre kökenli nörotropik faktör, mezonefrik kanalda eksprese edilen tirozin kinaz reseptörü RET'e (*rearranged during transfection*) ve GDNF ailesi reseptörü $\alpha 1$ 'e bağlanarak üreter tomurcuğu oluşumunu artırmaktadır

(72,73). GDNF ekspresyonu PAX2 (*paired box gene 2*), GATA3 (*transacting T-cell specific transcription factor 3*), EYA1 (*eyes absent homolog 1*), SIX1 (*sine oculis related homeoBox 1 homolog protein*), SALL1 (*Sal-like 1*) ve HOX11 (*homeoBox11*) transkripsiyon faktörleriyle artırılmaktadır (71,74).

FOXC1/FOXC2 (*forkhead box C1 ve C2*) transkripsiyon faktörleri ve SLIT2-ROBO2 (*slit homolog 2-rounabout homolog 2*) sinyal kompleksi GDNF aktivasyonunu kısıtlar (71,72,74). Trozin reseptör antagonisti *Sprouty1* (SPRY1) reseptörü ile GDNF/RET sinyal yolağı negatif yönde regüle edilmektedir. Tek ureter tomurcuğunun oluşması için GDNF/RET sinyal iletiminin negatif regülasyonu gereklidir (75). *Transforming growth factor β 1* (TGFB1) ve kemik morfojenik protein 4 (BMP4), GDNF/RET sinyal iletiminin endojen inhibitörleridir ve ureter tomurcuğunun tek bir bölgeden çıkması sağlar (71). Mezenkimde fibroblast büyüme faktörü reseptörü tip 2 (FGFR2) sinyali, ureter tomurcuğunun GDNF/RET sinyal iletiminden bağımsız olarak çıkış yerini belirler ve ureter tomurcuğunun dallanmasını stimüle eder (76). Wilm's tumor supressor geni de GDNF'den bağımsız olarak ureter indüksiyonu yapmaktadır (73,74). Anjiotensin tip 2 reseptörü (AGT2R) ureter tomurcuğu epiteline, metanefrik mezenkimde ve stromada eksprese edilmektedir. Üreter tomurcuğu morfogenezinde önemli rol oynamaktadır. Anjiotensin tip 2 reseptörü delesyonu olan farelerde anormal ureterik tomurcuklanma, çift toplayıcı sistem ve VUR insidansında artış saptanmıştır (77).

Üroplakinler (UPK), ürotelin lüminal yüzeyinde eksprese edilen integral membran proteinleridir. Üroplakin 1A, UPK1B, UPK2 ve UPK3A ürotel terminal differansiyasyon belirteçleridir (78). Mesane dolumu ve boşalımı sırasında membranı kuvvetlendirerek bakteri adheransını önler ve idrar yollarının bariyer fonksiyonununa destek olur, ürotelin yırtılmasını önler (79). Primer VUR'u olan hastalarda RET, ROBO2/SLIT2, SOX17 (*high mobility group box transcription factor, Wnt sinyal antagonisti*), UPK3A gen mutasyonu ve AGT2R gen polimorfizmi rapor edilmiştir (80-84). *Paired box gene 2* gen mutasyonunun VUR gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (85). *Transforming growth factor β 1* gen polimorfizminin ve anjiyotensin konverting enzim geni DD polimorfizminin artmış renal skar riski ile birliktelik gösterdiği düşünülmektedir (84,86). X'e bağlı kalıtılan KAL1 (Kallman

sendromu 1) ve PAR1 ve PAR2 psödootozomal bölgeleri primer VUR patogenezinde çalışılan diğer aday genlerdir (71,87).

Üç genome-wide linkage çalışmasında VUR'un, sırasıyla 1p13, 2q37 ve 3q22.2-23 kromozomal bölgeleriyle bağlantılı olduğu rapor edilmiştir (88-90). Birinci, 4., 8., 10., 13., 20. ve 22. kromozom üzerinde yer alan bazı bölgelerin de VUR ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (71,91).

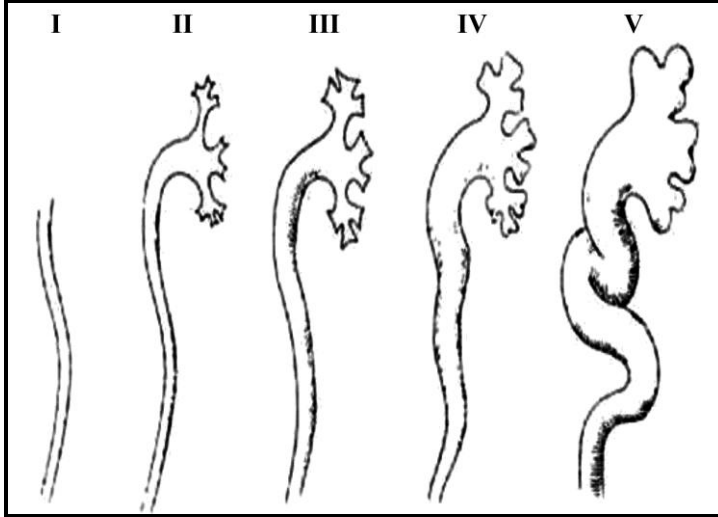
İnsan lökosit antijen (HLA) kompleksinde birçok lokusun özellikle kadınlarda HLA B12'nin, erkeklerde HLA B8'in (HLA-A9 veya HLA-BW15 ile birlikte), HLA-DRB1_1101'in ve 1502'nin VUR ile birliktelik gösterdiği öne sürülmüştür (91-93).

2.5. Vezikoüreteral Reflüde Görüntüleme Yöntemleri

Vezikoüreteral reflü varlığı, işeme sistoüretrografi (VCU), radyonüklid sistografi (RNC), işeme ürosonografisi (VUS) veya manyetik rozenans (MR) ürografi ile gösterilebilir. İşeme sistoüretrografisi, RNC, sonosistografi ve MR ürografi, steril şartlarda mesane içine kateter ile girilerek kontrast madde ile mesanenin doldurulup görüntü alınması esasına dayanır.

2.5.1. Floroskopik İşeme Sistoüretrografisi

İşeme sistoüretrografisi, VUR tanısı için uygulanan altın standart radyografik tetkiktir. Vezikoüreteral reflü derecelendirmesi radyografik VCU bulgularına göre 1982'de Çocuklarda Uluslararası Reflü Çalışması (IRSC) tarafından standardize edilmiştir (94).



Şekil 2.3. Çocuklarda Uluslararası Reflü Çalışması (IRSC) reflü sınıflaması (94).

I. derece: VUR, böbrek pelvisine ulaşmamaktadır.

II. derece: VUR, renal pelvise ulaşır ancak dilatasyon yaratmamaktadır.

III. derece: Üreterlerde ve böbrek pelvisinde hafif veya orta derecede dilatasyon vardır. Fornikslerde küntleşme hafif derecededir veya yoktur.

IV. derece: Üreter, böbrek pelvisi ve kalikslerde orta derecede dilatasyon mevcuttur. Fornikslerin keskin açılanmaları oblitere olmuştur ancak birçok kalikte papilla görünümü korunmaktadır.

V. derece: Üreter, renal pelvis ve kaliksler geniş dilatedir, üreter tortüyozedir. Kalikslerin çoğunda papilla görünümü kaybolmuştur.

Vezikoüreteral reflü derecesi, renal skar şiddeti ve kendiliğinden düzelme potansiyeli ile korelasyon göstermektedir (1,95). VUR derecesi, operasyon şeklinin (endoskopik veya açık cerrahi) belirlenmesinde dikkate alınmaktadır (32,95). İşeme didtoüretografisi, VUR'u olan hastaların takibinde, VUR'un devamlılığını veya iyileştiğini göstermek amacıyla da kullanılmaktadır. İşeme sistoüretografisinin hangi aralıklarla çekileceği tartışma konusudur (96).

2.5.2. Radyonüklid Sistografi

Klinik uygulamalarda iki RNC yöntemi kullanılmaktadır.

Direkt Radyonüklid Sistografi

Nükleer VCU, VUR'un takibinde, cerrahi düzeltme operasyonu sonrası değerlendirme amacıyla ve tekrarlayan İYE'nu olan ancak floroskopik VCU ile reflü saptanmayan çocuklarda hafif dereceli VUR'un gösterilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Vezikoureteral reflüsü olan hastaların asemptomatik kardeşlerinde tarama amaçlı kullanılabilir. Kontrast madde olarak Tc (teknesyum)-99m perteknetat kullanılır. Devamlı görüntüler alınması nedeni ile, VUR teşhisinde floroskopik VCU'dan daha duyarlıdır. Mesane dolumu ve işeme sırasında gama kamera ile toplanan radyoaktif veriler, bilgisayar ortamında görüntülenir. Hangi volümde, reflü görüldüğü kaydedilir. Gonadal radyasyon dozu, floroskopik VCU'ya göre daha azdır (97).

Floroskopik VCU ve RNC kıyaslandığında, floroskopik VCU'da yüksek rezolüsyonlu görüntüler, mesane duvarının, UV bileşkenin, uretranın, böbrek içine reflünün daha iyi değerlendirilmesini sağlamaktadır (98).

İndirekt Radyonüklid Sistografi

İndirekt radyonüklid sintigrafide mesane kateterizasyonu yapılmaz. 99mTc-DTPA veya 99mTc-MAG3 enjekte edildikten sonra konvansiyonel böbrek görüntüleri elde edilir. İşeme sırasında oluşan VUR saptanır. İndirekt RNC'nin başarısı, renal fonksiyonunu yeterli olmasına ve hastanın işeyebilme yetisine bağlıdır (99). Özellikle düşük dereceli reflülerde VUR tanısını koymada direkt RNC kadar sensitif değildir (100).

2.5.3. İşeme Ürosonografisi

İnvazif İşeme Ürosonografisi

Kontrast madde olarak palmitik asit tabakası içinde galaktoz bazlı mikrokabarcıklar veya sülfür hekzaflorid gaz mikrokabarcıkları kullanılmaktadır. Renkli Doppler US veya harmonik görüntüleme ile invazif VUS duyarlılığı artmaktadır. Mikrokabarcıkların toplayıcı kanallar içinde saptanması ile reflü tanısı konulur. İşeme sistoüretrografisi ve VUS'u karşılaştıran bir çalışmada VUS ile 186 hastanın %27'sinde VUR derecesi daha yüksek bulunmuştur. Ultrason kontrast ajanların pahalılığı, uzun süreli inceleme gerekliliği, mesanenin iyi

değerlendirilememesi, üretra görüntülerinin olmaması ve radyologa bağımlılık dezavantajlarıdır (101).

İnvazif olmayan İşeme Ürosonografisi

Intravenöz veya oral olarak uygulanan madde, mesanede birikir. Bu işlem sadece tuvalet eğitimi almış çocuklarda uygulanmaktadır (102).

2.5.4. Manyetik Rezonans Ürografi

Manyetik rezonans ürografi üriner sistemin anatomik özellikleri ve böbreklerin konsantrasyon ve ekspresyon fonksiyonları hakkında detaylı bilgi verir. Böbrek fonksiyonu azalmış, obstrüksiyonu veya karmaşık anatomisi olan çocuklarda tercih edilmektedir. Hastalara üretral kateterizasyon yapılması gerekliliği, pahalı ve uzun süreli bir işlem olması, kooperasyon güçlüğü olan çocuklarda ve bebeklerde sedasyon sağlama zorunluluğu kullanımını kısıtlayan faktörlerdir (103).

2.5.5. Böbrek Ultrasonografisi

Prenatal US'nin yaygın kullanımı ile bebeklerde idrar yolu anormallikleri erken dönemde saptanabilmektedir. Prenatal US'de hidronefrozu olan hastaların %10-40'ında primer VUR saptanmaktadır (19).

Renal US ile böbrek boyutları, hidronefroz, üreteral dilatasyon, üreteral ektopi, çift toplayıcı sistem, ureteropelvik bileşke obstrüksiyonu gibi üst idrar yolu anormallikleri, belirgin skarlaşma, ureterosel, divertikül gibi mesane bozuklukları ve mesane duvar kalınlığı değerlendirilmektedir (104). Reflü nefropatisinde, böbrek parankiminde incelleme ile birlikte, böbrek boyutunda azalma ve böbrek parankim ekojenitesinde artış saptanır. Kontrast madde kullanılmaksızın yapılan US'nin reflü tanısında duyarlılığı düşüktür. Renal US ile yapılan bir çalışmada, VUR'u olan böbreklerin %74'ü, %28'inde III. ve daha yüksek derecelerde VUR olmasına rağmen normal bulunmuştur (105).

2.5.6. “Positional Instillation of Contrast Cystography”

Tekrarlayan İYE ve renal skarı olan ancak standart veya nükleer VCU ile VUR saptanmayan çocuklarda düşük dereceli VUR, “*positional instillation of contrast cystography*” ile belirlenebilir. Bu prosedür, hasta anestezi altında iken

uygulanır. Sistoskop mesane içine yerleştirilir ve üreter orifisine yönlendirilir. Kontrast üretral orifiste direkt olarak enjekte edilir ve floroskop ile takip edilir (106).

2.5.7. Bilgisayarlı Tomografi

Reflü nefropatisinde mükemmel fonksiyonel ve anatomik bilgiler sağlanmasına rağmen, VUR'u olan çocukların tanı ve izlem aşamasında rutin kullanılmaz. Ciddi pyelonefritte, İV kontrast kullanılarak, böbrek içi süpürasyon ve enfeksiyonun böbrek dışı uzanımı değerlendirilebilir (107).

2.6. Renal Parankimal Skar ve Vezikoüreteral Reflü İlişkisi

Vezikoüreteral reflü ile birliktelik gösteren renal skar, çocukluk ve genç erişkinlik döneminde görülen hipertansiyon ve son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) önemli bir nedenidir. Reflü nefropatisi, fokal veya diffüz olarak gelişmiş, geriye dönüşümsüz renal parankim hasarıdır. VUR'u olan hastaların %30-60'ında renal skar saptanmakta ve bu hastaların %17-30'unda hipertansiyon, %5-12'sinde SDBY gelişmektedir (108,109). *North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies* 2008 yıllık raporunda reflü nefropatisi, obstrüktif üropati, renal aplazi/hipoplazi/displazi, fokal segmental glomerülosklerozdan sonra 4. sıklıkta kronik böbrek yetmezliği (KBY) nedeni olarak belirtilmiştir (110). KBY olan Türk çocuklarında reflü nefropati sıklığı %32 olarak bulunmuştur (111). Kronik periton diyalizi uygulanan Türk çocuklarının retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada etyolojik nedenler arasında reflü nefropati sıklığı %18 olarak bildirilmiştir (112). Türkiye'de 2005 yılında KBY tanısı almış çocuklarda yapılan çok merkezli retrospektif bir çalışmada etyolojik nedenlerin başında ürolojik problemler yer almış, reflü nefropatisi hastaların %18,5'unda KBY nedeni olarak belirtilmiştir (113).

Vezikoüreteral reflü, İYE ve piyelonefrit geçirilmesine yatkınlık sağlamakta, dolayısıyla böbrek hasarı riskini artırmaktadır. DMSA sintigrafisi ile akut piyelonefrit saptanan olgularda %24-39 oranında VUR saptanmaktadır (111,114). Yüksek dereceli reflü yokluğunda, akut piyelonefrit sonucu oluşmuş odakların %60'ı skar gelişmeden düzelmektedir (115).

Yüksek dereceli VUR'u olan hastalarda renal skar gelişme riski daha yüksektir (116,117). Yüksek dereceli reflü, enfeksiyon sırasında oluşan akut renal parankim enflamasyonunun genişliğini de etkilemektedir (117). Bir klinik çalışmada,

renal parankimin en az %25'inde renal skar gelişme riski, III-V. derece VUR'u olan hastalarda, I-II. derece VUR'u olan hastalara ve VUR'u olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %40, %14 ve %6) (118).

Renal skar riski, akut lezyon şiddetiyle korelasyon göstermektedir. Yüksek ateş ve beyaz küre, prokalsitonin, CRP yüksekliği olan hastalarda renal skar daha fazla oluşmaktadır (119,120).

İdrar yolu enfeksiyonu sırasında hasta yaşının küçük olması renal skar riskini artırmaktadır. Uluslararası Reflü Çalışması'nda renal skar, 2 yaş altında özellikle yüksek reflü dereceli çocuklarda daha sık saptanmıştır (121). Amerikan Pediatri Akademisi ateşli İYE geçiren 2 yaş altı çocukların yüksek derecede renal skar riski taşıdığını belirtmiştir (122).

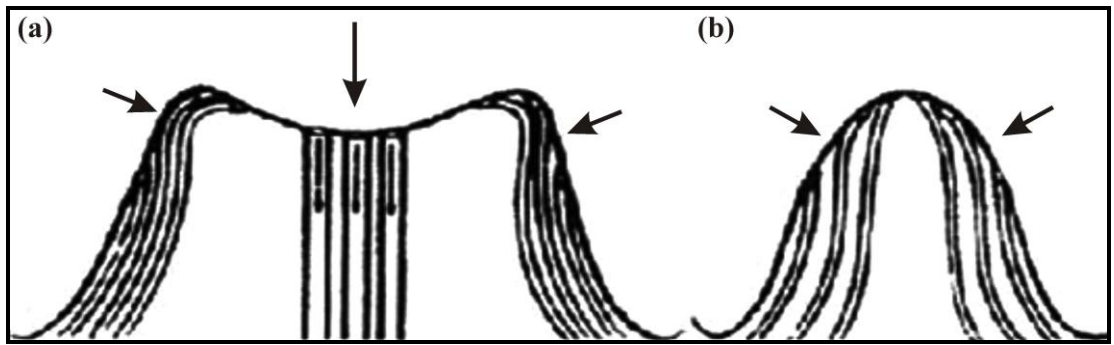
Tekrarlayan İYE geçiren ve VUR'u olan hastalarda böbrekte skar gelişme riski yüksektir. Semptomatik İYE ile başvuran 2 yaş altındaki 302 çocuğun 12-24 ay süren izlemlerinde, 99mTc-DMSA sintigrafisinde, renal skar gelişme oranının 2 ve daha fazla İYE geçiren hasta grubunda, 1 İYE geçiren veya hiç İYE geçirmeyen hasta grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (123). Diğer çalışmalarda, VUR'u ve DMSA görüntülemeye anormal bulguları olan hastaların daha sıklıkla, persistan VUR ve İYE riski taşıyan hastalar olduğu belirtilmiştir (124).

İşeme fonksiyon bozukluğu veya disfonksiyonel eliminasyon sendromu VUR düzelmesinin gecikmesine ve İYE oranında artışa neden olmaktadır (125-127). 1062'sinde VUR saptanan 1426 İYE geçiren hastanın izlendiği prospektif bir çalışmada, hastaların 31'inde (%2,1) yeni skar oluştuğu, bu hastaların 24'ünde (%77) işeme fonksiyon bozukluğunun bulunduğu bildirilmiştir (127).

Vezikoüreteral reflüsü olan hastalarda İYE tedavisinin gecikmesi veya uygun şekilde tedavi edilmemesi böbrekte skar oluşma riskini artırmaktadır. Ateşli İYE geçirmiş 158 çocuğu içeren bir çalışmada, tedavide 48 saatten fazla gecikmenin DMSA görüntülemeye akut lezyon riskini artırdığı belirtilmiştir (128). Ateşin başlamasından 1-4 gün sonra tedavisi başlanan 278 hastayı içeren bir çalışmada, 1., 2., 3. ve 4. günlerde tedavisi başlanan hastalarda DMSA görüntülemeye anormal böbrek lezyonu saptama oranı sırasıyla %41, %59, %68 ve %75 olarak bulunmuştur (129).

Akut enfeksiyondan sonra renal hasar oluşumu ve genişliği, bakteri virülansı ve konakçının direncine de bağlıdır. Konakçı direnci, anatomik faktörler ve genetik olarak belirlenmiş immünolojik faktörlerle belirlenir (130).

Papilla morfolojisi de skar dokusu oluşumunda önemlidir. Toplayıcı kanallar papillaya reflü yapmayan yarık şeklinde ağızla, kenardan giriş yapar. Polar bölgede bulunan bileşik papillalara ise toplayıcı kanallar, konkav yüzeyden giriş yaparlar. Reflü dalgası bileşik papillalarda toplayıcı kanallara daha rahat ulaşır. Polar bölgeler skarlaşmaya daha duyarlıdır (10,131).



Şekil 2.4. Böbrek içine reflüde papilla konfigürasyonu. (a) konkav papillada toplayıcı kanalların papillaya dik açıyla açılması böbrek içine reflüyü kolaylaştırır. (b) konveks papillada toplayıcı kanalların papilla ucuna oblik açılımı böbrek içine reflüyü önler (10).

Prenatal hidronefroz nedeni ile VUR tanısı almış çocuklarda anormal DMSA görüntüleme bulguları, enfeksiyon yokluğunda renal hasar kavramını yeniden gündeme getirmiştir. Hodson (132) ve arkadaşları, enfeksiyöz olmayan renal hasarın sadece immatür böbrekte, yüksek mesane basıncında oluşabileceğini göstermiştir. Prenatal VUR, fokal böbrek anormalliklerinden çok, diffüz renal anormalliklerle birliktelik göstermektedir (133,134). Hastaların birçoğu yüksek VUR dereceli erkek bebeklerdir (135). Erken embriyonik displazi, üreter tomurcuğunun, metanefrik mezenkimle anormal bileşimi sonucu diffüz olarak gelişmektedir (küçük displastik böbrek veya multikistik displastik böbrek). Bununla birlikte, bazı böbrek alanlarında normal nefron bulunması fokal pyelonefritik renal skarlaşmayı akla getirmektedir (136,137). Deneysel fetal reflünün postnatal enfeksiyon olmaksızın böbreklere etkisi, DMSA görüntülemeye segmental defektler olarak gözlenmiştir, renal displazi

saptanmamıştır (138). Segmental defektler insanlarda ve deney hayvanlarında görülen akut piyelonefritte görülen defektlere benzerlik göstermektedir (139).

2.7. Renal Skarda Görüntüleme

Tc-99m dimerkaptosüksinik asit (DMSA) kullanılarak yapılan böbrek kortikal sintigrafî, renal parankimin değerlendirilmesinde ve renal hasarın gösterilmesinde referans metottur (140,141). Kortikal sintigrafî, renal hasarın değerlendirilmesinde US'ye göre daha duyarlı bir metottur (142). Bilgisayarlı tomografi de benzer duyarlılığa ve özgülüğe sahip olmakla birlikte kontrast maddeye bağlı reaksiyon ve daha yüksek doz radyasyon riski taşımaktadır (143). MR görüntüleme ise pahalı olmakla birlikte ümit veren bir yöntemdir (144).

Tc-99m DMSA, selektif tübüler tutulum göstermesi ve pelvikaliksiyel aktiviteyi bozmaması nedeni ile böbrek parankiminin değerlendirilmesi amacıyla kullanılan ideal bir ajandır. Tc-99m DMSA'nın intravenöz enjeksiyonundan 2 saat sonra verilen dozun %40-65'i proksimal tübüler hücrelerin sülfidril gruplarına bağlanmaktadır. Tepe böbrek aktivitesi enjeksiyondan 4-6 saat sonra gözlenir. Korteksteki doz arttıkça çözünürlük artar. Çocuklarda doz kilo veya vücut yüzey alanına göre hesaplanır. Her iki böbreğin yüksek çözünürlüklü paralel delikli kolimatörler ile posterior ve posterior oblik görüntüleri alınmalıdır. Azalmış renal fonksiyon ve klirens varlığında daha geç görüntü alınması uygundur (140,141).

Normal DMSA çalışmasında kortekste homojen DMSA tutulumu izlenir. Toplayıcı sistem bölgelerinde tutulum oranı kortekse oranla daha düşüktür. Sol böbrek üst polü bazen dalak basısına bağlı heterojen tutulum gösterebilir. Ayrıca Bertini kolonları diğer bir heterojen tutulum nedenidir. Differansiyel böbrek fonksiyonu normal lokalizasyondaki böbreklerde posterior pozisyondan aritmetik ortalama ile her bir böbrek için hesaplanır (140,141).

Kortikal sintigrafî ile akut piyelonefrit geçirdiği belirlenen çocukların %24-39'ünde VUR saptanmaktadır (145,146). Kortikal inceleme, düzleşme, hacim kaybı ile birlikte fotopenik defektler renal skar bulgularıdır. Deneysel çalışmalar akut enfeksiyon ve kronik lezyon saptanmasında DMSA böbrek sintigrafisinin en uygun teknik olduğunu göstermektedir (147,148). Akut piyelonefrit bulguları mevcut olan hastalarda, uzun dönem sonuçları belirlemek amacı ile böbrek görüntülemesi 6-12 ay sonra tekrarlanmalıdır (140,141). Düzleşme göstermeyen lezyonlar ilk DMSA

görüntülemeye akut piyelonefrit bölgelerine tekabül eder, bu da renal skar etyolojisinde, akut enflamatuvar sürecin primer rol oynadığını göstermektedir (116). VUR'u olan hastalarda fokal skarlaşma (tek kortikal skar), çoklu skarlaşma ve diffüz hipoplazi/displazi (DMSA görüntülerde boyutlarda küçülme ve parankim aktivite yoğunluğunda azalma) gibi değişik boyutlarda parankim tutulumu tanımlanmıştır (149,150).

2.8. Vezikoüreteral Reflü ve Reflü Nefropatisi

Reflü nefropatisi, konjenital ve/veya gelişimsel anormallikler ve postnatal dönemde edinilmiş patofizyolojik olaylar sonucu gelişmektedir (134,136,137). Akut piyelonefrit sonrası oluşan renal skarın etyopatogenezi çok iyi anlaşılamamıştır. Bu süreç, kemotaksis, fagositoz, lizozomal enzim ve süperoksitlerin salınması, peroksit ve hidroksil radikallerinin üretilmesi, tübüler iskemi ve reperfüzyon iskemisinin yer aldığı enflamatuvar bir cevaptır. Oluşan hasar interstisyel enflamasyona, kollajen depolanmasına ve normal tübül düzeninin bozulmasına neden olur. Sonuçta tübüler atrofi ve interstisyel fibrozisin eşlik ettiği kalıcı parankimal hasar ve skar oluşumu gerçekleşir (130,151). Kronik piyelonefritin patolojik bulguları, dilate ve biçimi bozulmuş kaliksler, kortikal incelme ve fibrozis alanlarıdır. Skarlı böbrek, genellikle kortikal skar bölgeleri içeren, normale göre daha küçük böbreklerdir. Skarlı parankim bölgeleri, histolojik olarak büyük damarların korunduğu, dilate ve atrofik tübüleri içerir. Skar bölgesine komşu alanlar normaldir. Periglomerüler fibrozis ve değişen derecelerde glomerüler sklerozis görülebilir. Periateriolar fibrozis ve medüller fibrozis saptanabilir (152).

Tübülointerstisyel fibrozis, enflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu, fibroblast aktivasyonu ve birikimi, HDM komponentlerinin depolanması, tübüler atrofi ve mikrovasküler azalma ile karakterize dinamik bir süreçtir (153,154).

Renal fibrozis birbirinin içine geçmiş 4 fazın devamı şeklinde gelişir; hazırlık, aktivasyon, uygulama ve ilerleme (155,156). Hazırlık fazında, doku hasarı, kemotaktik sitokinler aracılığı ile o bölgede lenfositler, monosit/makrofajlar, dendritik hücreler ve mast hücrelerinden oluşan enflamasyona neden olur. Tübüler epitel hücrelerinde, enflamatuvar cevapta anahtar rol oynayan *nuclear factor* (NF) κ B ekspresyonu, konnektif doku büyüme faktörü (CTGF), anjiyotensin II, aldesteron ve filtrattaki protein yükü etkisi ile artar (155,157). NF κ B sinyal iletiminin

aktivasyonu, hasarlı tübül hücrelerinde plazminojen aktivatör inhibitör (PAI)-1, interlökin (IL)-1, IL-6, kemokin (C-C motif) ligand 2 (CCL2; monosit kemotaktik protein 1), CCL5 ve tümör nekrozis faktör α (TNF- α) gibi proenflamatuvar moleküllerin üretimini artırır (155,158). Hasarlı tübül epitel hücrelerinde salınımı artan *Danger Associated Molecular Pattern* (DAMP) molekülleri, komşu tübüler epitel hücrelerinde ve enflamatuvar hücrelerde *toll-like* reseptörü vasıtasıyla proenflamatuvar mediatörlerin üretimini artırır (159). İnfiltrasyon olmuş lenfositler, monositler/makrofajlar, dendritik hücreler ve mast hücreleri aktive olarak reaktif oksijen türleri (ROS), fibrojenik sitokinler ve büyüme faktörleri üretirler (160-163). T lenfositlerin olay yerinde toplanması ve aktivasyonu renal fibrozisin başlatılmasında önemli erken bir olaydır. Sitokinlerin etkisinde, dolaşımdaki monositler hasar alanına toplanır ve klasik olarak aktive edilmiş makrofajlara (M1) ve alternatif olarak aktive edilmiş makrofajlara (M2) farklılaşırlar. M1 makrofajları, tipik olarak proenflamatuvar fenotip gösterirler (162).

Aktivasyon fazında hasarlı tübül epitel hücreleri ve enflamatuvar hücreler tarafından üretilen profibrotik sitokinlerin etkisiyle matris üreten hücreler aktive olur. Fibroblastlar, alfa düz kas aktini (α SMA) ekspres eden ve büyük miktarda HDM bileşenleri üreten miyofibroblast fenotipi kazanırlar (164). Miyofibroblastlar, interstisyel fibroblastların aktivasyonu, perisitlerin differansiyasyonu, tübüler epitel hücrelerinin ve endotel hücrelerinin fenotipik değişimi (epitelyal veya endotelyal mezenkimal değişim (EMT/EndoMT)) ve dolaşımdaki fibrositlerin bölgede toplanmasıyla oluşmaktadır (155,165,166).

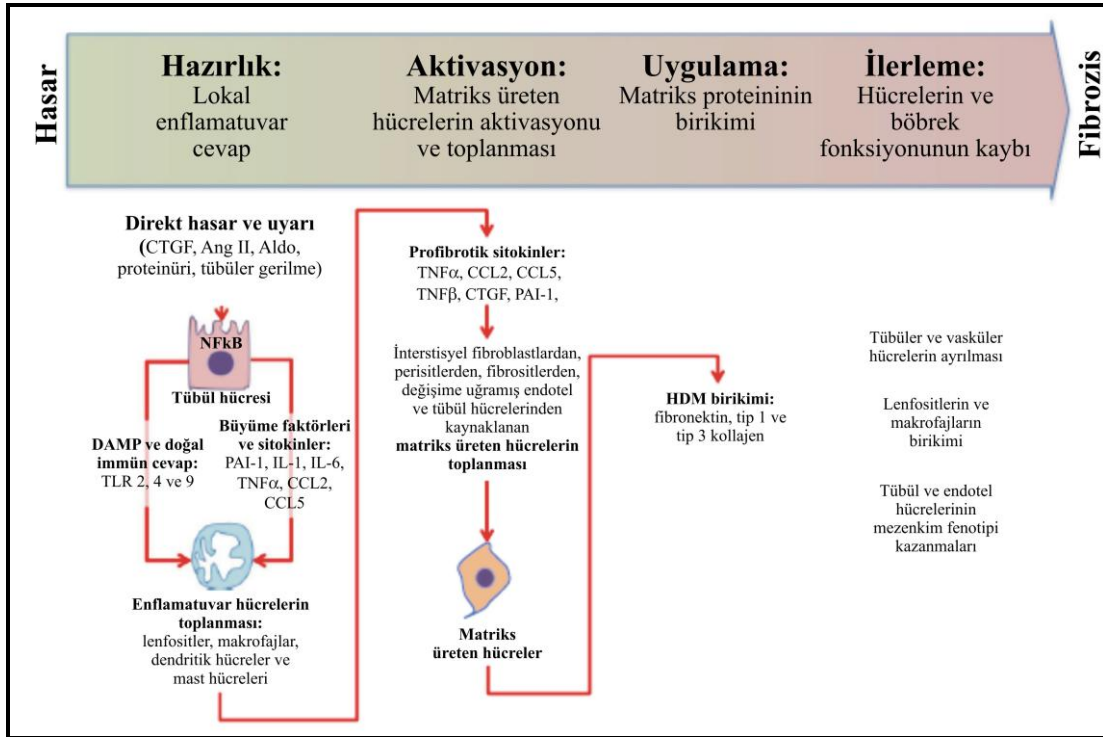
Hem fibroblastlar hem de miyofibroblastlar, sitokinlerin etkisinde çoğalma kapasitesine sahiptirler. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), TGF- β , *basic fibroblast growth factor* (FGF2) ve CTGF gibi birçok fibrojenetik büyüme faktörü fibroblastlar için iyi bilinen mitojenlerdir (155).

Epitelyal-mezenkimal dönüşüm, embriyonik gelişimde, tümör metastazlarında ve organ fibrozisinde oluşan hücre fenotip değişimidir (167). Fibroblastlar ve miyofibroblastlar, EndoMT ile kapiller endotelden de kaynaklanabilir (166) İnvitro koşullarda tübüler epitel hücreleri, çeşitli profibrotik sitokinlerin etkisinde (öz. TGF- β 1), epitel özelliklerini kaybetmesi ve mezenkimal belirleyiciler kazanması ile karakterize EMT geçirirler (168). Kronik böbrek hastalığı

olan hastaların böbrek biyopsilerinde ve deney modellerinde EMT'nin böbrek fibrozisinde önemli rol oynadığı saptanmıştır (169-171). Fibrotik böbreklerde, tübül epitel hücrelerinde α SMA, vimentin ve fibroblast-spesifik protein-1 (FSP1) ekspresyonu gösterilmiştir. Böbrek hasarından sonra, tübül epitel hücrelerinde TGF- β 1/Smad, *integrin-linked kinase* (ILK), Wnt/ β -catenin ve Snail1 gibi önemli EMT regülatör sinyal iletim yolları aktive olmaktadır (172). Dahası hasardan sonra epitel hücreleri tübüler bazal membranı geçerek interstisyuma yer değiştirmektedir (173). EMT devam eden hasarda daha geç evrede oluşmaktadır. Renal fibrozisin başlamasında fibroblast aktivasyonu önemli olmakla birlikte, EMT'nin fibrozisin ilerlemesi ve geriye dönüşsüz hal almasında başlıca etken olduğu düşünülmektedir (155,174).

Uygulama fazında, kollajen I, III ve fibronektin gibi matriks proteinlerin birikimi gözlenir. Matriks üreten hücrelerce HDM protein sentezi ve ekspresyonu, çeşitli hücre dışı fibrojenetik sinyallere gen transkripsiyon cevabı ile düzenlenmektedir. TGF- β 1, PDGF, FGF2, CTGF ve angiotensin II başlıca fibrojenetik faktörlerdir (155,175). Fibrojenik sitokinler, kollajen ve fibronektin genlerinin promoter bölgelerini etkileyen transkripsiyon faktörlerini aktive ederek, bunların transkripsiyonunu sağlarlar. Hepatosit büyüme faktörü ve BMP7, TGF- β 1 etkisini antagonize ederek matriks bileşenleri üretimini inhibe ederler (176,177).

İlerleme fazında, aşırı enflamatuvar cevap sonucu fibrozisin ilerlemesi ve böbrek fonksiyon kaybı söz konusudur. Renal fibrozisde tübüler hücre atrofisi ve apoptozisi, lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu, tübüler hücre ve endotel hücre değişimi, tübül çevresi damar sisteminin azalması böbrek fonksiyonunun azalmasına neden olur. Renal hasarın şiddeti ve süresi, başarılı onarım sürecini veya anormal doku fibrozis cevabının gelişmesini belirleyen faktördür (155,156).



Şekil 2.5. Renal fibrozis patogenezi.

2.9. Renal Fibrozisi Artıran Faktörler ve Moleküler Sinyal Yolları

2.9.1. Hipoksi

Tübülointerstisyumda filtre edilen moleküllerin seçici geri Emilimi ve eksresyonu, hormonların üretimi ve salınımı gibi birçok önemli işlev yürütülmektedir. Tübülointerstisyel alanın enerji ihtiyacı fazladır ve hasara karşı çok duyarlıdır (178). Glomerüler kapiller yatağa olan hasar direkt olarak peritübüler perfüzyonu ve oksijen desteğinin azalmasına neden olur (179). İskemi reperfüzyon hasarı endotel hücrelerinde değişimi (EndoMD) stimule etmektedir (180). Tubulointerstisyel iskemik hasar peritübüler kapillerin kaybına neden olur ve interstisyel fibrozis, peritübüler kapillerle tübüller arası mesafeyi artırarak tübüler oksijen desteğini azaltır (181). Hipoksi, *hipoxia-inducible factor* (HIF)-1 α aracılığı ile vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve FGF2 genlerinin ekspresyonunu artırmakta, fibroblastları aktive etmekte ve EMD'yi indüklemektedir (182).

2.9.2. Hücre İçi Yüksek Glukoz Düzeyi

Tübül hücrelerinde geri alım sonucu artan glukoz düzeyi, renal hasara neden olan ileri glikasyon yıkım ürünleri, sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri ve ROS üretimini artırır. TGF- β , CTGF, VEGF, insülin benzeri büyüme faktörleri, epidermal büyüme faktörü ve PDGF diabetik nefropati patofizyolojisinde önemli rol oynarlar (183,184).

2.9.3. Renin-Anjiyotensin-Aldesteron Sistemi

Böbrek hasarında renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi (RAAS) aktivasyonu, hemodinamik değişikliklerle ilgili veya farklı mekanizmalarla tübülointerstisyel hasarı artırmaktadır. RAAS aktivasyonu, glomerüler arteriollerde konstrüksiyona ve peritübüler kapillerin perfüzyonunun azalmasına neden olarak tübülointerstisyumda hipoksiyi artırır (178). Anjiyotensin II'nin fibrojenik birçok etkisi, TGF- β 'nin ve onun etkilerine aracılık eden diğer faktörlerin indüksiyonu ile oluşmaktadır. Anjiyotensin II, TGF- β , CTGF, endotelin-I, FGF2, PDGF, PAI-1, doku metalloproteinaz-2 inhibitörü gibi fibrojenik sitokinleri indükleyerek fibrozisi artırır ve EMT'e aracılık eder. Anjiotensin II, TGF- β 'ye bağımlı ve TGF- β 'ye bağımsız yollarla Smad sinyalizasyonunu aktive eder (185). Angiotensin II, ayrıca β 1 integrin ve ILK ekspresyonunu indüklemektedir (186). Aldesteron üretimi, ROS ve enflamatuvar sitokinlerin üretimini artırır (187).

2.9.4. “Transforming Growth Factor- β ”

Transforming growth factor- β 1, fibrogenez sürecini başlatan en önemli faktörlerden birisidir (188). Kronik böbrek hastalığı olan insanlarda ve kronik böbrek hastalığı oluşturulan deney modellerinde TGF- β ekspresyonu ve TGF- β reseptör sayısı artmıştır. Deney modellerinde aktif TGF- β ekspresyonu artışı, glomerüloskleroz ve tübülointerstisyel fibrozise neden olmuştur ve TGF- β aktivitesinin inhibisyonu ile renal fibrozis azalmıştır (189,190). Hasarlı tübül epitel hücrelerinden veya enflamatuvar hücrelerden salınan TGF- β , tübüler hücre apoptozisini, miyofibroblast değişimini ve EMD'yi, fibroblast proliferasyonunu ve laminin, fibronektin ve kollajen fraksiyonları gibi HDM proteinlerinin üretimini artırır (188). TGF- β 1 matriks proteinlerini yıkan metalloproteinazların sentezini inhibe eder ve metalloproteinazların doku inhibitörlerinin sentezini artırır (191).

TGF- β 1, otoindüksiyonla lokal yapımını artırarak, fibrojenetik uyarının devamını sağlar. TGF- β 1 ayrıca, CTGF gibi fibrozisin ikincil araçlarını da uyardır (192). TGF- β 1, β 1 integrin, ILK ve *particularly interesting new cysteine-histidine rich protein* (PINCH1) ekspresyonunu artırmaktadır (193). TGF- β bu etkilerini, tip I ve tip II TGF- β reseptörlerinin dimerizasyonu ve takiben Smad2 ve Smad3'ün fosforilasyonunu artırarak göstermektedir. Sitozolda fosforile olmuş Smad2 ve Smad3 kompleksi ile birlikte Smad4, nükleusa geçerek gen ekspresyonunu kontrol eder. Alternatif olarak fosforile olmuş Smad2 ve Smad3, inhibitör Smadlarla (Smad6 ve Smad7) kompleks oluşturarak reseptör yıkımını başlatabilir (188).

Profibrotik etkilerine ek olarak TGF- β 'nin anti-enflamatuvar özellikleri de vardır. TGF- β 'nin direkt ve tam olarak inhibisyonu, bağışıklık sistemi üzerinde istenmeyen ciddi etkilere neden olabilir (155,187).

2.9.5. Konnektif Doku Büyüme Faktörü

CCN [sisteinden zengin protein 61 (Cyr61), CTGF, *nephroblastoma overexpressed protein* (Nov)] protein ailesinin bir üyesi olan CTGF, 349 aminoasitli, 36-38 kDa ağırlığında sisteinden zengin, heparin bağlayan ve profibrotik ve proanjiojenik özellikleri olan bir proteindir. CTGF hücre proliferasyonu, hücre yaşamı, farklılaşma, adezyon, migrasyon ve HDM sentezinde rol oynar. CTGF, etkilerini, dokuya spesifik birçok mekanizmalar aracılığı ile gösterir (194).

Konnektif doku büyüme faktörü deney hayvanlarında ilk olarak somitlerde, taban plakalarında ve notokordda tespit edilmiştir (195,196). CTGF gelişimin daha sonraki evresinde, birçok yapıda eksprese edilir. Farelerde, gelişmekte olan kartilaj ve damar yapılarında yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir (196,197). Diğer belirgin eksprese edildiği bölgeler, akciğerin bronşial ve alveolar epiteli, pankreatik kanal, endokrin hücreleri, tükrük bezi gibi değişik epitelyal yapılardır (197,198). CTGF ekspresyonu erişkin dokularda da devam eder. Fibrozis, ateroskleroz, osteoartrit ve belli kanserlerde ekspresyonu artar (199).

Fibrozis, aktive kontraktıl fibroblastların (miyofibroblast) aracılık ettiği çok miktarda HDM depolanması sonucu oluşur. İnvitro çalışmalar CTGF'nin öncelikli olarak HDM sentezi ve fibrozisde yer aldığını göstermiştir (194,200). CTGF ve yüksek glukoz değerleri ILK ekspresyonunu artırır (201,202). CTGF hem

integrinlere hem de LRP1'e (*LDL receptor related protein*) bağlanarak ILK aktivasyonu ve matriks bileşenlerinin üretimine neden olmaktadır (155).

Konnektif doku büyüme faktörü, hem direkt olarak hem de TGF- β 1'in bazı profibrotik etkilerine de aracılık ederek fibrogeneze katkıda bulunmaktadır. Fibroblastlardaki CTGF, HDM'e adezyonda, bazı sinyallerin iletiminde ve birçok genin aktivasyonunda, TGF β 1'in kofaktörü olarak rol oynar. TGF- β 'da CTGF'nün kuvvetli bir indükleyicisidir. CTGF geni promoter bölgesinde TGF- β duyarlı bölgeler tanımlanmıştır (203). Hiperglisemi, anjiyotensin II, VEGF, ROS, hipoksi, palmitat, protein kinaz C izoformları ve mekanik gerginlik de birçok hücrede CTGF ekspresyonunu artırmaktadır (184,185,200).

Transgenik deney modelinde CTGF'nün fazla üretimi, renal fibrozisin gelişmesine neden olmuştur (204). Dahası deney modellerinde CTGF'in *antisense* oligodeoksi nükleotidlerle inhibisyonu, tübülointerstisyel fibrozisi etkili şekilde azaltmıştır (205). TGF- β 1, Ras/MEK/ERK and Smad sinyal yolları ile proksimal tübül epitel hücrelerinde CTGF ekspresyonunu artırır (188).

2.9.6. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

Trombosit kaynaklı büyüme faktörünün 4 izoformu (PDGF-A, -B, -C, -D) ve 2 reseptör zinciri (PDGFR- α ve - β) böbrek hücrelerinin büyük kısmında eksprese edilmektedir. PDGF'e cevap veren 2 ana hücre, düz kas hücreleri ve fibroblastlardır. Hücre proliferasyonu, migrasyonu, HDM birikimi ve enflamasyonu artıran ve azaltan araçların üretimini, doku geçirgenliğini ve hemodinamikleri düzenlemektedir (206). PDGF β reseptörüne bağlanan proteinler, glomerüloskleroza neden olan mekanizmaları artırırken, PDGF- α reseptörü öncelikle interstisyel fibrotik süreçte rol oynamaktadır (207). PDGF ve FGF2 sinyal iletimi, fibroblastlarda integrinler, ILK ve bunlarla ilgili proteinlerin oluşturduğu mekanizmaya PINCH1 aracılığı ile bağlanır (208).

2.9.7. Doku Spesifik Plazminojen Aktivatörü

Fibroblastlarda LRP1 aracılı β 1 integrin birikimi ve ILK aktivasyonunu tetikleyerek kollajen I ekspresyonunu artırmaktadır (209).

2.10. Reflü Nefropatisi Komplikasyonları

Reflü nefropatisi komplikasyonları sinsi başlar ve yavaş ilerler. Büyüme geriliği, hipertansiyon, proteinüri, idrar konsantrasyon defekti, hiperkalemi, asidoz, böbrek yetmezliğine ilerleyen kronik böbrek hastalığı ve bazı hastalarda SDBY gözlenebilmektedir. Bunların içinde hipertansiyon ve proteinüri en sık rastlanılanlardır ve uzun dönem böbrek sonuçları üzerinde önemli etkileri vardır. Reflü hastalarda prospektif ve longitudinal çalışmaların yokluğu nedeni ile komplikasyonların insidansı tam olarak bilinmemektedir.

2.10.1. Hipertansiyon

Böbrekte skar oluşumu ve hipertansiyon arasındaki ilişki ilk olarak 1937'de gösterilmiştir (210). Hipertansiyon oranı, yaşa, prezantasyon zamanına, parankim hasarının derecesine, renal hasarın tek taraflı veya çift taraflı olmasına ve izlem süresinin uzunluğuna göre değişmektedir. Hipertansiyon, renal skarı olan pediatrik hastaların %17-30'unda, renal skarı olan erişkinlerin %34-38'inde gelişmektedir (117,211,212). Yetişkinlerde artan sıklıkta primer HT gelişmesi bu yorumu güçleştirmektedir. Kohler (212), bilateral renal skarlaşması olan hastaların %58'inde, tek taraflı renal skarlaşması olan hastaların %38'inde hipertansiyon geliştiğini belirtmiştir. VUR'u olan hastalarda renal skar ve hipertansiyon arasında bir ilişki bulunması nedeni ile bu hastalara yaşamı boyunca yılda en az bir kez kan basıncı izlemi önerilmektedir.

Plazma renin aktivitesi, bazı renal skarlı çocuklarda yaş arttıkça artabilir. Ancak, kan basıncı ve plazma renin aktivitesi, plazma kreatinin düzeyi ve renal skar derecesi arasında direkt bir korelasyon saptanmamıştır (213).

2.10.2. Proteinüri

Reflü nefropatisinde proteinüri, serum kreatinin düzeyinde artış ve KBY bulguları böbrek hasarının yaygın olduğu geç evrede ortaya çıkmaktadır. Belirgin proteinüri, reflü nefropatisi olan yetişkin hastaların %21'inde saptanmaktadır (212). VUR nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmış 57 çocuğun 3 yıldan fazla izlendiği bir çalışmada, hastaların 9'unda (%15,8) proteinüri gelişmiş, proteinüri gelişen çocukların cerrahi tedavi öncesi renal parankimal skar şiddeti daha yüksek, böbrek boyutları daha küçük bulunmuştur (214). Mikrolabüminüri, glomerüler hasarın daha

erken evresinde gözlenmektedir. İki taraflı VUR ve renal parankimal skarı olan ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) normal olan 28 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %53,5'inde mikroalbümiüri saptanmıştır (215). Pyelonefrite ikincil tek taraflı veya iki taraflı renal parankimal skarı olan 57 çocuğun değerlendirildiği başka bir çalışmada hastaların %51'inde mikroalbüminüri saptanmış, GFR azaldıkça, mikroalbüminüri sıklığının arttığı gözlenmiştir (216). İmmünolojik hasar, makromoleküler trapping, mezenjial fonksiyon bozukluğu, hipertansiyon ve glomerüler hiperfiltrasyon nedeni ile oluşan glomerüler ve tübülointerstisyel hasar sonucu proteinüri gelişmektedir (217). Reflü nefropatisi olan hastaların idrarlarında, beta 2-mikroglobin (β 2M), retinol bağlayan protein (RBP), alfa 1-mikroglobulin (α 1M), gibi düşük molekül ağırlıklı protein düzeyleri (DMAP) ve N-asetil- β -D-glukozaminidaz (NAG) enzim düzeyi artmıştır (218). Mikroalbuminüri, idrarda DMAP'lerin arttığı dönemde belirir ve renal skar derecesi arttıkça, eksresyonu artar. Reflü nefropatisinde ilerleyen dönemlerde görülen proteinürinin bir kısmı tübüler kökenli olmasına rağmen, protein kaybının esas kaynağının glomerüler olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (219).

Veziköüretal reflüsü olan 86 pediatrik hastadan yapılan nefrektomi örneklerinin incelendiği histolojik bir çalışmada hastaların 18'inde (%21) FSGS saptanmıştır (220). Reflü nefropatisinde bu komplikasyona neden olan gerçek mekanizma bilinmemekle birlikte, glomerüler hiperfiltrasyon, antijen-antikor komplekslerinin depolanması, makromoleküllerin temizlenmesinde mezenkimin yetersizliği, dolaşan immün kompleksler ile oluşan podosit hasarının FSGS'ye neden olduğu düşünülmektedir (221). FSGS progresiftir, böbreğin skarlaşmamış alanlarında veya tek taraflı reflü nefropatisi olan hastalarda normal karşı böbrekte oluşabilmektedir. Segmental skleroz genelde perihilar bölgede oluşmaktadır (222).

2.10.3. Böbrek Yetmezliği

Reflü nefropatisi çocuklarda KBY'nin %12-32'inden sorumludur (110-113). *North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Çalışmalarının* (NAPRTCS) 2008 yıllık raporunda reflü nefropatisi, çocuklarda KBY'nin 4. En sık nedeni olarak belirtilmiştir. Kronik böbrek hastalığı olan çocukların %8,4'ünde, transplant yapılan çocukların %5,2'sinde, diyaliz hastalarının %3,5'inde reflü nefropatisi mevcuttur (110). Bir-on altı yaş arasında GFR'si 30-90 ml/min/1,73 m²

olan 586 hastayı içeren CKID çalışmasında 87 hastada (%14,8), reflü nefropatisi saptanmıştır. Glomerüler olmayan nedenlerin %19'unu reflü nefropatisi oluşturmuştur (223). Farkındalığın artması ve erken tedaviye rağmen son 40 yılda, reflü nefropatisine ikincil SDBY insidansında azalma olmamıştır (224). Bu da, önemli sayıda reflülü hastada, zamanla ve tedavi ile düzelmeyecek intrensek böbrek hastalığı (displazi) olduğunu düşündürmektedir.

2.10.4. Büyüme Geriliği

Değişik derecelerde böbrek yetmezliğine neden olan VUR ile birlikte böbrek hasarı, çocuğun büyümesini ve gelişmesini de etkilemektedir. Polito ve arkadaşları, iki taraflı böbrek hasarı olan çocukların, kontrol grubuna göre boy ve vücut ağırlığını düşük bulmuşlardır. Bu hastalar pubertenin sonuna kadar izlendiğinde, normal boy ve kiloya ulaştıkları gözlenmiştir. Medikal ve cerrahi olarak tedavi edilmiş VUR'u olan hastalar arasında büyüme parametreleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (225).

Reflü nefropatisinin tedavisinde amaç, fonksiyonel böbrek parankimini korumaktır. Bu nedenle İYE ve VUR tanısı erken konulmalı ve erken tedaviye başlanmalıdır. Hastalar ömür boyu komplikasyonlar yönünden takip edilmelidir. Hastalar boy ve kiloları, kan basıncı ölçümü, böbrek fonksiyon testleri, idrar analizleri ve görüntüleme yöntemleri ile izlenmelidir.

2.11. Vezikoüreteral Reflü ve Renal Parankimal Skar Erken Belirleyicileri

Vezikoüreteral reflünün erken tanınması, tedavisi ve beraberinde İYE'nin önlenmesi ile renal parankimal skar oluşumu önlenir ve KBY'ye giriş süreci engellenebilir. Tc-99m DMSA kortikal sintigrafisi, renal parankimin değerlendirilmesinde ve renal hasarın gösterilmesinde referans metot olmakla birlikte, günlük uygulamalarda daha hızlı, invaziv olmayan, sensitif ve spesifik metotlara ihtiyaç vardır. Deneysel çalışmalarda ve VUR'u olan hastalarda IL1- α , IL-6, IL-8 gibi sitokinlerin renal parankimal skar teşhisinde yararlı olabileceği gösterilmekle birlikte, sensitivite ve spesifiteleri tartışmalıdır (226). VUR'u olan ve İYE'si olmayan 114 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada IL-6/kreatinin oranı VUR'u olan hastalarda, IL-8/kreatinin oranı ise renal parankimal skarı olan hastalarda kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur; ölçülen

parametreler ile VUR dereceleri ve renal parankimal skar derecesi arasında zayıf korelasyon saptanmıştır (227). Elli-dokuz çocukta yapılan bir çalışmada VUR'u olan hastalarda idrar IL-8/kreatinin oranı, İYE geçirmiş ancak VUR'u olmayan hastalara ve kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş, VUR'u olan grupta, IL-8/kreatinin oranı renal parankimi skar durumu ile korelasyon göstermemiştir (228).

Bunların dışında idrar β 2M, NGAL ve CTGF düzeyleri de tübüler zedelenmenin belirlenmesinde kullanılmaktadır.

2.11.1. Beta 2 Mikroglobulin

Beta2-mikroglobulin majör histokompabilite kompleksi (MHC) sınıf I antijeninin beta hafif zincirini oluşturan 11,8 kDa ağırlığında glikolize edilmemiş bir polipeptiddir. Hücre yüzeyindeki β 2M dolaşımdaki serbest β 2M ile yer değiştirebilir. β 2M, sitotoksik T hücrelerine (CD8+) antijen sunulurken MHC sınıf I antijeni stabilize etmektedir. β 2M, hücre yaşamı, hücre çoğalması, bağışıklık gibi fonksiyonların düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bütün çekirdekli hücreler tarafından üretilir. β 2M'in %90'ı glomerüler filtrasyona geçer ve proksimal tübül hücreleri tarafından tama yakın reabsorbe edilir (229).

Proksimal tübüllerin düşük molekül ağırlıklı proteinleri (moleküler ağırlık: <40.000 Da) geri emilim kapasitesinde azalma tübüler proteinüriye yol açar. Tübüler proteinüride idrarda β 2M, α 1M, lizozim ve RBP atılımı artar (230). Fankoni sendromuna yol açan herediter ve kazanılmış hastalıklarda, nefrotoksik ajanların kullanımı, kardiyovasküler cerrahi, böbrek transplantasyonu sonrası idrar β 2M düzeyi yüksek saptanmaktadır (231-234). Obstrüktif üropatili hastalarda hem idrar β 2M hem de idrar NGAL düzeyi kontrollere göre yüksek bulunmuştur (235). Yüksek dereceli VUR'u olan hastalarda, düşük dereceli VUR'u olan hastalara ve VUR'u olmayan hastalara göre daha yüksek idrar β 2M/kreatinin değerleri gösterilmiştir (236).

2.11.2. Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin

Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), [sinonimleri: siderokalin; scn, *lipocalin 2*, 24p3 ve uterocalin] insan nötrofil ve monosit/makrofaj hücrelerinde ve aktive epitel hücrelerinde eksprese edilen ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı doğal immün cevapta rol oynayan proteaza dirençli bir polipeptiddir. Nötrofil

granüllerinde, monomer, disülfid bağlı homodimer ve metallo-proteinaz-9 (MMP-9; *gelatinase-B*) ile disülfid bağlı heterodimer gibi farklı formlarda bulunmaktadır. NGAL, farklı fonksiyonları olan lipokalin ailesinin bir üyesidir (237,238).

NGAL normalde böbrek, akciğer, mide ve kolon gibi birçok dokuda az miktarda eksprese edilmektedir. Biyolojik sıvılar çok az düzeyde NGAL proteini içermektedir. NGAL ekspresyonu epitel hasarında belirgin şekilde artar. Düşük moleküler ağırlıklı (23-25 kDa) bir protein olması nedeni ile glomerüler filtrata geçer. Proksimal tübüller tarafından tutulan protein, 14 kDa ağırlığında parçalara ayrılır. NGAL proteininin, apikal memebranda megalin reseptörü vasıtasıyla endositoz ile hücre içine alındığı düşünülmektedir. Proksimal tübül tarafından yakalanmayan ve nötrofillerden, böbrek tübüllerinden ve mesane epitelinden eksprese edilen NGAL proteini, idrar miktarını oluşturur (237,238).

Akut böbrek hasarı sonucu Henle kulpunun çıkan kolunda ve toplayıcı kanallarda NGAL mRNA'nın, hızlı ve masif şekilde arttığı (1000 kat) gözlenmiştir (239). Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda yapılan çalışmalarda, greft fonksiyon bozukluğu şiddetinin NGAL protein ekspresyon düzeyi ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (240). Hasara karşı (ATP eksikliği, H₂O₂ ve bakterilere maruziyet) nefronun otonom cevabı, NGAL üretimine neden olmaktadır. Hipoksik-iskemik hasarda, HIV-assosiyeli nefropati modelinde, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında hasarlı tübüler epitelinin NGAL ekprese ettiği gösterilmiştir. Tübüler ekspresyon, kortikomedüller yönde ilerlemiştir (238).

Kontrast madde uygulaması ve kardiyak ameliyatlar gibi böbreğe zarar verebilecek tedaviler alan hastalarda ve stabil olmayan nefropatili hastalarda NGAL düzeyi erken dönemde yükselmektedir (241,242). Otoimmün hastalıklar ve glomerüler hastalıklar ile oluşan kronik böbrek hastalıklarında NGAL düzeyinin aktif hasarın şiddetini gösterdiği bildirilmiştir (243-245). Diabetes mellituslu (DM) hastalarda hem serum hem de idrar NGAL düzeylerinin renal hastalığın şiddeti ile orantılı olarak arttığı gözlenmiştir (246,247). Deneysel çalışmalarda pyelonefritin erken döneminde idrar NGAL mRNA ve protein düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (248). İYE'si olan hastalarda hem idrar NGAL düzeyinin hem de idrar NGAL/kreatinin oranının arttığı gösterilmiş ve İYE teşhisinde erken belirleyici olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (249).

Vezikoüreteral reflüsü olan hastalarda yapılan bir çalışmada, hastaların idrar NGAL düzeyi kontrol hastalarına göre yüksek bulunmuştur. İdrar NGAL düzeyi VUR derecesi ile korelasyon göstermemiş, renal parankimal skarı olan hastalarda, renal parankimal skarı olmayan hastalara göre önemli derecede yüksek bulunmuştur. İdrar NGAL düzeyinin renal skar durumunu saptamada tanıs ve prognostik bir belirleyici olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (226).

2.11.3. Konnektif Doku Büyüme Faktörü

Diabetik nefropati, böbreğin akut ve progresif glomerüler ve tübülointerstisyel hastalıkları, kardiyomiyopati, fibrotik cilt hastalığı, sistemik skleroz, bilier atrezi, karaciğer fibrozisi, idiopatik pulmoner fibrozis gibi hastalıklarda CTGF mRNA ve CTGF protein düzeyleri artmaktadır (184,200).

Deneysel renal fibrozisde veya insanlarda çeşitli hastalıklara ikincil gelişen renal fibrozisde (diabetik nefropati, kronik allograft nefropatisi, hipertansiyona nefroskleroz) CTGF ekspresyonunun arttığı ve glomerüloskleroz ve tübülointerstisyel fibrozis derecesi ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (200,204,205). Deneysel çalışmalarda CTGF'nin mezengial hücrelerde, fibroblast ve renal tübül epitel hücrelerinde HDM proteinleri sentezini ve depolanmasını artırdığı, tübüler epitelyal-mezenkimal dönüşümde ve glomerüler ve tübülointerstisyel fibrozisde rol oynadığı gösterilmiştir (200,204,205).

Tip 1 DM'su olan hastaların idrar CTGF düzeyleri yüksek bulunmuş, idrarda albümin eksresyonu, glisemik kontrol ve GFR ile korelasyon göstermiştir (250). Dahası, Tip I DM'si olan hastaların idrar CTGF düzeyleri, anjiyotensin konverting enzim inhibitörü (ACEİ)/anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) tedavisi sonrası azalmıştır (251). Anjiyotensin II, CTGF sentezini indüklemektedir (185). ACEİ/ARB tedavisi ile idrar CTGF düzeyinde azalmanın, RAAS'ın idrar CTGF düzeyini regüle ettiğini gösteren bir bulgu olduğu düşünülmüştür. Tip 1 diabetik nefropatisi olan hastalarda yapılan bir çalışmada plazma CTGF düzeyi GFR'de düşme oranı ile korelasyon göstermiş, yüksek plazma CTGF düzeylerinin son dönem böbrek hastalığının ve mortalitenin habercisi olduğu öne sürülmüştür (252). Tip 2 diabetik nefropatili hastaların böbrek biyopsilerinde CTGF ekspresyonunun arttığı ve bazal serum kreatinin değeri ve interstisyel fibrozis şiddeti ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (253). Diabetik nefropatili hastalarda yapılan faz-I klinik çalışmasında

CTGF'ye karşı oluşturulmuş insan monoklonal antikoruna ile albüminürinin önemli derecede azaldığı gözlenmiştir (254).

Kronik glomerülopati ve tübülöinterstisyel hasarı olan hastaların böbrek biyopsilerinde CTGF ekspresyonunun arttığı ve skar derecesi ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (255).

IgA nefropatisi olan hastaların böbrek biyopsilerinin incelendiği bir çalışmada, idrar protein düzeyinin ve doku düzeyinde TGF- β 1 ve CTGF mRNA ekspresyonunun, tübülöinterstisyel hasar derecesi ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (256). Kresantik glomerülonefriti olan hastaların böbrek biyopsilerinin incelendiği bir çalışmada, CTGF, TGF- β 1 ve TGF- β 1 reseptör 1 ve HDM moleküllerinin selüler ve fibroselüler kresentlerde ekspresyonunun arttığı gösterilmiş ve CTGF'nin paryetal epitelyal hücrelerde HDM sentezini artırdığı ve glomerüler kresentlerde skar gelişiminde önemli bir aracı olduğu bildirilmiştir (257).

Kronik allograft nefropatisi oluşturulmuş deney modelinde, sistemik olarak ve allogreftte özellikle tübülöinterstisyel alanda CTGF ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (258). Renal transplant alıcılarında serum ve idrar CTGF düzeyinin arttığı, idrar CTGF düzeyinin CAN histolojik bulguları ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. CTGF'in greft fibrogenezinde önemli rol oynadığı, CAN'ın belirlenmesinde belirleyici olarak kullanılabileceği ve greft fibrozis tedavisinin hedef noktası olabileceği belirtilmiştir (259).

Lupus nefritli hastaların biyopsilerinin incelendiği çalışmada CTGF ekspresyonunun TGF- β 1 ve kollajen 1 ekspresyonu ile pozitif korelasyon gösterdiği, böbrek fonksiyonu ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuş, böbrekte CTGF ekspresyonunun lupus nefritinde, böbrek fonksiyonunda bozulmanın erken belirleyicisi olabileceği belirtilmiştir (260).

Hipertansif nefroskleroza olan hastalarda ve deney modelinde plazma ve idrar CTGF düzeyinin arttığı saptanmış, CTGF'nin hipertansif nefroskleroz progresyonunun belirlenmesinde kullanılabilmesi ve lokal CTGF artışının hipertansif vasküler hasar ve renal fibrozis gelişiminde anahtar rol oynadığı bildirilmiştir (261).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Eylül 2010-Eylül 2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatrik Nefroloji Ünitesi'nde takip edilmekte olan, VCU ile VUR tanısı almış, proteinürisi olmayan, son 3 ay içinde İYE geçirmemiş, Schwartz formülü ile hesaplanmış tahmini glomerüler filtrasyon hızı ≥ 90 ml/dk/1,73 m² olan, 1 ile 16 yaş aralığında, 69'u kız, 25'i erkek 94 hastada yapıldı. Hipertansiyon, DM, malign, enfeksiyöz veya enflamatuvar hastalığı olan hastalar, sitotoksik, glukokortikoid ve/veya nefrotoksik ilaç kullanan hastalar çalışma dışında tutuldu.

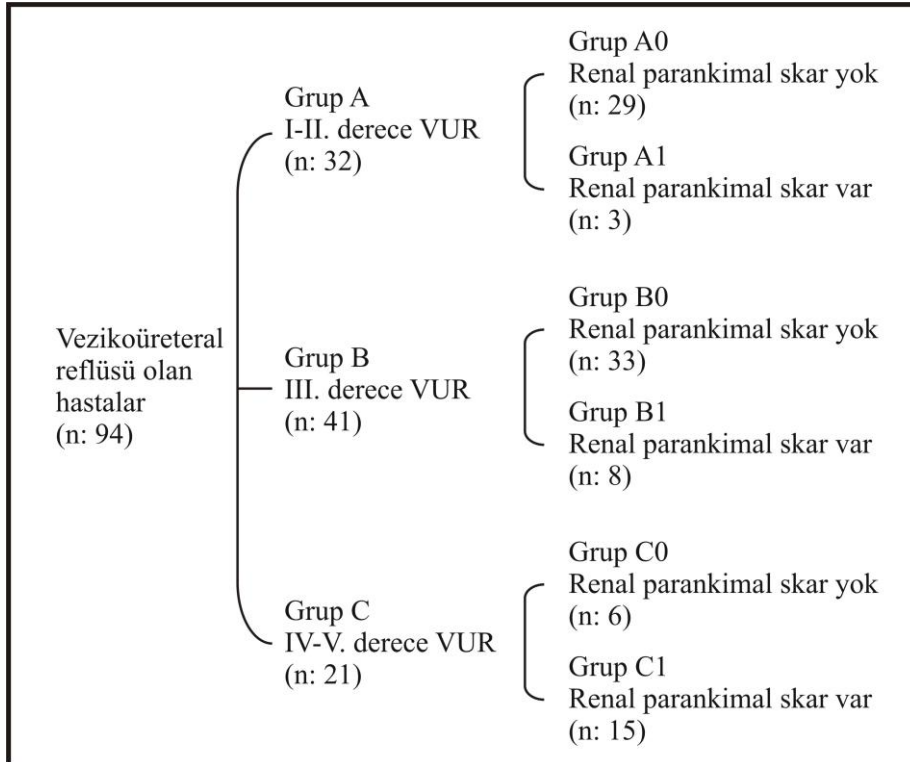
Hastaların VUR tanısı konulma yaşı, çalışmaya dahil edildikleri yaş, çalışmaya alınmalarından 3 ay öncesine kadar geçirdikleri ateşli İYE sayısı, antibiyotik profilaksisi kullanma öyküsü ve başlama yaşı, tuvalet eğitimi kazandıkları yaş, antenatal US bulguları, anne ve babası arasında akrabalık, ailede benzer hastalık öyküsü hasta aileleri ile birebir görüşülerek ve dosya bilgilerinden öğrenildi. Hastaların işeme alışkanlıkları, idrar kaçırma sıklığı, idrarı bekletme ve yeterli boşaltamama, sıkışma hissi, sıkışma sırasında bacakları çapraz yapma ve öne eğilme semptomları, kabızlık ve enkoprezis durumu sorgulandı. Tuvalet eğitimi kazanmış çocuklara işeme bozuklukları semptom skoru uygulandı (262). VUR'a yönelik endoskopik tedavi veya açık cerrahi tedavi uygulanan hastaların cerrahi tedavi öncesi çekilmiş VCU'ları, cerrahi tedavi uygulanmamış hastaların çalışmaya dahil edildikleri tarihten 1-12 ay önce veya 1 ay sonra çekilmiş VCU'ları değerlendirildi. İYE öyküsü olmayan, son üç ay içinde enfeksiyon geçirmemiş ve ilaç kullanmamış, 1-16 yaş aralığında 8'i kız, 34'ü erkek 42 sağlıklı çocuk kontrol grubunu oluşturdu. Sağlıklı kontrollere kortikal sintigrafi uygulanmadı.

Klinik ve biyokimyasal olarak enfeksiyon ve proteinüri bulgusu olmayan primer VUR'u olan hastalardan ve sağlıklı çocuklardan proje için geliştirilmiş bilgilendirilmiş onam formları ebeveynler tarafından imzalandıktan sonra sabah ilk idrar örnekleri santrifüj edilerek $\beta 2M$, NGAL ve CTGF düzeyleri çalışılmak üzere -80 °C'de saklandı. Bu örneklerde ayrıca protein ve kreatinin düzeyleri çalışıldı.

Hastaların VCU'ları Çocuklarda Uluslararası Reflü Çalışması Standardizasyonuna göre değerlendirildi (94). Her hastanın idrar tetkiki ve idrar

kültürü yapıldı. Her hastanın çalışmaya dahil edildikleri tarihten 12 ay öncesine kadar en az bir kez yapılmış genitoüriner sistem US incelemesi mevcuttu. Her hastanın serum C reaktif protein (CRP), serum üre azotu (BUN) ve serum kreatinin düzeyleri çalışıldı. Hastaların çalışmaya dahil edildikleri tarihten 1-12 ay önce çekilmiş ve İYE geçirilmesinden 3-6 ay sonra uygulanmış olma koşulu sağlanan ^{99m}Tc-DMSA sintigrafileri incelendi. Çalışmaya dahil edildiklerinde kortikal sintigrafileri olmayan hastalara ^{99m}Tc-DMSA sintigrafisi yapılarak renal parankimal skar varlığı değerlendirildi. Böbrek görüntülemesinde saptanan kortikal incelme, hacim kaybı ile birlikte DMSA tutulumunda azalma ve renal kontür düzeninde bozulma renal parankimal skar olarak tanımlandı. Sağlıklı kontroller İYE ve proteinüri yönünden değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastalar önce VUR derecelerine 3 gruba ayrıldı (grup A: I. ve II. derece VUR'u olan hastalar, grup B: III. derece VUR'u olan hastalar, grup C: IV. ve V. derece VUR'u olan hastalar). Her 3 gruptaki hastalar ^{99m}Tc-DMSA ile kortikal sintigrafinde renal skar olup olmasına göre kendi içlerinde 2 alt gruba ayrıldı (0: skar yok, 1: skar var)



Şekil 3.1. Vezikoüretal reflü derecelerine göre hasta grupları.

Serum ve idrar kreatinin düzeyi: Hasta ve kontrol grubunun serum ve idrar kreatinin düzeyleri, biyokimya otoanalizörü kullanılarak (Roche P800 Modular Biochemistry System) kinetik Jaffe yöntemi ile ölçüldü. Serum ve idrar kreatinin düzeyleri mg/dl olarak ifade edildi.

İdrar protein düzeyi: Hasta ve kontrol grubunun idrar protein düzeyleri biyokimya otoanalizörü kullanılarak (Roche P800 Modular Biochemistry System) kolorimetrik yöntemle ölçüldü. İdrar protein düzeyleri mg/dl olarak ifade edildi.

İdrar β 2M düzeyi: Hasta grubunun idrar β 2M düzeyleri (İmmulite 2000, katalog no: L2KBM2, 200 test) İmmulite 2000 immünoanalizörü kullanılarak kemilüminesan immünometrik yöntemle ölçüldü. İdrarda β 2M düzeyleri ng/ml olarak ifade edildi. Ölçülen konsantrasyonlar, idrarda kreatinin konsantrasyonuna göre standardize edildi (ng/mg).

İdrar NGAL düzeyi: Hasta ve kontrol grubunun idrar NGAL düzeyleri, ticari olarak temin edilen Human NGAL ELİSA kitleri (USCN-life, katalog numarası: E1388h, Çin) kullanılarak üreticinin talimatları doğrultusunda *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELİSA) yöntemi ile çalışıldı. NGAL'e spesifik antikorla kaplanmış *microtiter* plaka kuyucuklarına, 100 μ l standart, hasta veya kontrol idrar örnekleri eklendi. Her kuyucuğa NGAL'e spesifik biyotinle konjuge poliklonal antikor ve avidinle konjuge Horseradish Peroxidase (HRP) eklendikten sonra plaka enkübe edildi. Daha sonra her kuyucuğa tetrametilbenzidin substratı eklendi. En son aşamada her kuyucuğa sülfürik asit solüsyonu eklendikten sonra oluşan renk değişikliği 10 dakika içinde spektrofotometrik olarak 450 nm \pm 2 nm dalga boyunda ölçüldü. Standart, kontrol ve örnekler 2 kez okundu ve ortalamaları alındı. Örneklerin NGAL konsantrasyonları, örneklerin optik densitelerinin standart eğri ile karşılaştırılmasıyla belirlendi. Örnekler dilue edildiği için, standart eğriden okunulan konsantrasyonlar 2 ile çarpıldı. Tespit aralığı 0,15 ng/ml-10 ng/ml idi. Ölçülen konsantrasyonlar, idrarda kreatinin konsantrasyonuna göre standardize edildi (ng/mg).

İdrar CTGF düzeyi: Hasta ve kontrol grubunun idrar CTGF düzeyleri, ticari olarak temin edilen human CTGF ELISA kileri (Hangzhou Eastbiopharm Co., Ltd., katalog numarası: CK-E10091, Çin) kullanılarak, üreticinin talimatları doğrultusunda ELİSA yöntemi ile çalışıldı. CTGF'ye spesifik monoklonal antikorla kaplanmış

microtiter plaka kuyucuklarına, 40 µl hasta veya kontrol idrar örnekleri eklendi. Her kuyucuğa CTGF'ye spesifik biyotinle konjuge antikor ve streptavidinle konjuge HRP eklendikten sonra enkübe edildi. Daha sonra kromojen solüsyonu A ve kromojen solüsyonu B eklendi ve 10 dk enkübe edildi. En son aşamada her kuyucuğa stop solüsyonu eklendikten sonra oluşan renk değişikliği 15 dakika içinde spektrofotometrik olarak 450 nm±2 nm dalga boyunda ölçüldü. Standart, kontrol ve örnekler 2 kez okundu ve ortalamaları alındı. Tespit aralığı 20 pg/ml-6000 pg/ml idi. Ölçülen konsantrasyonlar, idrarda kreatinin konsantrasyonuna göre standardize edildi (pg/mg).

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Grupların demografik bilgileri, VUR dereceleri, ^{99m}Tc-DMSA bulguları, böbrek fonksiyon testleri, idrar protein/kreatinin oranları, idrar β2M/kreatinin oranları, idrar NGAL/kreatinin oranları ve idrar CTGF/kreatinin oranları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Çalışmada, veriler IBM SPSS 20 programı kullanılarak analiz edildi. Sayısal değişkenler açısından bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler için Student t testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler açısından ikiden fazla bağımsız grup karşılaştırması tek yönlü varyans analizi ile çoklu karşılaştırmalar LSD testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için ikiden fazla bağımsız grup karşılaştırması Kruskal Wallis tek yönlü varyans analizi ile incelendi. Mann Whitney U testi ile çoklu karşılaştırmalar yapıldı. Bu çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Bağımsız iki grubun nitelik değişken açısından karşılaştırmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki doğrusal ilişki Spearman's rho korelasyon katsayısı ile incelendi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için aritmetik ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için ortanca ve minimum ve maksimum değerler, nitelik değişkenler için frekans ve yüzde değerleri tanımlayıcı istatistik olarak verildi. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.2. Etik Kurul Onayı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 02.09.2010 tarihli ve LUT 10/54-13 numaralı etik kurul onayı alındı.

BULGULAR

Çalışmaya VCU ile VUR tanısı almış, proteinürisi olmayan, son 3 ay içinde İYE geçirmemiş, Schwartz formülü ile hesaplanmış tahmini GFR'si ≥ 90 ml/dk/1,73 m² olan, 1 ile 16 yaş aralığında 94 hasta dahil edildi. Çalışmada yer alan hastaların 69'u kız (%73,4), 25'i erkek (%26,6) olup kız/erkek oranı 2,76 idi. VUR tanısı konulduğunda hastaların yaş ortalaması $37,4 \pm 35$ ay (ortanca: 22 ay), dağılımları 0,5-133 ay idi. Çalışmaya dahil edildiklerinde hastaların yaş ortalaması $66,4 \pm 37,8$ ay (ortanca: 58 ay), dağılımları 12-187 ay idi.

İdrar yolu enfeksiyonu öyküsü olmayan, son üç ay içinde enfeksiyon geçirmemiş ve ilaç kullanmamış 42 sağlıklı çocuk, kontrol grubunu oluşturdu. Kontrol grubunu oluşturan çocukların 8'i kız (%19), 34'ü erkek (%81) olup kız/erkek oranı 0,24 idi. Çalışmaya dahil edildiklerinde kontrollerin yaş ortalaması $78,5 \pm 31,6$ ay (ortanca: 79,2 ay), dağılımları 20,5-144 ay idi.

Hastalar VUR derecelerine göre 3 gruba ayrıldı (Tablo 4.1): grup A'da I-II. derece VUR'u olan 32 hasta (%34), grup B'da III. derece VUR'u olan 41 hasta (%43,6), grup C'de IV-V. derece VUR'u olan 21 hasta (%22,4) mevcuttu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Vezikoüreteral reflü derecelerine göre gruplandırılmış hastaların sayı ve yüzdeleri.

Hasta grubu	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Grup A (I-II. derece VUR)	32	34,0
Grup B (III. derece VUR)	41	43,6
Grup C (VI-V. derece VUR)	21	22,4
Toplam	94	100,0

Çalışmaya alınan hastalar ile kontrol grubu arasında çalışmaya alındıkları yaş açısından istatistiksel olarak fark yoktu. Grup A, B, C arasında tanı yaşı ve çalışmaya alındıkları yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Veziköüreteral reflü derecelerine göre gruplandırılmış hastaların ve kontrol grubunun tanı yaşı, değerlendirme yaşı ve ateşli idrar yolu enfeksiyon sayısı istatistiksel değerlendirmeleri.

	Kontrol (n=42)	Grup A (n=32)	Grup B (n=41)	Grup C (n=21)	Toplam (n=94)	P değeri
Tanı Yaşı (ay)						
Ortalama±SD		37,2±34	37±35,6	38,6±37,2	37,4±35	**0,987
Ortanca		25,3	21	23	22	
Dağılım		0,5-133	2,5-119	1-106,5	0,5-133	
Değerlendirme yaşı (ay)						
Ortalama±SD	78,5±31,6	65,3±35,2	65,4±39,2	70,1±40,3	66,4±37,8	*0,26
Ortanca	79,3	63,5	57	71	58	**0,916
Dağılım	20,5-144	12-133	12-187	14-144	12-187	
Ateşli İYE sayısı (n)						
Ortalama±SD		2,1±2,2	1,8±2,3	1,9±2,1	1,9±2,2	**0,575
Ortanca		1,5	1	1	1	
Dağılım		0-10	0-10	0-8	0-10	

*p: VUR'u olan hastalar ve kontrol grubu arasındaki farkı göstermektedir.

**p: VUR derecelerine göre oluşturulmuş hasta grupları arasındaki farkı göstermektedir.

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların 38'inde (%40,4) iki taraflı VUR, 56'sında (%59,6) tek taraflı VUR mevcuttu (Tablo 4.3). İki taraflı VUR'u olan hastaların 17'sinde (%45) VUR farklı derecelerde, 21'inde (%55) aynı derecelerde idi.

Tablo 4.3. İki ve tek taraflı veziköüreteral reflüsü olan hasta sayısı ve yüzdeleri.

	Hasta sayısı (n)	Yüzdesi (%)
İki Taraflı VUR	38	40,4
Tek Taraflı VUR	56	59,6
Toplam	94	100

Hastaların 9'unda antenatal US'de (24-37. Hafta) tek taraflı veya çift taraflı hidronefroz saptanmıştı. Hastaların 83'üne başvurudan önce antibiyotik profilaksisi başlanmıştı. Hastalara antibiyotik profilaksisi başlanma yaşı ortalaması 28,8±31,6 ay (ortanca: 13,5 ay), dağılımı 0,5-114 ay idi. Hastaların 17'sinin başvuruda tuvalet eğitimi tamamlanmamıştı. Tuvalet eğitimi tamamlanmış 77 hastanın 36'sında

(%46,7) işeme fonksiyon bozukluğu (İşeme bozuklukları semptom skoru dağılımı: 7-17) mevcuttu. Hastaların 20'sinin (%21,2) anne ve babası arasında 1.-3. derece akrabalık vardı. Hastaların 9'unun (%9,5) 1. veya 2. derece akrabalarında VUR hikayesi mevcuttu. Hastaların çalışmaya alınmalarından 3 ay öncesine kadar ateşli İYE geçirme sayısı ortalaması $1,9 \pm 2,2$ (ortanca: 1), dağılımı 0-10 idi (Tablo 4.2).

Hastaların 26'sında (%27,6) ^{99m}Tc -DMSA sintigrafide renal parankimal skar saptandı. I-II. derece reflüsü olan hastaların 3'ünde (%9,4), III. derece reflüsü olan hastaların 8'inde (%19,5) ve IV-V. derece reflüsü olan hastaların 15'inde (%71,5) renal parankimal skar mevcuttu (Tablo 4.4). VUR derecesinin artışına paralel olarak renal parankimal skar bulunma sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derece arttığı saptandı ($p < 0,001$). Yüz seksen sekiz böbrek ünitesinin 13'ü atrofik (%6,9), 6'sı (%3,2) hipoplazikti. Atrofik 13 böbreğin 10'u (%77) ve hipoplazik 6 böbreğin 2'si (%33) IV.-V. derece reflüsü olan hasta grubunda bulunuyordu.

Tablo 4.4. Veziköüreteral reflü derecelerine göre gruplandırılmış hastalarda renal parankimal skar görülme sıklığı.

Hasta grubu	Renal Parankimal Skar			
	Yok		Var	
	n	%	n	%
Grup A (n: 32)	29	90,6	3	9,4
Grup B (n: 41)	33	80	8	19,5
Grup C (n: 21)	6	28,5	15	71,5
Toplam (n: 94)	68	72,4	26	27,6

Renal parankimal skarı olan hastaların VUR tanı yaşı ortancası 51 ay olup renal parankimal skarı olmayan hastalara (ortanca: 17,7 ay) göre daha yüksekti (Tablo 4.5); iki grup arasında VUR tanı yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,015$). Renal parankimal skarı olan hastaların çalışmaya alındıkları yaş ortancası 84,7 ay olup, renal parankimal skarı olmayan hastalara (ortanca: 52,2 ay) göre daha yüksekti (Tablo 4.5); iki grup arasında çalışmaya alındıkları yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,033$). Renal parankimal skarı olan ve olmayan hastalar arasında çalışmaya alınmalarından 3 ay öncesine kadar

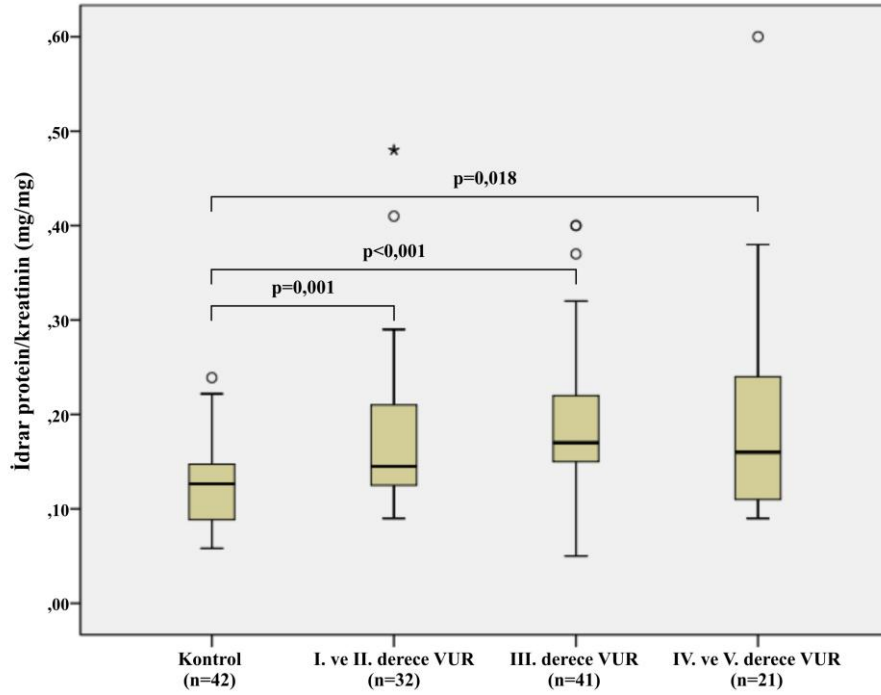
ateşli İYE geçirme sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Veziköüreteral reflüsü olan hastalarda renal parankimal skar varlığı ve tanı yaşı, değerlendirme yaşı ve ateşli idrar yolu enfeksiyon sayısı bulguları.

	Renal parankimal skar		p değeri
	Yok	Var	
Tanı yaşı (ay)			
Ortalama±SD	31,1±31	54±39,9	0,015
Ortanca	17,7	51	
Dağılım	0,5-133	1-119	
Değerlendirme yaşı (ay)			
Ortalama±SD	61,6±36,9	79±37,9	0,033
Ortanca	52,2	84,7	
Dağılım	12-187	15-144	
Ateşli İYE sayısı			
Ortalama±SD	2,1±2,5	1,6±1,2	0,92
Ortanca	1	1	
Dağılım	0-10	0-5	

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Kontrol grubunun idrar protein/kreatinin oranı, tüm hasta grubuna göre daha düşük bulundu; iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001) (Tablo 4.6). Kontrol grubunun idrar protein/kreatinin oranı, hasta gruplarıyla ayrı ayrı karşılaştırıldı. Grup A'daki ve grup B'deki hastaların idrar protein/kreatinin oranları, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Grup C'deki hastaların idrar protein/kreatinin oranı, kontrol grubuna göre yüksek bulunmakla birlikte 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Şekil 4.1). Hasta grupları (grup A, B ve C) kendi aralarında idrar protein/kreatinin oranı açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.6).



Şekil 4.1. Vezikoureteral reflü derecelerine göre gruplandırılmış hastaların ve kontrollerin idrar protein/kreatinin oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.

p: İkişerli karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapıldı. $p < 0,008$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Her üç VUR grubu kendi aralarında idrar $\beta 2M$ /kreatinin oranı açısından karşılaştırıldı; gruplar arasında idrar $\beta 2M$ /kreatinin oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte, grup C'deki hastaların idrar $\beta 2M$ /kreatinin oranı (ortanca: 134,94 ng/ml), grup A (ortanca: 79,07 ng/ml) ve grup B'deki (ortanca: 101,26 ng/ml) hastalara göre daha yüksekti (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Veziköüreteral reflüsü olan hastaların ve kontrol grubunun idrar protein/kreatinin, idrar NGAL/kreatinin, idrar CTGF/kreatinin ve idrar β 2M/kreatinin oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.

	Kontrol (n=42)	Grup A (n=32)	Grup B (n=41)	Grup C (n=21)	Toplam (n=94)	p değeri
Protein/kr (mg/mg)						
Ortalama \pm SD	0,12 \pm 0,04	0,18 \pm 0,1	0,18 \pm 0,08	0,2 \pm 0,12	0,19 \pm 0,09	*<0,001
Ortanca	0,12	0,14	0,17	0,16	0,16	**0,82
Dağılım	0,06-0,24	0,09-0,48	0,05-0,4	0,09-0,6	0,05-0,6	
NGAL/kr (ng/mg)						
Ortalama \pm SD	3,68 \pm 3,18	9,57 \pm 10,28	11,35 \pm 14,55	5,65 \pm 4,42	9,5 \pm 11,68	*0,009
Ortanca	3,27	5,48	6,33	3,7	4,94	**0,775
Dağılım	0,12-13,72	0,36-39,27	0,38-67,24	0,29-16,36	0,29-67,24	
CTGF/kr (pg/mg)						
Ortalama \pm SD	749,54 \pm 652,23	1712,59-1441,81	1503,22 \pm 1100,53	1927,64 \pm 2186,33	1669,31 \pm 1506,56	*<0,001
Ortanca	540,94	1204,59	1080,62	895,41	1142,28	**0,775
Dağılım	277,65-3476	353,64-6394,53	186,79-4800,64	197,31-7877,57	186,79-7877,57	
β2M/kr (ng/mg)						
Ortalama \pm SD		89,83 \pm 71,09	104,35 \pm 87,01	290,46 \pm 673,46	140,99 \pm 330,17	**0,308
Ortanca		79,07	101,26	134,94	94,83	
Dağılım		7,39-375,68	2,46-389,19	21,5-3175,3	2,46-3175,3	

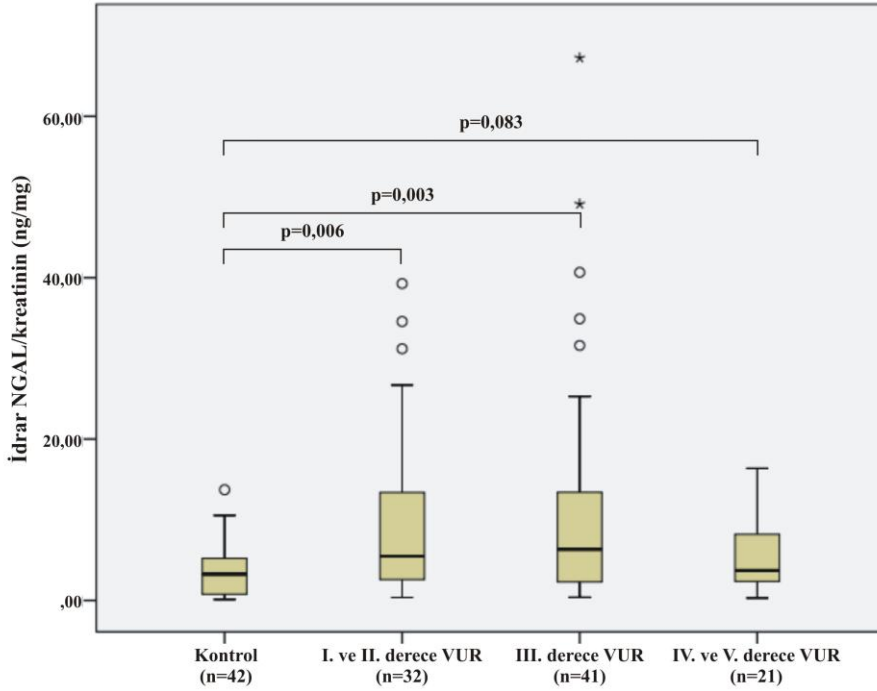
Kontrol grubundaki hastaların idrar β 2M düzeyleri çalışılmamıştır

*p: VUR'u olan hastalar ile kontrol grubu arasındaki farkı göstermektedir. *p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**p: VUR derecelerine göre oluşturulmuş hasta grupları arasındaki farkı göstermektedir. ** p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Kontrol grubunun idrar NGAL/kreatinin oranı (ortanca: 3,27 ng/mg), tüm hasta grubuna (ortanca: 4,94 ng/mg) göre daha düşük bulundu; iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,009$) (Tablo 4.6). VUR tanısı için idrar NGAL/kreatinin oranı en iyi kesim noktası 6,78 ng/ml olarak belirlendi; bu kesim noktası için duyarlılık %45,2, seçicilik %88,1, pozitif prediktif değer %89,4 ve negatif prediktif değer %42 olarak elde edildi. ROC (*receiver operating characteristic*) eğrisi altında kalan alan 0,677 ($p=0,001$) olarak bulundu.

Kontrol grubunun idrar NGAL/kreatinin oranı, hasta gruplarıyla ayrı ayrı karşılaştırıldı. Grup A'daki (ortanca: 5,48 ng/mg, $p=0,006$) ve grup B'deki (ortanca: 6,33 ng/mg, $p=0,003$) hastaların idrar NGAL/kreatinin oranları, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Grup C'deki hastalar (ortanca: 3,7 ng/ml) ve kontrol grubu arasında idrarda NGAL/kreatinin oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Şekil 4.2). Hasta grupları (grup A, B ve C) kendi aralarında idrar NGAL/kreatinin oranı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak grup C'deki hastaların idrar NGAL/kreatinin oranı ortanca değeri, grup A ve grup B'deki hastalara göre daha düşük bulundu (Tablo 4.6).



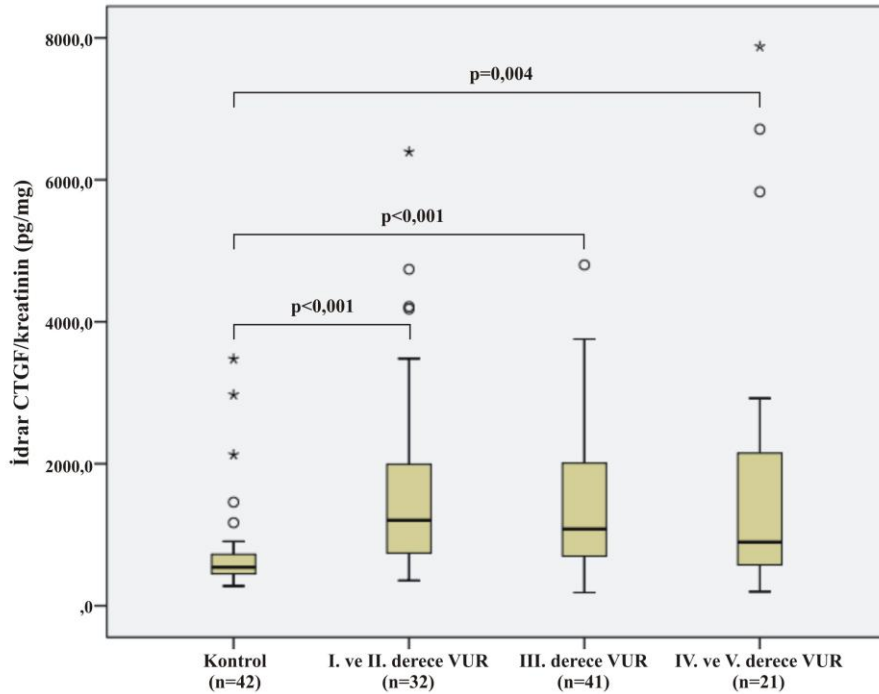
Şekil 4.2. Vezikoureteral reflü derecelerine göre gruplandırılmış hastaların ve kontrollerin idrar NGAL/kreatinin oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.

p: İkişerli karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapıldı. $p < 0,008$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Kontrol grubunun idrar CTGF/kreatinin oranı (ortalanca: 540,94 pg/mg), tüm hasta grubuna (ortalanca: 1142,28 pg/mg) göre daha düşük bulundu; iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$) (Tablo 4.6). VUR tanısı için idrar CTGF/kreatinin oranı en iyi kesim noktası 866,605 pg/ml olarak belirlendi; bu kesim noktasında duyarlılık %64,9, seçicilik %85,7, pozitif prediktif değer %91 ve negatif prediktif değer %52,2 olarak elde edildi. ROC eğrisi altında kalan alan 0,767 ($p < 0,001$) olarak bulundu.

Kontrol grubunun idrar CTGF/kreatinin oranı, hasta gruplarıyla ayrı ayrı karşılaştırıldı. Grup A'daki (ortalanca: 1204,59 ng/mg, $p < 0,001$), grup B'deki (ortalanca: 1080,62 pg/mg, $p < 0,001$) ve grup C'deki (ortalanca: 895,41 pg/mg, $p = 0,004$) hastaların idrar CTGF/kreatinin oranları, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Şekil 4.3). Hasta grupları (grup A, B ve C) kendi aralarında idrar CTGF/kreatinin oranı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak grup C'deki hastaların idrar

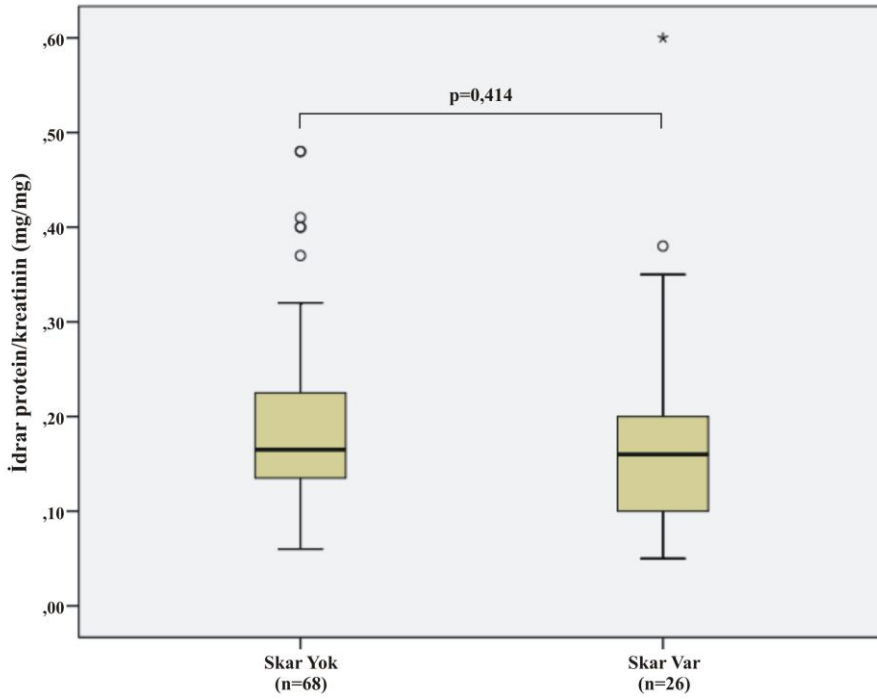
CTGF/kreatinin oranı ortanca değeri, grup A ve grup B'deki hastalara göre daha düşük bulundu (Tablo 4.6).



Şekil 4.3. Vezikoureteral reflü derecelerine göre gruplandırılmış hastaların ve kontrollerin idrar CTGF/kreatinin oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.

p: İkişerli karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapıldı. $p < 0,008$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Renal parankimal skarı olan ve olmayan hastalar arasında idrar protein/kreatinin oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Renal parankimal skarı olmayan ve olan hastaların idrar protein/kreatinin oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.

$p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

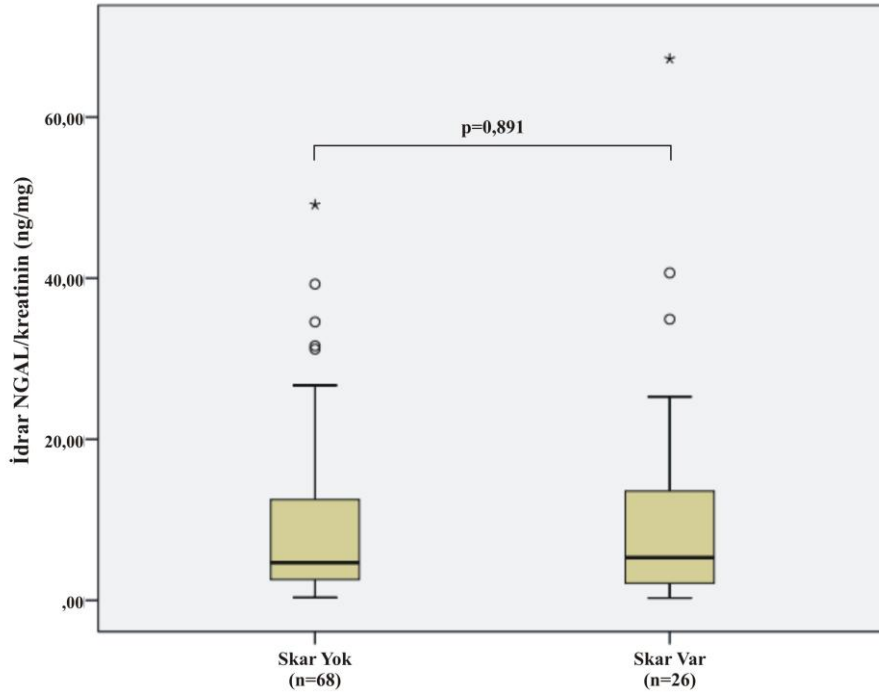
Renal parankimal skarı olan hastaların idrar $\beta 2M$ /kreatinin oranı (ortanca: 110,33 ng/mg), renal parankimal skarı olmayan hastalara (ortanca: 82,67 ng/mg) göre daha yüksekti; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,042$) (Tablo 4.7). Renal parankimal skar tanısı için idrar $\beta 2M$ /kreatinin oranı en iyi kesim noktası 75,565 ng/mg olarak belirlendi; bu kesim noktasında duyarlılık %76,9, seçicilik %48,5, pozitif prediktif değer %36,4 ve negatif prediktif değer %84,6 olarak elde edildi. ROC eğrisi altında kalan alan 0,639 ($p=0,038$) olarak bulundu.

Tablo 4.7. Renal parankimal skarı olmayan ve olan hastaların idrar protein/kreatinin, idrar β 2/M/kreatinin, idrar NGAL/kreatinin ve idrar CTGF/kreatinin oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.

	Renal Parankimal Skar		p değeri
	Yok	Var	
Protein/kr (mg/mg)			0,414
Ortalama \pm SD	0,19 \pm 0,09	0,18 \pm 0,11	
Ortanca	0,16	0,16	
Dağılım	0,06-0,48	0,05-0,6	
β2M/kr (ng/mg)			0,042
Ortalama \pm SD	95,25 \pm 82,81	260,62 \pm 605,46	
Ortanca	82,67	110,33	
Dağılım	2,46-389,2	5,67-3175,3	
NGAL/kr (ng/mg)			0,891
Ortalama \pm SD	8,85 \pm 9,95	11,2 \pm 15,38	
Ortanca	4,68	5,3	
Dağılım	0,36-49,13	0,29-67,24	
CTGF/kr (pg/mg)			0,589
Ortalama \pm SD	1545,5 \pm 1269,67	1993,12 \pm 1993,06	
Ortanca	1092,83	1232,76	
Dağılım	186,79 \pm 6394,53	197,31-7877,57	

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

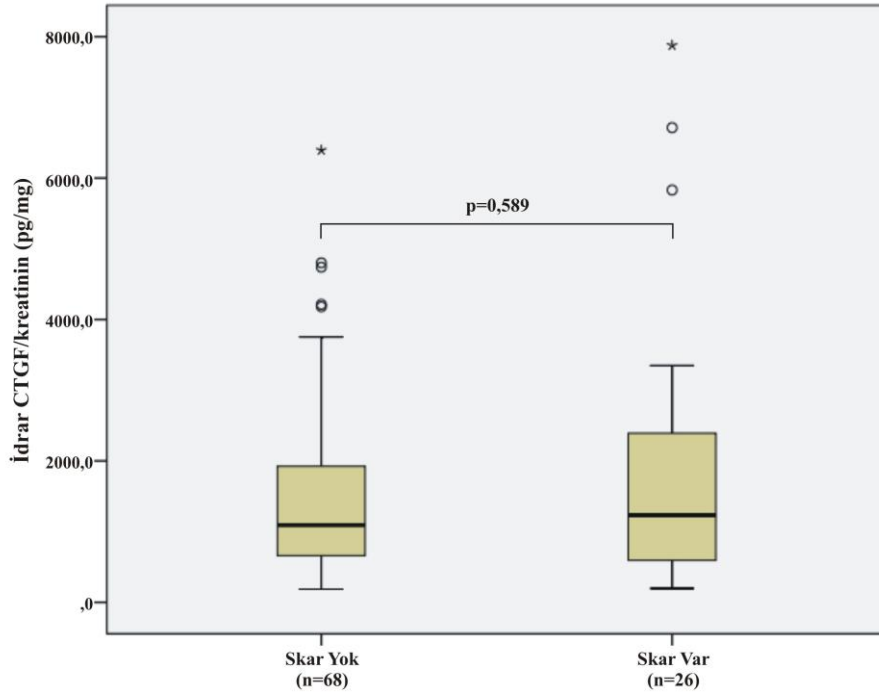
Renal parankimal skarı olan hastaların idrar NGAL/kreatinin oranı (ortanca: 5,3 ng/ml), renal parankimal skarı olmayan hastalara (ortanca: 4,68 ng/ml) göre yüksek bulunmakla birlikte, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.7), (Şekil 4.5). Renal parankimal skar tanısı için idrar NGAL/kreatinin oranı için en iyi kesim noktası 34,74 ng/ml olarak belirlendi; bu kesim noktasında duyarlılık %12, seçicilik %97, pozitif prediktif değer %60 ve negatif prediktif değer %73,9 olarak elde edildi. ROC eğrisi altında kalan alan 0,509 (p=0,891) olarak bulundu.



Şekil 4.5. Renal parankimal skarı olmayan ve olan hastaların idrar NGAL/kreatinin oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.

$p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Renal parankimal skarı olan hastaların idrar CTGF/kreatinin oranı (ortanca: 1232,76 ng/ml), renal parankimal skarı olmayan hastalara (ortanca: 1092,83 ng/ml) göre yüksekti, ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.7) (Şekil 4.6). Renal parankimal skar tanısı için idrar CTGF/kreatinin oranı en iyi kesim noktası 2084,93 pg/ml olarak belirlendi; bu kesim noktasında duyarlılık %38,5, seçicilik %80,9, pozitif prediktif değer %43,5 ve negatif prediktif değer %77,5 olarak elde edildi. ROC eğrisi altında kalan alan 0,534 ($p=0,608$) olarak bulundu.

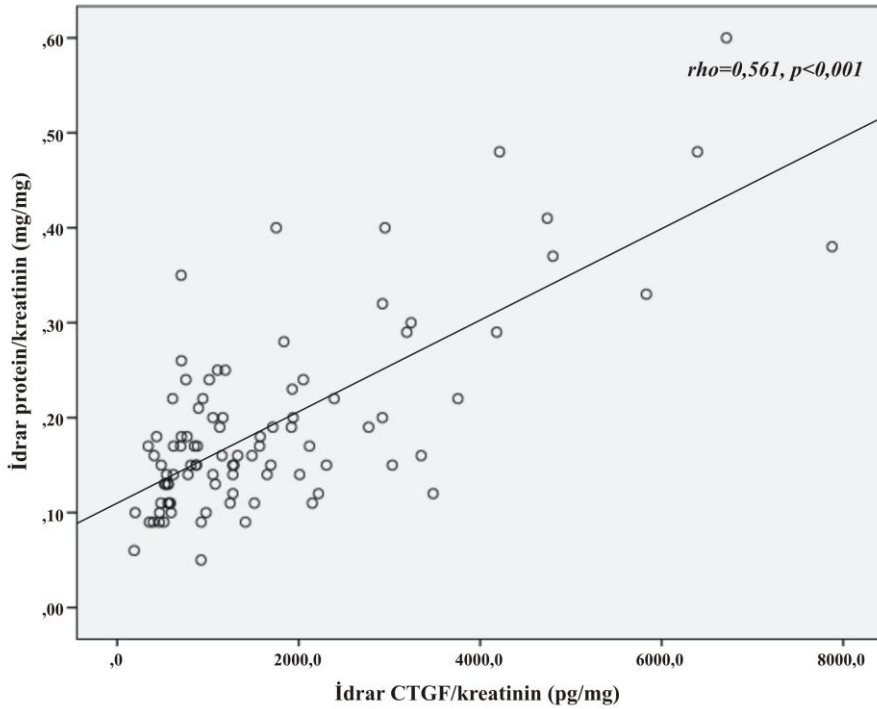


Şekil 4.6. Renal parankimal skarı olmayan ve olan hastaların idrar CTGF/kreatinin oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.

$p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Grup B ve grup C kendi aralarında renal parankimal skar durumuna göre gruplandırıldığında idrar protein/kreatinin, idrar $\beta 2M$ /kreatinin, idrar NGAL/kreatinin ve idrar CTGF/kreatinin oranları açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Veziköüreteral reflüsü olan hastaların idrar protein/kreatinin oranı ile idrar NGAL/kreatinin (Spearman's $\rho = 0,262$, $p = 0,011$), idrar $\beta 2M$ /kreatinin (Spearman's $\rho = 0,451$, $p < 0,001$) ve idrar CTGF/kreatinin (Spearman's $\rho = 0,561$, $p < 0,001$) (Şekil 4.7) oranları arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4.8). İdrar $\beta 2M$ /kreatinin oranı ile idrar NGAL/kreatinin (Spearman's $\rho = 0,321$, $p = 0,002$) ve idrar CTGF/kreatinin (Spearman's $\rho = 0,349$, $p = 0,001$) oranları arasında pozitif korelasyon mevcuttu (Tablo 4.8).



Şekil 4.7. Vezikoureteral reflüsü olan hastaların idrar protein/kreatinin oranı ve idrar CTGF/kreatinin oranı arasındaki ilişki.

$p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 4.8. Vezikoureteral reflüsü olan hastaların idrar protein/kreatinin, idrar $\beta 2M$ /kreatinin, idrar NGAL/kreatinin ve idrar CTGF/kreatinin oranları arasındaki ilişki.

	Protein/kr (mg/mg)	$\beta 2M$/kr (ng/mg)	NGAL/kr (ng/mg)	CTGF/kr (pg/mg)
Protein/kr (mg/mg)				
Spearman's rho		0,451	0,262	0,561
P değeri		<0,001	0,011	<0,001
$\beta 2M$/kr (ng/mg)				
Spearman's rho	0,451		0,321	0,349
P değeri	<0,001		0,002	0,001
NGAL/kr (ng/mg)				
Spearman's rho	0,262	0,321		0,201
P değeri	0,011	0,002		0,053
CTGF/kr (pg/mg)				
Spearman's rho	0,561	0,349	0,201	
P değeri	<0,001	0,001	0,053	

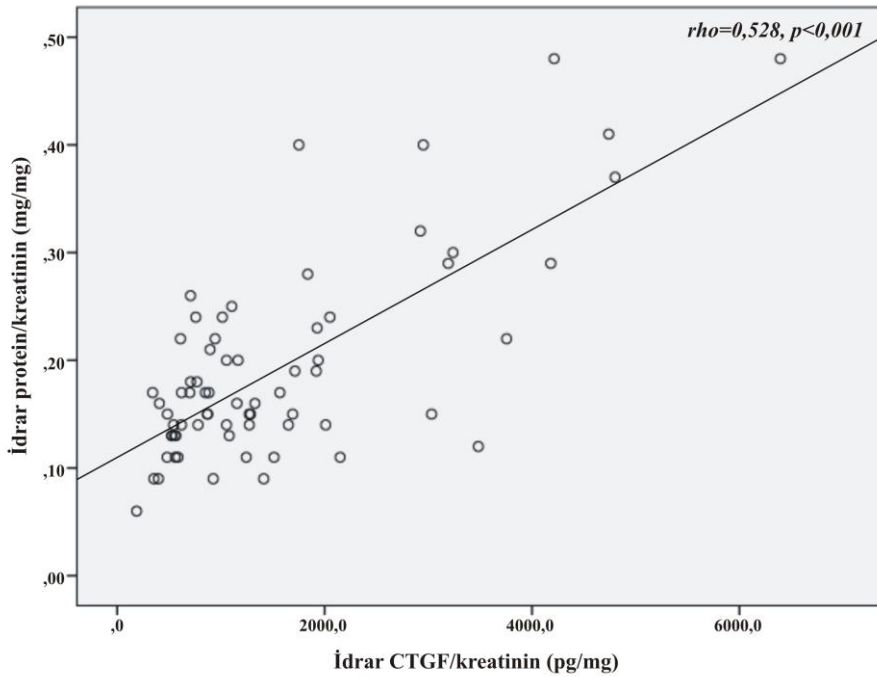
$p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Grup A'da yer alan hastaların idrar protein/kreatinin oranı ile idrar NGAL/kreatinin (Spearman's $\rho=0,548$, $p=0,001$), idrar $\beta 2M$ /kreatinin (Spearman's $\rho=0,423$, $p=0,016$) ve idrar CTGF/kreatinin (Spearman's $\rho=0,476$, $p=0,006$) oranları arasında pozitif korelasyon saptandı. İdrar NGAL/kreatinin oranı ile idrar $\beta 2M$ /kreatinin oranı (Spearman's $\rho=0,536$, $p=0,002$) ve idrar CTGF/kreatinin (Spearman's $\rho=0,38$, $p=0,032$) arasında pozitif korelasyon mevcuttu.

Grup B'de yer alan hastaların idrar protein/kreatinin oranı ile idrar $\beta 2M$ /kreatinin (Spearman's $\rho=0,476$, $p=0,002$) ve idrar CTGF/kreatinin (Spearman's $\rho=0,533$, $p<0,001$) oranları arasında pozitif korelasyon saptandı. İdrar $\beta 2M$ /kreatinin oranı ile idrar CTGF/kreatinin (Spearman's $\rho=0,481$, $p=0,001$) oranı arasında pozitif korelasyon mevcuttu.

Grup C'de yer alan hastaların idrar protein/kreatinin oranı ve idrar CTGF/kreatinin (Spearman's $\rho=0,727$, $p<0,001$) oranı arasında pozitif korelasyon saptandı.

Renal parankimal skarı olmayan hastaların idrar protein/kreatinin oranı ile idrar $\beta 2M$ /kreatinin (Spearman's $\rho=0,479$, $p<0,001$), idrar NGAL/kreatinin ($r=0,279$, $p=0,022$) ve idrar CTGF/kreatinin (Spearman's ρ ($r=0,528$, $p<0,001$)) (Şekil 4.8) oranları arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4.9). İdrar NGAL/kreatinin oranı ile idrar $\beta 2M$ /kreatinin (Spearman's $\rho=0,268$, $p=0,028$) ve idrar CTGF/kreatinin (Spearman's $\rho=0,291$, $p=0,017$) oranları arasında pozitif korelasyon mevcuttu. İdrar $\beta 2M$ /kreatinin ile idrar CTGF/kreatinin (Spearman's $\rho=0,423$, $p<0,001$) oranı arasında pozitif korelasyon gösterildi (Tablo 4.9).



Şekil 4.8. Renal parankimal skarı olmayan hastaların idrar protein/kreatinin oranı ve idrar CTGF/kreatinin oranı arasındaki ilişki.

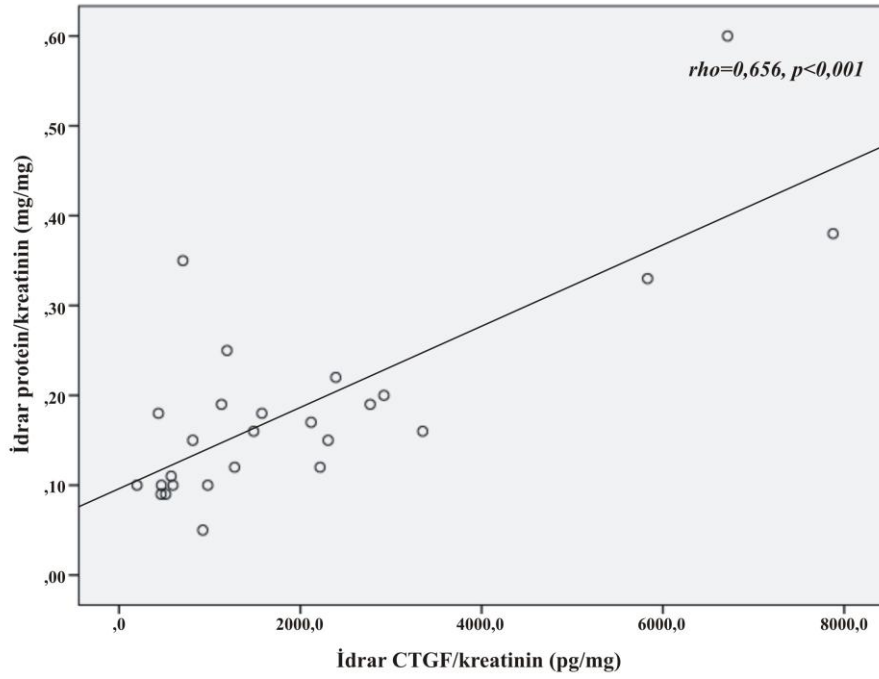
$p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 4.9. Renal parankimal skarı olmayan hastaların idrar protein/kreatinin, idrar β 2M/kreatinin, idrar NGAL/kreatinin ve idrar CTGF/kreatinin oranları arasındaki ilişki.

	Protein/kr (mg/mg)	β2M/kr (ng/mg)	NGAL/kr (ng/mg)	CTGF/kr (pg/mg)
Protein/kr (mg/mg)				
Spearman's rho		0,479	0,279	0,528
P değeri		<0,001	0,022	<0,001
β2M/kr (ng/mg)				
Spearman's rho	0,479		0,268	0,423
P değeri	<0,001		0,028	<0,001
NGAL/kr (ng/mg)				
Spearman's rho	0,279	0,268		0,291
P değeri	0,022	0,028		0,017
CTGF/kr (pg/mg)				
Spearman's rho	0,528	0,423	0,291	
P değeri	<0,001	<0,001	0,017	

$p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Renal parankimal skarı olan hastaların idrar protein/kreatinin oranı ile idrar β 2M/kreatinin (Spearman's $\rho=0,489$, $p=0,011$) ve idrar CTGF/kreatinin (Spearman's $\rho=0,656$, $p<0,001$) (Şekil 4.10) oranları arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4.10). İdrar NGAL/kreatinin oranı ile idrar β 2M/kreatinin (Spearman's $\rho=0,43$, $p=0,028$) oranı arasında pozitif korelasyon gösterildi (Tablo 4.10).



Şekil 4.9. Renal parankimal skarı olan hastaların idrar protein/kreatinin oranı ve idrar CTGF/kreatinin oranı arasındaki ilişki.

$p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 4.10. Renal parankimal skarı olan hastaların idrar protein/kreatinin, idrar β 2M/kreatinin, idrar NGAL/kreatinin ve idrar CTGF/kreatinin oranları arasındaki ilişki.

	Protein/kr (mg/mg)	β2M/kr (ng/mg)	NGAL/kr (ng/mg)	CTGF/kr (pg/mg)
Protein/kr (mg/mg)				
Spearman's rho		0,489	0,194	0,656
P değeri		0,011	0,341	<0,001
β2M/kr (ng/mg)				
Spearman's rho	0,489		0,43	0,166
P değeri	0,011		0,028	0,418
NGAL/kr (ng/mg)				
Spearman's rho	0,194	0,43		-0,036
P değeri	0,341	0,028		0,862
CTGF/kr (pg/mg)				
Spearman's rho	0,656	0,166	-0,036	
P değeri	<0,001	0,418	0,862	

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

TARTIŞMA

Reflü nefropatisi, fokal veya diffüz olarak gelişmiş, geriye dönüşümsüz renal parankim hasarıdır. VUR'u olan hastaların %30-60'ında renal skar saptanmakta ve bu hastaların %17-30'unda hipertansiyon, %5-12'sinde SDBY gelişmektedir (108,109). KBY'si olan Türk çocuklarında reflü nefropati sıklığı %32 olarak bulunmuştur (111). Kronik periton diyalizi uygulanan Türk çocuklarının retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada etyolojik nedenler arasında reflü nefropatisi sıklığı %18 olarak bildirilmiştir (112). Türkiye'de 2005 yılında KBY tanısı almış çocuklarda yapılan çok merkezli retrospektif bir çalışmada etyolojik nedenlerin başında ürolojik problemler yer almış, reflü nefropatisi hastaların %18,5'unda KBY nedeni olarak belirtilmiştir (113).

Veziköüretal reflünün böbrek fonksiyonları ve böbrek gelişimi üzerine etkileri konusunda pek çok çalışma mevcuttur. Reflü nefropatisinde proteinüri, serum kreatinin düzeyinde artış ve KBY bulguları böbrek hasarının yaygın olduğu geç evrede ortaya çıkmaktadır (221). Reflü nefropatisi insidansının azaltılması ve önlenmesi ve risk altındaki hastaların erken tanımlanması, uygun görüntüleme yöntemlerinin uygulanması ve renal hasarı erken dönemde belirleyebilen biyobelirteçlerin kullanılması ile mümkün olabilmektedir. VUR'un erken tanınması ve beraberinde İYE'nin önlenmesi ile renal parankimal skar oluşumu önlenabilir ve KBY'ye giriş süreci engellenebilir.

Bu çalışmada renal parankimal skarı olan ve olmayan primer VUR'u olan hastalarda idrar β 2M, NGAL düzeyi ile birlikte, idrar CTGF düzeyinin renal zedelenmenin belirlenmesinde ve ilerlemesindeki önemi araştırılmıştır. Literatürde VUR'u olan hastalarda ve deney modellerinde idrar β 2M ve NGAL düzeylerini değerlendiren çalışmalar mevcuttur ancak VUR'u olan hastalarda renal skar gelişiminde CTGF'nin rolünü değerlendiren bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Bu amaçla, proteinürisi olmayan, Schwartz formülü ile hesaplanmış tahmini GFR'si ≥ 90 ml/dk/1,73 m² olan ve son 3 ay içinde İYE geçirmemiş 1 ile 16 yaş aralığında primer VUR'u olan hastalar ve 1-16 yaş aralığında sağlıklı çocuklar çalışmaya alınmıştır. Primer VUR'u olan hastalarda (n: 94) renal parankimal skar oranı %27,6 (n: 26) olarak bulunmuştur. Renal parankimal skar bulunma oranı, I-II.

derece reflüsü olan grupta %9,4, III. derece reflüsü olan grupta %19,5 iken, IV.-V. derece reflüsü olan grupta %71,5 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır. Literatürde VUR derecesi arttıkça, renal parankimal skar bulunma oranının arttığını bildiren pek çok çalışma vardır (116,117). Yüksek dereceli reflü, enfeksiyon sırasında oluşan akut renal parankim enflamasyonunun genişliğini de etkilemektedir (117). Bir klinik çalışmada, renal parankimin en az %25'inde renal skar gelişme riski, III.-V. derece VUR'u olan hastalarda, I.-II. dereceli VUR'u olan hastalara ve VUR'u olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %40, %14 ve %6) (118).

Çalışmamızda, VUR derecelerine göre gruplandırılmış hastalar arasında VUR tanısı alma yaşları ve çalışmaya alınma yaşları açısından istatistiksel fark bulunmamakla birlikte, VUR derecesi yüksek olan grubun çalışmaya alınma yaşı ortanca değeri daha yüksek bulunmuştur. Renal parankimal skarı olan hastaların VUR tanısı alma yaşları ve çalışmaya alındıkları yaş, renal parankimal skarı olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. VUR tanısı konulma yaşı arttıkça, renal skar insidansı artmaktadır. Yedi yüz yetmiş dört yüksek dereceli VUR'u olan hastanın retrospektif incelendiği bir çalışmada, 99mTc-DMSA sintigrafisi ile hastaların %37,6'sında böbrek hasarı saptanmış, çoklu değişkenli varyans analizinde, artan yaşın (>1 yaş) ve V. derece reflünün, böbrek hasarı riskini artırdığı gözlenmiştir (263). Doksan sekiz primer VUR'u olan hastanın retrospektif olarak incelendiği başka bir çalışmada I., II., III., IV. ve V. derece reflüsü olan hastalarda sırasıyla, %11%, %7, %12, %44 ve %64 oranında renal parankimal skar saptanmış, çoklu değişkenli varyans analizinde yüksek VUR tanı yaşının (>5 yaş), yüksek reflü derecesinin ve erkek cinsiyetin renal parankimal skar riskini artırdığı gözlenmiştir (264). Erişkinlik döneminde sebat eden yüksek dereceli reflüler yüksek oranda (%94) renal parankimal skar ile birliktelik göstermektedir (265).

Tekrarlayan İYE geçiren VUR'u olan hastalarda böbrekte skar gelişme riski yüksektir. Semptomatik İYE ile başvuran 2 yaş altındaki 302 çocuğun 12-24 ay süren izlemlerinde, 99mTc-DMSA sintigrafisinde renal skar gelişme oranı, 2 ve daha fazla İYE geçiren hasta grubunda, 1 İYE geçiren veya hiç İYE geçirmeyen hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (123). Diğer çalışmalarda, persistan VUR'un renal parankimal skar gelişme riskini artırdığı belirtilmiştir (124). Çalışmamızda renal parankimal skarı olan ve olmayan hastalar arasında çalışmaya alınmalarından 3 ay

öncesine kadar geçirdikleri ateşli İYE sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Reflü nefropatisi, önemli derecede tübüler fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. İdrar β 2M düzeyinin artışı, reflü nefropatisinde tübüler hasarın erken bir belirleyicisidir. Assadi (236), yüksek dereceli VUR'u olan hastaların idrar β 2M/kreatinin oranının, düşük dereceli VUR'u olan hastalara ve VUR'u olmayan hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermiş, VUR'u olan hastaların spot idrarlarında β 2M/kreatinin oranı tayini ile tübüler hasarın erken dönemde belirlenebileceğini bildirmiştir. VUR'u olan 2 yaş altında 61 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada, yüksek dereceli reflüsü olan hastaların idrar β 2M (%76), α 1M (%51) ve NAG (%92) düzeyleri yüksek bulunmuştur (266). VUR'u olan çocukların 10 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada çocukların %21'inde idrar β 2M, %43'ünde idrar α 1M, %25'inde idrar NAG ve %57'sinde idrar mikroalbümin düzeyi yüksek bulunmuş, idrar α -1M düzeyi yüksek olan hastaların %58'inin kortikal sintigrafilerinde DMSA tutulumunda progresif azalma saptanmıştır (267).

Çalışmamızda VUR derecelerine göre gruplandırılmış hastalar arasında idrar β 2M/kreatinin oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte yüksek dereceli reflüsü olan hastaların idrar β 2M/kreatinin oranı, I.-II. derece reflüsü olan ve III. derece reflüsü olan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Renal parankimal skarı olan hastalar, VUR derecesi yüksek grupta daha yüksek oranda yer almıştır. Renal parankimal skarı olan hastaların idrar β 2M/kreatinin oranı, renal parankimal skarı olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. VUR'u olan hasta grubunda, en iyi kesim noktasında idrar β 2M/kreatinin oranının renal parankimal skar tanısı için prediktif gücü orta düzeyde olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (duyarlılık %76,9, seçicilik %48,5). VUR'u olan hastaların ve renal parankimal skarı olmayan hastaların idrar β 2M/kreatinin oranı ile idrar protein/kreatinin, idrar NGAL/kreatinin ve idrar CTGF/kreatinin oranları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. İdrar β 2M/kreatinin oranı, renal parankimal skarı olan hastalarda idrar protein/kreatinin ve idrar NGAL/kreatinin oranı ile pozitif korelasyon göstermiştir. IV.-V. derece reflüsü olan grubunda idrar β 2M /kreatinin oranı bakılan hiçbir parametre ile korelasyon

göstermemiştir. Bu sonuçlar, artmış idrar β 2M/kreatinin oranının reflü nefropatili hastalarda, VUR'un derecesi ile ilişkili olarak proteinüri gelişmeden önce renal hasarı belirleyebileceğini düşündürmektedir. Yüksek dereceli VUR grubunda yüksek idrar β 2M/kreatinin oranlarına rağmen istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmaması ve idrar β 2M/kreatinin oranı ile diğer parametreler arasında korelasyon bulunmaması, bu gruptaki hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir. VUR'u olan hasta sayısının artırılması durumunda idrar β 2M/kreatinin oranının renal parankimal skarı predikte edebilme gücünün artacağı düşünülmüştür. VUR'u olan hastalarda idrar β 2M/kreatinin düzeyinin seri şekilde takibi, renal hasarın erken dönemde saptanmasını ve erken önlemlerin alınmasını sağlayacaktır.

Çalışmamızda VUR'u olan hastaların idrar NGAL/kreatinin oranı, kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. VUR'u olan hastaların ve kontrollerin oluşturduğu çalışma grubunda en iyi kesim noktasında idrar NGAL/kreatinin oranının VUR tanısı için prediktif gücü orta düzeyde olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (duyarlılık %45,2, seçicilik %88,1). VUR derecelerine göre gruplandırılmış hastalar arasında idrar NGAL/kreatinin oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte, yüksek dereceli reflüsü olan hastaların idrar NGAL/kreatinin oranı, I.-II. derece reflüsü olan ve III. derece reflüsü olan hastalara göre düşük bulunmuştur. Renal parankimal skarı olan ve olmayan hastalar arasında idrar NGAL/kreatinin oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte, renal parankimal skarı olan hastaların idrar NGAL/kreatinin oranı, renal parankimal skarı olmayan hastalara göre yüksek bulunmuştur. VUR'u olan hasta grubunda, en iyi kesim noktasında idrar NGAL/kreatinin oranının renal parankimal skar tanısı için prediktif gücü düşük saptanmıştır (duyarlılık %12, seçicilik %97). VUR'u olan hastaların, renal parankimal skarı olan ve olmayan hastaların idrar NGAL/kreatinin oranı, idrar β 2M/kreatinin oranı ile pozitif korelasyon göstermiştir. İdrar NGAL/kreatinin oranı, renal parankimal skarı olmayan hastaların idrar CTGF/kreatinin oranı ile pozitif korelasyon göstermiştir.

Böbrek hasarında, NGAL'in proksimal tübüllerde geri emiliminin bozulması ve NGAL sentezinin artması sonucu idrar NGAL düzeyi artmaktadır (238). Çalışmamızda, VUR'u olan hastalarda, aşikar veya subklinik renal parankimal hasar

ile oluşan tübüler fonksiyon bozukluğu sonucu NGAL'in geri emilememesi ve renal hasar sonrası rejenerasyon sürecinde tübül epitel hücrelerinde NGAL üretiminin artması nedeniyle idrar NGAL düzeyinin arttığı düşünülmüştür. İdrar NGAL/kreatinin oranının VUR'u olan hastalarda, renal parankimi olan ve olmayan hastalarda idrar β 2M/kreatinin oranı ile pozitif korelasyon göstermesi VUR'u olan hastalarda tübüler fonksiyon bozukluğu olduğunu destekleyen bulgulardır. En iyi kesim noktasında idrar NGAL/kreatinin oranının VUR tanısı için prediktif gücünün orta düzeyde olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunması DMSA sintigrafileri normal olsa bile VUR'u olan hastalarda tübüler hasarın oluştuğunu gösteriyor olabilir. Keza en iyi kesim noktasında idrar NGAL/kreatinin oranının seçiciliği yüksek oranda saptanmıştır.

Çalışmamızda renal parankimal skarı olan hastalar, VUR derecesi yüksek olan grupta daha yüksek oranda yer almıştır (%71,5). Yine atrofik/hipoplazik böbrek ünite sayısı (n=12, %57,1), yüksek dereceli reflü grubunda daha fazla bulunmuştur. Atrofik/hipoplazik böbrek ünitesinin daha fazla sayıda bulunduğu yüksek dereceli reflü grubunda idrar NGAL düzeyinin diğer VUR gruplarına göre düşük bulunması, küçük böbreklerde rezidüel rejeneratif kapasiteye sahip tübüler hücre sayısının azlığı nedeniyle artmış NGAL atılımının olmaması ve/veya parankim kaybı ve tübülointerstisyel fibrozis nedeni ile proksimal tübüllerde fonksiyon kaybı sonucu olabilir. Ichino ve arkadaşlarının VUR'u olan çocuklarda ve sağlıklı kontrollerde yaptığı bir çalışmada, renal parankimal skarı olan hastaların idrar NGAL düzeyi, renal parankimal skarı olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ^{99m}Tc -DMSA tutulumu azaldıkça idrar NGAL düzeyinin arttığı saptanmıştır. VUR'u olan hastalarda İYE yokluğunda yüksek idrar NGAL düzeyinin renal parankimal skar varlığını sensitif ve spesifik şekilde gösterebileceği belirtilmiştir (226). Akut piyelonefrit deney modelinde, NGAL'in, renal parankimal skar oluşuncaya kadar böbrek dokusunda yüksek miktarda eksprese edildiği gösterilmiştir. Renal hasarın tübüler hücrelerde NGAL üretimine neden olduğu ve aktif böbrek hasarı süresince üretiminin devam ettiği öne sürülmüştür (248).

Çalışmamızda elde edilen bulgular renal parankimal skarı olan hastaların çoğunda aktif böbrek hasarının devam etmesiyle birlikte, tüm hasta grubunda renal parankimal skarı olan hasta sayısının azlığı ve atrofik böbrek ünite sayısının çokluğu

nedeni ile idrar NGAL/kreatinin oranının istatistiksel önemde değere ulaşmadığını gösteriyor olabilir. En iyi kesim noktasında idrar NGAL/kreatinin oranının renal parankimal skarı predikte edebilme gücünün düşük bulunması da aynı nedenlere bağlanabilir.

Sağlıklı çocuk ve adölesanlarda idrar NGAL/kreatinin oranı için yaşa spesifik normatif dağılımlar saptanmıştır (268). Artan yaşla birlikte idrar NGAL/kreatinin oranının azaldığı gözlenmiştir. Çalışmamızda, idrar NGAL/kreatinin oranları için yaşa göre düzenleme uygulanmamıştır. İdrar NGAL/kreatinin oranlarının yaşa göre düzenlenmesi, idrar NGAL/kreatinin oranının renal parankimal skar tanısı için prediktif gücünü artırabilir, renal parankimal skarı olan ve olmayan hasta grupları arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı kılabilir.

Renal skar oluşum mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. İnterstisyel fibroblast sayısında ve HDM yapımında artış ve HDM birikimi söz konusudur. Renal parankime ulaşan enfekte idrarın lokal ve sistemik enflamatuvar reaksiyona neden olduğu, artan sitokin, adezyon molekülleri ve büyüme faktörleri ekspresyonunun fibrogenezi artırdığı ve skar oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir (130,151). Deneysel renal fibroziste veya insanlarda çeşitli hastalıklara ikincil gelişen renal fibroziste CTGF ekspresyonunun arttığı ve glomerüloskleroz ve tübülointerstisyel fibrozis derecesi ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (200,204,205). Glomerüler filtrasyonla tübüler lümene geçen biyoaktif büyüme faktörlerinin tübüler hücreleri uyardığı (TGF- β , HGF, IGF-1), tübüler hücrelerde eksprese edilen CTGF'nin progresif interstisyel fibrozisin başlatılmasında ve regülasyonunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir (269). CTGF, hem direkt olarak hem de TGF- β 1'in bazı profibrotik etkilerine de aracılık ederek fibrogeneze katkıda bulunmaktadır (199,202). Deneysel diabetik nefropati modelinde, CTGF ekspresyonunun böbrek korteksinde ve dilate ve atrofik proksimal tübüllerde arttığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda VUR'u olan hastaların idrar CTGF/kreatinin oranı, kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. VUR'u olan hastaların ve kontrollerin oluşturduğu çalışma grubunda en iyi kesim noktasında idrar CTGF/kreatinin oranının VUR tanısı için prediktif gücü orta düzeyde olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (duyarlılık %64,9, seçicilik %85,7). Yüksek dereceli reflüsü olan hastaların idrar CTGF/kreatinin oranı, I-II. derece

reflüsü olan ve III. derece reflüsü olan hastalara göre daha düşük bulunmuştur ancak gruplar arasında idrarda CTGF/kreatinin oranı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Renal parankimal skarı olan ve olmayan hastalar arasında idrar CTGF/kreatinin oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte, renal parankimal skarı olan hastaların idrar CTGF/kreatinin oranı, renal parankimal skarı olmayan hastalara göre yüksek bulunmuştur. VUR'u olan hasta grubunda, en iyi kesim noktasında idrar CTGF/kreatinin oranının renal parankimal skar tanısı için prediktif gücü düşük saptanmıştır (duyarlılık %38,5, seçicilik %80,9).

Vezikoureteral reflü derecelerine göre gruplandırılmış hastaların, renal parankimal skarı olan ve olmayan hastaların idrar CTGF/kreatinin oranı, idrar protein/kreatinin oranı ile kuvvetli pozitif korelasyon göstermiştir. VUR'u olan hastaların ve renal parankimal skarı olmayan hastaların idrar CTGF/kreatinin oranları ve idrar β 2M/kreatinin oranları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular, hasarlı tübül hücrelerinde rejenerasyonun devam etmesi ile birlikte, tübüler lümende biyoaktif büyüme faktörlerinin etkisinde CTGF üretiminin arttığını gösteriyor olabilir. Bununla birlikte, CTGF'nin proksimal tübüler geri emiliminde bozulma, idrar CTGF düzeyine katkıda bulunuyor olabilir. Yüz sekiz primer glomerüler hastalığı olan hastaların idrarlarında hem N-CTGF hem de β 2M düzeyinin arttığı saptanmış, iki parametre arasında kuvvetli pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir (270). Gerittsen ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada, idrar CTGF düzeyi artışının, proksimal tübüler geri emiliminde bozulmaya ikincil geliştiği düşünülmüştür. Çalışmamızda en iyi kesim noktasında idrar CTGF/kreatinin oranının VUR tanısı için prediktif gücünün orta düzeyde olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunması DMSA sintigrafileri normal olsa bile VUR'u olan hastalarda tübüler hasarın oluştuğunu gösteriyor olabilir.

Atrofik/hipoplazik böbrek ünite sayısının yüksek dereceli reflüsü olan hasta grubunda daha fazla olması, azalmış mezengial ve tübüler hücre sayısı nedeni ile CTGF ekspresyonunun daha düşük düzeyde olmasına ve idrar CTGF/kreatinin oranının daha düşük bulunmasına yol açıyor olabilir. Yine renal parankimal skarı olan ve olmayan hastalar arasında idrar CTGF/kreatinin oranı açısından fark bulunmaması, yoğun interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi nedeni ile mezengial dokuda eksprese edilen CTGF'nin idrar CTGF düzeyine yansımaması sonucu

olabilir. Tüm hasta grubunda renal parankimal skarı olan hasta sayısının azlığı ve atrofik böbrek ünite sayısının çokluğu, idrar CTGF/kreatinin oranının istatistiksel önemde değere ulaşmamasının nedeni olabilir. İdrar CTGF/kreatinin oranının renal parankimal skarı predikte edebilme gücünün düşük bulunması da aynı nedenlere bağlı olabilir.

Diabetik nefropati veya diğer nedenlere bağlı kronik renal hastalığı olan hastalarda yapılan çalışmalarda CTGF'nin N terminal fragmanını saptayan ELİSA kitlerinin sırasıyla albüminüri, GFR ve idrar β 2M düzeyi ile daha iyi korelasyon gösterdiği ve daha doğru sonuçlar elde edildiği gözlenmiştir (271). Çalışmamızda tam uzunlukta CTGF proteinini saptayan ELİSA kiti kullanılmıştır. Validasyon verileri olan ve N-terminal fragmanını saptayan ELİSA kitleri ile optimum şartlarda daha fazla sayıda hastanın idrar örneğinde CTGF düzeyi çalışılması ile CTGF'nin renal parankimal skarı predikte edebilme gücünün artabileceği düşünülmüştür.

ELİSA testlerinde uygulanan her basamak ELİSA sonuçlarını etkilemektedir. ELİSA kitlerinin kalite kontrolünün olmaması ve kit validasyon verilerinin olmaması da test sonuçları güvenilirliğini azaltmaktadır. Hastaların ve kontrollerin aynı idrar örneklerinde NGAL ve CTGF düzeylerinin 2. kez çalışılması ve ortalama değerlerin kullanılması testin güvenilirliğini artıracaktır.

Bu çalışmada VUR derecelerine göre oluşturulan gruplarda hasta sayısının azlığı, idrarda ölçülen parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamasının bir nedeni olabilir. Renal parankimal skarı olan ve olmayan hastalar arasında sadece idrar β 2M/kreatinin oranı açısından anlamlı fark bulunmuştur. Hastaların bir kısmının ^{99m}Tc -DMSA sintigrafilerinin dış merkezde çekilmesi, bu grafilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve hasta sayısının azlığı nedeni ile hastalar DMSA'da skar şiddetine göre gruplandırılmamıştır. Daha fazla hasta varlığında, ^{99m}Tc -DMSA sintigrafilerin tek merkezde değerlendirildiği bir çalışmada, DMSA'da renal skar şiddetine göre gruplandırılmış hastalar arasında idrarda ölçülen parametreler açısından fark bulunması muhtemeldir. Elde edilen sonuçlar, VUR'u olan hastalarda renal hasarın olabileceğini düşündürmektedir. İdrar β 2M/kreatinin oranı tayininin VUR'u olan hastalarda böbrek hasarının belirlenmesinde ve hastaların takibinde klinikte kolay uygulanabilir, ucuz ve güvenilir bir değerlendirme olduğu düşünülmüştür. İdrar NGAL/kreatinin ve idrar

CTGF/kreatinin oranlarının bu anlamda idrar β 2M/kreatinin oranına üstünlüğü gösterilememiştir. VUR'u ve renal skarı olan hastaların izleminde belli aralıklarla değerlendirilen idrar CTGF/kreatinin oranındaki değişikliklerin belirlenmesi ve deneysel çalışmalarda böbrek dokusunda CTGF ekspresyonu ile renal skar arasındaki ilişkinin gösterilmesi bu konuya açıklık getirecektir. Renal fibrozisi önlemek amacı ile bu hastalarda başlanılan ACEİ/ARB tedavisinin idrar CTGF/kreatinin oranı üzerindeki etkisinin gösterilmesi bu konuya ışık tutacaktır.

SONUÇLAR

Çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Primer VUR'u olan hastalarda renal parankimal skar oranı %27,6 olarak bulundu. Renal parankimal skar bulunma oranı, I.-II. derece reflüsü olan grupta %9,4, III. derece reflüsü olan grupta %19,5 iken, IV.-V. derece reflüsü olan grupta %71,5 gibi yüksek bir oranda saptandı.
2. Renal parankimal skarı olan hastaların VUR tanısı aldıkları yaş ve çalışmaya alındıkları yaş, renal parankimal skarı olmayan hastalara göre yüksek bulundu. VUR tanısı konulma yaşı arttıkça, renal parankimal skar insidansının arttığı gösterildi.
3. Vezikoüreteral reflü derecelerine göre gruplandırılmış hastalar arasında idrar β 2M/kreatinin oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte, yüksek dereceli reflüsü olan hastaların idrar β 2M/kreatinin oranı, I-II. derece reflüsü olan ve III. derece reflüsü olan hastalara göre yüksek bulundu.
4. Renal parankimal skarı olan hastaların idrar β 2M/kreatinin oranı, renal parankimal skarı olmayan hastalara göre yüksek bulundu.
5. Vezikoüreteral reflüsü olan hasta grubunda en iyi kesim noktasında idrar β 2M/kreatinin oranının renal parankimal skarı predikte edebilme gücü orta düzeyde olmakla birlikte idrar NGAL/kreatinin ve CTGF/kreatinin oranlarına göre yüksek bulundu.
6. Vezikoüreteral reflüsü olan hastaların idrar NGAL/kreatinin oranı, kontrollere göre yüksek bulundu.
7. Vezikoüreteral reflüsü olan hastaları ve kontrolleri içeren çalışma grubunda en iyi kesim noktasında idrar NGAL/kreatinin oranının VUR'u predikte edebilme gücü orta düzeyde olmakla birlikte idrar CTGF/kreatinin oranına göre düşük bulundu.
8. Vezikoüreteral reflüsü derecelerine göre gruplandırılmış hastalar arasında idrar NGAL/kreatinin oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte, yüksek dereceli reflüsü olan hastaların idrar NGAL/kreatinin oranı, I.-II. derece reflüsü olan ve III. derece reflüsü olan hastalara göre düşük bulundu.

9. Renal parankimal skarı olan ve olmayan hastaların idrar NGAL/kreatinin oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte, renal parankimal skarı olan hastaların idrar NGAL/kreatinin oranı renal parankimal skarı olmayan hastalara göre yüksek bulundu.
10. Vezikoüreteral reflüsü olan hasta grubunda en iyi kesim noktasında idrar NGAL/kreatinin renal parankimal skarı predikte edebilme gücü düşük bulundu.
11. Vezikoüreteral reflüsü olan hastaların ve renal parankimal skarı olmayan hastaların idrar NGAL/kreatinin oranı, idrar protein/kreatinin ve idrar β 2M/kreatinin oranları ile pozitif korelasyon gösterdi.
12. Vezikoüreteral reflüsü olan hastaların idrar CTGF/kreatinin oranı, kontrollere yüksek göre bulundu.
13. Vezikoüreteral reflüsü olan hastaları ve kontrolleri içeren çalışma grubunda en iyi kesim noktasında idrar CTGF/kreatinin oranının VUR'u predikte edebilme gücü orta düzeyde olmakla birlikte idrar NGAL/kreatinin oranına göre yüksek bulundu.
14. Vezikoüreteral reflü derecelerine göre gruplandırılmış hastalar arasında idrar CTGF/kreatinin oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte, yüksek dereceli reflüsü olan hastaların idrar CTGF/kreatinin oranı, I.-II. derece reflüsü olan ve III. derece reflüsü olan hastalara göre daha düşük bulundu.
15. Renal parankimal skarı olan ve olmayan hastaların idrar CTGF/kreatinin oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte, renal parankimal skarı olan hastaların idrar CTGF/kreatinin oranı renal parankimal hasarı olmayan hastalara göre yüksek bulundu.
16. Vezikoüreteral reflüsü olan hasta grubunda en iyi kesim noktasında idrar CTGF/kreatinin oranının renal parankimal skarı predikte edebilme gücü düşük bulundu.
17. Vezikoüreteral reflü derecelerine göre gruplandırılmış hastaların, renal parankimal skarı olan ve olmayan hastaların idrar CTGF/kreatinin oranı, idrar protein/kreatinin oranı ile kuvvetli pozitif korelasyon gösterdi. VUR'u olan hastaların ve renal parankimal skarı olmayan hastaların idrar CTGF/kreatinin oranları ve idrar β 2M/kreatinin oranları arasında pozitif korelasyon saptandı.

18. Atrofik böbrek ünitesinin daha fazla sayıda bulunduğu yüksek dereceli reflü grubunda mezengial ve tübüler hücre sayısının azlığı nedeni ile CTGF ekspresyonunun daha düşük düzeyde olduğu ve bu nedenle idrar CTGF/kreatinin oranının bu grupta daha düşük düzeyde saptanmış olabileceği düşünüldü.
19. Renal parankimal skarı olan ve olmayan hastalar arasında idrar CTGF/kreatinin oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasının, yoğun interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi nedeni ile mezengial dokuda eksprese edilen CTGF'nin idrar CTGF düzeyine yansımaması sonucu olabileceği düşünüldü.
20. Vezikoüreteral reflüsü ve renal skarı olan hastaların izleminde belli aralıklarla değerlendirilen idrar CTGF/kreatinin oranındaki değişikliklerin belirlenmesinin ve deneysel çalışmalarda böbrek dokusunda CTGF ekspresyonu ile renal skar arasındaki ilişkinin gösterilmesinin bu konuya açıklık getireceği düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Park JM. Vesicoureteral reflux: Anatomic and functional basis of etiology. In: The Kelalis–King–Belman Textbook of Clinical Pediatric Urology. Docimo SG, Canning DA, Khoury AC (eds). vol: 5, London: Informa Healthcare UK Ltd., 2007:655-662.
2. Greenbaum LA, Mesrobian HG. Vesicoureteral reflux. *Pediatr Clin North Am* 2006;53:413-427.
3. Lines D. 15th century ureteric reflux. *Lancet* 1982;2:1473.
4. Polk HC Jr. Notes on Galenic urology. *Urol Surv* 1965;15:2-6.
5. Pozzi S. Ureteroverletzung bei Laparotomie. *Zentrbl Gynecol* 1893;17:97.
6. Bumpus HCJ. Urinary reflux. *J Urol* 1924;12:341-346.
7. Prather GC. Vesicoureteral reflux: Report of a case cured by operation. *J Urol* 1944;52:437-447.
8. Hutch JA, Miller ER, Hinman F Jr. Vesicoureteral reflux. Role in pyelonephritis. *Am J Med* 1963;34:338-349.
9. Hodson CJ, Edwards D. Chronic pyelonephritis and vesico-ureteric reflux. *Clin Radiol* 1960;11:219-231.
10. Ransley PG, Risdon RA. Reflux and renal scarring. *Br J Radiol* 1978;14:1-35.
11. Ransley PG, Risdon RA. Reflux nephropathy: Effects of antimicrobial therapy on the evolution of the early pyelonephritic scar. *Kidney Int* 1981;20:733-742.
12. Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol* 2000;30:587-593.
13. Rolleston GL, Shannon FT, Utley WL. Follow-up of vesico-ureteric reflux in the newborn. *Kidney Int* 1975;4:59-64.
14. Rolleston GL, Shannon FT, Utley WL. Relationship of infantile vesicoureteric reflux to renal damage. *Br Med J* 1970;1:460-463.
15. Smellie J. Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int* 1975;4:65-72.

16. Alsaywid BS, Saleh H, Deshpande A, Howman-Giles R, Smith GH. High grade primary vesicoureteral reflux in boys: Long-term results of a prospective cohort study. *J Urol* 2010;184:1598-1603.
17. Smellie JM, Normand IC. Clinical features and significance of urinary tract infection in children. *Proc R Soc Med* 1966;59:415-416.
18. Wein AJ, Schoenberg HW. A review of 402 girls with recurrent urinary tract infection. *J Urol* 1972;107:329-331.
19. Skoog SJ, Peters CA, Arant BS Jr, Copp HL, Elder JS, Hudson RG, Khoury AE, Lorenzo AJ, Pohl HG, Shapiro E, Snodgrass WT, Diaz M. Pediatric vesicoureteral reflux guidelines panel summary report: Clinical practice guidelines for screening siblings of children with vesicoureteral reflux and neonates/infants with prenatal hydronephrosis. *J Urol* 2010;184:1145-1151.
20. Tekgül S, Riedmiller H, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C, Stein R, Dogan HS; European Association of Urology. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol* 2012;62:534-542.
21. Noe HN. The long-term results of prospective sibling reflux screening. *J Urol* 1992;148:1739-1742.
22. Chand DH. Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *J Urol* 2003;170:1548-1550.
23. Woolf AS, Pitera JE. Embryology. In: *Pediatric Nephrology*. Avner DA, Harmon WE, Yoshikawa N (eds). vol: 6, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2009:1-30.
24. Piscione TD, Waters AM. Structural and Functional Development of the Kidney. In: *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Gaery DF, Schaefer F (eds). vol: 1, Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008:91-111.
25. Hu MC, Rosenblum ND. Genetic regulation of branching morphogenesis: Lessons learned from loss-of-function phenotypes. *Pediatr Res* 2003;54:433-438.

26. Akbal C, Kaefer M. The ureter. In: The Kelalis–King–Belman Textbook of Clinical Pediatric Urology. Docimo SG, Canning DA, Khoury AC (eds). vol: 5, London: Informa Healthcare UK Ltd., 2007:541-553.
27. Mackie GG, Stephens FD. Duplex kidneys: A correlation of renal dysplasia with position of the uretera orifice. *J Urol* 1975;114:274-280.
28. Baker LA Gomez RA. Embryonic development of the ureter and bladder: Acquisition of smooth muscle. *J Urol* 1998;160:545-550.
29. Escala JM, Keating MA, Boyd G, Pierce A, Hutton JL, Lister J. Development of elastic fibres in the upper urinary tract. *J Urol* 1989;141:969-973.
30. Hutch J. The mesodermal component: Its embryology, anatomy, physiology and role in prevention of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1972;108:406-410.
31. Tanagho EA, Meyers FH, Smith DR. The trigone: Anatomical and physiological considerations. In relation to the ureterovesical junction. *J Urol* 1968;100:623-632.
32. Mathisen W. Vesicoureteral reflux and its surgical correction. *Surg. Gynecol. Obstet* 1964;118:965-971.
33. Lammers WJ, Ahmad HR, Arafat K. Spatial and temporal variations in pacemaking and conduction in the isolated renal pelvis. *Am J Physiol* 1996;270:567-574.
34. Constantinou CE, Silvert MA, Gosling J. Pacemaker system in the control of ureteral peristaltic rate in the multicalyceal kidney of the pig. *Invest Urol* 1977;14:440-441.
35. Kobayashi M, Irisawa H. Effect of sodium deficiency on the action potential of the smooth muscle of ureter. *Am J Physiol* 1964;206:205-210.
36. Kuriyama H, Osa T, Toida N. Membrane properties of the smooth muscle of guinea-pig ureter. *J Physiol* 1967;191:225-238.
37. Blok C, van Venrooij GE, Coolsaet BL. Dynamics of the uretero vesical junction; a qualitative analysis of the uretero vesical pressure profile in the pig. *J Urol* 1985;134:818-824.

38. Sampson J. 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.
39. Paquin A. Ureterovesical anastomosis: The description and evaluation of a technique. *J Urol* 1959; 82:573-583.
40. Noordzij JW, Dabhoiwala NF. A view on the anatomy of the ureterovesical junction. *Scand J Urol Nephrol* 1993;27:371-380.
41. Shafik A. Ureterovesical junction inhibitory reflex and vesicoureteral junction excitatory reflex: description of two reflexes and their role in the ureteric antireflux mechanism. *Urol Res* 1996;24:339-343.
42. Griffiths D, Notschaele C. The mechanics of urine transport in the upper urinary tract: I. The dynamics of the isolated bolus. *Neurourol Urodyn* 1983;2:155-156.
43. Weinberg S. Ureteral function. I. Simultaneous monitoring of ureteral peristalsis. *Invest Urol* 1974;12:103-107.
44. Wen J, Wang Q, Zhang X. Normal voiding pattern and bladder dysfunction in infants and children. *Life Science Journal* 2007;4:1-9.
45. Thulesius O, Angelo-Khattar M, Sabha M. The effect of ureteral distension on peristalsis. Studies on human and sheep ureters. *Urol Res* 1989;17:385-388.
46. Wilson DR. Renal function during and following obstruction. *Annu Rev Med* 1977;28:329-339.
47. Walker D, Richard G, Dobson D, Finlayson B. Maximum urine concentration. Early means of identifying patients with reflux who may require surgery. *Urology* 1973;1:343-346.
48. Thulesius O, Araj G. The effect of uropathogenic bacteria on ureteral motility. *Urol Res* 1987;15:273-276.
49. King WW, Cox CE. Bacterial inhibition of ureteral smooth muscle contractility. I. The effect of common urinary pathogens and endotoxin in an in vitro system. *J Urol* 1972; 108:700-705.

50. Leung VY, Metreweli C, Yeung CK. Immature ureteric jet doppler patterns and urinary tract infection and vesicoureteric reflux in children. *Ultrasound Med Biol* 2002;28:873-878.
51. Makker S, Tucker A, Izant RJ Jr, Heymann W. Nonobstructive hydronephrosis and hydroureter associated with peritonitis. *N Engl J Med* 1972;287:535-537.
52. Lee BR, Partin AW, Epstein JI, Quinlan DM, Gosling JA, Gearhart JP. A quantitative histological analysis of the dilated ureter of childhood. *J Urol* 1992;148:1482-1486.
53. Lee BR, Silver RI, Partin AW, Epstein JI, Gearhart JP. A quantitative histologic analysis of collagen subtypes: The primary obstructed and refluxing megaureter of childhood. *Urology* 1998;51:820-823.
54. Shimada K, Hosokawa S, Tohda A, Matsumoto F, Johnin K. Histology of the fetal prune belly syndrome with reference to the efficacy of prenatal decompression. *Int J Urol* 2000;7:161-166.
55. Oswald J, Brenner E, Schwentner C, Deibl M, Bartsch G, Fritsch H, Radmayr C. The intravesical ureter in children with vesicoureteral reflux: A morphological and immunohistochemical characterization. *J Urol* 2003;170:2423-2427.
56. Schwentner C, Oswald J, Lunacek A, Schlenck B, Berger AP, Deibl M, Fritsch H, Bartsch G, Radmayr C. Structural changes of the intravesical ureter in children with vesicoureteral reflux-does ischemia have a role? *J Urol* 2006;176:2212-2218.
57. Stephens FD, Lenaghan D. The anatomical basis and dynamics of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1962;87:669-680.
58. Hinman F Jr. Functional classification of conduits for continent diversion. *J Urol* 1990; 144:27-30.
59. Decter RM. Update on Vesicoureteral reflux: Pathogenesis, nephropathy, and management. *Rev Urol* 2001;3:172-178.

60. Politano VA. Vesicoureteral reflux. "Urologic Surgery", ed: Glenn JF, vol:2, Harper and Row, New York 1975: 272-293.
61. Chandra M, Maddix H, McVicar M. Transient urodynamic dysfunction of infancy: Relationship to urinary tract infections and vesicoureteral reflux. *J Urol* 1996;155:673-677.
62. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, Duffy PG, Ransley PG. Urodynamic patterns in infants with normal lower urinary tracts or primary vesico-ureteric reflux. *Br J Urol* 1998;81:461-467.
63. Sung J, Skoog S. Surgical management of vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Nephrol* 2012;27:551-561.
64. Sillen U, Hellstrom AL, Hermanson G, Abrahamson K. Comparison of urodynamic and free voiding pattern in infants with dilating reflux. *J Urol* 1999;161:1928-1933.
65. Roberts JA, Kaack MB, Morvant AB. Vesicoureteral reflux in the primate IV. Infection as a cause of prolonged high-grade reflux. *Pediatrics* 1988;82:91-95.
66. Jeffs RD, Allen MS. The relationship between ureterovesical reflux and infection. *J Urol* 1962;88:691-695.
67. Kaplan G. Postinfection reflux. *Society for Pediatric Urology Newsletter* 1980; April 9.
68. Ural Z, Ulman I, Avanoğlu A. Bladder Dynamics and vesicoureteral reflux: Factors associated with idiopathic lower urinary tract dysfunction in children. *J Urol* 2008;179:1564-1567.
69. Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR. The relationship among dysfunction eliminations syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol* 1998;160:1019-1022.
70. Tilanus M, Klijn A, Dik P, de Kort L, de Jong T. Urodynamic findings and functional or anatomical obstructions in children who developed bladder diverticula after reimplantation of the ureter. *Neurourol Urodyn* 2009;28:241-245.

71. Puri P, Gosemann JH, Darlow J, Barton DE. Genetics of vesicoureteral reflux. *Nat Rev Urol* 2011;8:539-552.
72. Murawski IJ, Gupta IR. Vesicoureteric reflux and renal malformations: A developmental problem. *Clin Genet* 2006;69:105-117.
73. Schedl A. Renal abnormalities and their developmental origin. *Nat Rev Genet* 2007;8:791-802.
74. Bouchard M. Transcriptional control of kidney development. *Differentiation* 2004;72:295-306.
75. Basson MA, Akbulut S, Watson-Johnson J, Simon R, Carroll TJ, Shakya R, Gross I, Martin GR, Lufkin T, McMahon AP, Wilson PD, Costantini FD, Mason IJ, Licht JD. Sprouty1 is a critical regulator of GDNF/RET-mediated kidney induction. *Dev Cell* 2005;8:229-239.
76. Reidy, KJ, Rosenblum ND. Cell and molecular biology of kidney development. *Semin Nephrol* 2009;29:321-337.
77. Song R, Spera M, Garrett C, El-Dahr SS, Yosypiv IV. Angiotensin II AT2 receptor regulates ureteric bud morphogenesis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;298:807-817.
78. Sun TT, Lian FX, Wu XR. Uroplakins as markers of urothelial differentiation. *Adv Exp Med Biol* 1999; 462:7-18.
79. Hu P, Deng FM, Liang FX, Hu CM, Auerbach AB, Shapiro E, Wu XR, Kachar B, Sun TT. Ablation of uroplakin III gene results in small urothelial plaques, urothelial leakage, and vesicoureteral reflux. *J Cell Biol* 2000;151:961-972.
80. Yang Y, Houle AM, Letendre J, Richter A. RET Gly691Ser mutation is associated with primary vesicoureteral reflux in the French-Canadian population from Quebec. *Hum Mutat* 2008;29:695-702.
81. Bertoli-Avella AM, Conte ML, Punzo F, de Graaf BM, Lama G, La Manna A, Polito C, Grassia C, Nobili B, Rambaldi PF, Oostra BA, Perrotta S. ROBO2 gene variants are associated with familial vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:825-831.

82. Gimelli S, Caridi G, Beri S, McCracken K, Bocciardi R, Zordan P, Dagnino M, Fiorio P, Murer L, Benetti E, Zuffardi O, Giorda R, Wells JM, Gimelli G, Ghiggeri GM. Mutations in SOX17 are associated with congenital anomalies of the kidney and the urinary tract. *Hum Mutat* 2010;31:1352-1359.
83. Jenkins D, Bitner-Glindzicz M, Malcolm S, Hu CC, Allison J, Winyard PJ, Gullett AM, Thomas DF, Belk RA, Feather SA, Sun TT, Woolf AS. De novo Uroplakin IIIa heterozygous mutations cause human renal adysplasia leading to severe kidney failure. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2141-2149.
84. Rigoli L, Chimenz R, di Bella C, Cavallaro E, Caruso R, Briuglia S, Fede C, Salpietro CD. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin type 2 receptor gene genotype distributions in Italian children with congenital uropathies. *Pediatr Res* 2004;56:988-993.
85. Murawski IJ, Myburgh DB, Favor J, Gupta IR. Vesico-ureteric reflux and urinary tract development in the Pax21Neu+/- mouse. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:1736-1745.
86. Lee-Chen GJ, Liu KP, Lai YC, Juang HS, Huang SY, Lin CY. Significance of the tissue kallikrein promoter and transforming growth factor-beta1 polymorphisms with renal progression in children with vesicoureteral reflux. *Kidney Int* 2004;65:1467-1472.
87. Kelly H, Barton D, Molony C, Puri P. Linkage analysis of candidate genes in families with vesicoureteral reflux. *J Urol* 2009;182:1669-1672.
88. Feather SA, Malcolm S, Woolf AS, Wright V, Blaydon D, Reid CJ, Flinter FA, Proesmans W, Devriendt K, Carter J, Warwicker P, Goodship TH, Goodship JA. Primary, nonsyndromic vesicoureteric reflux and its nephropathy is genetically heterogeneous, with a locus on chromosome 1. *Am J Hum Genet* 2000;66:1420-1425.
89. Kelly H, Molony CM, Darlow JM, Pirker ME, Yoneda A, Green AJ, Puri P, Barton DE. A genome-wide scan for genes involved in primary vesicoureteric reflux. *J Med Genet* 2007;44:710-717.

90. Conte ML, Bertoli-Avella AM, de Graaf BM, Punzo F, Lama G, La Manna A, Grassia C, Rambaldi PF, Oostra BA, Perrotta S. A genome search for primary vesicoureteral reflux shows further evidence for genetic heterogeneity. *Pediatr Nephrol* 2008;23:587-595.
91. Carvas F, Silva A, Nguyen HT. The genetics of primary, nonsyndromic vesicoureteral reflux. *Curr Opin Urol* 2010;20:336-342.
92. Torres VE, Moore SB, Kurtz SB, Offord KP, Kelalis PP. In search of marker for genetic susceptibility to reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1980;14:217-222.
93. Kawauchi A, Takahara S, Sada M, Goto R, Nakatani T, Miki T. Susceptibility to vesicoureteral reflux in Japanese is linked to HLA-DR antigen. *Urology* 2001;58:1036-1040.
94. Duckett JW, Bellinger MF. A plea for standardized grading of vesicoureteral reflux. *Eur Urol* 1982;8:74-77.
95. Badwan KH, Diamond DA. Vesicoureteral reflux: diagnosis and management. *J Med Liban* 2005;53:61-65.
96. Lim R. Vesicoureteral reflux and urinary tract infection: Evolving practices and current controversies in pediatric imaging. *Am J Roentgenol* 2009;192:1197-1208.
97. Mandell GA, Egli DF, Gilday DL, Heyman S, Leonard JC, Miller JH, Nadel HR, Treves ST. Procedure guideline for radionuclide cystography in children. *J Nucl Med* 1997;38:1650-1654.
98. Unver T, Alpay H, Biyikli NK, Ones T. Comparison of direct radionuclide cystography and voiding cystourethrography in detecting vesicoureteral reflux. *Pediatr Int* 2006;48:287-291.
99. Gordon I, Colarinha P, Fettich J, Fischer S, Frökier J, Hahn K, Kabasakal L, Mitjavila M, Olivier P, Piepsz A, Porn U, Sixt R, van Velzen J; Paediatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine. Guidelines for indirect radionuclide cystography. *Eur J Nucl Med* 2001;28:16-20.

100. Piepsz A, Ham HR. Pediatric applications of renal nuclear medicine. *Semin Nucl Med* 2006;36:16-35.
101. Novljan G, Levart TK, Kljucevsek D, Kenig A, Kenda RB. Ultrasound detection of vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 2010;184:319-324.
102. Kopac M, Kenig A, Kljucevsek D, Kenda RB. Indirect voiding urosonography for detecting vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1285-1287.
103. Grattan-Smith JD, Jones RA. Magnetic resonance urography in children. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2008;16:515-531.
104. Mathews R, Mattoo TK. Vesicoureteral reflux. "Comprehensive Pediatric Nephrology", ed: Gaery DF, Schaefer F., vol: 1, Mosby Elsevier, Philadelphia 2008: 549-559.
105. Blane CE, DiPietro MA, Zerlin JM, Sedman AB, Bloom DA. Renal sonography is not a reliable screening examination for vesicoureteral reflux. *J Urol* 1993;150:752-755.
106. Tareen BU, Bui D, McMahon DR, Nasrallah PF. Role of positional instillation of contrast cystography in the algorithm for evaluating children with confirmed pyelonephritis. *Urology* 2006;67:1055-1057.
107. Traubici J, Lim R. Imaging the pediatric urinary tract. Vesicoureteral reflux. In: *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Gaery DF, Schaefer F (eds). vol: 1, Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008:1-38.
108. Jacobsan SH, Eklof 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;299:703-706.
109. Vallee JP, Vallee MD, Geenfield SP, Wan J, Springate J. Contemporary incidence of morbidity related to vesicoureteral reflux. *Urology* 1999;53:812-815.
110. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). Annual Report 2008;1-246.

111. Sirin A, Emre S, Alpay H, Nayir A, Bilge I, Tanman F. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol* 1995;9:549-952.
112. Bakkaloglu SA, Ekim M, Sever L, Noyan A, Aksu N, Akman S, Elhan AH, Yalcinkaya F, Oner A, Kara OD, Caliskan S, Anarat A, Dusunsel R, Donmez O, Guven AG, Bakkaloglu A, Denizmen Y, Soylemezoglu O, Ozcelik G. Chronic peritoneal dialysis in Turkish children: A multicenter study. *Pediatr Nephrol* 2005;20:644-651.
113. Bek K, Akman S, Bilge I, Topaloğlu R, Caliskan S, Peru H, Cengiz N, Söylemezoglu O. Chronic kidney disease in children in Turkey. *Pediatr Nephrol* 2009;24:797-806.
114. Levtchenko E, Lahy C, Levy J, Ham H, Piepsz A. Treatment of children with acute pyelonephritis: A prospective randomised study. *Pediatr Nephrol* 2001;16:878-884.
115. Rosenberg AR, Rossleigh MA, Brydon MP, Bass SJ, Leighton DM, Farnsworth RH. Evaluation of acute urinary tract infection in children by dimercaptosuccinic acid scintigraphy: A prospective study. *J Urol* 1992;148:1746-1749.
116. Rushton HG, Majd M, Jantusch B, Wiedermann BL, Belman AB. Renal scarring following reflux and nonreflux pyelonephritis in children: evaluation with ^{99m} technetium-dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J Urol* 1992;147:1327-1332.
117. Faust WC, Diaz M, Pohl HG. Incidence of post-pyelonephritic renal scarring: a meta-analysis of the dimercaptosuccinic acid literature. *J Urol* 2009;181: 290-297.
118. Gonzalez E, Papazyan JP, Girardin E. Impact of vesicoureteral reflux on the size of renal lesions after an episode of acute pyelonephritis. *J Urol* 2005;173: 571-574.
119. Lee YJ, Lee JH, Park YS. Risk factors for renal scar formation in infants with first episode of acute pyelonephritis: a prospective clinical study. *J Urol* 2012;187:1032-1036.

120. Park YS. Renal scar formation after urinary tract infection in children. *Korean J Pediatr* 2012;55:367-370.
121. Obling H, Claesson I, Ebel K, Seppänen 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;148:1653-1656.
122. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *American Academy of Pediatrics. Pediatrics* 1999;103:843-852.
123. Swerkersson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Relationship among vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children. *J Urol* 2007;178:647-651.
124. Mingin GC, Nguyen HT, Baskin LS, Harlan S. Abnormal dimercaptosuccinic acid scans predict an increased risk of breakthrough infection in children with vesicoureteral reflux. *J Urol* 2004;172:1075-1077.
125. Yeung CK, Sreedhar B, Sihoe JD, Sit FK. Renal and bladder functional status at diagnosis as predictive factors for the outcome of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 2006;176:1152-1156.
126. Chen JJ, Mao W, Homayoon K, Steinhardt GF. A multivariate analysis of dysfunctional elimination syndrome, and its relationships with gender, urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 2004;171:1907-1910.
127. Naseer SR and Steinhardt GF. New renal scars in children with urinary tract infections, vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: A prospective evaluation. *J Urol* 1997;158:566-568.
128. Fernandez-Menendez JM, Malaga S, Matesanz JL, Solís G, Alonso S, Pérez-Méndez C. Risk factors in the development of early technetium-99m dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy lesions during first urinary tract infection in children. *Acta Paediatr* 2003; 92:21-26.

129. Doganis D, Siafas K, Mavrikou M, Issaris G, Martirosova A, Perperidis G, Konstantopoulos A, Sinaniotis K. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? *Pediatrics* 2007;120:922-928.
130. Jahnukainen T, Chen M, Celsi G. Mechanisms of renal damage owing to infection. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1043-1053.
131. Tamminen TE, Kaprio EA. The relation of the shape of renal papillae and of collecting duct openings to intrarenal reflux. *Br J Urol* 1977;49:345-354.
132. Hodson CJ, Maling TM, McManamon PJ, Lewis MG. The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radiol* 1975;13:1-26.
133. Nguyen HT, Bauer SB, Peters CA, Connolly LP, Gobet R, Borer JG, Barnewolt CE, Ephraim PL, Treves ST, Retik AB. 99mTechnetium dimercapto-succinic acid renal scintigraphy abnormalities in infants with sterile high grade vesicoureteral reflux. *J Urol* 2000;164:1674-1678.
134. Polito C, La Manna A, Rambaldi PF, Nappi B, Mansi L, Di Toro R. High incidence of a generally small kidney and primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 2000;164:479-482.
135. Marra G, Oppezzo C, Ardissino G, Daccò V, Testa S, Avolio L, Taioli E, Sereni F; Italkid Project. Severe vesicoureteral reflux and chronic renal failure: A condition peculiar to male gender? Data from the Italkid Project. *J Pediatr* 2004;144:677-681.
136. Hinchliffe SA, Chan YF, Jones H, Chan N, Kreczy A, van Velzen D. Renal hypoplasia and postnatally acquired cortical loss in children with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 1992;6:439-444.
137. Peters C, Rushton HG. Vesicoureteral Reflux Associated Renal Damage: Congenital Reflux Nephropathy and Acquired Renal Scarring. *J Urol* 2010;184:265-273.
138. Gobet R, Cisek LJ, Chang B, Barnewolt CE, Retik AB, Peters CA. Experimental fetal vesicoureteral reflux induces renal tubular and glomerular damage and is associated with persistent bladder instability. *J Urol* 1999;162:1090-1095.

139. Ransley PG, Risdon RA. The pathogenesis of reflux nephropathy. *Contrib Nephrol* 1979;16:90-97.
140. Turkish Society of Nuclear Medicine Nephro-Urology and Pediatrics Task Groups. Guideline for Renal Cortical Scintigraphy in Children. *Turk J Nucl Med* 2001;10.
141. Biassoni L, Chippington S. Imaging in Urinary Tract Infections: Current Strategies and New Trends. *Semin Nucl Med* 2008;38:56-66.
142. Kass EJ, Fink-Bennett D, Cacciarelli AA, Balon H, Pavlock S. The sensitivity of renal scintigraphy and sonography in detecting nonobstructive acute pyelonephritis. *J Urol* 1992;148:606-608.
143. Lavocat MP, Granjon D, Allard D, Gay C, Freycon MT, Dubois F. Imaging of pyelonephritis. *Pediatr Radiol* 1997;27:159-165.
144. Cerwinka WH, Kirsch AJ. Magnetic resonance urography in pediatric urology. *Curr Opin Urol* 2010;20:323-329.
145. Majd M, Rushton HG, Jantusch B, Wiedermann BL. Relationship among vesicoureteral reflux, P-fimbriated Escherichia coli and acute pyelonephritis in children with febrile urinary tract infection. *J Pediatr* 1991;119:578-585.
146. Ditchfield MR, de Campo JF, Cook DJ, Nolan TM, Powell HR, Sloane R, Grimwood K, Cahill S. Vesicoureteral reflux: An accurate predictor of acute pyelonephritis in childhood urinary tract infections? *Radiology* 1994;190:413-415.
147. Parkhouse HF, Godley ML, Cooper J, Risdon RA, Ransley PG. Renal imaging with ⁹⁹Tcm-labelled DMSA in the detection of acute pyelonephritis: An experimental study in the pig. *Nucl Med Commun* 1989;10:63-70.
148. Risdon RA, Godley ML, Parkhouse HF, Gordon I, Ransley PG. Renal pathology and the ^{99m}Tc-DMSA image during the evolution of the early pyelonephritic scar: an experimental study. *J Urol* 1994;151:767-773.
149. Goldraich I, Goldraich NP, Ramos OL. Classification of reflux nephropathy according to findings at DMSA renal scan. *Eur J Pediatr* 1983;148: 212-218.

150. Rossleigh MA. Renal infection and vesico-ureteric reflux. *Semin Nucl Med* 2007;37:261-268.
151. Cendron M. Reflux nephropathy. *J PediatrUrol* 2008;4:414-421.
152. Kincaid-Smith PS. Diffuse parenchymal lesions in reflux nephropathy and the possibility of making a renal biopsy diagnosis in reflux nephropathy. *Contrib Nephrol* 1984;39:111-115.
153. Farris AB, Colvin RB. Renal interstitial fibrosis: mechanisms and Evaluation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;16:289-300.
154. Hodgkins KS, Schnaper HW. Tubulointerstitial injury and the progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:901-909.
155. Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:684-696.
156. Chuang PY, Menon MC, He JC. Molecular targets for treatment of kidney fibrosis. *J Mol Med* 2012;22:basımda.
157. Sánchez-López E, Rayego S, Rodrigues-Díez R, Rodríguez JS, Rodrigues-Díez R, Rodríguez-Vita J, Carvajal G, Aroeira LS, Selgas R, Mezzano SA, Ortiz A, Egido J, Ruiz-Ortega M. CTGF promotes inflammatory cell infiltration of the renal interstitium by activating NF-kappaB. *J Am Soc Nephrol* 2009;20;1513-1526.
158. Zoja C, Garcia PB, Remuzzi G. The role of chemokines in progressive renal disease. *Front Biosci* 2009;14:1815-1822.
159. Anders HJ, Schlondorff D. Toll-like receptors: emerging concepts in kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:177-183.
160. Nikolic-Paterson DJ. CD4+ T cells: a potential player in renal fibrosis. *Kidney Int* 2010;78:333-335.
161. Snelgrove SL, Kausman JY, Lo C, Lo C, Ooi JD, Coates PT, Hickey MJ, Holdsworth SR, Kurts C, Engel DR, Kitching AR. Renal dendritic cells adopt a proinflammatory phenotype in obstructive uropathy to activate T cells, but do not directly contribute to fibrosis. *Am J Pathol* 2012;180:91-103.

162. Anders HJ, Ryu M. Renal microenvironments and macrophage phenotypes determine progression or resolution of renal inflammation and fibrosis. *Kidney Int* 2011;80:915-925.
163. Veerappan A, Reid AC, O'Connor N, Mora R, Brazin JA, Estephan R, Kameue T, Chen J, Felsen D, Seshan SV, Poppas DP, Maack T, Silver RB. Mast cells are required for the development of renal fibrosis in the rodent unilateral ureteral obstruction model. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;302:192-204.
164. Grande MT, Lopez-Novoa JM. Fibroblast activation and myofibroblast generation in obstructive nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:319-328.
165. Zeisberg M, Kalluri R. Fibroblasts emerge via epithelial mesenchymal transition in chronic kidney fibrosis. *Front Biosci* 2008;13:6991-6998.
166. Zeisberg EM, Potenta SE, Sugimoto H, Zeisberg M, Kalluri R. Fibroblasts in kidney fibrosis emerge via endothelial-to-mesenchymal transition. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2282-2287.
167. Burns WC, Thomas MC. The molecular mediators of type 2 epithelial to mesenchymal transition (EMT) and their role in renal Pathophysiology. *Expert Rev Mol Med* 2010;27:12-17.
168. Yang J, Liu Y. Blockage of tubular epithelial to myofibroblast transition by hepatocyte growth factor prevents renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:96-107.
169. Zeisberg M, Hanai J, Sugimoto H, Mammoto T, Charytan D, Strutz F, Kalluri R. BMP-7 counteracts TGF- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and reverses chronic renal injury. *Nat Med* 2003;9:964-968.
170. Boonla C, Krieglstein K, Bovornpadungkitti S, Strutz F, Spittau B, Predanon C, Tosukhowong P. Fibrosis and evidence for epithelial-mesenchymal transition in the kidneys of patients with staghorn calculi. *BJU Int* 2011;108:1336-1345.
171. Togawa H, Nakanishi K, Mukaiyama H. Epithelial-to-mesenchymal transition in cyst lining epithelial cells in an orthologous PCK rat model of autosomal-recessive polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300:511-520.

172. He W, Dai C, Li Y, Zeng G, Monga SP, Liu Y. Wnt/ β -catenin signaling promotes renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:765-776.
173. Li Y, Tan X, Dai C, Stolz DB, Wang D, Liu Y. Inhibition of integrin-linked kinase attenuates renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1907-1918.
174. Liu Y. Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: Pathologic significance, molecular mechanism, and therapeutic intervention. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1-12.
175. Boor P, Floege J. Chronic kidney disease growth factors in renal fibrosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011;38:391-400.
176. Liu Y. Hepatocyte growth factor in kidney fibrosis: Therapeutic potential and mechanisms of action. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;287:7-16.
177. Luo DD, Phillips A, Fraser, D. Bone morphogenetic protein-7 inhibits proximal tubular epithelial cell Smad3 signaling via increased SnoN expression. *Am J Pathol* 2010;176:1139-1147.
178. Hodgkins KS, Schnaper WH. Tubulointerstitial injury and the progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2012;27:901-909.
179. Fine LG, Norman JT. Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney diseases: from hypothesis to novel therapeutics. *Kidney Int* 2008;74:867-872.
180. Basile DP, Friedrich JL, Spahic J, Knipe N, Mang H, Leonard EC, Changizi-Ashtiyani S, Bacallao RL, Molitoris BA, Sutton TA. Impaired endothelial proliferation and mesenchymal transition contribute to vascular rarefaction following acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300:721-733.
181. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: A final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:17-75.
182. Haase VH. The sweet side of HIF. *Kidney Int* 2010;78:10-13.

183. Kanasaki K, Taduri G, Koya D. Diabetic nephropathy: The role of inflammation in fibroblast activation and kidney fibrosis. *Front Endocrinol* 2013;4:7.
184. McLennan SV, Abdollahi M, Twigg SM. Connective tissue growth factor, matrix regulation, and diabetic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:85-92.
185. Rüster C, Wolf G. Angiotensin II as a morphogenic cytokine stimulating renal fibrogenesis. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1189-1199.
186. Han SY, Kang YS, Jee YH, Han KH, Cha DR, Kang SW, Han DS. High glucose and angiotensin II increase beta1 integrin and integrin-linked kinase synthesis in cultured mouse podocytes. *Cell Tissue Res* 2006;323:321-332.
187. Briet M, Schiffrin EL. Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:261-273.
188. Leask A, Abraham DJ. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB J* 2004;18:816-827.
189. Bottinger EP, Kopp JB. Lessons from TGF-beta transgenic mice. *Miner Electrolyte Metab* 1998;24:154-160.
190. Ziyadeh FN, Hoffman BB, Han DC, Iglesias-De La Cruz MC, Hong SW, Isono M, Chen S, McGowan TA, Sharma K. Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal antitransforming growth factor-beta antibody in db/db diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:8015-8020.
191. López-Hernández FJ, López-Novoa JM. Role of TGF- β in chronic kidney disease: an integration of tubular, glomerular and vascular effects. *Cell Tissue Res* 2012;347:141-154.
192. Weston BS, Wahab NA, Mason RM. CTGF mediates TGF- β - induced fibronectin matrix deposition by upregulating active α 5 β 1 integrin in human mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:601-610.

193. Margadant C, Monsuur HN, Norman JC, Sonnenberg A. Mechanisms of integrin activation and trafficking. *Curr Opin Cell Biol* 2011;23:607-614.
194. Hall-Glenn F, Lyons KM. Roles for CCN2 in normal physiological processes. *Cell Mol Life Sci* 2011;68:3209-3217.
195. Fernando CA, Conrad PA, Bartels CF, Marques T, To M, Balow SA, Nakamura Y, Warman ML. Temporal and spatial expression of CCN genes in zebrafish. *Dev Dyn* 2010;239:1755-1767.
196. Ivkovic S, Yoon BS, Popoff SN, Safadi FF, Libuda DE, Stephenson RC, Daluiski A, Lyons KM. Connective tissue growth factor coordinates chondrogenesis and angiogenesis during skeletal development. *Development* 2003;130:2779-2791.
197. Friedrichsen S, Heuer H, Christ S, Winckler M, Brauer D, Bauer K, Raivich G. CTGF expression during mouse embryonic development. *Cell Tiss Res* 2003;312:175-188.
198. Surveyor GA. Immunohistochemical localization of connective tissue growth factor (CTGF) in the mouse embryo between days 7.5 and 14.5 of gestation. *Growth Factors* 1999;17:115-124.
199. Chen CC. Functions and mechanisms of action of CCN matricellular proteins. *Int J Biochem Cell Biol* 2009;41:771-783.
200. Phanish MK, Winn SK, Dockrell ME. Connective Tissue Growth Factor-(CTGF, CCN2) - A Marker, Mediator and Therapeutic Target for Renal Fibrosis. *Nephron Exp Nephrol* 2010;114:83-92.
201. Han SY, Kang YS, Jee YH, Han KH, Cha DR, Kang SW, Han DS. High glucose and angiotensin II increase beta1 integrin and integrin-linked kinase synthesis in cultured mouse podocytes. *Cell Tissue Res* 2006;323:321-332.
202. Liu XC, Liu BC, Zhang XL, Li MX, Zhang JD. Role of ERK1/2 and PI3-K in the regulation of CTGF-induced ILK expression in HK-2 cells. *Clin Chim Acta* 2007;382:89-94.

203. Wang Q, Usinger W, Nichols B, Gray J, Xu L, Seeley TW, Brenner M, Guo G, Zhang W, Oliver N, Lin A, Yeowell D. Cooperative interaction of CTGF and TGF- β in animal models of fibrotic disease. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2011;4:4.
204. Okada H, Kikuta T, Kobayashi T, Inoue T, Kanno Y, Takigawa M, Sugaya T, Kopp JB, Suzuki H. Connective tissue growth factor expressed in tubular epithelium plays a pivotal role in renal fibrogenesis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:133-143.
205. Yokoi H, Mukoyama M, Nagae T, Mori K, Suganami T, Sawai K, Yoshioka T, Koshikawa M, Nishida T, Takigawa M, Sugawara A, Nakao K. Reduction in connective tissue growth factor by antisense treatment ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1430-1440.
206. Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev* 2008;22:1276-1312.
207. Ostendorf T, Eitner F, Floege J. The PDGF family in renal fibrosis. *Pediatr Nephrol* 2012;27:1041-1050.
208. Wu C. PINCH, N(i)ck and the ILK: Network wiring at cell-matrix adhesions. *Trends Cell Biol* 2005;15:460-466.
209. Hu K, Wu C, Mars WM, Liu Y. Tissue-type plasminogen activator promotes murine myofibroblast activation through LDL receptor-related protein 1-mediated integrin signaling. *J Clin Invest* 2007;117:3821-3832.
210. Butler AM. Chronic pyelonephritis and arterial hypertension. *J Clin Invest* 1937;16:889-897.
211. Zhang Y, Bailey RR. A long term follow up of adults with reflux nephropathy. *N Z Med J* 1995;108:142-144.
212. Kohler J, Tencer J, Thysell H, Forsberg L. Vesicoureteral reflux diagnosed in adulthood. Incidence of urinary tract infections, hypertension, proteinuria, back pain and renal calculi. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2580-2587.

213. Savage JM, Koh CT, Shah V, Barratt TM, Dillon MJ. Five year prospective study of plasma renin activity and blood pressure in patients with longstanding reflux nephropathy. *Arch Dis Child* 1987;62:678-682.
214. Matsuoka H, Oshima K, Kushimoto T, Tahara H. The progression of renal damage in reflux nephropathy-clinical analysis of proteinuria in children with vesicoureteral reflux. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1992;83:1874-1881.
215. Coppo R, Porcellini MG, Gianoglio B, Alessi D, Peruzzi L, Amore A, Bianchi M, Laccetti R, Cavalli G, Amprimo MC. Glomerular permselectivity to macromolecules in reflux nephropathy: Microalbuminuria during acute hyperfiltration due to aminoacid infusion. *Clin Nephrol* 1993;40:299-307.
216. Karlén J, Linné T, Wikstad I, Aperia A. Incidence of microalbuminuria in children with pyelonephritic scarring. *Pediatr Nephrol* 1996;10:705-8.
217. Cotran RS. *Nephrology Forum*. Glomerulosclerosis in reflux nephropathy. *Kidney Int* 1982;21:528-534.
218. Goonasekera CD, Shah V, Dillon MJ. Tubular proteinuria in reflux nephropathy: Post ureteric re-implantation. *Pediatr Nephrol* 1996;10:559-563.
219. Bell FG, Wilkin TJ, Atwell JD. Microproteinuria in children with vesicoureteric reflux. *Br J Urol* 1986;58:605-609.
220. Hinchliffe SA, Kreczy A, Ciftci AO, Chan YF, Judd BA, van Velzen D. Focal and segmental glomerulosclerosis in children with reflux nephropathy. *Pediatr Pathol* 1994;14:327-338.
221. Mattoo TK. Vesicoureteral Reflux and Reflux Nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011;18:348-354.
222. Bailey RR, Swainson CP, Lynn KL, Burry AF. Glomerular lesions in the 'normal' kidney in patients with unilateral reflux nephropathy. *Contrib Nephrol* 1984;39:126-131.
223. Furth SL, Abraham AG, Jerry-Fluker J, Schwartz GJ, Benfield M, Kaskel F, Wong C, Mak RH, Moxey-Mims M, Warady BA. Metabolic Abnormalities,

- CVD Risk Factors and GFR Decline in Children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2132-2140.
224. Craig JC, Irwig LM, Knight JF, Roy LP. Does treatment of vesicoureteric reflux in childhood prevent end-stage renal disease due to reflux nephropathy? *Pediatrics* 2000;105:1236-1241.
225. Polito C, Marte A, Zamparelli M, Papale MR, Rocco CE, La Manna A. Catch-up growth in children with vesico-ureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 1997;11:164-168.
226. Ichino M, Kusaka M, Kuroyanagi Y, Mori T, Morooka M, Sasaki H, Shiroki R, Shishido S, Kurahashi H, Hoshinaga K. Urinary neutrophil-gelatinase associated lipocalin is a potential noninvasive marker for renal scarring in patients with vesicoureteral reflux. *J Urol* 2010;183:2001-2007.
227. Gokce I, Alpay H, Biyikli N, Unluguzel G, Dede F, Topuzoglu A. Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in patients with vesicoureteral reflux and renal parenchymal scar. *Pediatr Nephrol* 2010;25:905-912.
228. Galanakis E, Bitsori M, Dimitriou H, Giannakopoulou C, Karkavitsas NS, Kalmanti M. Urine interleukin-8 as a marker of vesicoureteral reflux in infants. *Pediatrics* 2006;117:863-867.
229. Drüeke TB, Massy ZA. Beta2-microglobulin. *Semin Dial* 2009;22:378-380.
230. Tomlinson PA. Low molecular weight proteins in children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 1992;6:565-671.
231. Wilmer MJ, Christensen EI, van den Heuvel LP, Monnens LA, Levtchenko EN. Urinary protein excretion pattern and renal expression of megalin and cubilin in nephropathic cystinosis. *Am J Kidney Dis* 2008;51:893-903.
232. Ho PT, Zimmerman K, Wexler LH, Blaney S, Jarosinski P, Weaver-McClure L, Izraeli S, Balis FM. A prospective evaluation of ifosfamide-related nephrotoxicity in children and young adults. *Cancer* 1995;76:2557-2564.

233. Westhuyzen J, McGiffin DC, McCarthy J, Fleming SJ. Tubular nephrotoxicity after cardiac surgery utilising cardiopulmonary bypass. *Clin Chim Acta* 1994;228:123-132.
234. Oetting WS, Rogers TB, Krick TP, Matas AJ, Ibrahim HN. Urinary beta2-microglobulin is associated with acute renal allograft rejection. *Am J Kidney Dis* 2006;47:898-904.
235. Madsen MG, Nørregaard R, Palmfeldt J, Olsen LH, Frøkiær J, Jørgensen TM. Urinary NGAL, cystatin C, β 2-microglobulin, and osteopontin significance in hydronephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2012;27:2099-2106.
236. Assadi FK. Urinary beta 2-microglobulin as a marker for vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 1996;10:642-644.
237. Clifton MC, Corrent C, Strong RK. Siderocalins: siderophore-binding proteins of the innate immune system. *Biometals* 2009;22:557-564.
238. Paragas N, Qiu A, Hollmen M, Nickolas TL, Devarajan P, Barasch J. NGAL-Siderocalin in kidney disease. *Biochim Biophys Acta* 2012;1823:1451-1458.
239. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2534-2543.
240. Hall IE, Yarlagadda SG, Coca SG, Wang Z, Doshi M, Devarajan P, Han WK, Marcus RJ, Parikh CR. IL-18 and urinary NGAL predict dialysis and graft recovery after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:189-197.
241. Hirsch R, Dent C, Pfriem H, Allen J, Beekman RH 3rd, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes M, Devarajan P. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22:2089-2095.
242. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231-1238.

243. Chen M, Wang F, Zhao MH. Circulating neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A useful biomarker for assessing disease activity of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology* 2009;48:355-358.
244. Hinze CH, Suzuki M, Klein-Gitelman M, Passo MH, Olson J, Singer NG, Haines KA, Onel K, O'Neil K, Silverman ED, Tucker L, Ying J, Devarajan P, Brunner HI. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a predictor of the course of global and renal childhood-onset systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthritis Rheum* 2009;60:2772-2781.
245. Ding H, He Y, Li K, Yang J, Li X, Lu R, Gao W. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an early biomarker for renal tubulointerstitial injury in IgA nephropathy. *Clin Immunol* 2007;123:227-234.
246. Zachwieja J, Soltysiak J, Fichna P, Lipkowska K, Stankiewicz W, Skowronska B, Kroll P, Lewandowska-Stachowiak M. Normal-range albuminuria does not exclude nephropathy in diabetic children. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1445-1451.
247. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Fazio MR, Nicocia G, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients. *Kidney Blood Press Res* 2009;32:91-98.
248. Ichino M, Kuroyanagi Y, Kusaka M, Mori T, Ishikawa K, Shiroki R, Kurahashi H, Hoshinaga K. Increased urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin levels in a rat model of upper urinary tract infection. *J Urol* 2009;181:2326-2331.
249. Yilmaz A, Sevetoglu E, Gedikbasi A, Karyagar S, Kiyak A, Mulazimoglu M, Aydogan G, Ozpacaci T, Hatipoglu S. Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2387-2392.
250. Nguyen TQ, Tarnow L, Andersen S, Hovind P, Parving HH, Goldschmeding R, van Nieuwenhoven FA. Urinary connective tissue growth factor excretion correlates with clinical markers of renal disease in a large population of type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2006;29:83-88.

251. Andersen S, van Nieuwenhoven FA, Tarnow L, Rossing P, Rossing K, Wieten L, Goldschmeding R, Parving HH. Reduction of urinary connective tissue growth factor by Losartan in type 1 patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005;67:2325-2329.
252. Nguyen TQ, Tarnow L, Jorsal A. Plasma connective tissue growth factor is an independent predictor of end-stage renal disease and mortality in type 1 diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2008;31:1177-1182.
253. Kobayashi T, Okada H, Inoue T, Kanno Y, Suzuki H. Tubular expression of connective tissue growth factor correlates with interstitial fibrosis in type 2 diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:548-549.
254. Adler SG, Schwartz S, Williams ME, Arauz-Pacheco C, Bolton WK, Lee T, Li D, Neff TB, Urquilla PR, Sewell KL. Phase 1 study of anti-CTGF monoclonal antibody in patients with diabetes and microalbuminuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1420-1428.
255. Gupta S, Clarkson MR, Duggan J, Brady HR. Connective tissue growth factor: Potential role in glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis. *Kidney Int* 2000;58:1389-1399.
256. Nonaka Takahashi S, Fujita T, Takahashi T, Wada Y, Fuke Y, Satomura A, Matsumoto K. TGF-beta1 and CTGF mRNAs are correlated with urinary protein level in IgA nephropathy. *J Nephrol* 2008;21:53-63.
257. Kanemoto K, Usui J, Nitta K, Horita S, Harada A, Koyama A, Aten J, Nagata M. In situ expression of connective tissue growth factor in human crescentic glomerulonephritis. *Virchows Arch* 2004;444:257-263.
258. Yue L, Xia Q, Luo GH, Lu YP. Urinary connective tissue growth factor is a biomarker in a rat model of chronic nephropathy. *Transplant Proc* 2010;42:1875-1880.
259. Cheng O, Thuillier R, Sampson E, Schultz G, Ruiz P, Zhang X, Yuen PS, Mannon RB. Connective tissue growth factor is a biomarker and mediator of kidney allograft fibrosis. *Am J Transplant* 2006;6:2292-2306.

260. Tachaudomdach C, Kantachuvesiri S, Changsirikulchai S, Wimolluck S, Pinpradap K, Kitiyakara C. Connective tissue growth factor gene expression and decline in renal function in lupus nephritis. *Exp Ther Med* 2012;3:713-718.
261. Ito Y, Aten J, Nguyen TQ, Joles JA, Matsuo S, Weening JJ, Goldschmeding R. Involvement of connective tissue growth factor in human and experimental hypertensive nephrosclerosis. *Nephron Exp Nephrol* 2011;117:9-20.
262. Akbal C, Genc Y, Burgu B, Ozden E, Tekgul S. Dysfunctional voiding and incontinence scoring system: quantitative evaluation of incontinence symptoms in pediatric population. *J Urol* 2005;173:969-973.
263. Hunziker M, Kutasy B, D'Asta F, Puri P. Urinary tract anomalies associated with high grade primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Surg Int* 2012;28:201-204.
264. Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, Thongmak S, Lim A. Primary vesicoureteral reflux mediated renal scarring after urinary tract infection in Thai children. *Nephrology* 2008;13:38-42.
265. Kincaid-Smith P, Becker G. Reflux nephropathy and chronic atrophic pyelonephritis: A review. *J Infect Dis* 1978;138:774-780.
266. Ohta S, Konda R, Sakai K, Kuji S, Orikasa S. Evaluation of renal function in children with primary VUR up to two years old. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1990;81:583-588.
267. Konda R, Sakai K, Ota S, Takeda A, Orikasa S. Follow up study of renal function in children with reflux nephropathy after resolution of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1997;157:975-979.
268. Rybi-Szumińska A, Wasilewska A, Litwin M, Kułaga Z, Szumiński M. Pediatric normative data for urine NGAL/creatinine ratio. *Acta Paediatr* 2013, basımda.
269. Wang S, Denichilo M, Brubaker C, Hirschberg R. Connective tissue growth factor in tubulointerstitial injury of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2001;60:96-105.

270. Gerritsen KG, Peters HP, Nguyen TQ, Koeners MP, Wetzels JF, Joles JA, Christensen EI, Verroust PJ, Li D, Oliver N, Xu L, Kok RJ, Goldschmeding R. Renal proximal tubular dysfunction is a major determinant of urinary connective tissue growth factor excretion. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;298:F1457-1464.
271. Dendooven A, Gerritsen KG, Nguyen TQ, Kok RJ, Goldschmeding R. Connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) ELISA: A novel tool for monitoring fibrosis. *Biomarkers* 2011;16:289-201.

EKLER

EK 1. Veziköretoral reflüsü olan hastaların demografik bilgileri

Hasta No	Adı Soyadı	Dosya No	Cinsiyet	Tanı yaşı (ay)	Değerlendirme yaşı (ay)	VUR derecesi	Skar Durumu	Ateşli İYE sayısı (n)
1.	H.M.K.	3493929	Erkek	33	71	4	Var	1
2.	İ.D.	2869891	Kız	58	104,5	1	Var	2
3.	B.S.	3604861	Erkek	19	23	3	Yok	0
4.	C.K.	3059072	Kız	8	40	3	Yok	1
5.	A.B.C.	3064847	Erkek	10	40	3	Yok	0
6.	E. Ö.	3637165	Kız	11	19	3	Yok	4
7.	R.Y.	3659407	Kız	1	70	2	Yok	3
8.	İ.E.	3069929	Kız	21	44,5	3	Yok	2
9.	T.İ.	2887162	Kız	16,5	57	3	Yok	3
10.	B.U.	3653055	Erkek	22	33	3	Yok	0
11.	Y.K.	3000762	Kız	47	47	4	Var	2
12.	N.K.	2897938	Kız	3,5	48	3	Yok	0
13.	D.K.	3023881	Erkek	7	39,5	5	Yok	0
14.	S.Ç.	2865828	Erkek	8	57	2	Yok	0
15.	D.N.K.	3646162	Kız	0,5	12	2	Yok	1
16.	P.G.	2885176	Kız	71,5	100	2	Yok	4
17.	E.E.	3033296	Kız	85	102	3	Yok	10
18.	U.K.İ.	3611694	Erkek	4	21	3	Yok	0
19.	Z.A.Y.	3622521	Kız	9	24	2	Yok	0
20.	M.İ.Z.	2616077	Kız	106,5	114,5	4	Var	2
21.	C.A.	2856433	Kız	18	71,5	1	Yok	0
22.	İ.T.	2837724	Kız	20	83	3	Yok	3
23.	A.E.A.	3070101	Erkek	11	44	3	Yok	1
24.	M.T.	3640524	Erkek	7	12	3	Yok	0
25.	İ.K.D.	2694395	Kız	65	80	3	Yok	1
26.	E.Y.A.	2471405	Erkek	31	118	2	Yok	1
27.	H.Ç.	2633377	Kız	5,5	92	3	Yok	1
28.	C.D.	2886288	Kız	44	77,5	2	Yok	1
29.	A.B.Y.	3072441	Kız	79,5	92	3	Yok	4
30.	S.K.	3093965	Kız	15	15,5	3	Yok	1
31.	E.S.Ş.	3061368	Kız	14,5	16,5	3	Yok	1
32.	E.K.	3052009	Kız	62	77	3	Yok	1
33.	A.Ç.	3064562	Erkek	133	133	1	Yok	0
34.	S.G.K.	2603122	Kız	60	132	2	Yok	0
35.	D.F.K.	3055939	Kız	34,5	36	2	Yok	5
36.	A.M.S.	3004124	Kız	4,5	34	2	Yok	3
37.	F.Ç.	2648413	Erkek	4	126	4	Yok	
38.	A.D.T.	2882704	Kız	14	35	3	Yok	2
39.	M.E.	2847969	Erkek	2,5	58	3	Yok	0
40.	G.N.A.	3029396	Kız	56	66	3	Yok	6
41.	Mm.Z.A.	2841119	Kız	8	44,5	1	Yok	1
42.	M. K.	3023572	Kız	66	87	2	Var	5
43.	İ.N.Ş.	3069588	Kız	61	72	1	Yok	6
44.	Y.T.	3044498	Kız	19	19	2	Yok	0
45.	V.M.	2459677	Kız	83	144	4	Var	1
46.	A.K.	3001581	Kız	52	82,5	2	Var	2
47.	M.A.	3644379	Kız	97	102	3	Var	3
48.	E.S.T.	3090333	Kız	38	44	3	Yok	0
49.	S.A.	3082546	Erkek	25	121	3	Yok	0

50.	A.M.	3613125	Kız	13	15	4	Var	1
51.	M.K.	2897386	Erkek	6,5	58	3	Var	0
52.	A.Y.	2862825	Kız	75,5	114	4	Yok	8
53.	Me. Z.A.	2862763	Kız	8	44	1	Yok	0
54.	İ.F.S.	2848621	Erkek	4	62	3	Yok	0
55.	E.T.	3610325	Erkek	1	24,5	5	Var	2
56.	P.Y.	2660890	Kız	22	74,5	1	Yok	1
57.	D.A.	3020332	Kız	24	24	3	Var	1
58.	S.N.K.	3061363	Kız	15	16	2	Yok	3
59.	S.A.	3021188	Kız	103,5	127	3	Var	0
60.	E. Ş.	2847340	Erkek	7	43	5	Yok	4
61.	F.A.	2869230	Kız	17,5	52	2	Yok	3
62.	E.Y.	2629893	Kız	37	114,5	3	Yok	2
63.	Ö.F.K.	3070324	Erkek	6,5	41	4	Var	1
64.	Ş.S.	3637652	Kız	99,5	101,5	3	Yok	9
65.	A.K.	3094737	Kız	5	12	2	Yok	1
66.	Gm.A.	2867963	Kız	7	43	3	Yok	0
67.	D.Ö.	3605719	Kız	91	91	1	Yok	4
68.	D.A.	3096133	Erkek	119	119	3	Var	1
69.	İ.Ö.	3650594	Kız	83,5	85	4	Yok	6
70.	E.B.İ.	3618122	Erkek	15	16	4	Var	1
71.	M.B.	3611757	Kız	46	50,5	3	Yok	
72.	S.G.	3099323	Kız	91	98	1	Yok	0
73.	İ.A.	2831045	Kız	23	93	4	Var	
74.	A.E.	2499153	Erkek	2	121	4	Var	0
75.	Z.M.G.	3614461	Kız	38	38,5	3	Yok	1
76.	N.A.	3600751	Kız	74,5	79	2	Yok	1
77.	Ar. A.	3678971	Kız	28,5	50	2	Yok	2
78.	Ae. A.	2484019	Kız	55	187	3	Yok	6
79.	E.S.K.	3069576	Kız	0,5	53	2	Yok	2
80.	G.N.D.	3655054	Kız	50	62	3	Var	3
81.	F.E.H.	3664790	Erkek	31	61	4	Var	1
82.	S.Ş.	3683878	Kız	96	100	4	Var	0
83.	M.N.K.	3054213	Kız	91,5	122,5	1	Yok	10
84.	F.S.K.	3622348	Kız	44,5	45	2	Yok	4
85.	Ş.K.	3623650	Kız	88	90	4	Var	4
86.	A.T.	3643030	Kız	76	76	4	Var	1
87.	M.Ç.	3043861	Erkek	1	37	5	Var	1
88.	Z.S.T.	2845885	Kız	6,5	55,5	1	Yok	4
89.	M.A.İ.	3630609	Erkek	16	23	1	Yok	1
90.	A.Ç.	3649583	Kız	13,5	14	4	Yok	1
91.	S.A.	2852913	Kız	4,5	41	3	Yok	1
92.	S.Ş.	3648416	Kız	88	112,5	3	Var	2
93.	Z.M.A.	2867667	Kız	5,5	52,5	3	Yok	1
94.	N.S.	3618212	Kız	118	126	3	Var	3

EK 2. Veziköüretal reflüsü olan hastaların idrar Protein, β 2M, NGAL ve CTGF düzeyleri ve idrar kreatinine oranları

Hasta Sayısı	Adı Soyadı	Dosya No	VUR derecesi	Skar durumu	Protein/kr oranı (mg/mg)	β 2M düzeyi (ng/ml)	β 2M/kr oranı (ng/mg)	NGAL düzeyi (ng/ml)	NGAL/kr oranı (ng/mg)	CTGF düzeyi (pg/ml)	CTGF/kr oranı (pg/mg)
1.	H.M.K.	3493929	4	Var	0,15	18	21,5	1,784	2,13	680,396	812,8
2.	İ.D.	2869891	1	Var	0,12	25,3	76,06	0,504	1,52	737,642	2217,8
3.	B.S.	3604861	3	Yok	0,09	169	318,92	0,396	0,74	748,624	1412,76
4.	C.K.	3059072	3	Yok	0,3	39,8	169,14	3,154	13,4	762,05	3238,63
5.	A.B.C.	3064847	3	Yok	0,4	33,9	121,85	0,444	1,59	820,945	2950,91
6.	E.Ö.	3637165	3	Yok	0,32	59,5	293,1	2,5	12,31	593,411	2923,2
7.	R.Y.	3659407	2	Yok	0,29	26,3	143,24	1,424	7,75	767,676	4181,24
8.	İ.E.	3069929	3	Yok	0,14	55,7	155,89	1,28	3,58	718,287	2010,31
9.	T.İ.	2887162	3	Yok	0,15	86,4	129,67	8,468	12,7	578,406	868,08
10.	B.U.	3653055	3	Yok	0,23	32,3	120,16	0,328	1,09	576,283	1928,65
11.	Y.K.	3000762	4	Var	0,35	337	339,68	3,614	3,64	698,319	703,87
12.	N.K.	2897938	3	Yok	0,16	14,9	24,33	0,376	1,09	706,884	1154,28
13.	D.K.	3023881	5	Yok	0,19	104	178,14	2,146	3,67	1120,653	1919,58
14.	S.Ç.	2865828	2	Yok	0,14	26,5	47,178	1,216	2,16	927,535	1651,29
15.	D.N.K.	3646162	2	Yok	0,48	14,9	84,46	6,928	39,27	743,247	4213,41
16.	P.G.	2885176	2	Yok	0,11	57,8	48,71	3,12	2,62	694,76	585,6
17.	E.E.	3033296	3	Yok	0,15	7,78	6,69	14,86	12,79	562,845	484,5
18.	U.K.İ.	3611694	3	Yok	0,22	27,4	117,84	0,254	1,09	873,001	3754,84
19.	Z.A.Y.	3622521	2	Yok	0,48	8,96	65,02	1,944	14,1	881,167	6394,53
20.	M.İ.Z.	2616077	4	Var	0,1	55	48,59	6,224	5,49	673,097	594,66
21.	C.A.	2856433	1	Yok	0,2	38,7	48,78	1,748	2,2	923,965	1164,85
22.	İ.T.	2837724	3	Yok	0,17	30,6	70,26	3,886	8,92	683,15	1568,65
23.	A.E.A.	3070101	3	Yok	0,17	5,36	8,71	1,42	2,3	543,591	883,88
24.	M.T.	3640524	3	Yok	0,4	51,8	116,35	2,82	6,33	780,119	1752,28
25.	İ.K.D.	2694395	3	Yok	0,15	84,9	101,26	3,93	4,68	731,817	872,87
26.	E.Y.A.	2471405	2	Yok	0,09	51,3	34,37	1,993	1,33	527,817	353,64
27.	H.Ç.	2633377	3	Yok	0,13	16,3	21,24	7,09	6,94	538,702	527,31
28.	C.D.	2886288	2	Yok	0,2	22,7	48,4	1,65	3,5	911,959	1938,27

29.	A.B.Y.	3072441	3	Yok	0,18	83,5	90,38	2,634	2,85	710,456	769,05
30.	S.K.	3093965	3	Yok	0,15	16,3	36,76	7,512	16,94	750,219	1691,96
31.	E.S.Ş.	3061368	3	Yok	0,29	25,2	106,68	1,814	7,67	753,856	3191,6
32.	E.K.	3052009	3	Yok	0,17	77,9	80,89	19,506	20,25	673,737	699,62
33.	A.Ç.	3064562	1	Yok	0,09	27,2	41,43	0,242	0,36	607,783	925,93
34.	S.G.K.	2603122	2	Yok	0,14	119	116,66	35,262	34,57	555,059	544,17
35.	D.F.K.	3055939	2	Yok	0,14	83,3	102,7	6,16	7,59	632,411	779,69
36.	A.M.S.	3004124	2	Yok	0,15	7,08	25,99	2,312	8,48	825,716	3031,26
37.	F.Ç.	2648413	4	Yok	0,11	62,3	46,42	4,898	3,64	645,506	481
38.	A.D.T.	2882704	3	Yok	0,13	4	4,18	3,304	3,45	530,22	554,62
39.	M.E.	2847969	3	Yok	0,16	64,5	45,18	1,146	0,8	580,658	406,73
40.	G.N.A.	3029396	3	Yok	0,15	6,13	11,6	5,188	9,81	672,184	1272,11
41.	Mm.Z.A.	2841119	1	Yok	0,22	99,5	107,25	7,9	8,51	875,635	943,87
42.	M.K.	3023572	2	Var	0,12	58	82,08	3,31	4,68	900,678	1274,66
43.	İ.N.Ş.	3069588	1	Yok	0,13	52,2	43,75	4,586	3,84	674,188	565,11
44.	Y.T.	3044498	2	Yok	0,15	49,5	103,79	8,782	18,41	613,445	1286,31
45.	V.M.	2459677	4	Var	0,1	103	42,25	24,052	9,86	481,003	197,31
46.	A.K.	3001581	2	Var	0,19	48,1	97,05	3,12	6,29	560,176	1130,29
47.	M.A.	3644379	3	Var	0,18	143	120,4	48,292	40,66	515,651	434,15
48.	E.S.T.	3090333	3	Yok	0,22	30,2	30,02	2,708	2,69	613,571	610,03
49.	S.A.	3082546	3	Yok	0,09	57,5	34,89	1,976	1,19	654,305	397,12
50.	A.M.	3613125	4	Var	0,11	159	140,06	2,966	2,61	652,775	574,82
51.	Md.K.	2897386	3	Var	0,22	68,7	210,22	2,226	6,81	781,398	2391,05
52.	A.Y.	2862825	4	Yok	0,11	43	39,14	9,268	8,43	615,115	560,01
53.	Me.Z.A.	2862763	1	Yok	0,13	122	114,41	1,486	1,39	558,741	523,99
54.	İ.F.S.	2848621	3	Yok	0,2	193	389,19	24,366	49,13	522,786	1054,21
55.	E.T.	3610325	5	Var	0,6	19,1	137,11	1,892	13,58	935,159	6713,27
56.	P.Y.	2660890	1	Yok	0,24	58,6	149,45	5,086	12,97	804,146	2050,86
57.	D.A.	3020332	3	Var	0,05	4	5,67	0,274	0,38	651,074	923,9
58.	S.N.K.	3061363	2	Yok	0,41	254	375,68	21,09	31,19	3204,69	4739,96
59.	S.A.	3021188	3	Var	0,16	24	106,14	3,112	13,76	757,343	3349,59
60.	E. Ş.	2847340	5	Yok	0,24	34,7	37,76	1,492	1,62	695,76	757,24
61.	F.A.	2869230	2	Yok	0,25	7,94	13,34	1,522	2,55	657,617	1105,05

62.	E.Y.	2629893	3	Yok	0,13	5,72	9,46	2,244	3,71	653,348	1080,62
63.	Ö.F.K.	3070324	4	Var	0,16	191	342,41	2,858	5,12	828,351	1485,03
64.	Ş.S.	3637652	3	Yok	0,06	5,01	2,46	14,606	7,2	378,915	186,79
65.	A.K.	3094737	2	Yok	0,28	66,3	165,75	10,68	26,7	734,816	1837,04
66.	Gm.A.	2867963	3	Yok	0,19	89,1	165,7	1,904	3,54	921,532	1713,84
67.	D.Ö.	3605719	1	Yok	0,18	120	127,41	13	13,8	666,091	707,25
68.	D.A.	3096133	3	Var	0,1	73,6	92,04	1,688	2,11	782,594	978,73
69.	İ.Ö.	3650594	4	Yok	0,11	11,7	32,85	2,846	7,99	765,671	2150,15
70.	E.B.İ.	3618122	4	Var	0,33	54,3	466,09	0,412	3,53	679,343	5831,12
71.	M.B.	3611757	3	Yok	0,17	162	94,65	2,754	1,6	585,008	341,83
72.	S.G.	3099323	1	Yok	0,12	39,1	115	3,106	9,13	1183,89	3482,02
73.	İ.A.	2831045	4	Var	0,09	414	243,85	12,688	7,46	788,137	464,23
74.	A.E.	2499153	4	Var	0,1	59,8	38,88	0,856	0,55	718,191	466,99
75.	Z.M.G.	3614461	3	Yok	0,24	35,3	55,17	3,162	4,94	648,856	1014,15
76.	N.A.	3600751	2	Yok	0,14	30,7	18,36	1,92	1,14	1036,295	619,9
77.	Ar.A.	3678971	2	Yok	0,17	85,7	109,73	3,542	4,53	663,873	850,02
78.	Ae.A.	2484019	3	Yok	0,26	267	209,19	3,788	2,96	902,878	707,41
79.	E.S.K.	3069576	2	Yok	0,14	64	68,48	2,794	2,98	985,295	1054,35
80.	G.N.D.	3655054	3	Var	0,19	36,5	114,52	8,056	25,27	882,968	2770,53
81.	F.E.H.	3664790	4	Var	0,15	9,85	25,39	0,76	1,95	894,43	2306,42
82.	S.Ş.	3683878	4	Var	0,2	58,3	230,79	2,902	11,48	738,169	2922,28
83.	M.N.K.	3054213	1	Yok	0,11	5,55	9,54	5,64	9,7	723,336	1244,34
84.	F.S.K.	3622348	2	Yok	0,17	61,4	75,07	13,77	16,83	507,403	620,44
85.	Ş.K.	3623650	4	Var	0,25	1219	3175,3	6,284	16,36	457,173	1190,86
86.	A.T.	3643030	4	Var	0,38	7,81	78,02	0,03	0,29	788,545	7877,57
87.	M.Ç.	3043861	5	Var	0,18	155	300,62	1,936	3,74	815,736	1575,99
88.	Z.S.T.	2845885	1	Yok	0,11	4,35	7,39	1,613	2,74	888,828	1511,86
89.	M.A.İ.	3630609	1	Yok	0,14	113	208,29	1,956	3,6	691,109	1273,93
90.	A.Ç.	3649583	4	Yok	0,21	86,2	134,94			571,993	895,41
91.	S.A.	2852913	3	Yok	0,16	58,1	121,93	6,858	14,39	632,541	1327,47
92.	S.Ş.	3648416	3	Var	0,17	32,3	95,02	22,856	67,24	720,249	2119
93.	Z.M.A.	2867667	3	Yok	0,37	19,2	124,43	4,876	31,6	740,739	4800,64
94.	N.S.	3618212	3	Var	0,09	171	146,42	40,772	34,91	600,482	514,19

EK 3. Kontrol grubunu oluşturan çocukların değerlendirme yaşları, idrar protein, NGAL ve CTGF düzeyleri ve idrar kreatinine oranları

Kontrol No	Adı-Soyadı	Değerlendirme yaşı (ay)	Protein/kr oranı (mg/mg)	NGAL düzeyi (ng/ml)	NGAL/kr oranı (ng/mg)	CTGF düzeyi (pg/ml)	CTGF/kr düzeyi (pg/mg)
1.	B.Ö.	37	0,17	7,136	6,75	748,054	708,18
2.	E.B.A.	117	0,12	1,768	0,77	757,744	331,32
3.	D.T.	84	0,16	3,524	3,28	562,969	525,01
4.	E.B.A.	107	0,07	8,892	4,77	525,817	282,22
5.	Bm.A.	115	0,06	0,74	0,58	596,971	475,25
6.	By.K.	132	0,07	5,856	4,76	549,231	277,65
7.	A.B.	41	0,14	0,142	0,29	1031,142	2127,82
8.	O.U.	84,5	0,14	0,594	0,53	876,177	783,06
9.	H.C.Ö.	95	0,12	5,12	3,89	641,151	488,08
10.	Yz.B.	144	0,12	1,218	0,62	568,533	291,42
11.	E.S.Ş.	76	0,19	0,926	3,63	756,206	2972,5
12.	C.Y.	94	0,12	5,082	5,04	444,522	441,51
13.	B.C.	100,5	0,08	2,998	2,96	770,646	760,98
14.	M.D.	83	0,08	3,156	2,29	555,222	403,26
15.	A.K.	129	0,13	7,988	7,32	605,603	555,19
16.	E.K.	80,5	0,13	0,386	0,36	674,971	629,51
17.	H.İ.D.	36,5	0,17	6,56	5,47	752,758	628,34
18.	K.E.Ç.	51	0,14	0,688	0,56	604,408	495,86
19.	B.U.	33,5	0,16	2,212	1,81	770,443	631,56
20.	Y.S.	36	0,14	9,148	10,54	750,418	865,13
21.	M.C.C.	89,5	0,13	5,57	3,74	770,646	517,59
22.	Y.K.U.	55	0,07	4,38	3,26	601,978	448,56
23.	E.K.	48	0,18	0,158	0,18	602,344	691,23
24.	E.S.	123	0,09	6,712	5,57	647,265	537,86
25.	E.Ş.	120,5	0,10	3,146	2,46	450,858	353,39
26.	G.D.	34	0,22	3,122	3,08	489,054	483,68
27.	B.N.K.	82	0,16	8,87	5,22	615,123	362,32
28.	M.S.	105	0,12	1,812	3,44	615,123	1169,88
29.	Z.E.	40	0,24	5,728	10,5	796,127	1459,71
30.	Y.S.K.	68	0,13	1,008	0,87	517,001	449,44
31.	D.A.	76	0,13	3,784	2,43	619,743	398,9
32.	Be.A.	81	0,09	2,1	1,78	581,787	495,43
33.	M.B.	78	0,11	0,282	0,26	779,598	724,06
34.	M.F.	124	0,08	0,148	0,12	680,45	582,77
35.	Yn.B.	68	0,10	7,138	5,94	653,227	544,03
36.	Bk.A.	49	0,16	5,842	6,13	574,151	603,03
37.	Bt.K.	20,5	0,12	3,05	13,72	772,368	3476
38.	O.S.	97	0,08	2,122	1,85	577,293	503,74
39.	S.C.N.	75,5	0,08	6,502	4,67	730,576	524,8
40.	S.Ş.	64,5	0,12	2,414	3,58	580,834	863,69
41.	A.N.D.	55	0,14	5,026	9,26	491,585	905,81
42.	T.D.	70	0,15	0,408	0,48	600,016	711,17