

T. C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PRİMER VEZİKOÜRETERAL REFLÜSÜ OLAN ÇOCUKLARDA REFLÜ NEFROPATİSİNİN PLAZMA VE İDRAR UROTENSİN-II DÜZEYLERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. DERYA BABUŞ TAŞ

KAYSERİ-2010



T. C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PRİMER VEZİKOÜRETERAL REFLÜSÜ OLAN ÇOCUKLARDA REFLÜ NEFROPATİSİNİN PLAZMA VE İDRAR UROTENSİN-II DÜZEYLERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. DERYA BABUŞ TAŞ

Danışman

Prof. Dr. ZÜBEYDE GÜNDÜZ

KAYSERİ-2010

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıştığım süre boyunca eğitimimde emeği geçen, her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mustafa Öztürk olmak üzere tüm hocalarıma,

Çalışmanın planlanmasında ve yürütülmesinde her aşamasında klinik bilgi ve deneyimleriyle çalışmayı yönlendiren ve bana her zaman yol gösteren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Zübeyde Gündüz'e,

Asistanlık eğitimim boyunca bana her zaman her konuda yardımcı olan, tezimin istatistiksel değerlendirilmesinde değerli vaktini ayıran, her zaman sevgi ve saygı ile hatırlayacağım ağabeyim, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hakan Poyrazoğlu'na,

Tez çalışmamda desteklerinden dolayı sevgili arkadaşım İkbal Gökçek'e

Yaşamımın her anında sevgileriyle, maddi ve manevi destekleriyle yanımda olan aileme,

Asistanlık sürecinin zorlu ve sıkıntılı günlerinde gösterdiği fedakarlık ve desteklerinden dolayı çok sevdiğim, canım eşim, Barış Taş'a sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. Derya Babuş Taş

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR iv
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİL LİSTESİ vii
EK TABLO LİSTESİ viii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. EMBRİYOLOJİ 4
2.2. ÜRETEROVEZİKAL BİLEŞKE ANATOMİSİ 6
2.3. VEZİKOÜRETERAL REFLÜ 7
2.3.1. İNSİDANS 8
2.3.2. FİZYOPATOLOJİ 9
2.3.3. SINIFLANDIRMA 10
2.3.3.1. Primer Vezikoüreteral Reflü 10
2.3.3.2. Sekonder Vezikoüreteral Reflü 11
2.3.4. TANI YÖNTEMLERİ 11
2.3.5. VEZİKOÜRETERAL REFLÜ TEDAVİSİ 17
2.4. REFLÜ NEFROPATİSİ 19
2.5. VEZİKOÜRETERAL REFLÜ SEYRİ 23
2.6. UROTENSİN-II 23
2.6.1. Plazma Urotensin-II Seviyesi 25
2.6.2. Böbrekler ve İdrar Urotensin-II Seviyesi 26
2.6.3. Urotensin-II'ye Biyolojik Cevaplar 27
3. HASTALAR ve METOD 32
3.1. Örneklerin toplanması 32
3.2. Plazma ve İdrar U-II ölçümü 33
3.3. Biyokimyasal analizler 33
3.4. Glomerüler Filtrasyon Hızının (GFH) Hesaplanması 34
3.5. Fraksiyonel Urotensin-II Atılımı ($FE_{U\text{-}II}$) Hesaplanması 34

3.6. Voiding sistoüretrografi ile reflü derecesinin değerlendirilmesi.....34
3.7. Renal Skar Değerlendirmesi 34
3.8. İstatistiksel analizler.....36
4. BULGULAR.....38
4.1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri.....38
4.2. Vezikoüreteral reflü ve böbrek skar derecesi.....39
4.3. Böbrek fonksiyonları ve U-II düzeyleri 40
4.4. Böbrek parankim hasar skoru ile diğer çalışma parametreleri arasındaki ilişki.....41
4.5. Plazma ve idrar U-II düzeyleri.....43
4.6. Korelasyon çalışmaları.....48
5. TARTIŞMA 52
6. SONUÇLAR.....62
7. KAYNAKLAR 63
EKLER.....76
ONAY SAYFASI 86

KISALTMALAR

BUN : Kan üre azotu
Cr : Kreatinin
DKB : Diastolik kan basıncı
DMSA : Dimerkaptosüksinik asit
DÜSG : Direkt üriner sistem grafisi
DTPA : Dietilen triamin penta asetik asit
EDTA : Etilen diamin tetra asetikasit
ELİSA :Enzyme-linked immunosorbent assay
ET-1 : Endotelin-1
FE_{U-II} : Fraksiyone urotensin-II atılımı
HT : Hipertansiyon
GFH : Glomerüler filtrasyon hızı
GPRC : G protein-coupled receptor 14 veya GPR-14
IRSC : İnternational reflux study committee
IRR : İntrarenal reflü
İVP : İntravenöz pyelografi
İYE : İdrar yolu enfeksiyonu
KBY : Kronik böbrek yetmezliği
KBH : Kronik böbrek hastalığı
MAG-3 : Merkaptoasetiltriglisin
MCNS : Minimal değişiklik nefrotik sendrom
MGN : Membranöz glomerülonefrit
MPGN : Membranoproliferatif glomerulonefrit
MRU : Manyetik rezonans ürografi
NAG : N-asetil-beta-d glukozamin
PAX : Paired homeobox
RKH : Romatizmal kapak hastalığı
RN : Reflü nefropatisi
TRP : Tübüler fosfor geri emilimi
VUR :Vezikoüreteral reflü
SDBY : Son dönem böbrek yetmezliği

SKB : Sistolik kan basıncı

SLE : Sistemik lupus eritematozus

Tc : Teknesyum

TİT : Tam idrar tetkiki

TİYE : Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu

T max : Aktivitenin maksimuma ulaştığı zaman

T ½ :Yarılanma süresi

US : Ultrasonografi

U-II : Urotensin-II

UT-II : Urotensin-II reseptörü

VSUG : Voiding sistoüretrografi

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1 : Vezikoüreteral reflüsü olan ve olmayan çocukların demografik özelliklerinin karşılaştırılması 39

Tablo 2 : Vezikoüreteral reflüsü olan çocuklarda böbrek ünitelerine göre reflü ve skar dağılımı 40

Tablo3 : Vezikoürteral reflüsü olan ve olmayan çocukların böbrek fonksiyonları ve U-II düzeyleri 41

Tablo 4 : Vezikoüreteral reflüsü olan çocuklarda bireysel skar puanlaması ile böbrek fonksiyonları arasındaki ilişki 42

Tablo 5 : Vezikoüreteral reflüsü olan çocuklarda toplam skar puanlaması ile böbrek fonksiyonları arasındaki ilişki 42

Tablo 6 : Vezikoüreteral reflüsü olan çocuklarda böbrek parankim hasar derecesi ile VUR derecesi arasındaki ilişki 43

Tablo 7 : Vezikoüreteral reflüsü olan çocuklarda toplam skar puanlaması ile cinsiyet arasındaki ilişki 43

Tablo 8 : Vezikoüreteral reflüsü olan ve olmayan çocuklarda serum ve idrar U-II düzeylerinin cinsiyet ile ilişkisi 44

Tablo 9 : TİYE hikayesi olan ve olmayan VUR'lu çocuklarda serum ve idra U-II düzeyleri 45

Tablo 10 : Çalışma sırasında aktif idrar yolu enfeksiyonu tespit edilen ve edilmeyen VUR' lu çocukların serum ve idrar U-II düzeylerinin karşılaştırılması 46

Tablo 11 : Çalışma sırasında tek taraflı reflü veya iki taraflı reflü tespit edilen hastaların serum ve idrar U-II düzeylerinin karşılaştırılması 47

Tablo 12 : Vezikoüretreal reflüsü olan çocuklarda skar varlığına göre serum ve idrar U-II düzeylerinin karşılaştırılması 48

Tablo 13 : Vezikoüreteral reflüsü olan çocuklarda serum U-II düzeyi ile diğer çalışma parametreleri arasındaki ilişki..... 49

Tablo 14 : Vezikoüreteral reflüsü olan çocuklarda idrar U-II düzeyi ile diğer çalışma parametreleri arasındaki ilişki 50

Tablo 15 : Vezikoüreteral reflüsü olan çocuklarda idrar U-II/kreatinin oranı ile diğer çalışma parametreleri arasındaki ilişki..... 51

Tablo 16 : Vezikoüreteral reflüsü olan çocuklarda idrarda FEU-II atılımı ile diğer çalışma parametreleri arasındaki ilişki..... 51

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1 : Ara mezodermin pronefrik, mezonefrik ve metanefrik sistemlerinin ilişkisi 5

Şekil 2 : Normal üreterotrigonal yapı. 7

Şekil 3 : Basit ve birleşik papilla 10

Şekil 4 : Uluslararası VUR derecelendirmesi 14

Şekil 5 : Urotensin peptidinin yapısı..... 24

Şekil 6 : U-II'nin vasküler yanıtlarını düzenleyen hücre içi yolların şeması 29

Şekil 7 : Skorlama sisteminde böbreğin üst, orta ve alt olmak üzere üç bölgeye ayrılması 35

Şekil 8 : Böbrek parankiminin toplam skora göre derecelendirilmesi..... 36

EK TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Ek tablo 1 : Hasta ve kontrol grubunun özellikleri 76

Ek tablo 2 : Hastaların VUR dereceleri ve Böbrek Parankim Özellikleri..... 79

Ek tablo 3 : Hastaların sintigrafik özellikleri 81

Ek tablo 4 : Hasta ve kontrol grubunun verileri 83

ÖZET

Giriş ve amaç: Vezikoüreteral reflüye (VUR) bağlı böbrek parankim hasarının etyopatogenezi halen tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda enfeksiyon olmadan da renal skar geliştiği gösterilmiştir. Reflü nefropatisi (RN), VUR'a eşlik eden renal skar olarak tanımlanabilir. Reflü nefropatisi, çocuklarda hipertansiyon (HT) ve kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) önemli nedenlerindendir. Bu çalışmada primer VUR'u olan çocuklarda reflü nefropatisinin varlığının plazma ve idrar urotensin-II (U-II) düzeyleri üzerine etkisini araştırmak amaçlandı.

Hastalar ve metod: Çalışmaya fakültemiz pediatri nefroloji polikliniğine başvuran, primer VUR tanısı alan toplam 39 çocuk hasta ve VUR araştırılan ancak renal skarı olmayan 24 çocuk alındı. Her hastanın kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, plazma U-II düzeyi, tam idrar tahlili (TİT), idrar kültürü, idrar protein, idrar kreatinin, idrar U-II düzeyleri ölçüldü. Tc 99m Dimerkaptosüksinik asit (DMSA) ve Tc 99m Merkaptoasetiltriglisin (MAG3) sintigrafileri ile böbrekteki skarın yaygınlığı, Tc 99m Dietilen triamin penta asetik asit (DTPA) sintigrafisi ile total ve her bir böbreğin glomerüler filtrasyon hızı (GFH) belirlendi.

Bulgular: Hastaların 28'i kız, 11'i erkek, kontrol grubunun ise 18'i kız, 6'sı erkek idi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları, serum BUN ve kreatinin düzeyi, idrar protein/kreatinin oranı, serum ve idrar U-II düzeyleri, idrar U-II/kreatinin oranı ve idrarda fraksiyone U-II atılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Hasta grubunun tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (TİYE) oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p<0.05$), ortalama GFH değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$). Yüksek dereceli reflüye sahip böbreklerin ileri derecede renal parankim hasarına sahip olma oranı düşük derece reflüye sahip böbreklere göre daha yüksekti ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu öyküsü

ve aktif idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olan hastalarda idrar U-II düzeyi, idrar U-II/kreatinin oranı ve idrarda fraksiyone U-II atılımının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p>0.05$). Serum U-II düzeyinin çalışma parametreleri ile ilişkisi araştırıldığında; sadece idrarda fraksiyone U-II atılımı ile serum U-II düzeyi arasında ters ilişki vardı ($p<0.05$). İdrar U-II düzeyi ile idrar protein düzeyi arasında doğru ilişki tespit edildi ($p<0.05$).

Sonuç: Vezikoüreteral reflünün derecesi ile böbrek parankim hasarı ilişkilidir. Yüksek dereceli VUR'a sahip hastalarda böbrek parankim hasarı sıklığı artmaktadır. Vezikoüreteral reflüye bağlı RN'de idrarla protein atılımının artışı ile idrar U-II, U-II/kreatinin ve idrar fraksiyone U-II atılımı arasında ilişki vardır. Aktif İYE'de inflamasyona ikincil olarak veya geçici tübüler fonksiyon bozukluğunun sonucu olarak idrarla U-II atılımı artmaktadır.

Anahtar kelimeler: Vezikoüreteral reflü, reflü nefropatisi, urotensin-II

EFFECT OF REFLUX NEPHROPATHY ON PLASMA AND URINE UROTENSIN-II LEVELS IN CHILDREN WITH PRIMARY VESICOURETERAL REFLUX

ABSTRACT

Objective: Ethiogenesis of renal parenchymal injury due to vesicoureteral reflux (VUR) remains controversial. In previous studies, it was shown that renal scarring could develop in absence of infection. Reflux nephropathy (RN) can be defined as renal scarring accompanying to VUR. RN is one of the important causes of hypertension and chronic renal failure (CRF) in children. In the present study, it was aimed to evaluate the effect of presence of RN on plasma and urine Urotensin-II (U-II) levels in children with primary VUR.

Patients and method: 39 children with primary VUR and 24 children without renal scarring; but, undergoing VUR evaluation who referred to Pediatric Nephrology Outpatient Clinic of Erciyes University recruited to present study. BUN, creatinine, serum and urine U-II levels, urine protein and urine creatinine levels were measured and urine test and urinary culture were performed in each patient. Extend of renal scarring were determined by Dimercaptosuccinic acid (DMSA) and Tc99m-mercaptoacetyltriglisin (MAG3) scintigraphy, while total and individual glomerular filtration rate (GFR) of each kidney were determined by Tc99m Diethylenetriamine penta acetic acid (DTPA) scintigraphy.

Findings: There was 28 girls and 11 boys in patient group, whereas 18 girls and 6 boys in control group. No significant difference was found in age, mean systolic and diastolic blood pressure, serum BUN and creatinine levels, urine protein: creatinine ratio, serum and urine U-II levels, urine U-II/creatinine ratio and fractional U-II excretion in the urine between patient and control group ($p>0.05$). Recurrent urinary tract infection rate in patient group was significantly higher than control group ($p<0.05$), while mean GFR value was significantly lower in patient group when compared to controls ($p<0.05$). Rate of high degree renal parenchyma scarring was

higher in kidneys with high grade reflux, when compared to those with low grade reflux; and the difference was statistically significant ($p<0.05$). It was found that urine U-II level, urine U-II: creatinine ratio and fractional U-II excretion in urine were significantly higher in patients with history of recurrent urinary tract infection and active urinary tract infection than those without urinary tract infection ($p>0.05$). When relation between serum U-II level and parameters of this study were evaluated; only an inverse relation was found between fractional U-II excretion and serum U-II level ($p<0.05$). A direct relation was found between urinary U-II and protein levels ($p<0.05$).

Conclusion: There is a relation between vesicoureteral reflux and degree of renal parenchymal injury. Frequency of renal parenchymal injury increases in patients with high grade VUR. There is a relationship between urinary protein excretion and urine U-II, UII/creatinine and fractional U-II excretion in RN caused by vesicoureteral reflux. In active urinary tract infection, urinary U-II excretion is increased secondary to inflammation or as a result of transient tubular dysfunction.

Keywords: Vesicoureteral reflux, reflux nephropathy, urotensin-II

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vezikoüreteral reflü idrarın, üreterovezikal bileşke yetersizliğine bağlı, mesaneden üreter ve böbrek pelvisine doğru geriye kaçışını ifade eder**.** Çocuk nefroloji ve üroloji ünitelerinde sık karşılaşılan sorunlardan biridir. Sağlıklı çocuklarda VUR insidansı yaklaşık %2'nin altındadır ve yaş küçüldükçe insidansı artmaktadır. Vezikoüreteral reflünün oluşmasında doğumsal anomali, infeksiyon, anatomik ve/veya fonksiyonel nedenler olabilir. Normal koşullarda üreterovezikal bileşim yeri idrarın mesane içine girmesine izin verdiği halde özellikle işeme sırasında idrarın üretere geriye kaçışına engel olur. Bu şekilde böbrek hem mesane içindeki yüksek basınçtan hem de infekte mesane idrarıyla kontamine olmaktan korunur. Vezikoüreteral reflü ile İYE arasında güçlü bir ilişki vardır. Vezikoüreteral reflü, mesaneden üst üriner sisteme bakteri transportunu arttırıp pyelonefrite zemin hazırlamaktadır.

Vezikoüreteral reflülü çocuklarda renal skar varlığı RN olarak tanımlanır. Reflü nefropatisi temelde bir tübülointerstisyel hastalıktır. Böbrek hasarlanmasıyla sonuçlanan bu durum histolojik ve radyolojik olarak tanımlanabilir. Batı ülkelerinde son dönem böbrek hastalığının etyolojisinde %5-12 oranında RN saptanmış olup bu oranın gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek olduğu bildirilmektedir (1). Vezikoüreteral reflü derecesi arttıkça böbrek parankim hasarı artar. Vezikoüreteral reflü tanısında gecikme veya yetersiz tedavi sonucu, tekrarlayan İYE, HT, büyüme geriliği, KBY gelişebilmektedir. Çocuk ve genç erişkinlerde HT'nin en sık nedenlerinden biri RN'dir. Birçok çalışmada RN ve HT arasındaki ilişki

gösterilmiştir. Jacobson ve ark. (2) 27 yıllık izlemlerinde RN'ye ikincil piyelonefritik skarlı hastalarda HT oranını %23 olarak bulmuşlardır. Smellie (3) çocukluk çağında semptomatik İYE geçiren olguların 18–37 yıllık izleminde HT oranını %7.5 olarak bildirmiştir. Vallee (4) ise HT'li hastaların %4'ünden RN'nin sorumlu olduğunu bildirmiştir. Skar gelişmiş hastalarda VUR düzeltilse bile HT riski değişmemektedir. Diğer yandan, RN'de kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişiminde proteinürinin rolü de birçok çalışmada gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada günlük 0.2 g üzerinde proteinüri ile böbrek fonksiyonlarının bozulması arasında önemli bir ilişki bulunmuştur (5).

Vezikoüreteral reflü multidisipliner yaklaşımla uygun tedavi ve takip gerektiren bir hastalıktır. Günümüzde İYE'lerin tedavisine gerekilen önemin ve uygun tedavinin verilmesi ve reflünün daha iyi anlaşılması sayesinde bu hastalığın etkileri daha az görülmektedir.

Urotensin-II, vücutta pek çok dokuda farklı etkileri bulunan bir peptid olup, entotelin-1 (ET-1)'e göre arterler üzerinde 50 kat, venler üzerinde ise 10 kat daha fazla vazokonstriktör etkiye sahiptir (6). Endotelin-1 insan vücudunda çoğu damarda vazokonstriksiyon oluştururken, U-II'nin damarlar üzerindeki etkisi damar yatağına ve damar çapına bağlı olarak değişmektedir. Endotelin-1 ve U-II damar üzerine potent mitojenik, pro-inflamatuar ve pro-oksidatif özelliklere de sahiptir. Dolayısıyla kalp-damar ve böbrek hastalıklarının patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir (7).

Urotensin-II'nin böbrek üzerine etkileri hakkında bilgiler azdır. Yapılan deneysel çalışmalarda dozla ve veriliş şekli ile ilgili olarak değişik renal hemodinamik etkilere neden olduğu gösterilmiştir. Kronik böbrek hastalığı (KBH) (8, 9), son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) (10, 11) ve GFH normal olan diyabetik nefropati (12) gibi böbrek patolojilerinde, U-II düzeylerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar vardır. Bu artışın, azalan idrarla atılıma, artan üretime veya her ikisine birden bağlı olabileceği düşünülmektedir (13). Bununla birlikte, GFH normal olan (>90 ml/dk/1.73m^2), minimal değişiklik hastalığı olan çocuklarda U-II düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu gözlenmiştir (14). Diyabetik nefropatide ise, azalan kreatinin klerensine paralel olarak, U-II atılımının arttığı bildirilmiştir (8). Böbrek yetmezliğinde, U-II düzeyinin sempatik aktivite, beyin natriüretik peptid

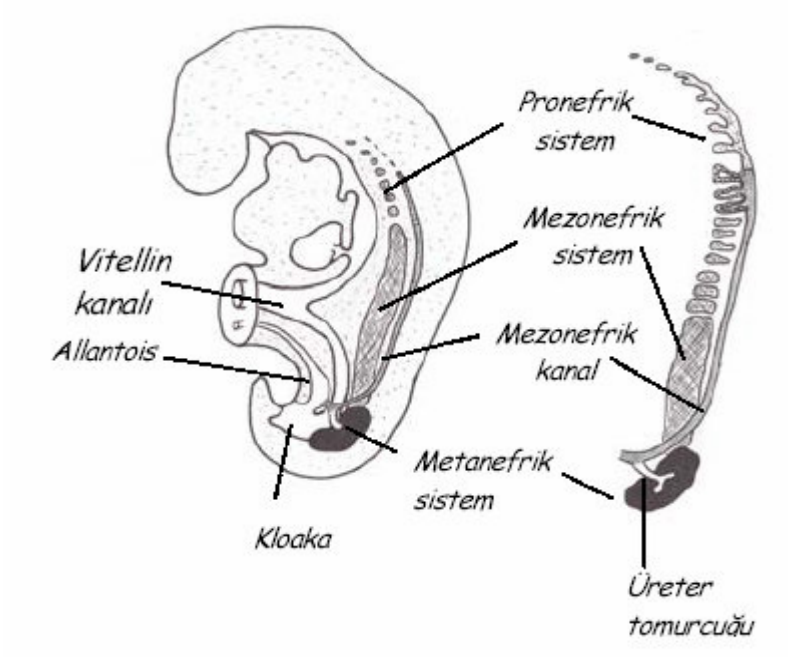
düzeyleri (15) ve inflamasyon göstergeleriyle ile ters orantılı olduğu bildirilmiştir (16).

Çeşitli çalışmalarda güçlü bir vazokonstrüktör olan ET-1'in VUR'a bağlı RN'deki rolü araştırılmıştır. Vezikoüreteral reflüye sekonder RN gelişen çocuklarda idrar ET-1 düzeyleri sağlıklı çocuklara göre yüksek olduğu gösterilmiş ve DMSA skoru ile idrar ET-1 düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (17). Başka bir çalışmada sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında plazma ve idrar ET-1 düzeyi ölçülmüş, böbrek fonksiyonlarının bozulmadığı SLE nefritli olgularda ET-1 plazma ve idrar düzeyleri yüksek bulunurken, böbrek tutulumunun olmadığı SLE'li hastalarda düşük bulunmuştur. Bu durum ET-1'in renal inflamasyonun bir göstergesi olduğunu düşündürmüştür (18). Literatürde ET-1'den daha güçlü bir vazokonstrüktör olan U-II'nin VUR'a bağlı reflü nefropatisindeki rolü ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bu çalışmada reflü nefropatisinde U-II düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. EMBRİYOLOJİ

Üriner sistem gelişiminin anlaşılması, üriner sistemin anomalilerinin tanısı ve tedavisinde önemli yer tutmaktadır. İnsanlarda üriner sistem intrauterin yaşam boyunca nefrojenik kord üzerinde kranialden kaudale doğru yerleşmiş birbirinden farklı ve kısmen üst üste binen üç sistem tarafından temsil edilir: pronefroz, mezonefroz ve metanefroz (Şekil 1). Metanefroz erişkin böbreğinin öncülü iken diğerleri doğumdan önce involüsyona uğrar. Pronefroz rudimenter bir sistemdir, fonksiyonu bilinmemekte ve 4. haftanın sonunda kaybolmaktadır. Varlığını 8. gestasyonel haftaya kadar koruyabilen mezonefroz insanda üriner sistemin gelişiminde önemli role sahiptir. Gelişimindeki aksaklıklar çeşitli genitoüriner sistem anomalilerine neden olur. Böbrek toplayıcı sistemi mezonefrik kanalın bir uzantısı olan üreterik tomurcuktan gelişir. Metanefroz veya kalıcı böbrek 5. gebelik haftasında belirir. Yukarı doğru uzayarak metanefrozun içine gömülen üreter tomurcuğu metanefrik dokunun kalıcı böbrek haline gelebilmesi için gereken süreci (nefron diferansiyosyonu) başlatırken metanefrik doku da buna karşılık üreter tomurcuğunu toplayıcı sistemi oluşturması için uyarır. Üreter tomurcuğu metanefrozla ilişki kuramadığı takdirde metanefroz kalıcı böbrek haline gelemez (19).



Şekil 1. Ara mezodermin pronefrik, mezonefrik ve metanefrik sistemlerinin ilişkisi (20).

Mezonefrik kanalın, kloaka ve üreter tomurcuğunun ayrıldığı nokta arasında kalan parçasına ‘‘ortak nefrik kanal’’ veya ‘‘ortak boşaltım kanalı’’ adı verilir. Mezonefrik kanalın bu segmenti 8. gebelik haftasında anterior kloakayla birleşir ve anterior kloakayı ürogenital sinus ve mesane olarak ikiye böler. Yukarıda yer alan ve daha büyük olan parça mesanedir. Başlangıçta mesane allantoisle ilişkidedir. Allantoisin oblitere olmasının ardından geride mesanenin tepesini göbeğe bağlayan urakus adı verilen fibröz bir kordon kalır. Embriyo büyüdükçe ortak boşaltım kanalı mesane tarafından emilir ve yok olur. Üreter tomurcukları ortak boşaltım kanalının hemen proksimalinde yer aldıklarından mesane tarafından ilk emilen oluşumlar bunlar olur. Ortak boşaltım kanalından trigonun bir kısmı, mesane boynu ve posterior üretranın proksimali oluşur. Sonuçta mezonefrik kanalların tomurcukları halindeki üreterler mesaneye ayrı ayrı girerler. Böbreklerin yukarı doğru yükselişi sonucu, üreter orifisleri de yukarıya doğru kayar. Mezonefrik kanal orifisleri de birbirine yaklaşır, prostatik üretraya açılır ve erkeklerde ejakülatuar kanalları meydana getirirler (21).

Üreterle ilgili anomalilerin ortaya çıkışında mezonefrik kanaldan ayrılan üreter tomurcuğunun sayısı, ayrılma noktası ve zamanı gibi etkenlerin rolü vardır. Örneğin, üreter tomurcuğunun mezonefrik kanaldan normalde ayrılması gereken noktanın daha distalinden ayrılması durumunda, ortak nefrik kanal daha kısa olacak

ve üreter orifisi ürogenital sinus tarafından daha erken bir zamanda emilecektir. Bu da bu bölgenin kas yapısına katılacak olan daha kısa bir ortak nefrik kanalın varlığı nedeniyle trigonun iyi gelişememesine ve üreter orifisinin de ürogenital sinüse vaktinden önce ulaşarak rotasyon ve laterale doğru göç etmek için gerekenden daha uzun bir zamanı kullanmalarına neden olacaktır. Sonuçta kas yapısı yetersiz bir trigon ve normale göre daha lateralden giriş yapan üreterler ve VUR ortaya çıkacaktır (19).

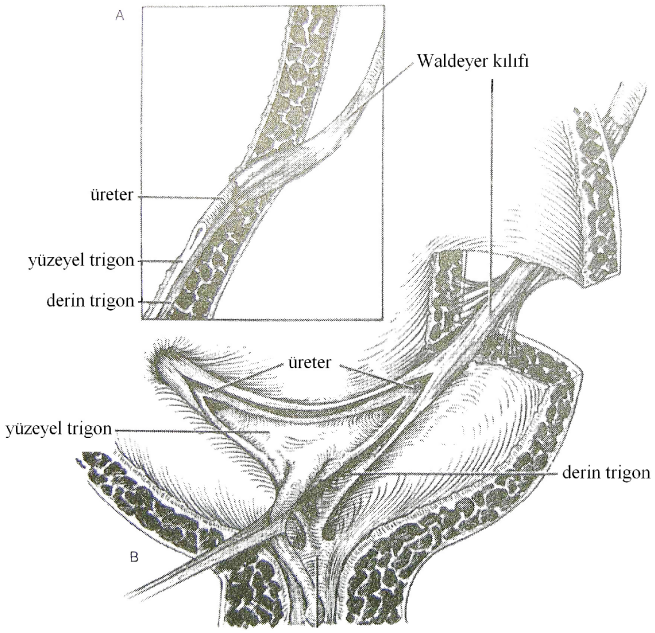
2.2. ÜRETEROVEZİKAL BİLEŞKE ANATOMİSİ

Normalde üreterovezikal bileşkede valf mekanizması vardır. Üreterin submukozal parçası idrarın mesane içine girmesine izin verirken mesane boşalırken kollabe olarak idrarın üretere geriye kaçışına engel olur. Bu şekilde böbrek hem mesane içindeki yüksek basınçtan hem de enfekte mesane idrarıyla kontamine olmaktan korunur. Üreterovezikal bileşke, mezodermal ve endodermal olmak üzere iki bileşenden meydana gelir. Sempatik sinir sistemi tarafından uyarılan mezodermal bileşen wolf kanalından köken alır ve iki bölümden oluşur (22).

a) Üreter ve yüzeyel trigon: Böbrek kaliksleri, pelvis ve ekstravezikal üreterin düz kas dokusu peristaltik aktiviteye izin veren sarmal liflerden oluşur. Bu lifler mesane duvarına yaklaştıkça uzunlamasına kas lifleri şeklinde yeniden yapılanırlar. Üreter mesane içerisinde oblik olarak seyreder. Mesane içi üreterin sadece uzunlamasına düz kas liflerinden oluştuğu için peristaltik aktivitesi yoktur. Bu düz kas lifleri üreter orifisine yaklaştıkça, üreterin çatısını oluşturacak lifler yayılarak tabanı oluşturan liflerle birleşirler. Daha sonra karşı üreterden gelen kas demetleriyle birleşerek kaudale doğru devam ederler. Böylece yüzeyel trigonu oluştururlar. Trigon mesane boynunu geçtikten sonra erkekte "veru montanum" ve kadında eksternal orifisin hemen gerisinde sonlanır. Dolayısıyla üreterotrigonal kompleks, üreter orifisi üzerinde tübüler, altında düz olmak üzere tek bir oluşumdur (Şekil 2).

b) Waldeyer kılıfı ve derin trigon: Mesanenin 2-3 cm yukarısındaki bir noktadan başlayan eksternal uzunlamasına düz kas tabakası, üreteri sararak kastan bir kılıf oluşturur. Bu kastan kılıf (Waldeyer kılıfı) birkaç detrusör lifiyle mesaneye bağlanıp, mesane duvarı içinden geçer. Çatı lifleri, mesane lümenine girer girmez, taban lifleriyle birleşmek üzere birbirlerinden uzaklaşır. Daha sonra yayılarak karşı

taraf üreterin kas demetleriyle birleşir ve mesane boynunda sonlanan derin trigonu oluştururlar (Şekil 2) (22).



Şekil 2: Normal üreterotrigonal yapı. (A) Üreterovezikal bileşkenin yandan görünümü. Waldeyer kılıfı üreteri sarar ve derin trigon olarak devam eder. Üreterin kas yapısı ise yüzeyel trigon olarak devam eder. (B) Waldeyer kılıfı üreter ağzında birkaç detrüsör lifiyle birleşir ve üreter orifisinin altında mesane boynuna kadar uzanan derin trigonu oluşturur (23).

Endodermal bileşen ise parasempatik sinirlerle innerve edilen detrusör kasından oluşur. Detrüsörün iç içe geçmiş kas demetleri farklı yönlere giderler. Mesanenin iç orifisinde kas demetleri birbirlerine yaklaşmalarına karşın üç tabaka (iç uzunlamasına tabaka, orta sarmal tabaka ve dış uzunlamasına tabaka) halinde bulunur. Bu kas demetleri kadın üretrasının dış yüzeyinde dairesel ve sarmal seyir gösterirler, erkekte periprostatik doku içerisine girerler. Bu yapılar gerçek vezikoüretral sfinkteri oluşturur. Detrüsör kasının üreterin geçişine izin verdiği üreter ağzı mesane duvarının en zayıf bölgesidir (23).

2.3. VEZİKOÜRETERAL REFLÜ

Üreterovezikal bileşkenin yapısal ve işlevsel bozuklukları sonucunda, mesaneden üretere ve bazen renal pelvise, kalikslere ve toplayıcı sisteme idrarın geri kaçışı vezikoüreteral reflü olarak tanımlanır (24).

Vezikoüreteral reflüyle ilgili ilk gözlemlerin tarihi 1800'lü yılların sonlarına dayanırsa da, klinik öneminin farkına 1930'lu yıllardan sonra varılmıştır. Reflü ilk defa Galen ve Leonardo de Vinci (25) tarafından tarif edilmiştir. 1893'te Pozzi, jinekolojik bir müdahale sırasında üreterin kesilmesinin ardından gelişen, insanlardaki ilk VUR olgusunu bildirmiştir**.** Sampson (1903), çalışmalarında üreterin mesaneye girişinde yaptığı eğimin oluşturduğu kapakçık "üreterovezikal kilit" mekanizmasını tanımlamıştır**.** Hutch 1952'de paraplejik hastalarda reflü ve kronik pyelonefrit arasındaki nedensel ilişkiyi tanımlamıştır**.** Hutch'ın VUR hastalığına kattığı en önemli bilgi reflünün üst sistemlerde olumsuz değişikliklere yol açabileceği olmuştur. Bu görüş 1959'da Hodson tarafından VUR'u olan çocuklarda reflüyle kronik böbrek hasarı arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymasıyla desteklenmiştir**.** Bu ilişkinin hayvan modellerindeki anatomik korelasyonu Tanagho ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır**.** Ransley ve Risdon 1975'de domuzlarda üreterin submukozal bölümünün çatısını rezeke ederek reflü oluşturmayı başarmışlardır (21, 26).

2.3.1. İnsidans

Vezikoüreteral reflü insidansı çocuklarda kesin olarak bilinmemekle birlikte, %1-2 olarak kabul edilmektedir (27).

Cinsiyete göre VUR görülme sıklığı, yaşa bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Genel olarak çocukluk çağında kızlarda erkeklere oranla iki kat daha sık görülmektedir. İdrar yolu enfeksiyonu olan çocuklarda ise VUR oranının %30-50 arasında olduğu belirtilmektedir (28).

Antenatal ultrasonografide (US) hidronefroz tanısı alanlarda postnatal %10-40 VUR görülür. Antenatal hidronefrozların sebebi olan VUR'ların %80'i erkek çocuklarda görülür ve genellikle yüksek dereceli ve bilateraldir (29). Yenidoğan döneminde erkek çocuklarda VUR'un daha sık görülmesinin nedeninin, bu dönemde erkeklerde konjenital intravezikal obstrüksiyonların daha fazla görülmesinden dolayı olabileceği düşünülmektedir (30). Ayrıca erkek bebeklerde yüksek işeme basıncı ve düşük fonksiyonel mesane kapasitesi ile ilişkili olarak kızlardan fazla görülmektedir. Daha ileri yaşlarda ise İYE araştırması sırasında saptanan reflüler ise daha çok kız

çocuklarında görülmektedir. Altı aylıktan sonra reflü ile enfeksiyonun birlikteliğinin kız/erkek oranı 10/1'dir.

Vezikoüreteral reflü genetik bir hastalık olma eğiliminde olup dominant ya da poligenik kalıtım ile geçiş düşündürmektedir. Ailede VUR öyküsü varsa risk 20-50 kat artmaktadır (29). Kalıtımsal bir temeli olduğunun bir başka dolaylı kanıtı da VUR'un siyah ırkta beyaz ırka nazaran çok daha nadir görülmesidir (4 beyaza karşılık bir siyah) (21). Üreter, böbrek pelvis ve toplayıcı sistemin gelişmesini sağlayan, özellikle böbrek hücrelerinde eksprese edilen PAX-2 (paired homeobox-2) genleri gibi vücutta doku ve hücrelerin spesifikleşmesini sağlayan PAX genleri ile yapılan genetik çalışmalar VUR'da otozomal dominant geçiş olabileceğini desteklemektedir. PAX-2 geninde hasar oluşturulmuş farelerde metanefrik tübüllerde defekt ve megaüreterin gözlenmesi, üreter gelişimi ve VUR'de PAX-2 genlerinin rolünü desteklemektedir (31).

2.3.2. Fizyopatoloji

Normal üreterovezikal bileşke üreterin mesaneye oblik olarak girmesi, kas tabakasını geçtikten sonra submukozada yeterli uzunlukta ilerlemesi, uygun anatomik pozisyonda mesaneye açılması ve bunun detrüsör kası ile desteklenmesiyle karakterizedir. İntravezikal üreterin anatomik yapısı gereği mesane idrar ile doldukça artan basınç, üreteri mesane mukozası ve detrüsör adelesi arasında sıkıştırarak kapatır. Bu anatomik yapı pasif bir valf mekanizması oluşturarak VUR'u önler. Valf mekanizmasının etkili olmasındaki öncelikli faktör submukozal tünelin üreter çapına oranıdır. Vezikoüreteral reflü olmaması için submukozal tünel uzunluğu üreter çapının 5 katı uzunlukta olmalıdır (32).

Üreter orifisinin altındaki yüzeyel trigon elektrik akımı ile uyarıldığı zaman orifisin aşağıya ve mediale doğru hareket ettiği ve intravezikal üreter basıncının arttığı görülür. İşeme sırasında intravezikal üreterdeki basınç artışı Waldeyer kılıfının aktif kasılmasına ve interüreterik ligament ile mesane boynu arasındaki mesafenin daralması ve derin trigonun kısalmasına neden olur. Waldeyer kılıfının oluşturduğu sabit kapanma basıncı ve detrüsör kası kasıldığında retrotrigonal longitüdinal kasların üreter orifisini kapatması, üreterovezikal valf mekanizmasının aktif kısmını oluşturur. Trigon bölgesinin anormal gelişimi ve üreter orifisinin lateral yerleşimli

olduğu zaman artan mesane içi basınç üreter orifisinin mesane içine doğru herniye olmasına ve VUR'a neden olur. Üreter orifisinin yerleşim yeri ve morfolojisi de reflü patogenezinde rol oynamaktadır (33). Vezikoüreteral reflünün ana nedeni trigonun ve devamı olan intravezikal üreter kas yapısının yetersiz gelişimidir.

Böbrekte basit ve birleşik olmak üzere iki tip papilla bulunur. Basit papillalara toplayıcı kanalların oblik olarak girmesi intrarenal reflüyü önlemektedir. Birleşik papillalarda ise toplayıcı kanalların dik olarak girişi intrarenal reflüye neden olmaktadır (Şekil 3). Birleşik papillaların böbreğin üst ve alt polünde daha fazla olması sebebiyle bu bölgeler parankimal hasara daha yatkın olmaktadır (34).



(A) Basit papilla (B) Birleşik papilla

Şekil 3: Basit ve birleşik papilla (34).

2.3.3. Sınıflandırma

Reflü primer veya sekonder olabilir.

2.3.3.1 Primer vezikoüreteral reflü:

Üreterovezikal bileşkedeki anotomik bozukluğun bir sonucudur. Altta yatan herhangi bir nöromüsküler hastalık veya obstrüktif hastalık yoktur. Üreterin mesaneye açılmadan önce submukoza altındaki kısmının kısalığı esas patolojidir. Vezikoüreteral reflüyü önlemede üreterin distal submukozal uzunluğu önemli bir faktördür. Buradaki kapak mekanizması mesane boşalırken antireflü özellik kazanır. Ancak submukozal üreter uzunluğu esas önleyici faktör olamamaktadır. Mesane kası kararsızlığı gibi nedenler reflüyü tetikleyebilir veya sınırda yeterli bir üreterovezikal bileşke varsa, önceden var olan reflüyü arttırabilir. Tek veya çift taraflı olabilir.

Primer reflü ciddi konjenital üriner sistem anomalileri ile birlikte görülmektedir. Örneğin, multikistik displastik böbrek veya renal agenezili çocukların %15'inde karşı böbreğe, üreteropelvik bileşke obstürksiyonu olan çocukların ise %10-15'inde hidronefrotik böbreğe veya diğer böbreğe reflü gösterilmiştir (35).

2.3.3.2 Sekonder vezikoüreteral reflü:

Üreterovezikal anatomi normaldir. Bu grup mesanenin fizyolojik boşaltımını engelleyen ve mesane içi basıncın yükselmesine neden olan nörojenik mesane, disfonksiyonel işeme, mesane boynu darlığı, posterior üretral valf, üreterosel, divertikül gibi yapısal ve nörojenik nedenlere bağlıdır (36). Sekonder VUR sıklıkla iki taraflıdır.

Nöropatik mesanesi (myelomeningoselde olduğu gibi), sakral agenezisi ve yüksek imperfore anüsü olan birçok çocukta doğumda %25 oranında reflü bulunmaktadır. Posterior üretral valvi olan erkek çocukların %50'sinde reflü görülür. Klinik olarak intravezikal basıncı yüksek reflü (detrüsör-sfinkter dissinerjisi veya mesane çıkım darlığında) infeksiyon olmasa bile böbrek hasarı ile sonuçlanabilir (35).

Akut İYE sırasında ve infeksiyon sonrası erken dönemde, mesane mukozası veya üreter alt ucundaki ödem ve bakteriyel toksinlerin etkisiyle üreter peristaltizminin bozulması, geçici VUR'a neden olabilir (37). Yaşın ilerlemesi ve çocuğun boy büyümesine paralel olarak üreterin intravezikal segmenti de uzadığından hastaların %80'inde zamanla VUR kendiliğinden ortadan kalkar. VUR'u önemli kılan renal parankimal hasara sebep olmasıdır. Renal hasarı belirleyen faktörler hastanın yaşı, geçirilen infeksiyon sıklığı ve VUR'un basıncıdır (38).

2.3.4. Tanı yöntemleri

A. Tıbbi Öykü

İyi bir tıbbi öykü ve hastanın şikayetlerinin ayrıntılı şekilde irdelenmesi tanıya götüren en önemli adımdır. Belirtiler ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Hastanın yakınmaları arasında karın ağrısı, bel ağrısı, titreme, ateş gibi İYE semptomları; etkin

medikal tedaviye rağmen yineleyen veya tedaviye yanıt vermeyen İYE; dizüri, pollaküri, posterior üretral valvi olan çocuklarda işeme öncesi bekleme ve kesintili işeme; gündüz ve/veya gece idrar kaçırması gibi mesane semptomları; bulantı, kusma, gelişme geriliği, HT ve kabızlık bulunabilir.

B. Fizik muayene

Boy, kilo ve kan basıncı ölçümü yapılır. Karında kitle hissi veren böbrek boyutlarında artma ve dolu mesane gibi durumlar açısından değerlendirme yapılır. Genital organlar ve perine dikkatle incelenir. Konjenital sakral anomaliler açısından bel ve sırt bölgesi kontrol edilir.

C. Laboratuvar bulgulari

İdrar analizi ve gerekirse idrar kültürü**,** böbrek fonksiyon testleri yapılmalıdır.

D. Görüntüleme yöntemleri

Genel toplumda düşük olduğu bildirilmiş olsa da, VUR sıklığı idrar yolu enfeksiyonu olan çocuklarda, VUR olduğu bilinenlerin birinci derece yakınlarında ve antenatal hidronefrozu olan çocuklarda yüksektir. Buna ek olarak, VUR ve idrar yolu enfeksiyonlarının böbrekte skar oluşumu ve uzun vadede HT, KBY ve gebelik komplikasyonlarına yatkınlık gibi ciddi komplikasyonlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden yüksek risk grubundaki çocuklarda VUR'un saptanması için tanısal görüntüleme çalışmaları yapılması standart uygulamadır (39).

1. Radyolojik Yöntemler

a) Direkt üriner sistem grafisi

Nonspesifik bir tetkiktir. Abdomen ve üriner sistemin incelemesinde ilk uygulanan yöntemdir (40).

b) Renal ultrasonografi

Ultrasonografi ile sadece anatomik bilgi sağlanır. Tekrarlayan İYE olan her hastaya öncelikli olarak yapılmalıdır (41).

c) İntravenöz pyelografi (İVP)

Hem üriner sistem morfolojisi hem de böbreğin perfüzyon ve filtrasyon fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılabilmektedir. Vezikoüreteral reflüsü olan çocuklarda böbrek parankiminin durumu, kalikslerin yapısı, dublikasyon, böbrek atrofisi tayini ve obstürksiyonu ayırt etmeyi sağlar. Dinamik sintigrafik incelemelerin yaygınlaşması kullanımını azaltmıştır. Yenidoğanlarda ve böbrek yetmezliklerinde iyi görüntü sağlayamaması, öncesinde barsak temizliği gerektirmesi, radyasyon maruziyeti, kontrast maddeye karşı gelişen reaksiyonlar gibi dezavantajları vardır (42).

e) Magnetik rezonans ürografi (MRU)

Gebelerde, çocuklarda, renal yetmezliği olanlarda ve kontrast maddeye alerjisi olanlarda geleneksel ürografiye tercih edilir. Ancak, işeme sırasında uygulanmadığı için MRU ile reflü doğrudan gösterilemez (43). Magnetik rezonans ürografinin dezavantajlarından en önemlisi fonksiyonel bilgi alınamamasıdır. Magnetik rezonans ürografinin primer avantajı, konjenital displazi (konjenital kortikal defekt) ve sonradan gelişen renal skarı (sekonder kortikal defekt) ayırt edebilmesidir.

f) Voiding sistoüreterografi (VSUG)

Vezikoüreteral reflü şüphesi olan hastalarda en sık başvurulan radyolojik tetkiktir. Temel endikasyonu çocuklarda tekrarlayan İYE ve VUR şüphesinde reflüyü göstermek ve derecelendirmek, mesane boynu ve üretranın anatomisini görüntülemektir. Aseptik şartlarda üretradan foley sonda ile mesaneye girilerek mesanedeki rezidü idrar boşaltılır. Daha sonra serum fizyolojik ile seyreltilmiş kontrast madde normal akım hızında, katater ve sonda yoluyla mesaneye verilir. Dolum fazında ve işeme sırasında böbrekleri de içine alacak şekilde mesanenin ve üretranın, ön-arka veya oblik pozisyonlarda, floroskop altında X-ışını kullanılarak belirli aralıklarla spot grafileri elde edilir (44). En önemli dezavantajları kataterizasyon nedeniyle invaziv ve ağrılı olması, infeksiyon riski taşıması, fizyolojik olmaması, yüksek dozda iyonize radyasyona maruziyeti ve aralıklı görüntü alınabilmesidir.

Voiding sistoüretrografide Uluslararası Reflü Çalışma Grubu'nun, aşağıda sunulan derecelendirme sistemi kullanılmaktadır (Şekil 4) (45).

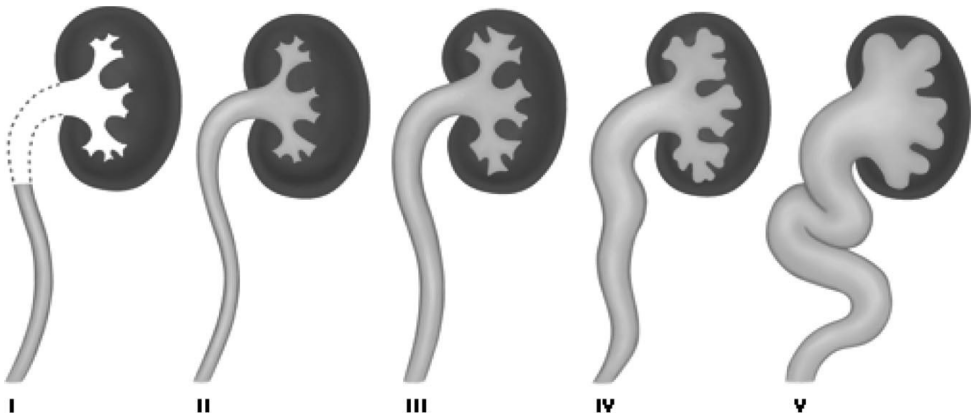
Derece I: Sadece üretere reflü.

Derece II: Dilatasyon olmaksızın üreter, pelvis ve kalikslere reflü, kaliks forniksleri normal.

Derece III: Üreterde ve pelviste hafif derecede dilatasyon, kalikslerde minimal küntleşme.

Derece IV: Üreterde orta derecede genişleme ve/veya kıvrımlanma, renal pelvis ve kalikslerde orta derecede küntleşme ve dilatasyon.

Derece V: Üreter, renal pelvis ve kalikslerde ileri derecede dilatasyon ve kıvrımlanma, papillalarda silinme.



Şekil 4: Uluslararası VUR derecelendirmesi (46).

2. Radyonüklid Yöntemler

a) Dinamik-statik böbrek sintigrafisi

Böbreklerin büyüklüğü, lokalizasyonu ve fonksiyonları vizüel ve semikantitatif olarak dinamik böbrek sintigrafisi ile değerlendirilmektedir. Kullanılan radyofarmasötik maddenin IV bolus enjeksiyonundan sonra, böbrek parankimi tarafından tutulup mesaneye atılımına kadar olan süreç, tetkik boyunca seri görüntüler alınarak kaydedilmektedir. Dinamik-statik böbrek sintigrafisi tüm prerenal, renal ve postrenal üropatilerin ilk tanı döneminde böbrek fonksiyonlarının belirlenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir. Üreteropelvik darlık, üreterovezikal darlık gibi üriner sistemin tıkayıcı hastalıklarında ve VUR'da böbrek fonksiyonlarının ve drenajın değerlendirilmesini sağlar. Böbreklerin

glomerüler filtrasyon hızı (GFH), efektif renal plazma akımı, bölünmüş böbrek fonksiyonları gibi kantitatif parametrelerinin, konjenital veya akkiz böbrek anormalliklerinin belirlenmesini sağlar. Cerrahi veya girişimsel tedavi yöntemleri sonrasında tedavinin etkinliğin değerlendirilmesi ve izleminde, böbrek patolojilerinde ve böbrek fonksiyonlarının etkilenebildiği sistemik hastalıklarda (diabetes mellitus, sistemik lupus eritematozus, kemoterapi, zehirlenmeler vb.) böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ve takibinde endikedir. Hamilelik dışında herhangi bir kontrendikasyon belirtilmemektedir. Emzirenlerde 6 saat ara verilmeli, taşa bağlı olduğu bilinen tıkanıklıklarda diüretik kullanılmamalı, kontrastlı bir tetkik yapılacaksa önce sintigrafik çekim yapılmalıdır. Böbrek fonksiyonlarının belirgin azaldığı durumlarda diüretiğe yanıtın değerlendirilmesinde yetersizlikler olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (47).

Tc-99m DTPA

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, yaygın olarak kullanılan glomerüler bir ajandır. Tamamına yakını inüline benzer şekilde, diğer şelatör ajanlar gibi glomerüler filtrasyon ile süzülür. Enjekte edildikten sonra az bir kısmının (%5-10) zayıfça plazma proteinlerine bağlanması filtrasyonunu yavaşlatır, bu nedenle ölçülen GFH değeri gerçek değerinden daha düşük hesaplanır (48).

Kanda ve böbreklerde metabolize olmaz. Enjekte edilen dozun yaklaşık %90'ı 4 saat içinde idrarla atılır. Tc-99m DTPA'nın klirensi, inülin ve iyotalamat ile iyi korelasyon gösterir ve tübüler sekresyonu ve reabsorbsiyonu yoktur. Ekstraksiyon oranının düşük olması sebebiyle immatür böbreği olan bebeklerde ve fonksiyonu azalmış böbreklerde, kaliteli bir görüntüleme elde etmek zordur (49). Ancak böbrek nakli yapılmış olguların değerlendirilmesinde perfüzyon önemli bir parametre olduğundan verilecek doz daha yüksek olabileceği için Tc-99m DTPA kullanılması önerilmektedir (50).

Tc-99m MAG-3

Tübüler bir ajan olan MAG-3'ün kullanımı giderek artmaktadır. MAG-3'ün yaklaşık %2'si glomerüler filtrasyon yoluyla, %98'i proksimal tübüllerden sekresyon yoluyla, çok az oranda da karaciğer yolu ile atılır. Tübüler reabsorbsiyonu yoktur. Ekstraksiyon oranı %40-50 arasında olup DTPA'nın iki katından fazladır; bu yüzden özellikle sınırda renal yetmezlik ve kompanse rezerv varlığı ile obstrüksiyon şüphesi

olan hastalarda tercih edilen bir ajandır. Görüntü kalitesi DTPA'ya oranla daha iyidir (51).

b) Renal kortikal sintigrafi

Renal kortikal sintigrafi renal parankimal hasarı göstermek amacı ile kullanılmaktadır. Kortikal sintigrafi hasarı renal US'ye göre iki kat, İVP'ye göre dört kat daha fazla göstermektedir.

Piyelonefrit teşhisinde, renal skar ve akut pyelonefritten 3-6 ay sonra böbreklerin durumunun, böbrek boyut, şekil ve pozisyon anomalisi tespitinde, renal kitle araştırılmasında, soliter veya ektopik renal doku (pelvik böbrek) tespitinde, at nalı böbreklerin değerlendirilmesinde, allerji nedeniyle iyotlu kontrast ajanlar ile radyolojik çalışma yapılamayanlarda endikedir (52). Hamilelik dışında herhangi bir kontrendikasyon belirtilmemektedir.

Tc-99m DMSA

Tc-99m DMSA ile renal kortikal sintigrafi, VUR tanısı almış hastalarda parankim fonksiyon parametrelerinin ve bölünmüş böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilen bir yöntemdir. Tc-99m DMSA'nın enjeksiyondan 2 saat sonra %40-65'i proksimal tübüler hücreler tarafından tutulur. Böbrek parankimini görüntüleyen en iyi radyofarmasötiktir (53). Renal tutulumunun yavaş olması ve düşük üriner ekskresyon (dozun %25'i) nedeniyle toplayıcı sistemi ve alt üriner sistemi değerlendirmek için yeterli değildir.

c) Radyonüklid sistografi

Direkt radyonüklid sistografi

Direkt radyonüklid sistografi, VSUG'da olduğu gibi, mesane kataterizasyonunu takiben radyonüklid ve serum fizyolojik ile mesanenin azami distandü hale getirilerek doldurulması esnasında, miksiyon sırasında ve sonrasında ardışık görüntü alınmasını sağlamaktadır. Voiding sistoüretrografiye göre çok daha az radyasyon dozuyla hem dolum fazındaki hem de işeme fazındaki VUR'u tespit edebilmektedir. Vezikoüreteral reflü tespitinde en az VSUG kadar duyarlı hatta küçük çocuklarda ondan daha duyarlı olduğu belirtilmektedir (54). Mesane dışında üreter veya pelvikaliksiyel sistemde belirlenen bir aktivite varlığında VUR tanısı konur (53).

İndirekt radyonüklid sistografi

İndirekt radyonüklid sistografi, sfinkter kontrolü kazanmış çocuklarda mesane kateterizasyonuna gerek duymadan IV radyofarmasötik enjeksiyonu sonrası renal fonksiyonların ve idrar akımının değerlendirilmesinin yanı sıra VUR tanısını için yapılan bir görüntüleme işlemidir. Tc-99m MAG-3 veya Tc-99m DTPA ile yapılan dinamik böbrek sintigrafisi çalışmasını takiben uygulanmaktadır (55).

E) Endoskopik inceleme

Radyolojik incelemelerde mesane, üretra ve üretere ait anormal bulgular saptanan hastalarda ayrıntılı değerlendirme için endoskopik çalışmalar yapılır. Endoskopi sırasında, üretraya açılan ektopik üreter, üreter divertikülü gibi konjenital anomaliler, üretral darlığı, posterior üretral valf gibi obstruktif patolojiler veya polipler bulunabilir (33).

2.3.5. Vezikoüreteral reflü tedavisi

Reflü tedavisinin birincil amacı üst üriner sistem enfeksiyonlarına bağlı parankim hasarının önlenmesidir. Bu tedavi tıbbi veya cerrahi olabilir. Tıbbi tedavi reflünün zaman içerisinde düzeleceği prensibine dayanan profilaktik antibiyotik tedavisidir. Antibiyotik tedavisi hasta uyumunun kötü olması, antibiyotik direncine bağlı araya giren enfeksiyonlar ve nadiren de tedavinin yan etkileri nedeni ile uygunsuz hale gelebilir. Reflünün kendiliğinden düzelme oranları reflü derecesinin artışı ile azalır (56). Vezikoüreteral reflü vakalarının %25 ile %80'i reflünün derecesi ve takibin süresine göre kendiliğinden düzelir. Dilate üreter, bilateral reflü, yüksek derece VUR olanlarda reflünün kendiliğinden düzelmesi zordur. Çocuklarda Uluslararası Reflü Çalışmasında VUR'un dilatasyonsuz üreterlerde %80'den fazla oranda düzeldiği ve bu oranın dilatasyonlu üreterlerde %40 civarında olduğu bildirilmiştir. Düzelme süresi İYE, işeme disfonksiyonu ve kronik kabızlık varsa uzamaktadır. Prenatal VUR teşhis edilen yenidoğanlarda yüksek derece VUR olanlarda %67, hafif veya orta derece VUR'da %78 oranında 2 yaşına kadar düzelme olmaktadır. Evre I-III arası VUR'da, eğer hasta tekrarlayan İYE geçirmezse, antibiyotik alerjisi yoksa veya uyum sorunu yaşamıyorsa ilaçla tedavi uygundur. Antibiyotik profilaksi süresi hastanın yaşına, VUR'un şiddetine, üriner enfeksiyon

sıklığına ve varsa renal hasarın derecesine bağlıdır. Antibiyotik profilaksisi, en az iki yıl boyunca semptomatik idrar yolu enfeksiyonu geçirmeyen, hidronefrozu, yeni skar oluşumu olmayan ve normal işeme paterni olan persistan VUR'lu hastalarda güvenli olarak kesilebilir. Evre IV VUR'da ilaçlı ve cerrahi tedavi kullanımı seçimi biraz tartışmalıdır. Beş yıllık takipten sonra kendiliğinden düzelme oranı %40'dan azdır. (29).

Vezikoüreteral reflünün cerrahi olarak düzeltilmesi, 1975'de profilaktik antibiyotik tedavisi kullanımına kadar oldukça yaygındı. Ardı ardına yapılan birçok çalışma göstermiştir ki; VUR'un ilaçla tedavisi en az cerrahi tedavi kadar etkilidir ve bu iki tedavi yönteminin sonuçları arasında da belirgin bir fark yoktur. Avrupa'daki Uluslararası Reflü Çalışma Grubu'nda şiddetli VUR'lu 287 çocuk ilaçla veya cerrahi müdahale ile tedaviye ayrılmıştır. Beş yıl sonunda DMSA ile böbrek taramaları yapılan çocuklardan elde edilen sonuçlar ilaçla veya cerrahi ile tedavi edilenler arasında hiçbir fark olmadığını göstermiştir. Cerrahi müdahale için karar alma hastanın yaşına, böbrek fonksiyonlarına, takip süresi gibi diğer faktörlere de bağlıdır. Evre V VUR, özellikle yaşı büyük çocuklarda en düşük kendiliğinden düzelme oranına sahiptir ve bir sene içerisinde hasta profilaktik tedavi alırken enfeksiyon tekrarı yaşarsa cerrahi müdahale önerilmektedir (29).

Vezikoüreteral reflülü hastaların, erken teşhisi ve hemen tedaviye başlanması, izlemi sırasında İYE tekrarları varsa profilaksinin değiştirilmesi ve periyodik VSUG ile VUR'un devam ettiğinin gözlemlenmesi prognoz açısından önemlidir. Voiding sistoüretrografi tekrarlama süresi tam olarak belirlenememiştir. Ancak hafif VUR (Evre I-II) olanlarda 2 yılda bir defa ve orta/şiddetli VUR'da (Evre III. Derece ve daha yüksek) yılda bir defa VSUG yapılmasının yeterli olacağı önerilmektedir. İşeme bozuklukları üriner enfeksiyon ve tekrarları için risk faktörü olup VUR gelişmesine, reflü düzelme sürecine ve kalıcı renal hasara neden olabilir. İşeme bozukluklarında nörolojik veya nöromüsküler etiyoloji olmadığından emin olmak için detaylı bir öykü alımı ve fizik muayene yapılmalıdır. Teşhis genellikle klinik olarak konur ve bu vakalarda teşhise yardımcı olması için, mesane US, VSUG, ürodinamik çalışma yapılır. Kabızlık, idrar kaçırma, mesane overaktivitesini arttırması nedeni ile İYE sıklığının artışına neden olur. Diyet, davranış tedavisi ve laksatifler ile tedavi yapılabilir (29).

Girişimsel tedaviler reflüde anında kür sağlar ve dolayısıyla infeksiyonlardan korur. Cerrahi tedavi Cohen veya Glenn-Anderson teknikleri kullanılarak üreteral re-implantasyon veya hacim oluşturan ajanların endoskopik sub-üreteral enjeksiyonu ile uygulanabilir (57,58). Tüm teknikler intravezikal submukozal tünelin uzatılması prensibine dayanır. Endoskopik girişim daha yaygın hale gelmiştir, çünkü skar oluşturmayan, daha az ağrılı, ayaktan uygulanan girişimler tercih edilmektedir. Politetrafluretilen (Teflon) veya silikon gibi biyolojik olmayan ama biyolojik uygunluğa sahip hacim oluşturucu ajanlar enjekte edilmektedir. Vücutta kalıcı olmaları, lokal granülom oluşumuna neden olmaları ve uzak bölgelere göç etmeleri bu ajanların dezavantajlarıdır (59, 60). Reflüde kür sağlanmasında çözünmeyen materyallere göre etkinlikleri daha düşük olsa da, günümüzde sığır kollajeni (61) veya hiyalüronik asit (Deflüx) (62) sıkça kullanılmaktadır. Kollajen ve deflüx kullanımı ile parçacık göçü izlenmemiştir, ancak teorik olarak kollojen Deflüx ile pek muhtemel olmayan anafilaktik reaksiyonu tetikleyebilir (63).

Son çalışmalarda, VUR'u olan çocuklarda İYE'nin böbrek hasarlanma habercisi olabileceği ve uzun süreli antimikrobiyal profilaksi kullanımının veya cerrahi müdahalenin böbrek hasarlanmasını ya da ilerlemesini önleyeceğine dair ikna edici kanıtlar bulunmamaktadır. Yine de ileriye dönük, plasebo kontrollü bir çalışma ile aksi ispat edilmedikçe böbrek hasarında VUR ve İYE risk faktörleri göz önünde bulundurularak her hastayı bireysel olarak ele almanın uygun olduğu ileri sürülmektedir (29).

2.4. REFLÜ NEFROPATİSİ

Reflü nefropatisi, VUR'a sekonder olarak gelişen böbrek parankim hasarı oluşumu ve böbrek fonksiyonlarında bozulmayı ifade etmektedir (64). Bu terim, hastalığın patogenezinde VUR'un önemini vurgulamaktadır. İlk kez 1973'te Bailey'in (65) sözünü ettiği RN, VUR sonucu böbrek içine girmiş veya birikmiş idrarın Bellini kanallarından böbrek parankimi içine girmesi ile böbreklerde meydana gelen kaliksiyel küntleşmeyi ve parankimal harabiyeti tanımlamaktadır. Daha önce bu terime karşılık kullanılan, kronik nonobstrüktif pyelonefrit veya kronik atrofik pyelonefrit tanımı, hastalığın sadece radyolojik ve morfolojik komponentlerini kapsamaktadır (66). Reflü nefropatisi temelde bir tübülointerstisyel hastalıktır (67).

Reflü nefropatisi ile böbrekte bir takım değişiklikler meydana gelmektedir. Bunlar (1) dilate ve distorsiyone kaliks üzerindeki böbrek parankiminin fokal incelmesi; (2) parankim atrofisi ile birlikte jeneralize kaliks dilatasyonu ve (3) fokal hasar ya da global atrofi ile ilişkili bozulmuş böbrek gelişimidir (65).

İdrarın böbrek pelvisinden papillalara açılan medüller toplayıcı kanallara ulaşmasına intrarenal reflü (IRR) adı verilir (68). Birleşik papillalar birkaç lobu direne eder ve polar bölgede yer alırlar. Bunlar konkav yüzeye dikey açıldıkları için basınç yükseldiği zaman açık kalırlar; bu nedenle intrarenal reflüyü yatkındırlar. Basit papillalar ise böbreğin orta bölümünde yer alırlar ve konveks yüzeye oblik olarak açıldıkları için basınç yükseldiğinde kapanır ve reflüye engel olurlar. Fokal skarlaşmanın böbrek kutuplarında daha fazla olmasının nedeni intrarenal reflünün alt ve üst pole daha sık olmasıdır (69). Reflü nefropatisi, intrarenal reflüye bağlı birleşik papillalarda ortaya çıkan fokal skar ve yüksek basınçlı obstrüktif reflülere bağlı, tüm papillaları içeren diffüz zararlanmaya neden olmaktadır.

VUR'a bağlı böbrek parankim hasarı fokal skarlar halinde olabileceği gibi böbreğin gelişmesini engelleyecek ve atrofiye uğramasına neden olacak kadar yaygın da olabilmektedir (21).

Ransley ve Ridson (70) reflüye bağlı böbrek hasarını açıklamak için ''big bang'' teorisini geliştirmişlerdir. Buna göre, reflü olan papillalarda skarlaşma başladıktan sonra VUR ve üriner infeksiyon önlenemeyip devam ederse, reflü olan papillaların yakınındaki reflü olmayan papillalarda da skar oluşur. Bu mekanizma ile skar tüm böbreğe yayılır ve sonuçta reflü nefropatisi ve son dönem böbrek yetmezliği gelişir. İntravezikal basınç artışı ile intrarenal reflü arasında doğrudan bir ilişki vardır. Posterior üretral valf, mesane sfinkter dissinerjiisi gibi intravezikal yüksek basınçlarda reflü steril dahi olsa böbrek hasarı oluşur (33, 26).

Reflüsü olan çocuğun ilk pyelonefrit atağını geçirdiği yaş da böbrek hasarı bakımından önemlidir. Böbrek skarı gelişme riski, beş yaşından önce pyelonefrit atağı geçiren çocuklarda büyük çocuklara göre daha yüksektir. Ransley ve Ridson'un (70) öne sürdükleri big bang teorisine göre de, böbrek harabiyetinin derecesi daha ilk pyelonefrit atağında belirlenmekte ve 5 yaştan sonra yeni skar görülme olasılığı azalmaktadır. Big bang teorisine göre, reflünün varlığı ile birlikte oluşan pyelonefrit atağında tüm intrarenal reflüye hassas olan nefronlar enfekte olmakta, nedbeleşen

doku nedeniyle de burada bir daha IRR görülmemektedir. Bu noktada etkili olduğu sanılan faktörler; immün sistemin küçük yaşlarda yetersiz olması, birleşik papillaların çok düşük intrapelvik basınç değerlerinde dahi IRR'ye izin vermesi ve bu yaşlarda görülen kararsız mesane kasılmalarının böbrek pelvis basıncını arttırmasıdır. Beş yaşından sonra reflü devam etse bile yeni skar oluşma olasılığı düşüktür. Yetişkinlerdeki İYE'lerin sadece %5'i VUR'a bağlıdır. Görüldüğü gibi yaşın azalmasına paralel olarak İYE nedeninin VUR'a bağlı olma olasılığı artmaktadır. VUR'u olan çocukların %35-60'ında hastalık teşhis edildiği anda, böbrek parankiminde kalıcı zedelenmeye ait radyolojik bulgular mevcuttur. Ancak, son 10-15 yıl içinde İYE'lere yaklaşım algoritmasındaki değişiklik, pyelonefritin erken ve uygun tedavisi ile birlikte VUR konusundaki bilgi birikimi sayesinde, ilk tanı sırasında böbrekteki skarlaşma insidansı %12'ye kadar düşmüştür (21).

Vezikoüreteral reflü ile böbrek skarları arasındaki ilişki cinsiyet ve ırka göre de farklılıklar göstermektedir. Vezikoüreteral reflüsü olan erkek çocuklarda böbrek skarları kızlardan iki kat daha sık (%20-22'ye karşılık %12) görülür. Ancak bu farkın erkek çocuklarında daha yüksek dereceli reflü görülmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Siyah ırka mensup asemptomatik çocuklarda ise reflüye bağlı böbrek skarı hemen hemen hiç görülmemektedir. Semptomatik infeksiyon geçiren siyah çocuklarda ise böbrek skarlaşması sıklığı bunun tam tersine beyazlara göre iki misli daha fazladır (Sırasıyla %23 ve %13). Tedavinin gecikmesi veya profilaktik antibiyotiklerin düzenli kullanılmaması da böbrek skarlaşma sıklığını artıran faktörlerdir.

Hipertansiyon, serum üre ve kreatinin düzeylerinin artışı ve ağır proteinüri gibi bulgular, çoğu kez böbrek hasarının yaygın olduğu geç evrelerde böbrek yetmezliği bulguları şeklinde ortaya çıkmaktadır (71). Yapılan çalışmalara göre günde 0.3-1 g üzerinde anlamlı proteinüri ilerleyici böbrek hasarı göstermektedir (72). Reflü nefropatisinde ilerleyen dönemlerde görülen proteinürinin bir kısmı tübüler kökenli olmasına rağmen, protein kaybının esas kaynağının glomerüler olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (73). Reflü nefropatisinde oluşan glomerüler lezyonların patogenezinde rol oynadığı düşünülen başlıca dört mekanizma vardır: immünolojik hasar, mezenşiyal fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği makromoleküler tuzaklanma, vasküler değişikliklerin eşlik ettiği HT ve glomerüler hiperfiltrasyondur (74). Hastanın yaşı, virulan bakteri suşları, enfeksiyon

başlangıcı ile antibiyotik tedavisi başlanması arasındaki süre, VUR derecesi ve intrarenal reflü varlığı böbrek hasarı gelişimini doğrudan etkileyen temel faktörlerdir. Böbrekte parankimal skar gelişme riski yaş ile ters orantılıdır. Bu oran bir yaş altındaki çocuklarda en yüksektir (75). İnternational reflux study committee' nin Avrupa kolunda, iki yaş altında VUR tanısı alan çocukların izlemleri sırasında skar gelişimi %23.7 oranında bulunurken, iki-dört yaş arasında tanı alan grupta bu oran %9.8, beş yaş üzerinde ise %4.6 olarak saptanmıştır (76). Yeni skarların çoğu ve oluşmuş skarların progresyonu genellikle beş yaş altında görülmektedir, ancak on yaş üzerinde de yeni skar oluşumu rapor edilmiştir (74, 77). Hastaların gelecekteki böbrek fonksiyonlarını belirlemede en önemli faktör olan böbrek skar derecesine göre değerlendirme Smellie ve arkadaşları (78) tarafından 1975 yılında önerilmiştir. Daha sonra Goldraich ve arkadaşları (66), renal sintigrafi ile bir sınıflandırma geliştirmişlerdir.

Bu sınıflandırmaya göre;

Derece I : Normal parankim bölgesinde ikiden az skar var.

Derece II : Normal parankim bölgesinde ikiden fazla skar var.

Derece III : Obstrüktif üropatide olduğu gibi tüm böbrekte yaygın hasar mevcut.

Derece IV : %10'dan daha düşük fonksiyona sahip, son dönem böbrek yetmezliğindeki küçülmüş böbrek söz konusudur.

Skar prevalansı VUR'un derecesi ile de ilişkilidir. Yüksek dereceli VUR'lu hastalarda skar sıklığının daha fazla olduğu belirtilmektedir (79). Skoog ve arkadaşları (80) Evre I VUR vakalarında %5, Evre II VUR vakalarında %6, Evre III VUR vakalarında %17 ve Evre V VUR vakalarında ise %50 oranında böbrek parankim hasarı bildirmişlerdir. Prenatal US incelemesi sonucunda şüphenilerek VUR saptanan süt çocuklarının bir kısmında İYE geçirilmeksizin, sintigrafi ile böbrek parankimi hasarı saptandığı bildirilmektedir (81). Hodson ve arkadaşlarının (82) domuz yavrularında yaptıkları deneysel çalışmada VUR'un böbrek hasarına neden olduğu gösterilmiştir. Paltiel ve arkadaşları (83) yine domuzlarda oluşturulan düşük basınçlı steril VUR'un böbrek parankiminde kronik interstisyel inflamasyona ve fibrozise yol açtığını göstermişlerdir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada ise steril VUR'un tübüler atrofi, korteks ve medullada kronik interstisyel inflamasyon ve fibrozise neden olduğu belirlenmiştir (84). Reflü nefropatisi çocukluk ve genç erişkin

çağındaki son dönem böbrek yetmezliğinin en sık görülen nedenlerinden biridir (67). Geç cerrahi düzeltme son evre böbrek yetmezliğine gidişi önlemez. Jacobson (2), RN nedeniyle 27 yıl izlediği vakaların %10'unda son dönem böbrek yetmezliği geliştiğini bildirmiştir. Vallee (4) ise son dönem böbrek yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliği bulunan hastaların %5'inin RN'ye bağlı olduğunu göstermiştir. Ancak günümüzde bu oranın gelişmiş ülkelerde azaldığı görülmektedir.

Gelişmiş toplumlarda İYE'nin erken tanınıp uygun tedavisi, hastalarda ve hastaların kardeşlerinde VUR açısından ileri araştırmanın yaygın olarak yapılması, uzun süreli profilaksi uygulamaları ile RN ve buna sekonder uzun dönemdeki komplikasyonlar dramatik şekilde azalmıştır. Bu toplumlarda RN'sinin son dönem böbrek yetmezliği etyolojisinin %1'inden sorumlu olduğunu bildirir yayınlar çıkarken gelişmekte olan toplumlarda bu oranın %15-20 arasında olduğu bildirilmektedir. Ülkemizde 1996 yılında Şirin ve arkadaşlarının (85) yaptığı geniş çaplı araştırmada kronik böbrek yetmezliği tanısı ile takip edilen çocukların etyolojisinin %32'sinden RN'nin sorumlu olduğu belirtilmektedir. Bu konuda en son olarak Türkiye Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji kayıt sisteminin raporuna göre pediatrik nefroloji merkezlerinde kronik böbrek yetmezliğine yol açan nedenlerin başında %22.9 oranla VUR ve tekrarlayan İYE gelmektedir (86).

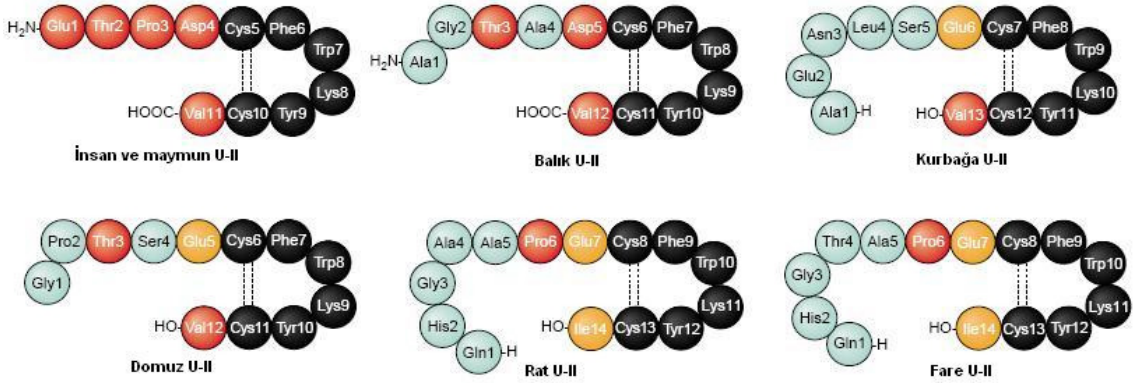
2.5. VEZİKOÜRETERAL REFLÜ SEYRİ

Evre I ve II VUR'ler için, yılda %10-25 düzelme hızıyla etkilenen üreterlerin %80'inden fazlasında iyileşme görüldüğü belirtilmektedir. Evre III VUR vakalarının %50'den fazlasının ve Evre IV VUR vakaların yaklaşık %30'unun düzeldiği, Evre V VUR'un ise kendiliğinden düzelme ihtimalinin olmadığı bildirilmektedir (87). Somatik büyüme ile beraber submukozal üreter boyunun uzaması sonucu, tünel boyu ve üreter çapı arasındaki oranın arttığı ve reflünün spontan olarak gerilediği belirtilmektedir (88).

2.6. UROTENSİN-II

İlk kez teleost balığının ürofizinden izole edilen güçlü bir sistemik vazokonstrüktör etkinliğe sahip olan U-II 1967 yılında Bern ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (89). İnsan U-II peptidi büyük bir öncül molekül olan pre-pro U-II

molekülünden üretilir ve 11 amino asitten oluşur. Urotensin-II, ET-1 ile aynı etkileri göstermekle birlikte, ET-1'den daha güçlü bir vazokonstrüktördür (89). Biyolojik aktiviteden sorumlu tutulan C-terminal siklik hegzapeptid yapısı (Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys) insanlarda, domuzlarda, maymunlarda ve ratlarda bulunmaktadır (Şekil 5).



Şekil 5. Urotensin-II peptidinin yapısı

Pre-pro U-II molekülünün mRNA'sı vasküler endotel, kalp, lökosit, beyin, spinal kord, böbrek, karaciğer, adrenal bezler, hipofiz, dalak, lökositler, incebağırsak, kolon, plasenta ve diğer dokularda izole edilmiştir. Urotensin-II reseptörüne (human orphan G protein-coupled receptor 14, GPRC, GPR-14, UT-II) bağlanarak etki gösteren U-II'nin metabolik yolağı halen tam olarak bilinmemektedir. Urotensin-II reseptör sistemi, yoğun olarak omurilikte bulunmakla birlikte, kalp, akciğer, kan damarları, böbrekler, beyin gibi daha birçok doku tarafından da yapılır (10, 12, 13). İnsan dokusunda urotensin-II'nin klonlanması ve güçlü bir vazokonstrüktör olduğunun gösterilmesi bu peptidi klinik çalışmaların önemli bir odağı haline getirmiştir. Selektif ligandı GPRC keşfedilince ilgiler daha da artmıştır.

G-protein-coupled receptör sıçanlardaki somatostatin ve γ-opioid reseptörleri ve insanlardaki galanin reseptörleri ile benzerlik göstermektedir (89). Reseptörlerin transkripsiyonu duyu ve nöronal dokuda tanımlanmış olmasından dolayı ''sensory epithelium neurppeptide-like receptor (SENR)'' ismini almıştır. Ames ve arkadaşları (90), insanda da GPRC'yi araştırmak için sıçan GPR-14'ünü kullanmışlar ve 389 aminoasitli GPRC'yi kodlayan kolonu izole etmişlerdir. Bu reseptörü kodlayan gen 17q25-3 kromozomunda bulunmaktadır. G protein-coupled reseptörünü kodlayan mRNA kalp ve pankreasta çok miktarda bulunur ve beyin, insan atrium ve ventrikülü, aort, endotel ve düz kas hücrelerinde saptanmıştır. Venöz

dokuda saptanmamıştır (89). GPR-14 reseptörünün nöronal ve kardiovasküler dokularda yoğun olarak bulunması bu peptidin hem vazoaktif hem de nöropeptid rollerini açıklayabilmaktedir (13).

İnsan U-II reseptörünün stimulasyonu inozitol trifosfat yolunda fosfolipaz C'nin fosfoinozitol döngüsünü uyarmasına bağlıdır (91). Sıçan arter düz kasında insan U-II'nin aracılık ettiği GTP'az RhoA ve Rho-kinaz aktivasyonu ile vazokonstriksiyon ve proliferasyon yaptığı saptanmıştır (92). Bu deneylerdeki vazokonstriksiyon intraselüler Ca^{+2} ve kontraktil proteinlerin artışı ile gerçekleşmiştir. Bu hücrelerin insan U-II'siyle uyarılması sonucu intraselüler Ca^{+2} mobilize olmakta ve araşidonik asit döngüsü meydana gelmektedir. Damar düz kaslarında reseptör aktivasyonu ile kontraktil etki (vasokonstrüksiyon) gösterirken, vasküler endoteldeki reseptörleri etkilemesiyle nitrik oksit (NO) ve endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF) gibi ajanları serbestleştirerek vazodilatasyon yapabilmektedir (93).

2.6.1. Plazma urotensin-II seviyesi

Memelilerde U-II'nin esas kaynağı böbrektir. Ana bileşik olan pre-pro U-II'nin böbreklerde yoğun biçimde eksprese edildiği gösterilmiştir (13). Urotensin-II, düz kas hücrelerinde, böbrek damarlarının endotelinde, tübüler hücrelerde bulunmaktadır (94). İdrarla vücuttan atılır, idrardaki konsantrasyonu plazmadakinden çok daha yüksektir (95). İnsan U-II peptidleri plazmada proteazlarca süratle parçalanır (13).

Sağlıklı insanlarda, radioimmunoassay ile plazma U-II konsantrasyonları çok düşük düzeyde bulunmuştur (5±1 fmol/ml). Bu düzeyler U-II'nin dolaşan bir hormon olmadığını düşündürecek şekilde düşüktür (10, 89). Bununla birlikte, temel olarak parakrine/otokrin yolla etkisini gösteren ET-1 düzeyleri ile karşılaştırılabilir seviyededir ve insan U-II'nin endotel kökenli bir aracı olarak işlev göstermesi ile uyumludur. Plazma ET düzeyleri kardivasküler hastalıklarda, diabet ve travma gibi durumlarda yükselir (96)**.** Benzer şekilde, en yüksek düzeyler diyaliz görenlerde olmak üzere insan U-II düzeyleri böbrek yetmezliği olan hastalarda (kontrollerden 2-3 kat daha fazla) (10), konjestif kalp yetmezliği, pulmoner ve esansiyel hipertansiyon, siroz/portal hipertansiyonda yükseldiğini bildiren çalışmalar

vardır (97, 98). Böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma U-II düzeyinin artışı böbreklerden azalan klirensini gösterebilir, ama bu hastalarda U-II üretiminde artış olasılığı da dışlanamaz. İdrarda tespit edilen U-II seviyesi sağlıklı kontrollere kıyasla esansiyel hipertansiyonu ve tübüler hastalığı olan hastalarda anlamlı şekilde artmıştır. Urotensin-II fraksiyone atılımının böbreğin glomerüler filtrasyon hızını aştığının gözlenmesi böbrek kaynaklı U-II'ye işaret eder.

2.6.2. Böbrekler ve idrar urotensin-II seviyesi

Urotensin-II reseptör mRNA'sının insan böbreğinde çok fazla miktarda bulunduğu tespit edilmiştir. Urotensin-II reseptörü böbrekte çoğunlukla tübüler ve duktal epitel hücrelerinde bulunmaktadır. En yoğun olarak ise distal tübüllerde bulunur. Kapiller endotel hücrelerinde orta yoğunluktadır. Glomerül epitel hücrelerinde ise fokal bir dağılım gösterir. Bu bulgular vazoaktif bir peptid olan U-II'nin insan böbrek hastalıklarının patofizyolojisinde önemli rol oynayabileceğini göstermektedir (94). Genel olarak düşük molekül ağırlıklı endojen proteinler ya da polipeptidler idrarla atılmaktadır. Diğer birçok vazoaktif peptid gibi (atrial natriüretik peptid (ANP), ET-1 ve adrenomedüllin, NO) U-II de böbrek tübül hücrelerinden salgılanmakta ve idrarla atılmaktadır. Normal bireylerde idrardaki ortalama U-II konsantrasyonu 7.4±0.9µg/g kreatinin düzeylerindedir. Glomerüler filtrasyondan sonra tübüler reabsorbsiyon ve tübüler sekresyon dikkate alındığında GFH'yi aşan değerlerde U-II klirensi, böbrek tübüler kaynaklı U-II'yi göstermektedir. Böbrekteki tübüler bozukluk durumunda U-II atılımında artış görülmüştür. Bu da sekresyon artışı ve reabsorbsiyon bozukluğu ya da her ikisi ile izah edilmektedir. Yapılan çalışmalarda esansiyel HT'li hastalar, böbrek yetmezliğine bağlı böbrek kaynaklı hipertansiyonlu hastalar ve idrar β2 mikroglobulin düzeyi yüksek olan distal renal tübüler asidozlu hastalarda idrar U-II atılımı yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla idrardaki U-II düzeyi bu peptidin fizyolojik ve patolojik rollerini gösterebilmekte hatta β2 mikroglobulin gibi böbrek tübül hasarı için potansiyel bir belirteç olabileceği belirtilmektedir (13).

İnsanlarda idrar U-II konsantrasyonu böbrek fonksiyonu bozuk olup diyalize girmeyenlerde seruma göre 2 kat; hemodiyaliz hastalarında ise plazmadan 3 kat yüksek bulunmuştur (6, 7, 10, 15). Yine Tip 2 diyabetli ve nefropatisi olan

hastalarda plazma ve idrar U-II seviyeleri normal olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Diyabetik nefropatide tübüler epitel hücrelerinde U-II ve U-II reseptör sentezinde belirgin artışlar gözlenmiştir (8). Kronik böbrek hastalığı (8, 9), SDBY (10, 11) ve GFH normal olan diyabetik nefropati (12) gibi renal patolojilerde, U-II düzeylerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar vardır. Bu artışın, azalan idrarla atılıma, artan üretime veya her ikisine birden bağlı olabileceği düşünülmektedir (13). Bununla birlikte, GFH'si normal (90ml/dk/1.73m^2) minimal değişiklik hastalığı olan çocuklarda U-II düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu gözlenmiştir (14). Diyabetik nefropatide ise azalan kreatinin klirensine paralel olarak U-II atılımının arttığı bildirilmiştir (8). Son dönem böbrek yetmezliği ve diyaliz öncesi hastalardaki çalışmalar, yüksek değil düşük U-II düzeylerinin kardiovasküler olaylar ve ateroskleroz için risk oluşturduğunu göstermektedir (9, 11). Böbrek yetmezliğinde U-II düzeyinin sempatik aktivite, beyin natriüretik peptid düzeyleri (15) ve inflamasyon göstergeleriyle ters orantılı olduğu bildirilmiştir (16).

2.6.3. Urotensin II'ye biyolojik cevaplar

Bu izopeptid ailesi oldukça spesifik önemli fizyolojik etkiler ortaya çıkarmaktadır. Özellikle kardiyovasküler fonksiyonların patofizyolojik kontrolünü sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca bu nörohormon için hedef doku olan birçok organ sistemi bulunmakta ve bu organlarda çok çeşitli roller oynayabilmektedir (osmoregülasyon, metabolik aksiyonlar gibi) (93).

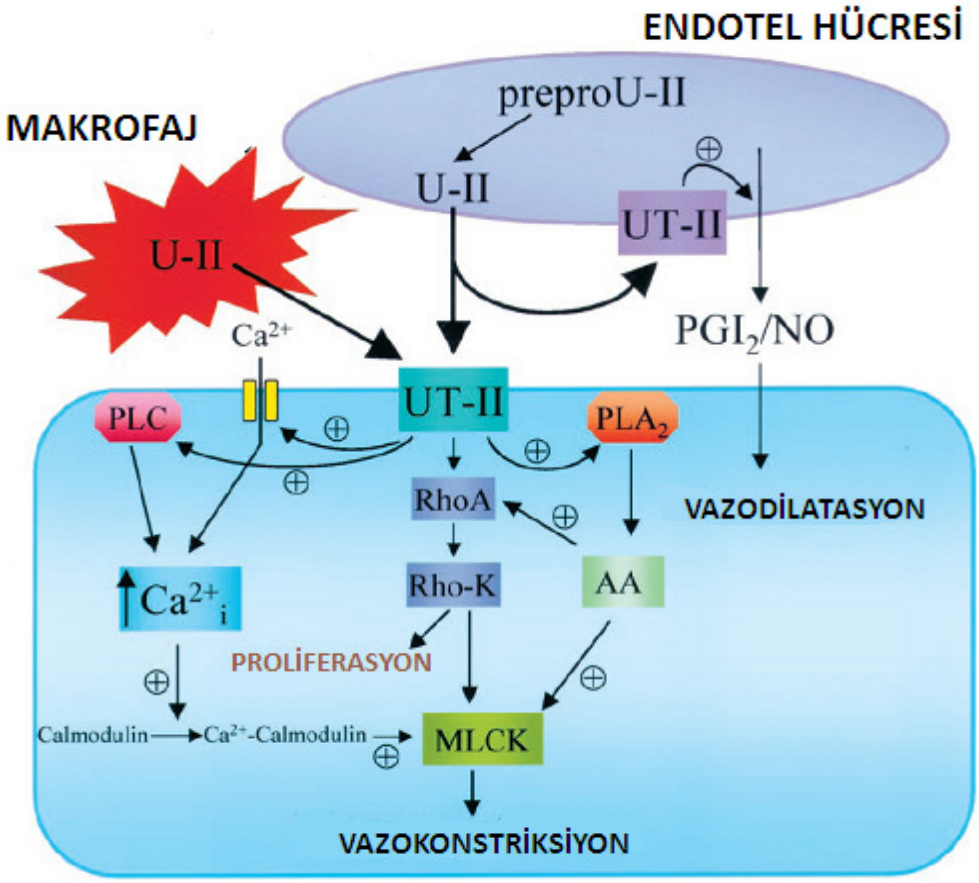
2.6.3.1. Vazokonstriksiyon

Urotensin-II şimdiye kadar bilinen en güçlü memeli vazokonstriktörü olarak tanımlanmaktadır (13). Urotensin-II'nin GPR-14 taşıyan kardiyak ve arteryel kan damarlarında ve düz kas hücrelerinde vazokonstriksiyon yaptığı bilinmektedir. Bazı yazarlarca arteryel selektif spazmojen olarak kabul edilmiştir, ancak son yayınlarda venöz damarlarda da vazokonstriksiyon yaptığı rapor edilmektedir (89). Gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem ve respiratuar dokularda düz kas tonusunu düzenlemektedir. Vazokonstriktör aktivite kan damarlarında geniş varyasyonlar göstermektedir. Urotensin-II aktivitesi damarın anatomik yapısına göre değişmektedir (99).

2.6.3.2. Vazodilatasyon

Urotensin-II'nin insan damarlarında vazodilatasyon da yaptığının saptanması yeni bir bulgudur. Diğer ajanlarla oluşturulan vazokonstriksiyona karşın U-II'nin kompansatuvar, koruyucu bir role sahip olduğu ise halen tartışılmaktadır (93). Urotensin-II'nin endoteldeki reseptör aktivasyonu ile NO salınımını artırarak vazodilatasyona yol açabileceği düşünülmektedir. Ancak bu etkinin görülebilmesi için damar bütünlüğünün korunmuş olması gerekmektedir.

Nitrik oksit fizyolojik olarak U-II'nin direkt vazokonstriktör etkisini antagonize etmektedir (100). Dolayısıyla U-II'nin vazokonstriktör etkisi endotel disfonksiyonu durumunda oldukça yüksek olabilmektedir. Nitrik oksit sentez inhibisyonu yapıldığında U-II'nin bu etkisi net gözlenememiştir. Bu durum özellikle mezenterik ve koroner arter gibi rezistan damarlarda test edilmiştir. Ancak yapılan diğer bir çalışmada ise rezistan mezenterik ve pulmoner arterlerin U-II'ye güçlü vazodilatör cevap verdiği saptanmıştır (93, 99). Nitrik oksit sentezinin inhibisyonu ile rezistan pulmoner arterlerde vazokonstrüktör cevap alınmaktadır (93). Şekil 6'da urotensin-II'nin etki mekanizması görülmektedir (89).



Şekil-6: U-II'nin vasküler yanıtlarını düzenleyen hücre içi yolların şeması (U-II, urotensin-II; UT-II, U-II reseptörü; NO, nitrik oksid; PGI2, prostasiklin; PLC, fosfolipaz-C; AA, araşidonik asid; PLA2, fosfolipaz A2; RhoA, küçük G-proteini; Rho-K, Rho kinaz; MLCK, myosin hafif zincir kinazı) (89).

2.6.3.3. Kontraktil mekanizma

Urotensin-II'nin oluşturduğu vazokonstriksiyon intraselüler ortama Ca^{+2} girişine bağlıdır. Bu vazokonstriktör mekanizma kafein tarafından engellenebilmektedir. Ayrıca bu mekanizma fosfolipaz-C, protein kinaz-C ve kalmodülin inhibisyonuna da duyarlıdır (101).

2.6.3.4. Hemodinamik etkiler

İnsanlarda endotel disfonksiyonu arterlerde U-II'ye vasküler reaktiviteyi azaltır (101).

2.6.3.5. Kardiyovasküler fonksiyonların santral düzenlenmesi

Hem GPR-14 hem de pre-pro U-II mRNA'sı santral sinir sisteminde özellikle beyin sapı nükleuslarında bulunur ve kardiyovasküler fonksiyonları regüle ettiği belirtilmiştir (101).

2.6.3.6. Kardiyak yeniden yapılanma

Urotensin-II α1(1)-prekollojen mRNA seviyesini yükseltmektedir. Yüksek seviyelerde U-II diğer spazmojenlerle birlikte fizyolojik şartlarda kardiyak ve periferik vasküler dokularda mitojenik, trofik ve prefibrotik etkilere sahip olmaktadır. Vasküler düz kas hücrelerinde kısmen okside LDL kolesterolün proliferatif etkisini artırabildiğinin gösterilmesi ateroskleroz gelişimindeki rolünü kuvvetle desteklemektedir (101).

2.6.3.7. Osmoregülasyon

Urotensin-II balıklarda deri epiteli, operkulum, barsak ve mesanede transepitelyal sodyum ve klorür iyon transportunu düzenlemektedir (101).

İnsan böbreklerinde ise pre-pro U-II mRNA ve radyoligand bağlanma alanlarının bulunduğu, memelilerde U-II'nin böbrek fonksiyonu düzenlenmesinde fizyolojik rol oynadığı ve kardiyovasküler hemeostazisi koruduğu rapor edilmiştir (101).

2.6.3.8. Metabolik ve endokrin etkiler

Urotensin-II endokrin ve metabolik fonksiyonları da düzenleyebilmektedir. Çünkü balıklarda U-II alımını takiben yüksek ketakolamin ve kortizol seviyeleri görülmüştür. Urotensin-II balıklarda glukoz metabolizmasını etkilemekte, yağ asidi serbestleşmesini ve lipolizisi uyarmakta ve prolaktin salınımını inhibe etmektedir (101).

Urotensin-II ve reseptörü GPR-14 adrenaller, tiroid, pankreas ve hipofiz gibi endokrin dokularda bulunmasına rağmen, memelilerde endokrin ve metabolik etkileri ayrıntılı olarak araştırılmamıştır (101). Dokularda urotensin-II ve reseptörünün birlikteliği U-II'nin lokal olarak otokrin ve parakrin etkilerinin

olduğunu düşündürmektedir. Böbrekte urotensin-II ve reseptörünün yoğun şekilde birlikteliği ve idrarla yüksek oranda U-II atılımının olması da bunu desteklemektedir (13).

3. HASTALAR VE METOD

Çalışma 2009 Mayıs ve 2010 Temmuz tarihleri arasında E.Ü.T.F Pediatri Nefroloji polikliniğinde VUR araştırması yapılan 63 çocuk üzerinde yapıldı. Çalışmaya hasta grubu olarak VUR saptanan 39 çocuk, kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet açısından benzer, VUR olmayan 24 çocuk dahil edildi. Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Etik Kurul Karar No: 2008/243, Karar Tarih: 06.05.2008). Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından desteklendi (Proje No: TST-08-633).

Çalışmaya dahil edilen çocukların aileleri bilgilendirilip onay alındı. Hastalar kendi aralarında Evre 1-2-3 VUR'a sahip olanlar 1. grup, Evre 4-5 VUR'a sahip olanlar ise 2. grup olarak ayrıldı. Tüm hastalar ve kontroller muayene edildi. Vücut ölçüleri, kan basınçları ölçüldü. Tekrarlayan İYE, enürezis hikayesi varsa kullanmakta oldukları ilaçlar sorgulandı. Hastaların böbrekteki skarın yaygınlığı DMSA veya MAG3 sintigrafisiyle, böbreklerin GFH'si ise DTPA veya MAG3 sintigrafisi ile belirlendi.

3.1. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI

Hasta ve kontrol grubundaki çocuklardan plazma U-II ile eş zamanlı serum BUN ve Cr ölçümleri için 6 ml kan örneği alındı. Plazma U-II için alınan kan örneği EDTA içeren 2 ml'lik tüplere konuldu. Numuneler, aprotinin içeren (0.6 TIU/ml kan) santrifüj tüplerine aktarıldı. 4°C'de 15 dakika 1600 g'de santrifüj edildi.

Ayrıştırılan plazma ependorf tüplerine aktarıldı ve çalışma gününe kadar -70°C'de saklandı.

Hasta ve kontrol grubundan idrar U-II ile eş zamanlı olarak tam idrar analizi, idrar kültürü için anlık idrar örnekleri alındı. İdrar U-II için alınan örnekler aprotinin içeren (0.6 TIU/ml idrar) santrifüj tüplerine aktarıldı. 4°C'de 15 dakika 1600 g'de santrifüj edildi. Ependorf tüplerine aktarıldı ve çalışma gününe kadar -70°C'de saklandı.

3.2. PLAZMA VE İDRAR U-II ÖLÇÜMÜ

Urotensin-II düzeyinin ölçüleceği gün soğuk zincire uyularak plazma ve idrar örnekleri, Ankara Düzen Laboratuvarı'na nakledildi. Örnekler Cusobio marka kit kullanarak ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile Sirio marka ELISA okuyucuda çalışıldı. Kitte daha önceden U-II spesifik antikor ile kaplanmış kuyucuklar kullanıldı. Standart ve örnekler U-II'ye spesifik biotin kaplı poliklonal antikorlarla birlikte kuyucuklara kondu. Daha sonra Avidinin konjuge olduğu Horseradishperoksidase eklendi ve inkübe edildi. Sonra da 3,3'5,5' tetrametil-benzidin eklendi. U-II içeren kuyucuklarda oluşan biotin-konjuge antikor ve enzim-konjuge avidin kaynaklı renk değişimi sülfirik asit ile durduruldu ve 450 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüm yapıldı. Kitin tespit aralığı 1.56-100pg/ml idi. Duyarlılığı veya Düşük Tespit Sınırı (LLD) sıfırdan farklı olmak üzere saptanabilen en düşük protein konsantrasyonu olarak tanımlanmıştır. Hastalarda kitin tespit aralığı dışında kalan idrar ve plazma U-II değerlerinde < 1.5 pg/ml olanlar 1.5 pg/ml olarak >200 pg/ml olan değerler 200 pg/ml olarak kabul edildi.

3.3. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Çocukların serum BUN, Cr ile idrar protein, Cr düzeyleri hastanemiz biyokimya laboratuarında Olimpus marka cihazlarda olimpus kitleri kullanılarak çalışıldı.

3.4. GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZININ (GFH) HESAPLANMASI

GFH serum Cr düzeyleri kullanılarak Schwartz yöntemi ile hesaplandı.

GFH = k x boy (cm) / plazma Cr

k sabiti; < 1 yaş: 0.45

1-13 yaş: 0.55

13-21yaş: kız: 0.57 erkek: 0.7

3.5. FRAKSİYONEL UROTENSİN-II ATILIMI (FE_{U-II}) HESAPLANMASI

Anlık idrar ve eş zamanlı plazmada ölçülen U-II düzeyi kullanılarak aşağıdaki formülle hesaplandı.

FE_{U-II} = [(İ/P)U-II x (P/İ)kreatinin]x 100

3.6. VSUG ile REFLÜ DERECESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Reflü varlığında, aşağıda belirtilen Uluslararası Reflü Çalışma Grubu'nun kriterleri kullanılarak evrelendirme yapıldı (45).

Evre I : Sadece üretere reflü.

Evre II : Dilatasyon olmaksızın üreter, pelvis ve kalikslere reflü, kaliks forniksleri normal.

Evre III : Üreterde ve pelviste hafif derecede dilatasyon, kalikslerde minimal küntleşme.

Evre IV : Üreterde orta derecede genişleme ve/veya kıvrımlanma, renal pelvis ve kalikslerde orta derecede küntleşme ve dilatasyon.

Evre V : Üreter, renal pelvis ve kalikslerde ileri derecede dilatasyon ve kıvrımlanma, papillalarda silinme.

3.7. RENAL SKAR DEĞERLENDİRMESİ

Renal skar değerlendirmesi Tc-99m MAG-3'ün parankimal fazı ve Tc-99m DMSA kortikal sintigrafi kullanılarak yapıldı.

Her bir böbrek ünitesinin Tc-99m MAG-3 ve Tc-99m DMSA sintigrafileri ile elde edilen parankim görüntülerinin doğru şekilde karşılaştırılmasına olanak sağlaması, güvenilirliğini ve doğruluğunu artırmak amacıyla, Hitzel'in (102) yaptığı skorlama sistemi modifiye edilerek yeni bir skorlama uygulandı.

Yeni skorlama sisteminde böbrek üst, orta ve alt şeklinde üç bölüme ayrıldı. Parankimal anormallikler görsel olarak değerlendirildi ve her bölüm semikantitatif olarak 0-3 arasında skorlandı (Şekil 7).

Skorlama şu şekildedir:

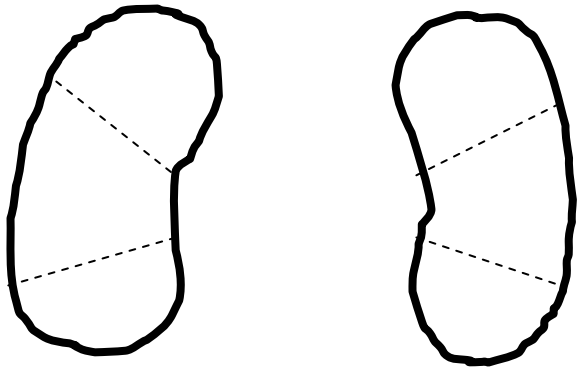
Skor 3 : Radyofarmasotiğin normal tutulumu (böbrek boyutu normal, volüm kaybı ve kontur düzensizliği yok, aktivite tutulumu homojen)

Skor 2 : Rölatif azalmış aktivite tutulumu (kontur düzensizliği ve volüm kaybı olmadan parankimde azalmış aktivite tutulumu mevcut)

Skor 1 : Minimal kontur düzensizliğinin eşlik ettiği azalmış aktivite tutulumu (volüm kaybı olmadan böbrek konturunda minimal düzensizlik ile birlikte parankimde azalmış aktivite tutulumu)

Skor 0 : Renal skarın eşlik ettiği ileri derecede azalmış aktivite tutulumu (parankimde incelmeyle beraber konturlarında düzensizlik ve volüm kaybı)

Üst, orta ve alt şeklinde üç bölüme ait skorlar toplanarak her iki çalışma için böbreğe ait toplam skor elde edildi. DMSA skor ve MAG-3 skor olarak adlandırıldı.



Şekil 7: Skorlama sisteminde böbreğin üst, orta ve alt olmak üzere üç bölgeye ayrılması.

Ayrıca Goldraich'e ait dereceleme sistemi (66) modifiye edilerek böbreklere ait toplam skorlar, 5 derece şeklinde sınıflandırıldı (Şekil 8). Dereceler şu şekildedir:

Derece I : Normal ve normale yakın böbrekler (toplam skor 8-9)

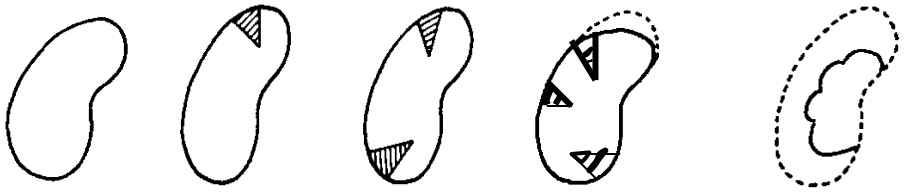
Derece II : Böbrek boyutları normal, bir bölgede renal skar ve/veya iki fokal/rölatif azalmış aktivite tutulumu mevcut (toplam skor 6-7).

Derece III : Böbrek boyutları normal, normal parankim alanlarının eşlik ettiği iki ve üzeri renal skar mevcut (toplam skor 4-5).

Derece IV : Böbrek boyutlarında belli oranda küçülmenin eşlik ettiği multipl renal skar veya böbrek boyutlarında küçülme olmadan diffüz azalmış aktivite tutulumu mevcut (toplam skor 2-3).

Derece V : Böbrek boyutlarında ileri derecede küçülmenin eşlik ettiği deforme böbrek (toplam skor 0-1).

Elde edilen dereceler de böbrek parankim derecesi olarak adlandırıldı.



I II III IV V

Şekil 8: Böbrek parankiminin toplam skora göre derecelendirilmesi

Vezikoüreteral reflü tespit edilen VSUG sonuçları düşük (I-II-III) ve yüksek (IV-V) dereceli VUR olarak gruplandığı için, böbrek fonksiyon parametreleri de normal-normale yakın parankim (Derece I), hafif-orta (Derece II-III) ve ileri (Derece IV-V) derecede parankim fonksiyonunda azalma şeklinde üç gruba ayrıldı.

3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Tüm istatistiksel analizler SPSS 14.0 paket programı kullanılarak yapıldı. İlk olarak tüm parametrelerin dağılımı Kolmogorov Smirnov testi kullanılarak belirlendi. Normal dağılımlı parametreler ortalama ± SD, anormal dağılımlı parametreler ortanca (min-max) olarak ifade edildi. Gruplar arası dağılımların

karşılaştırılmasında ki kare testi, gruplar arası karşılaştırmalarda dağılımı normal olan değişkenler için Student T testi, dağılımı anormal olan değişkenler için Mann-whitney U testi, parametreler arasındaki ilişkilerin belirlenmesinde Spearman korelasyon testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji polikliniğine başvuran primer VUR'u olan 39 çocuk ve VUR saptanmayan ve böbrekte skarı olmayan 24 çocuk üzerinde yapıldı.

4.1. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Hastaların 28'i kız (%71.8), 11'i erkek (%28.2), kontrol grubunun 18'i kız (%75), 6'sı erkek (%25) idi. Hasta grubunda kız/erkek oranı 2.54 idi. Kontrol grubunun kız/erkek oranı 3 idi. Hasta ve kontrol gruplarının sayıları ve cinsleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$ Tablo 1). Çalışma sırasında hasta grubunun yaş ortalaması 8 yıl olup 0.2 ile 14 yıl arasında değişmekteydi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 7 yıl olup 0.5 ile 14 yıl arasında değişmekteydi. Hasta ve kontrol grubunun yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$ Tablo 1).

Her iki grupta da anormal kan basıncı değerlerine rastlanmadı. Sistolik kan basıncı ortalama olarak hasta grubunda 93.2 ± 11.4mm/Hg, kontrol grubunda 92.9 ± 14.3 mm/Hg idi. Diastolik kan basıncı hasta grupta 59.2 ± 7.6mm/Hg, kontrol grubunda 58.3 ± 9.2 mm/Hg idi. Hasta ve kontrol grubunun ortalama sistolik ve diastolik kan basınçları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$ Tablo 1).

Tekrarlayan İYE öyküsü hasta grubunda 11, kontrol grubunda 7 çocukta vardı. Hasta grubunun tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$ Tablo 1).

Hasta grubunda çalışma sırasında 6 çocukta, kontrol grubunda 1 çocukta aktif İYE saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında aktif İYE açısından anlamlı farklılık yoktu ($p<0.05$ Tablo 1).

Tablo 1. Vezikoüreteral reflüsü olan ve olmayan çocukların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişken	Gruplar	
	Hasta (n=39)	Kontrol (n=24)
Yaş (yıl)	8 (0.2-14)	7 (0.5-14)
Cinsiyet (K/E)	28/11	18/6
Sistolik kan basıncı (mmHg)	93.2 ± 11.4	92.9 ± 14.3
Diastolik kan basıncı (mmHg)	59.2 ± 7.6	58.3 ± 9.2
Tekrarlayan İYE varlığı		
var	28 (% 71.8)*	7 (% 29.2)
yok	11 (% 28.2)	17 (% 70.8)
Aktif İYE		
var	6 (% 15.4)	1 (% 4.2)
yok	33 (% 84.6)	23 (%95.8)

*$p<0.05$, kontrol grubu ile kıyaslandığında

4.2. VEZİKOÜRETERAL REFLÜ VE BÖBREK SKAR DERECESİ

Vezikoüreteral reflü bulunan 39 çocukta 27'si sağ, 31'i sol olmak üzere toplam 58 böbrek ünitesinde reflü saptandı. Sağ böbrekte 1-3 arası reflüsü olan hasta sayısı 15, sağ böbrekte 4-5 derece reflüsü olan hasta sayısı 12, sağ böbrekte reflüsü olmayan hasta sayısı ise 12 idi. Sol böbrekte 1-3 arası reflüsü olan hasta sayısı 19, sol böbrekte 4-5 derece reflüsü olan hasta sayısı 12, sol böbrekte reflüsü olmayan hasta sayısı ise 8 idi**.** Sağ böbrekte 1, 2, 3, 4, 5. derece skarı olan hasta sayısı sırayla 16, 6,

4, 2, 11 idi. Sol böbrekte 1,2,3,4,5. derece skarı olan hasta sayısı sırayla 14, 9, 4, 4, 8 idi (Tablo 2). Vezikoüreteral reflü olan 58 böbrek ünitesinde II. derece ve üzeri skar derecesi olan böbrek sayısı 48 idi. Sağ böbrekte I. derece skarı olan 16, II-III. derece skarı olan 10, IV-V. derece skarı olan hasta sayısı 13 idi. Sol böbrekte I. derece skarı olan 14, II-III. derece skarı olan 13, IV-V. derece skarı olan hasta sayısı 12 idi (Tablo 2).

Tablo 2. Vezikoüreteral reflüsü olan çocuklarda böbrek ünitelerine göre reflü ve skar dağılımı

Değişken	Gruplar			
	Sağ (n=39)		Sol (n=39)	
	N	%	n	%
Reflü				
Yok	12	30.8	8	20.5
1-3 derece	15	38.4	19	48.7
4-5 derece	12	30.8	12	30.8
Skar derece				
I	16	41.0	14	35.9
II-III	10	25.6	13	33.3
IV-V	13	33.4	12	30.8

4.3. BÖBREK FONKSIYONLARI VE U-II DÜZEYLERI

Plazma ve idrar U-II değerlerinde, hasta grubunda 39 hastanın 20'sinde (%51), kontrol grubunda ise 24 hastanın 13'ünde (%54) 1.5pg/ml altı değer tespit edildi.

Serum BUN ve kreatinin düzeyi, idrar protein/kreatinin oranı, serum ve idrar U-II düzeyleri, idrar U-II/kreatinin oranı ve idrarda fraksiyone U-II atılımı açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$ Tablo 3).

Hastaların ortalama GFH değeri 93.4 ± 28.6 ml/dk/1.73m^2, kontrollerin ortalama GFH değeri 121.3 ± 28.2 ml/dk/1.73m^2 olarak hasaplandı. Hasta grubun ortalama GFH değerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi ($p<0.05$ Tablo 3).

Tablo 3. Vezikoürteral reflüsü olan ve olmayan çocukların böbrek fonksiyonları ve U-II düzeyleri

Parametreler	Hasta (n=39)	Kontrol (n=24)
BUN(mg/dl) ort ± SD	12.2 ± 5.2	10.9 ± 3.1
Cr(mg/dl) ort ± SD	0.6 ± 0.15	0.5 ± 0.06
Protein/Cr Ortanca (Min-max)	0.16 (0.06-22.5)	0.19 (0.1-0.6)
GFH(ml/dk/1.73m^2) ort ± SD	93.4 ± 28.6*	121.3 ± 28.2
Serum U-II(pg/ml) Ortanca (Min-max)	1.5 (1.5-200)	1.5 (1.5-70)
İdrar U-II(pg/ml) Ortanca (Min-max)	4.6 (1.5-200)	4.9 (1.5-164)
İdrar U-II/Cr (pg/mg) Ortanca (Min-max)	7.0 (0.66-1800)	5.7 (0.96-95)
FE_{U-II} Ortanca (Min-max)	1.6 (0.003-359)	1.02 (0.16-16.5)

*p<0.05, kontrol grubu ile kıyaslandığında

4.4. BÖBREK PARANKİM HASAR SKORU İLE DİĞER ÇALIŞMA PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ:

Her iki böbrekte hesaplanan skar puanlamaları ile her iki böbrek fonksiyonları arasındaki ilişkiye bakıldığında;

Sağ böbrek skar puanlamasının sağ böbrek reflü derecesi ile ters ilişkili, sağ böbrek bölünmüş fonksiyonu, sağ böbrek GFH'si ve sağ böbrek konsantrasyon yeteneği ile doğru ilişkili olduğu tespit edildi (p<0.05, Tablo 4).

Sol böbrek skar puanlamasının sol böbrek reflü derecesi ile ters ilişkili, sol böbrek bölünmüş fonksiyonu, sol böbrek GFH'si ve sol böbrek konsantrasyon yeteneği ile doğru ilişkili olduğu tespit edildi (p<0.05, Tablo 4).

Tablo 4. Vezikoüreteral reflüsü olan çocuklarda bireysel skar puanlaması ile böbrek fonksiyonları arasındaki ilişki

Değişken	Skar puanlaması			
	Sağ		Sol	
	R	p	r	p
Reflü	-0.38	0.01	-0.42	0.007
Tmax	-0.02	AD	-0.17	AD
T1/2	-0.22	AD	-0.04	AD
Split	0.52	0.001	0.64	0.001
GFH	0.617	0.001	0.55	0.005
Konsantrasyon derecesi	0.68	0.001	0.80	0.001

AD: Anlamlı değil

Toplam böbrek skar puanı ile BUN düzeyleri arasında ters ilişki, GFR arasında doğru ilişki tespit edildi ($p<0.05$, Tablo 5).

Tablo 5. Vezikoüreteral reflüsü olan çocuklarda toplam skar puanlaması ile böbrek fonksiyonları arasındaki ilişki

Değişken	Skar puanlaması	
	r	P
Reflünün bilateral yada tek taraflı olması	-0.24	AD
Tekrarlayan İYE hikayesi	-0.14	AD
Aktif İYE	-0.08	AD
BUN(mg/dl)	-0.48	0.002
Cr (mg/dl)	-0.22	AD
İdrar Cr (mg/dl)	0.13	AD
İdrarda protein (mg/dl)	-0.16	AD
GFH GFH(ml/dk/1.73m^2)	0.38	0.01
İdrar protein/Cr	-0.09	AD

AD: Anlamlı değil

Vezikoüreteral reflü tespit edilen VSUG sonuçları düşük (I-II-III) ve yüksek (IV-V) dereceli VUR olarak gruplandığı için, böbrek fonksiyon parametreleri de normal-normale yakın parankim (Derece I), hafif-orta (Derece II-III) ve ileri (Derece IV-V) derecede parankim fonksiyonunda azalma şeklinde üç gruba ayrıldı.

Düşük ve yüksek derece VUR'a sahip böbreklerin böbrek parankim skor derecesi dağılımları karşılaştırıldığında; Düşük dereceli VUR'a (I-III) sahip böbreklerin %41.4'ünün normal parankim yapısına, %31.7'sinin hafif-orta derecede parankim hasarına, %26.8'inin ise ileri derecede parankim hasarına sahip olduğu,

buna karşılık yüksek dereceli reflüsü (IV-V) olan böbreklerin ise %20'sinin normal parankim yapısına sahip olduğu, %20'sinin hafif-orta ve %60'ının ise ileri derecede parankim hasarına sahip olduğu tespit edildi. Yüksek dereceli reflüye sahip böbreklerin ileri derecede parankim hasarına sahip olma oranı düşük derece reflüye sahip böbreklere göre daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$, Tablo 6, ki kare testi).

Tablo 6 . Vezikoüreteral reflüsü olan çocuklarda böbrek parankim hasar derecesi ile VUR derecesi arasındaki ilişki

VUR derecesi	BÖBREK PARANKİM HASAR DERECE			Toplam	P
	Normal/Normale Yakın (I) n (%)	Hafif/Orta (II,III) n (%)	İleri (IV-V) n (%)		
Düşük(I-III)	17 (41.4)	13 (31.7)	11 (26.8)	41	0.02
Yüksek(IV-V)	5 (20)	5 (20)	15 (60)	25	
Toplam	22	18	26	66	

Toplam böbrek skar puanı ile kız ve erkek cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$, Tablo 7).

Tablo 7. Vezikoüreteral reflüsü olan çocuklarda toplam skar puanlaması ile cinsiyet arasındaki ilişki

Değişken	Kız n=28	Erkek n=11	P
Böbrek Skar Puanı	11.2±4.3	9.4±4.7	0.2

4.5. PLAZMA VE İDRAR U-II DÜZEYLERİ

Cinsiyetin U-II düzeylerine etkisi:

Hasta grubunda serum U-II düzeyleri açısından cinsler arasında farklılık tespit edilmezken, idrar U-II düzeyinin kız cinsiyette erkeklere göre daha yüksek

olduğu tespit edildi ($p<0.05$, Tablo 8). Bununla birlikte idrar U-II/kreatinin oranı ve idrarda FE_{U-II} atılımı cinsler arasında istatistiksel olarak anlamlılık göstermemekle birlikte yüksek olma eğiliminde idi ($p>0.05$, Tablo 8).

Kontrol grubunda serum ve idrar U-II düzeyleri ile idrar U-II/idrar kreatinin oranının kız cinsiyette erkek cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilirken ($p<0.05$, Tablo 8), idrarda FE_{U-II} atılımı açısından cinsler arasında farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$, Tablo 8).

Tablo 8. Vezikoüreteral reflüsü olan ve olmayan çocuklarda serum ve idrar U-II düzeylerinin cinsiyet ile ilişkisi

Urotensin-II	Hasta		Kontrol	
	Kız(n=28)	Erkek(n=11)	Kız (n=18)	Erkek(n=6)
Serum U-II(pg/ml)				
Ortanca	1.5	5.1	2.0*	1.5
(Min-max)	(1.5-200)	(1.5-35.8)	(1.5-70)	(1.5-1.5)
İdrar U-II(pg/ml)				
Ortanca	6.4*	1.5	6.4*	1.5
(Min-max)	(1.5-200)	(1.5-200)	(1.5-164)	(1.5-1.5)
U-II/Cr(pg/mg)				
Ortanca	7.2	5.3	7.7*	1.6
(Min-max)	(0.66-541)	(1.26-1800)	(1.22-95)	(0.96-13.6)
FE_{U-II}				
Ortanca	2.1	1.09	1.3	0.53
(Min-max)	(0.003-309)	(0.04-359)	(0.16-16.5)	(0.33-5.4)

*$p<0.05$, erkek cinsiyetle kıyaslandığında

Geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu atakları

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu hikayesi olan ve olmayan hastaların serum U-II düzeyleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$, Tablo 9). Buna karşılık idrar U-II düzeyi, idrar U-II/idrar kreatinin oranı ve idrarda FE_{U-II} atılım düzeyi TİYE (+) grupta TİYE (-) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$, Tablo 9).

Tablo 9. TİYE hikayesi olan ve olmayan VUR'lu çocuklarda serum ve idrar U-II düzeyleri

Urotensin-II	Gruplar	
	Tekrarlayan İYE (+) (n=28)	Tekrarlayan İYE (-) (n=11)
Serum U-II(pg/ml)		
Ortanca (Min-max)	1.5 (1.5-200)	7.4 (1.5-29.5)
İdrar U-II(pg/ml)		
Ortanca (Min-max)	7.8* (1.5-200)	1.5 (1.5-10.8)
U-II/Cr(pg/mg)		
Ortanca (Min-max)	7.9* (1.12-1800)	5.3 (0.66-16)
FE_{U-II}		
Ortanca (Min-max)	2.4* (0.003-359)	0.41 (0.01-4.26)

*p<0.05, TİYE (-) grup ile kıyaslandığında

Çalışma anında aktif idrar yolu enfeksiyonu varlığı

Çalışma sırasında idrar yolu enfeksiyonu olan ve olmayan hastaların U-II düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında serum U-II düzeyleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmezken (p>0.05, Tablo 10), idrar U-II düzeyi, idrar U-II/kreatinin oranı ve idrarda FE_{U-II} atılımının aktif idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda idrar yolu enfeksiyonu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi (p>0.05, Tablo 10).

Tablo 10. Çalışma sırasında aktif idrar yolu enfeksiyonu tespit edilen ve edilmeyen VUR'lu çocukların serum ve idrar U-II düzeylerinin karşılaştırılması

Urotensin-II	Gruplar	
	Aktif İYE (+) (n=6)	Aktif İYE (-) (n=33)
Serum U-II(pg/ml)		
Ortanca (Min-max)	2.0 (1.5-35.8)	1.5 (1.5-200)
İdrar U-II(pg/ml)		
Ortanca (Min-max)	116.2 (4-200)	4.5 * (1.5-58)
U-II/Cr(pg/mg)		
Ortanca (Min-max)	403.5 (6.15-1800)	6.5 * (0.66-76.3)
FE_{U-II}		
Ortanca (Min-max)	34.6 (2.05-359)	1.3* (0.003-50.3)

*p<0.05, İYE (+) grupla karşılaştırıldığında

Tek veya iki taraflı VUR varlığı

Tek taraflı ve iki taraflı reflüsü olan hastaların serum ve idrar U-II düzeyleri ile idrar U-II/kreatinin oranı ve idrarda FE_{U-II} atılımı karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0.05, Tablo 11).

Tablo 11. Çalışma sırasında tek taraflı reflü veya iki taraflı reflü tespit edilen çocukların serum ve idrar U-II düzeylerinin karşılaştırılması

Urotensin	Gruplar	
	Tek taraflı reflü (n=19)	İki taraflı reflü (n=20)
Serum U-II(pg/ml)		
Ortanca (Min-max)	1.5 (1.5-33)	2.0 (1.5-200)
İdrar U-II(pg/ml)		
Ortanca (Min-max)	6.3 (1.5-200)	4.4 (1.5-200)
U-II/Cr		
Ortanca (Min-max)	6.5 (0.66-1800)	7.1 (1.12-555)
$FE_{U\text{-}II}$		
Ortanca (Min-max)	2.05 (0.01-1800)	1.4 (0.003-309)

Böbrek parankim hasarı

Tek taraflı ya da iki taraflı skar varlığına göre hastalar gruplandırıldığında;

Serum U-II düzeyi açısından tek taraflı skarı olan, iki taraflı skarı olan hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$, Tablo 12).

İdrar U-II düzeyi, idrar U-II/kreatinin oranı ve idrarda fraksiyone U-II atılımı açısından tek taraflı skarı olan, iki taraflı skarı olan hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$, Tablo 12).

Tablo 12. Vezikoüreteral reflüsü olan çocuklarda skar varlığına göre serum ve idrar U-II düzeylerinin karşılaştırılması

Urotensin-II	Hasta grupları			Kontrol grubu (n=24)
	Skar yok (n=3)	Tek taraflı skar (n=10)	İki taraflı skar (n=26)	
Serum U-II(pg/ml)				
Ortanca (Min-max)	2.5 (1.5-19)	2.6 (1.5-33)	1.5 (1.5-200)	1.5 (1.5-70)
İdrar U-II(pg/ml)				
Ortanca (Min-max)	6.3 (4.6-200)	4.3 (1.5-200)	4.95 (1.5-200)	4.9 (1.5-164)
U-II/Cr				
Ortanca (Min-max)	7 (4-266)	7.1 (5.3-1800)	6.4 (0.66-555)	5.7 (0.96-95)
FE_{U-II}				
Ortanca (Min-max)	1.4 (0.15-63.8)	2.07 (0.3-359)	1.6 (0.03-309)	1.02 (0.16-16.5)

4.6. KORELASYON ÇALIŞMALARI

Serum U-II düzeyi

Serum U-II düzeyinin çalışma parametreleri ile ilişkisi araştırıldığında; sadece idrarda FE_{U-II} atılımı ile serum U-II düzeyi arasında ters ilişki tespit edilirken ($p<0.05$, Tablo 13), diğer çalışma parametreleri ile serum U-II düzeyi arasında ilişki belirlenmedi ($p>0.05$, Tablo 13). Ancak serum U-II düzeyi ile serum kreatinin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlıya yakın ters ilişki eğilimi gözlendi ($p=0.06$, Tablo 13).

Tablo 13. Vezikoüreteral reflüsü olan çocuklarda serum U-II düzeyi ile diğer çalışma parametreleri arasındaki ilişki

Değişken	Serum urotensin	
	r	P
İdrar U-II(pg/ml)	-0.07	AD
İdrar U-II/Cr	-0.09	AD
FE_{U-II}	-0.64	0.001
Yaş	-0.21	AD
Ağırlık	-0.16	AD
Boy	-0.12	AD
SKB	-0.08	AD
DKB	0.04	AD
İdrar pH	-0.06	AD
İdrar dansite	-0.03	AD
BUN	-0.09	AD
Cr	-0.30	0.06
İdrar Cr	0.15	AD
İdrar protein	0.21	AD
GFH	-0.18	AD
İdrar protein/Cr	0.006	AD
Toplam skar puanı	0.19	AD

AD: Anlamlı değil

İdrar U-II düzeyi

İdrar U-II düzeyi ile idrar protein düzeyi arasında doğru ilişki tespit edildi ($p<0.05$, Tablo 14).

Tablo 14. Vezikoüreteral reflüsü olan çocuklarda idrar U-II düzeyi ile diğer çalışma parametreleri arasındaki ilişki

Değişken	İdrar urotensin	
	r	P
Yaş	0.07	AD
Ağırlık	0.05	AD
Boy	0.11	AD
SKB	0.07	AD
DKB	0.20	AD
İdrar pH	0.28	AD
İdrar dansite	0.25	AD
BUN	0.19	AD
Cr	0.23	AD
İdrar Cr	0.16	AD
İdrar protein	0.32	0.04
GFR	0.01	AD
Anlık idrarda protein/Cr spot	0.04	AD
Toplam skar puanı	0.05	AD

AD: Anlamlı değil

İdrar U-II/kreatinin oranı

İdrar U-II/kreatinin oranı ile diğer çalışma parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; ağırlık, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu hikayesi, aktif idrar yolu enfeksiyonu varlığı, idrar pH'sı ve idrar mikroprotein/kreatinin oranı ile idrar U-II/kreatinin oranı arasında pozitif, idrar kreatinin ile idrar U-II/kreatinin oranı arasında negatif ilişki belirlendi ($p<0.05$, Tablo 15). Ayrıca idrar U-II/kreatinin oranı ile GFH arasında anlamlıya yakın negatif ilişki eğilimi olduğu saptandı ($p=0.07$, Tablo 15).

Tablo 15. Vezikoüreteral reflüsü olan çocuklarda idrar U-II/kreatinin oranı ile diğer çalışma parametreleri arasındaki ilişki

Değişken	İdrar U-II/kreatinin oranı	
	r	P
Yaş	-0.26	AD
Ağırlık	-0.32	0.04
Boy	-0.24	AD
SKB	-0.13	AD
DKB	0.04	AD
İdrar Ph	0.44	0.004
İdrar dansite	0.19	AD
BUN	0.15	AD
Cr	0.06	AD
İdrar Cr	-0.36	0.02
İdrar protein	0.14	AD
GFH	-0.29	0.07
Anlık idrar protein/Cr	0.49	0.001
Toplam skar puanı	-0.12	AD

İdrarda FE_{U-II} atılımı

İdrarda FE_{U-II} atılımı ile diğer çalışma parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; serum kreatinin düzeyi, idrar protein/kreatinin oranı ile arasında doğru, idrar kreatinin düzeyi ile idrar fraksiyone U-II atılımı arasında negatif ilişki belirlendi ($p<0.05$ Tablo 16).

Tablo 16. Vezikoüreteral reflüsü olan çocuklarda idrarda FE_{U-II} atılımı ile diğer çalışma parametreleri arasındaki ilişki

Değişken	İdrar U-II	
	r	P
Yaş	0.00	AD
Ağırlık	-0.06	AD
Boy	-0.02	AD
SKB	-0.01	AD
DKB	0.00	AD
İdrar Ph	0.23	AD
İdrar dansite	0.21	AD
BUN	0.13	AD
Cr	0.33	0.04
İdrar Cr	-0.36	0.02
İdrar protein	0.03	AD
GFH	-0.09	AD
Anlık idrar protein/Cr	0.33	0.04
Toplam skar puanı	-0.18	AD

5. TARTIŞMA

Vezikoüreteral reflü idrarın mesaneden üst üriner sisteme geri kaçışı şeklinde tanımlanır. Genel popülasyonda sıklığının düşük olduğu bildirilmiş olsa da, VUR prevalansı İYE geçiren çocuklarda, VUR olduğu bilinen kişilerin birinci derece yakınlarında ve antenatal hidronefrozu olan çocuklarda yüksektir. İdrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda VUR prevelansı %30-40, antenatal hidronefrozu olan yenidoğanlarda ise %9-11 arasındadır. Ailesel faktörlerin de VUR gelişiminde etkili olduğu belirtilmektedir. Vezikoüreteral reflü tespit edilen hastaların kardeşlerinde VUR saptanma oranı %32 iken, VUR'lu ebeveynlerin çocuklarında bu oran %66'ya yükselmektedir. 1950-1970 yılları arasında yapılan çalışmalarda VUR görülme sıklığının sağlıklı çocuklarda %2'nin altında olduğu bildirilmiştir (39).

Vezikoüreteral reflünün doğal seyri oldukça değişkendir. Hiçbir sekel bırakmadan kendiliğinden geçebileceği gibi hastalarda büyüme geriliği, böbreklerde skarlaşma, böbrek kaynaklı HT ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlarla da sonuçlanabilmektedir. Reflü nefropatisi, VUR'a sekonder olarak gelişen böbrek parankiminde skar oluşumu ve böbrek fonksiyonlarında bozulmayı ifade eder. Vezikoüreteral reflünün en önemli uzun dönem komplikasyonu olup; VUR tanısı almış vakalarda tanı anında %30-60 oranında böbrek parankim skarı bulunmaktadır (34). Reflü derecesinin artması bakterilerin mesaneden üst üriner sisteme ulaşmasını kolaylaştırarak pyelonefrit, dolayısıyla böbrek hasar riski artmaktadır. (35).

Akut pyelonefrit atağını takiben böbrek parankiminde skar oluşumu için yaklaşık 1-2 yıl gerekmektedir. Akut pyelonefrit sonrası gelişen böbrek

parankiminde skar oluşumunun tam mekanizması bilinmiyor. Robert ve arkadaşlarına (103) göre invazyon yapan bakterileri yok etmeye yönelik olan akut inflamasyon erken dönemde böbrek dokusunda hasar ve daha sonra da skar oluşumundan sorumludur. Olay inflamatuvar bir cevap olup; kemotaksis ve fagositoz ile birlikte lizozomal enzimlerin ve süperoksitlerin serbestleşmesi, peroksit ve hidroksil radikallerin oluşumu, tübüler iskemi ve reperfüzyon hasarı ortaya çıkar. Bunu esas olarak makrofajların başlattığı fibrozis izler. İnflamatuvar hücrelerden salınan transforming growth faktör-beta 1 (TGF-β1), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) fibroblast proliferasyonunu uyarır ve sonuç olarak kollajen birikimi ve skar oluşur. Vezikoüreteral reflü dursa bile böbrek parankim hasarının ilerlemeye devam etmesi otolog tübüler antijenler, sağlam nefronlarda hiperfiltrasyon, Tamm-Harsfall proteinine karşı reaksiyon, süperoksit yapımı ve hipertansiyonun kalıcı olması ile açıklanmaktadır. Sağlam nefronlardaki hiperfiltrasyon glomerüler skleroz, renin-anjiotensin sisteminin aktivasyonu ve böbrek fonksiyonununda ilerleyici bozulma ile sonuçlanır (104).

İki taraflı ciddi böbrek dokusu skarı oluşumu SDBY gelişimine neden olabilmektedir. Reflü nefropatisi çocuklardaki kronik böbrek yetmezliklerinin %12-21'inden sorumludur (104). Gürgöze ve arkadaşları (105) 1992 ile 2004 yılları arasında yaptıkları retrospektif çalışmada 68 KBY'li çocuğun 34 (%50)'ünde, KBY etyolojisinde obstrüktif üropatilerin (VUR dahil) sorumlu olduğunu bulmuşlardır.

Böbrek parankim hasarı kalıcı proteinüriye neden olabilmekte, hatta bazı olgularda nefrotik sendrom bile gelişebilmektedir. Reflü nefropatisinde proteinürinin patogenezi tam anlaşılamamış olup; immunolojik hasar, mezangial disfonksiyon, glomerüler hiperfiltrasyon, damar değişiklikleri ve hipertansiyona bağlanmaktadır. Bu açıklamalardan en kabul göreni sağlam nefronlardaki hiperfiltrasyon olup; albumin gibi büyük moleküllere geçirgenliğin artmasına ve böbrek hasarının ilerlemesine neden olmaktadır. Bu böbreklerin histolojik bulgusu canlı nefronlarda hipertrofi ve fokal segmental glomerülosklerozdur (104).

Böbrek dokusunda skarı olan çocuk ve genç erişkinlerin %10-30 kadarında ise hipertansiyon gelişir. Hipertansiyonun ortaya çıkışı 8 yıl kadar sürebilir. Böbrek dokusunun skarına bağlı gelişen hipertansiyonun da tam mekanizması açık değildir, ancak renin salımınında artış ile sonuçlanan segmental iskemiye bağlı olduğuna inanılmaktadır. Hipertansiyon gelişimi bilateral reflüsü ve bilateral skarı olan

hastalarda daha fazla olmasına rağmen tek taraflı skar varlığında da gelişmekte ve skarın derecesinden bağımsız gibi görünmektedir. Hipertansiyon varlığında ise reflü nefropatisinde böbrek yetmezliğine gidiş hızlanmaktadır (106). Dolayısıyla bu hastalarda erken tanı ve tedavi çok önemlidir.

Vezikoüreteral reflü, düzeltilmesi mümkün yapısal bir anomali olmasına rağmen, böbrek hasarı ve RN'ye bağlı hasarın geri dönüşü olmamaktadır. Bu nedenle VUR tanısı en erken sürede ve en doğru şekilde konmalı, yeterli tedavi uygulanmalı ve hastalar HT, İYE, böbrek fonksiyonlarında bozulma ve skar gelişimi açısından dikkatle izlenmelidir.

Yüksek risk grubundaki çocuklarda VUR'un saptanması için tanısal görüntüleme çalışmaları yapılması altın standarttır. Ultrasonografi iyonize radyasyonun kullanılmadığı invaziv olmayan bir tekniktir ve böbrek ve mesanenin incelenmesinde, pelvis ve kaliks dilatasyonunun değerlendirilmesinde ilk kullanılacak görüntüleme yöntemidir. Bununla birlikte US VUR saptanmasında duyarlı ve spesifik değildir (39). Roebuck ve arkadaşları (107) tarafından yapılan sistematik bir derlemede DMSA'ya kıyasla böbrek skarı için duyarlılığın %37 ila %100 ve spesifikliğin %65 ila %99 arasında olduğu bildirilmiştir.

İlk kez İYE tanısı alan tüm erkek çocuklar ile beş yaş altı kız çocuklar ve pyelonefrit atağı geçiren veya TİYE tanısı alan beş yaş üstü kız çocuklarında tanıda erken görüntüleme çalışmaları önerilmektedir (108). Vezikoüreteral reflü tanısında anatomik detayı gösteren ve evreleme yapılmasına olanak sağlayan VSUG yaygın olarak kullanılan ve altın standart kabul edilen bir tetkiktir (109). Dezavantajları yüksek gonadal radyoaktiviteye neden olması, kateterizasyon gerektirmesi ve bu nedenle enfeksiyon riski taşımasıdır.

Klinik çalışmalarda İYE, VUR ve skar ilişkisine işaret edilmektedir. İdrar yolu enfeksiyonu nedeni ile incelenen çocukların yaklaşık 1/3'ünde VUR saptanmaktadır, VUR'lu hastaların 1/3'ünde de böbrek hasarı bulunmaktadır (110). İdrar yolu enfeksiyonunun neden olduğu renal skarlaşma bazı vakalarda VUR'la ilişkili bulunmuşken, bazı vakalarda ise sadece enfeksiyona bağlı olarak skar geliştiği bildirilmiştir. Bu nedenle VUR ve İYE şüphesi olan çocukların tanı ve takibinde, renal parankimlerin değerlendirilmesinde Tc-99m DMSA kortikal sintigrafisinin önemi vurgulanmaktadır. Tc-99m DMSA kortikal sintigrafi, böbrek korteksi

hasarının saptanmasında ve böbrek parankiminin incelenmesinde ilk seçilecek görüntüleme yöntemidir. Uygulaması kolay, ucuz, fonksiyonel görüntüleme yanında anatomik görüntüleme de yapabilen bir görüntüleme yöntemidir. Caione ve arkadaşları (111) VUR ve böbrek skar birlikteliğini değerlendirdikleri çalışmada 197 VUR'lu çocuğu incelemişler ve VUR tespit edilen 282 böbrek-üreter ünitesinde böbrek hasarı %67, VUR tespit edilmeyen karşı taraf 112 ünitede %16 olarak bildirmişlerdir. Ayrıca, VUR'un şiddeti arttıkça ilgili böbreklerin bölünmüş fonksiyonlarının da anlamlı şekilde azaldığı belirtilmiştir. Jaukovic ve arkadaşlarının (112) 2009 yılında yaptıkları başka bir çalışmada da, hasar oranının artan VUR derecesi ile arttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda VUR saptanan 58 böbrek-üreter ünitesinin 48'inde (%83) böbrek skarı bulunmuştur. Jaukovic ve arkadaşlarının bulgularına benzer şekilde reflü derecesi arttıkça böbreklerin bireysel fonksiyonları da azalmakta idi.

Bu çalışmada düşük ve yüksek derece VUR'a sahip böbreklerin böbrek parankim skor derecesi dağılımları karşılaştırıldığında; düşük dereceli VUR'a (I-III) sahip böbreklerin %41.4'ünün normal parankim yapısına, %31.7'sinin hafif-orta derecede parankim skarına, %26.8'inin ise ileri derecede parankim skarına sahip olduğu, buna karşılık yüksek dereceli reflüsü (IV-V) olan böbreklerin ise %20'sinin normal parankim yapısına sahip olduğu, %20'sinin hafif-orta ve %60'ının ise ileri derecede parankim skarına sahip olduğu tespit edildi. Bu çalışmada da yüksek dereceli reflüye sahip böbreklerin ileri derecede parankim skarına sahip olma oranı düşük derece reflüye sahip böbreklere göre daha yüksekti.

Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada İYE, VUR ve böbrek hasarı ilişkileri değerlendirilmiş, 2 yaş altında İYE geçiren 163 erkek çocuğun 36'sında (%22) ,144 kız çocuktan 44'ünde (%31) olmak üzere toplam 80 böbrek-üreter ünitesinde VUR bulunmuş. İdrar yolu enfeksiyonunun geçirilmesinden 1-2 yıl sonra yapılan DMSA ile %26 böbrek hasarı tespit edilmiştir. Kız ve erkeklerde cinsiyet farkı olmaksızın, VUR derecesi II ve üzerinde olanlarda böbrek hasarı riskinin arttığı bulunmuştur (113). Tc-99m DTPA ve Tc-99m MAG3 gibi dinamik böbrek sintigrafilerinde de böbrek parankimi hakkında bilgi edinildiği gibi, idrar akımı hakkında da önemli bilgiler elde edilir. Tc-99m DTPA glomerüllerden kolayca fitre edilen, böbrek tübül hücreleri tarafından sekrete ya da reabsorbe edilmeyen ve bu nedenle GFH ölçümünde kullanılan bir ajandır. İdeal bir GFH ölçüm ajanı proteine

bağlanmamalı ve böbrekte metabolizma, sentez ya da depolanması olmamalıdır. Az bir miktar proteinlere bağlanma dışında Tc-99m DTPA bu özelliklerin hepsini taşır. Bundan dolayı 1970' lerden beri Tc-99m DTP, GFH hesaplanmasında kullanılmaktadır.

Tc-99m MAG3 başlıca tübüler sekresyonla atılır, plazmada %90'dan fazlası proteine zayıf olarak bağlanır ve bu da çok az miktarda glomerüler filtrasyona uğramasına yol açar. İntravenöz uygulanmasını takiben yaklaşık %50'si proksimal tübüllerde ekstrakte edilir. Tc-99m MAG3 sintigrafisinde ekstraksiyon fraksiyonu Tc-99m DTPA'dan 2-3 kat fazla olması nedeniyle, böbrek fonksiyonlarının bozuk olması durumunda görüntü kalitesi Tc-99m DTPA'dan daha az etkilenir. Böbrek fonksiyonları bozuk olanlarda, küçük süt çocuklarının diüretikli renografisinde ve transplante böbrek değerlendirilmesinde ön planda tercih edilmektedir. Konsantrasyon ve ekskresyon safhasını değerlendirmek için en sık kullanılan parametreler Tmax, T1/2 ve rölatif fonksiyon değerleridir. Rölatif fonksiyonun hesaplanmasında zaman aktivite eğrisinin 1-3 dakika arasında yer alan 1 veya 1.5 dakikalık zaman aralığı kullanılmaktadır. Ancak bu süre için kesin fikir birliği yoktur. Rölatif foksiyon 45/55 arasında normal olarak kabul edilmektedir.

Tc-99m MAG-3 ve Tc-99m DMSA sintigrafilerinin bölünmüş böbrek fonksiyonları ve parankimal lezyonları belirlemedeki uyumları açısından, 4 gözlemci tarafından karşılaştırıldığı bir çalışmada, iki ajana ait sonuçların birbiriyle %85 uyumlu olduğu, bölünmüş böbrek fonksiyonlarının hesaplaması açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ortaya konmuştur (114). Yine Yaylalı ve arkadaşlarının (115) yaptıkları çalışmada bebeklerdeki renal parankim lezyonlarının değerlendirilmesinde Tc 99m MAG3 ve Tc 99m DMSA sintigrafileri karşılaştırılmış ve iki yöntemin bulguları %90 hastada uyumlu bulunmuştur. İki yöntemin kullanılması ile elde edilen böbrek fonksiyon değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Kortikal faz MAG3 görüntülerinin duyarlılık ve özgüllüğü %92 ve %78 olarak hesaplanmış, ancak kortikal analizde Tc 99m MAG3 özgüllüğünün düşük olması nedeni ile renal kortikal lezyonların kesin tanısı ve tedavisinde öncelikle Tc 99m DMSA sintigrafisini önermişlerdir.

Bu çalışmada böbrekteki skar arttıkça DTPA ve MAG3 sintigrafilerinde böbreğin bölünmüş fonksiyonu, GFH ve radyonüklid konsantrasyon yeteneğinin bozulduğunu bulundu.

Böbrek dokusu hasarlanmasının erken tanısı ve progresyonunun izlenmesi için çok sayıda invaziv olmayan biyolojik belirteç araştırılmıştır. Bunlar proteinüri, N-asetil-beta-d glukozaminidaz (NAG) gibi böbrek tüp enzimleri, böbrek tübüler fırçamsı kenar antijenleri, epidermal büyüme faktörü (EGF), interlökin (IL)-8 ve IL-6 gibi sitokinler, dolaşan tumör nekrotizan faktör (TNF) reseptör-1, endotelin (ET)-1 ve prostaglandin E2'dir.

Bu çalışmada protein atılımına bakılmış ve VUR olan hastalarda protein atılımı VUR olmayan hastalara benzer bulunmuş, ayrıca skar düzeyi ile proteinüri miktarı arasında ilişki saptanmamıştır. Reflü nefropatisinde proteinüri ile KBH arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Neild ve arkadaşları (116) proteinüri ile serum kreatinin yüksekliği arasında doğru bir ilişki saptamışlardır.

Çeşitli çalışmalarda güçlü bir vazokonstrüktör olan ET-1'in böbrek inflamasyonunun bir belirteci olabileceği bildirilmiştir. Dhaun ve arkadaşlarının (18) yaptıkları çalışmada SLE hastalarında plazma ve idrar ET-1 düzeyi ölçülmüş; böbrek fonksiyonlarının bozulmadığı SLE nefritli olgularda ET-1 plazma ve idrar düzeyleri yüksek bulunurken renal tutulumun olmadığı SLE'li hastalarda düşük bulunmuştur. Bunu da ET-1'in böbrek inflamasyonun bir göstergesi olarak düşünmüşlerdir. Kameyama ve arkadaşları (117) primer VUR'lu 48 hastadan alınan 63 anlık idrar örneğinde ET-1 atılımını yüksek bulmuşlardır. Yazarlar reflü derecesi arttıkça idrar ET-1 düzeylerinin arttığını, ancak Evre V VUR'da tersine azaldığını rapor etmişlerdir. Bu çalışmada NAG, Beta-2 mikroglobulin ve albumin itrahı ile ET-1 atılımı arasında ilişki saptanmamıştır. Olianti ve arkadaşlarının (17) yaptıkları çalışmada ise VUR'ye sekonder reflü nefropatisi gelişen çocuklarda idrar ET-1 düzeyleri sağlıklı çocuklara göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada DMSA skoru ile idrar ET-1 düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

Urotensin II 30 yılı aşkın süredir bilinmesine rağmen son yıllarda klinik araştırmaların odağı haline gelmiştir. Urotensin II ilk olarak teleost balığı kaudal nörosekretuar sisteminden izole edilmiştir. İnsan U-II 130 aminoasitli prepro U-II peptidinin kırılması ile oluşan 11 aminoasitli halka şeklinde bir peptiddir. Pre-pro U-II mRNA esas olarak beyin ve omurilikte eksprese olmasına rağmen böbrek, dalak, ince bağırsak, timus, prostat, hipofiz ve adrenal bez gibi birçok dokuda bulunur. Urotensin-II bilinen en güçlü vazokonstrüktör olup; ET-1'den 10 kat daha güçlüdür. Kan basıncından bağımsız olarak trofik ve mitojenik etkileri de olup; myokart

hipertrofisi ve fibrozisi, damar düz kas hücre proliferasyonu, ateroskleroz ve diabetik nefropatinin patolojik gelişiminde rolü olduğu vurgulanmıştır (8).

Urotensin-II'nin vazoaktif etkileri türler arasında, aynı türde farklı damar yataklarında ve hatta aynı damar içinde oldukça değişkendir. Bazı damarlarda vazokonstriktör etki oluştururken bazı damarlarda vazodilatatör etki oluşturmaktadır. Urotensin-II'nin vazokonstriksiyon yapıcı etkisi, damar düz kas hücrelerinde bulunan UT-II aracılığıyla inozitol fosfat yolu ile oluşmaktadır. Vazodilatasyon etkisi ise endotel kaynaklı vazodilatatör ajanların salınımı ile gerçekleşmektedir (118).

Urotensin-II ve UT-II beyin, kalp, böbrek ve tümör hücreleri dahil birçk hücre tipi ve organda ekspresse olmaktadır. Kalp, karaciğer ve böbrek arter ve venlerinde ven lehine U-II konsantrasyon gradiyentinin olması (%36-44) U-II'nin bu organlarda lokal yapımını desteklemektedir. İdrar U-II düzeylerinin plazma U-II düzeylerinin çok üstünde olması ve böbrek venindeki U-II düzeylerinin arterdekinden %33 daha fazla olması böbreğin aktif olarak U-II sentezlediğini desteklemektedir (119). İmmunuhistokimyasal çalışmalar insan böbreğinde tübül ve kanalların epitel hücrelerinde, yoğun olarak da distal kıvrıntılı tüplerde bulunduğunu göstermiştir. Böbrek kapiller endotel hücrelerinde orta derecede U-II immunureaktivitesi saptanmıştır. Urotensin II reseptörü ise glomerül arteriolleri, ince çıkan kol ve iç medulla toplayıcı kanallarında belirlenmiştir (120).

Böbrek yetmezliği, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklarda böbrek ve kalp-dolaşım sisteminde U-II ve UT-II ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Mori ve arkadaşları (121) deneysel kronik böbrek yetmezliği modelinde sıçanlarda 5/6 nefrektomiden 56 gün sonra kalan böbrekte U-II ve UT-II ekspresyonunun çok arttığını rapor etmişlerdir. Bu bulgu böbrek kitlesinin azaldığı durumlarda böbrek U-II sisteminin KBY patofizyolojisinde önemli rolü olduğunu düşündürmektedir.

Diabetes mellitusta böbreklerde U-II ve UT-II ekspresyonu artmaktadır. Streptozotosin ile oluşturulan diabetik nefropati modelinde diabetik böbrekte hem U-II hem de UT mRNA aktivitesi artmakta, bu artışa TGF-β1 ekspresyonu artışı, eskstraselüler matriks (fibronektin ve kollajen IV) birikimi ve böbrek fonksiyon bozukluğu eşlik etmektedir (122). Langham ve arkadaşları (123) diabetik nefropatili hastaların böbrek biyopsilerinde polimeraz zincir reaksiyonu ile U-II ve UT-II gen ekspresyonuna, immunohistokimya yöntemi ile doku U-II dağılımına bakmışlar ve

diabetik böbreklerde U-II ve UT-II'nin aşırı miktarlarda bulunduğunu görmüşlerdir. Bu bulgular diabetik nefropati oluşumu sürecine U-II sisteminin de katıldığını desteklemektedir. Plazma U-II düzeyleri KBY, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, diabetes mellitus ve karaciğer sirozuna bağlı portal hipertansiyonda artmaktadır. Hipertansif hastalarda ve diabetik nefropatiye bağlı böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda idrar U-II itrahı da artmaktadır (120).

Totsune ve arkadaşları (8) 10 kontrol ve kreatinin klirensine göre gruplandırdıkları 48 diyabetik hastayı kapsayan arştırmalarında (grup-1: GFH > 70ml/dk/1.73 m^2, grup-2 GFH 30-70 ml/dk/1.73m^2, grup-3: GFH<30 ml/dk/1.73m^2), tüm hasta gruplarında U-II düzeylerini kontrollere göre, grup-3'te ise grup-1 ve grup-2'ye göre daha yüksek bulmuşlardır. İdrar U-II'sinin, plazma U-II düzeyleriyle pozitif korelasyon gösterdiğini ve en yüksek idrar U-II atılımının grup-3'te olduğunu görmüşlerdir. Kreatinin klirensi azaldıkça idrar U-II atılımı artmaktadır. Matsushita ve arkadaşları (13) renal tübüler anormalliği olanlarda, glomerüler patolojisi olanlara ve sağlıklı kişilere göre, gram kreatinin başına düşen, idrar U-II konsantrasyonlarının arttığını göstermişler ve bu durumu U-II'nin proksimal tübüllerden salgılanıp, distal tübüllerden geri emilmesiyle açıklamışlardır. Dolayısıyla, renal patolojilere eşlik eden tübüler hasarın idrarda artmış U-II atılımına neden olabileceğini düşünmüşlerdir.

Çocukluk çağındaki böbrek hastalıklarında U-II'nin rolü ile ilişkili veriler çok azdır. Balat ve arkadaşları (14) minimal değişiklik nefrotik sendromlu (MCNS) çocuklarda relaps sırasında plazma U-II düzeylerinin azaldığını, idrar U-II düzeylerinin ise remisyondaki düzeylerden yüksek olduğunu bulmuşlardır. Yazarlar MCNS'de plazma ve idrar U-II düzeylerindeki değişikliklerin ağır proteinürinin bir sonucu olabileceğini bildirmişlerdir. Balat ve arkadaşlarının (124) başka bir çalışmasında böbrek hastalığı olan çocukların böbrek biyopsi örneklerinde immunhistokimya yöntemi ile insan U-II ekspresyonu araştırılmış, membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) ve membranöz glomerülonefritli (MGN) hastaların glomerüllerinde U-II ekspresyonunun arttığı rapor edilmiştir. Yazarlar endotel ve mezangial U-II ekspresyonu yoğunluğu ile kan basıncı arasında pozitif ilişki olduğuna dikkat çekerek MPGN'de kan basıncı değişikliklerinde U-II'nin önemli rolü olabileceğini vurgulamışlardır. Balat ve arkadaşlarının (124) yaptıkları bu çalışmada fokal segmental glomerulosklerozlu 3 hastada ise MPGN'e

benzer U-II birikimi olmasına rağmen, ilginç olarak sklerotik alanlarda U-II ekspresyonunun çok arttığı rapor edilmiştir. Bu bulgu U-II'nin glomerüler sklerozun ilerlemesinde büyüme faktörü veya inflamatuvar bir peptid olarak rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Urotensin-II'nin VUR'a bağlı reflü nefropatisindeki rolü ile ilgili bir çalışmaya Türkçe ve İngilizce literatürde rastlanmamıştır. Bu çalışmada reflü nefropatisinde bu vazoaktif peptidin olası rolü araştırılmıştır. Bu amaçla DMSA veya MAG-3 sintigrafi ile saptanan skarı olan hastalarda plazma ve idrar U-II düzeyleri ELISA metodu ile ölçülmüştür.

Bu çalışmada VUR olan hastaların GFH kontrol grubuna göre düşük bulunmasına rağmen idrar ve plazma U-II düzeyleri arasında her iki grup arasında fark bulunmadı. Ayrıca GFH ile serum ve idrar urotensin düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. Buna karşılık serum Cr düzeyleri ile serum U-II düzeyleri arasında zayıf bir ters yönde ilişki saptandı. Ravani ve arkadaşları (9) klinik olarak stabil olan erken evre KBH'ı olan hastalarda bazal GFH ile plazma U-II düzeyleri arasında ilişki saptamamışlardır. Mosenkis ve arkadaşları (125) KBH olan hastalarda plazma U-II düzeylerinin düşük olduğunu ve serum Cr düzeyleri ile ters, kreatinin klirensi ile doğru ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir.

Kronik böbrek hastalığında proteinüri varlığı ile U-II arasında ilişki varlığını gösteren veriler çok azdır. Bu çalışmada idrar protein itrahı ile U-II itrahı arasında doğru bir ilişki bulunmuştur. Vogt ve arkadaşlarının (126) çok yakında yayınlanan randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmasında tip 2 diabetik nefropatili hastalarda UT antagonisti palosuran tedavisinin idrar albumin itrahını etkilemediği bulunmuştur. Hastalarımızda protein ve U-II itrahlarının paralel olması tüp fonksiyonlarında bozulmanın bir sonucu olabilir. Ancak tüp fonksiyonlarını ayrıntılı değerlendirmediğimiz için bu düşüncemiz spekülasyondan öteye gidememektedir.

Çalışma anında idrar yolu infeksiyonu olan hastalarda idrarla U-II atılımının anlamlı olarak arttığını saptadık. Literatürde idrar yolu enfeksiyonu sırasında U-II düzeylerini gösteren bir çalışma yoktur. İnfeksiyon anında idrarla U-II artışı inflamatuvar sürecin veya akut infeksiyon sırasında tübüler etkilemenin bir sonucu olabilir. İnfeksiyon sırasında U-II itrahındaki bu artış böbrekteki hemodinamik değişikliklerin sonucu karmaşık bir vazoaktif cevapla da ilişkili olabilir. Bu konunun açıklığa kavuşturulması bu konuya odaklanarak yapılacak çalışmalarla mümkün olacaktır.

Bu çalışmada literatür verilerinin aksine U-II düzeyleri hem hasta hem de kontrol grubunda kız cinsiyette yüksek bulundu. Cheung ve arkadaşları (97) 62 hipertansif, 62 normotansif hastada yaptıkları çalışmada U-II'nin cinsiyetler arasında farklı olmadığını bildirmişlerdir. Yine Konca ve arkadaşlarının (127) yaptıkları çalışmada cinsiyetin plazma U-II düzeyleri üzerinde etkisi olmadığını rapor edilmiştir. Çalışmadaki bu farklılık kız sayısının fazla olması ile ilişkili olabilir.

Sonuç olarak bu çalışmada VUR ile ilişkili böbrek hasarlanması sonucu oluşan KBH'nın erken evresinde serum ve idrar U-II düzeylerinin değişmediği, ancak serum Cr ile U-II düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğu görülmüştür.

Ayrıca idrar yolu infeksiyonu sırasında idrarla U-II atılımının arttığı gözlenmiştir. Bulgularımız reflü nefropatisine bağlı KBH gelişiminde U-II sisteminin rolünü aydınlatacak daha fazla çalışmanın gerekli olduğunu düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Vezikoüreteral reflü derecesi arttıkça böbrek parankim hasarı artmaktadır.
2. Vezikoüreteral reflüye bağlı hasar düzeyi arttıkça böbreğin bireysel fonksiyonları azalmaktadır.
3. Vezikoüreteral reflü sonucu gelişen KBH'nın erken evresinde plazma ve idrar U-II düzeylerinde değişiklik olmamaktadır.
4. Vezikoüreteral reflüye bağlı KBH'da idrar U-II atılımı proteinüri miktarı ile paralel olmaktadır. Bu durum U-II atılımının proteinürinin bir sonucu olduğunu düşündürmektedir.
5. İdrar yolu enfeksiyonu sırasında idrar U-II atılımı artmakta olup; bu durum akut inflamasyonla ilişkili olabileceği gibi geçici tübüler fonksiyon bozukluğunun bir sonucu da olabilir.
6. Kızlarda idrarla U-II atılımı artmaktadır. Cinsiyetin U-II sistemi üzerine etkisinin açıklığa kavuşturulması için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Gelfand MJ, Koch BL, Cordero GG, Salmanzadeh A, Gartside PS. Vesicoureteral reflux: Subpopulations of patient defied by clinical variables. Pediatr Radiol 2000;30:121-4.

2. Jacobson SH, Eklöf O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. BMJ 1989;299:703-6.

3. Smellie JM, Edwards D, Normand IC, Prescod N. Effect of vesicoureteric reflux on renal growth in children with urinary tract infection. Arch Dis Child 1981;56:593-600.

4. Vallee JP, Vallee MP, Greenfield SP, Wan J, Springate J. Contemporary incidence of morbidity related to vesicoureteral reflux. Urology 1999;53:812-5.

5. MT el-Khatib, G J Becker, Kincaid-Smith PS. Reflux nephropathy and primary vesicoureteric reflux in adults. Q J Med 1990;77:1241-53.

6. Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Orphan-receptor ligand human urotensin II: receptor localization in human tissues and comparison of vasoconstrictor responses with endothelin-1. Br J Pharmacol 2000;131:441-46.

7. Zhu YC, Zhu YZ, Moore PK. The role of urotensin II in cardiovascular and renal physiology and diseases. Br J Pharmacol. 2006;148:884-90.

8. Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, et al. Elevated plasma levels of immunoreactive urotensin II and its increased urinary excretion in patients with Type 2 diabetes mellitus: association with progress of diabetic nephropathy. Peptides 2004; 25:1809-14.

9. Ravani P, Tripepi G, Pecchini P, Malamaci F, Malberti F, Zoccali C. Urotensin II is an inverse predictor of death and fatal cardiovascular events in chronic kidney disease. Kidney Int 2008;73:95-101.

10. Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, et al. Role of urotensin II in patients on dialysis. Lancet 2001;358:810-1.

11. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Pizzini P, Malantino L. Urotensin II is an inverse predictor of incident cardiovascular events in end-stage renal disease. Kidney Int 2006;69:1253-8.

12. Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Ito S, Murakami O. Increased plasma urotensin II levels in patients with diabetes mellitus. Clin Sci (Lond) 2003;104:1-5.

13. Matsushita M, Shichiri M, Imai T, et al. Co-expression of urotensin II and its receptor (GPR 14) in human cardiovascular and renal tissues. J Hypertens 2001;19: 2185-90.

14. Balat A, Pakir IH, Gok F, Anarat R, Sahinoz S. Urotensin-II levels in children with minimal change nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2005;20:42-5.

15. Mallamaci F, Cutrupi S, Pizzini P, Tripepi G, Zocalli C. Urotensin II in end-stage renal disease: an inverse correlate of sympathetic function and cardiac natriuretic peptides. J Nephrol 2005;18:727-32.

16. Mallamaci F, Cutrupi S, Pizzini P, Tripepi G, Zoccali C. Urotensin II and biomarkers of endothelial activation and atherosclerosis in end-stage renal disease. Am J Hypertens 2006;19:505-10.

17. Olianti C, Imperiale A, Materassi M, et al. Urinary endothelin-1 excretion according to morpho-functional damage lateralization in reflux nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2004;19:1774-78.

18. Dhaun N, Lilitkarntakul P, Macintyre IM, et al. Urinary endothelin-1 in chronic kidney disease and as a marker of disease activity in lupus nephritis. Am J Physiol Renal Physiol 2009;296:1477-83.

19. Başaklar AC. Böbrek ve üreterin konjenital malformasyonları. İn: Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. Palme Yayıncılık, Ankara 2006, ss. 1199-204.

20. Sadler TW: Langman's Embryology (6 th ed). Williams & Wilkins, Baltimore 1990; pp 257-78.

21. Başaklar AC. Vezikoüreteral Reflü. İn:Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. Palme Yayıncılık, Ankara 2006, ss. 1289-333.

22. Tonogho EA, Nguyen HT (Çeviri: Vatandaşlar F). Vezikoüreteral reflü. İçinde: Tonogho EA, McAninch JW (Çeviri: Kazancı G). Smith Genel Üroloji. (17. baskı) Bölüm 12. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2009, ss.179-92.

23. Yıldırım İ, Dayanç M. Vezikoüreteral reflü. İçinde: Dayanç M (ed), Güncel Çocuk Ürolojisi (2. baskı) Bölüm 8. Atlas Kitapçılık, Ankara 2004, ss.145-88.

24. Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. Pediatrics 2006;117:626-32.

25. Schultheiss D, Grünewald V, Jonas U: Urodynamics in the anatomical work of Leanardo da Vinci (1452-1519). World J Urol 1999;17:137-43.

26 Decter RM. Update on vesicoureteral reflux: pathogenesis, nephropathy and management. Rev Urol 2001;3:172-8.

27. Fanos V, Cataldi L. Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children. Lancet 2004;364:1720-2.

28. Gargallo PC, Diamond DA. Therapy insight: What nephrologists need to know about primary vesicoureteral reflux. Nat Clin Pract Nephrol 2007;3:551-63.

29. Söylemezoğlu O: Üriner Sistem Enfeksiyonları. İçinde: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (eds) Temel Pediatri. Güneş Tıp Kitapevi, Ankara 2010, s.1790-94.

30. Elder JS. Commentary: importance of antenatal diagnosis of vesicoureteral reflux. J Urol 1992;148:1750-4.

31. Torres M, Gomez-Pardo E, Dressler GR, Gruss P. Pax-2 controls multiple steps of urogenital development. Development 1995;121:4057-65.

32. Anderson GF, Smey P. Current consepts in the management of common urologic problems in infants and children. Pediatr Clin North Am 1985;32:1133-49.

33. Horowitz M, Glasberg KI. Vesicoureteral reflux. In: O'Donnel B, Koff SA (eds) , Pediatric Urology (3 th ed). The University Press, Cambridge 1997, pp 440-65.

34. Blumenthal I. Vesicoureteric reflux and urinary tract infection in children. Postgrad Med J 2006;82:31-5.

35. Elder JS. Vesicoureteral reflux. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF(eds), Nelson textbook of pediatrics (18th ed) Saunders Elsevier, Philedelphia 2007, pp.2228-2234.

36. Seruca H. Vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective study. J Urol 1989;142:494-8.

37. Rushton HG. Urinary tract infections in children. Epidemiology, evaluation, and management. Pediatr Clin North Am 1997;44:1133- 69.

38. Tekgül S. Vesikoüreteral reflü ve işeme disfonksiyonu. T Klin Ped Özel 2004; 2:168 -74.

39. Stefanidis CJ, Siomou E. Imaging strategies for vesicoureteral reflux diagnosis. Pediatr Nephrol 2007;22:937-47.

40. Kabala J, Whittlestone T, Grier D, Robinson PJA. The urogenital tract: anatomy and investigations. In: Sutton D (Ed.). Textbook of radiology and imaging (7th ed) Churchill Livingstone London; 2003, pp.890-94.

41. Auringer ST. Pediatric uroradiology update. Urol Clin North Am 1997;24:673-81.

42. Hedlund GL. Radiology of the urinary tract, conventional imaging techniques. In: Kher KK, Makker SP (eds), Clinical Pediatric Nephrology, McGraw-Hill Book Co. (International Ed), Singapore 1992, pp.43-58.

43. Avni FE, Nicaise N, Hall M, et al. The role of MR imaging for the assessment of complicated duplex kidneys in children: preliminary report. Pediatr Radiol 2001;31:215-23.

44. Ceydeli N. Kontrastlı radyolojik tetkikler. İçinde: Ceydeli N (Ed). Radyolojik görüntüleme tekniği. İzmir 2000, s.171-6.

45. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Möbius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteral reflux. International Reflux Study in Children. Pediatr Radiol 1985;15:105-9.

46. Keren R, Carpenter MA, Hoberman A, et al. Rationale and design issues of the Randomized Intervention for Children With Vesicoureteral Reflux (RIVUR) study. Pediatrics 2008;122:240-50.

47. F Güngör, N Gökçora, N Alan ve ark. Çocuklarda standart ve diüretik dinamik renal sintigrafi protokolü. Turk J Nucl Med. 2001;10:153-9.

48. Metler FA, Guiberteau MJ. Genitourinary system and adrenal glands. In: Metler FA, Guiberteau MJ (eds), Essentials of Nuclear Medicine Imaging (5th ed) Saunders Elsevier, Philedelphia 2006, pp.293-324.

49. Ziessman HA, O'malley JP, Thrall JH. Genitourinary system. In: Ziessman HA, O'malley JP, Thrall JH (eds), Nuclear Medicine: The Requisities in Radiology. 3rd ed. Elsevier Mosby, 2006:215-62.

50. Gordon I, Colarinha P, Fettich J, et al. Guidelines for standard and diuretic renography in children. Eur J Nucl Med 2001;28:21-30.

51. Meyer G, Piepsz A, Kolinska J, Lepej J, Sixt R, Hahn K. Tecnetium-99m mercaptoacetyltriglycine clearance values in children with minimal renal disease: can a normal range be determined? Eur J Nucl Med 1998;25:760-5.

52. Piepsz A, Colarinha P, Gordon I, et al. Guidelines for 99m Tc-DMSA scintigraphy in children. Eur J Nuc Med 2001;28:37-41.

53. Kıratlı P, Gökçora N, Alan N, et al. Guideline for radionuclide csytography in children. Turk J Nuc Med 2001;10:161-70.

54. Unver T, Alpay H, Biyikli NK, Ones T. Comparison of direct radionuclide cystography and voiding cystourethrography in detecting vesicoureteral reflux. Pediatr Int 2006;48:287-91.

55. Gordon I, Colarinha P, Fettich J, et al. Guidelines for indirect radionuclide cystography. Eur J Nucl Med 2001;28:16-20.

56. Taamminen-Möbius T, Brunier E, Ebel KD. Cessation of vesicoureteral reflux for 5 years in infants and children allocated to medical treatment. The International Reflux Study in Children. J Urol 1992;148:1662-6.

57. Cohen SJ. The Cohen reimplantation tecnique. Brith Defects Orig Artic Ser 1977;13:391-5.

58. Gregoir W.The surgical treatment of congenital vezico-ureteral reflux. Acta Chir Belg 1964;63:431-9.

59. Aragona F, D'Urso L, Scremin E. Polytetrafluoroethylene gaint granuloma and adenopathy: long-term complications following subureteral polytetrafluoroethylene injection for the treatment of vesicoureteral reflux in children. J Urol 1997;158:1539-42.

60. Aaronson IA, Rames RA, Greene WB, Walsh LG, Hasal UA, Garen PD. Endoscopic treatment of reflux: migration of Teflon to the lungs and brain. Eur Urol 1993;23:394-9.

61. Lipsky H, Würnschimmel E. Endoscopic treatment of vesicoureteric reflux with collogen. Five years experience. Br J Urol 1993;72:965-8.

62. Läckgren G, Wåhlin N, Stenberg A. Endoscopic treatment of children with vesico-ureteric reflux. Acta Paediatr Suppl 1999;88:62-71.

63. Läckgren G, Wåhlin N, Sköldenberg E, Stenberg A. Long-term follow up children treated with dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux. J Urol 2001;166:1887-92.

64. Stefanidis CJ. Reflux nephropathy in children. Nephrol Dial Transplant 2001;16:117-9.

65. Bailey RR. The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. Clin Nephrol 1973;1:132-41.

66. Goldraich NP, Goldraich IH, Anselmi OE, Ramos OL. Reflux nephropathy: the clinical picture in South Brazilian children. Contrib Nephrol 1984;39:52-67.

67. Chertin B, Solari V, Reen DJ, Farkas A, Puri P. Up-regulation of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene expression induces tubulointerstitial injury in reflux nephropathy. Pediatr Surg Int 2002;18:635-9.

68. Ransley PG, Ridson RA. The renal papilla, intrarenal reflux and chronic pyelonephritis. In: Hodson CJ, Kincaid-Smith P(eds). Reflux Nephropathy. Masson, New York 1979, pp. 79-87.

69. Lerner GR, Fleischmann LE, Perlmutter AD. Reflux nephropathy. Pediatr Clin North Am 1987;34:747-70.

70. Ransley PG, Ridson RA. Reflux and renal scarrinh. Br J Radiol 1978; suppl.14

71. Matsuoka H, Nakashima Y, Oshima K. Prognostic significance of the number of renal glomeruli in reflux nephropathy. BJU Int 2006;98:172-6.

72. Torres VE, Velosa JA, Holley KE, Kelalis PP, Stickler GB, Kurtz SB. The progression of vesicoureteral reflux nephropathy. Ann Intern Med 1980;92:776-84.

73. Morita M, Yoshiara S, White RH, Raafat F. The glomerular changes in children with reflux nephropathy. J Pathol 1990;162:245-53.

74. Cendron M. Reflux nephropathy. J Pediatr Urol 2008;4:414-21.

75. Smellie JM. Commentary: management of children with severe vesicoureteral reflux. J Urol 1992;148:1676-8.

76. Olbing H, Claësson I, Ebel KD, et al. Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: a 5-year report of the International Reflux Study in Children (European branch). J Urol 1992;148:1653-6.

77. Yalçınkaya F, Dağdemir A. Reflü Nefropatisi. T Klin Tıp Bilimleri 1991;11:272-77.

78. Smellie JM, Edwards D, Hunter N. Vesico-ureteric reflux and renal scarring. Kidney Int 1975;8:65-72.

79. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. N Engl J Med 2003;348:195-202.

80. Skoog SJ, Belman AB, Majd M. A nonsurgical approach to the management of primary vesicoureteral reflux. J Urol 1987;138:941-6.

81. Anderson PAM, Rickwood AM. Features of primary vesicoureteric reflux detected by prenatal sonography. Br J Urol 1991;67:267-71.

82. Hodson CJ, Maling TM, McManamon PJ, Lewis MG. The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). Br J Radiol 1975; 13:1-26.

83. Paltiel HJ, Mulkern RV, Perez-Atayde A, et al. Effect of chronic, low-pressure, sterile vesicoureteral reflux on renal growth and function in a porcine model: a radiologic and pathologic study. Radiology 2000;217:507-15.

84. Guvel S, Kılınc F, Kayaselcuk F, Egilmez T, Ozkardes H. Sterile vesicoureteral reflux decreases tubular cell apoptosis in rat kidney. Urology 2005;65:1244-8.

85. Sirin A, Emre S, Alpay H, Nayir A, Bilge I, Tanman F. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. Pediatr Nephrol 1996;9:549-52.

86. Bek K, Akman S, Bilge I, et al. Chronic kidney disease in children in Turkey. Pediatr Nephrol 2009;24:797-806.

87. Greenbaum LA, Mesrobian HG. Vesicoureteral reflux: Pediatr Clin North Am 2006;53:413-27.

88. Noe HN. The long-term results of prospective sibling reflux screening. J Urol 1992;148:1739-42.

89. Maguire JJ, Davenport AP. Is urotensin-II the new endotelin? Br J Pharmacol 2002; 137: 579-88.

90. Ames RS, Sarau HM, Chambers JK et al. Human urotensin-II is a potent vasoconstrictor and agonist fort the orphan receptor GPR14. Nature 1999; 401: 282-6.

91. Opgaard OS, Nothacker H, Ehlert FJ, Krause DN. Human Urotensin II mediates vasoconstriction via an increase in inositol phosphates. Eur J Pharmacol 2000; 406: 265-71.

92. Tamura K, Okazaki M, Tamura M, Isozumi K, Tasaki H, Nakashima Y. Urotensin-II induced activation of extracellular signal-regulated kinase in cultured vascular smooth muscle cells: involvement of cell adhesion-mediated integrin signaling. Life Sci 2003;72:1049-60.

93. Affolter J, Webb DJ. Urotensin II: a new mediator in cardiopulmunary regulation? Lancet 2001;358:774-5.

94. Shenouda A et al. Localization of urotensin-II immunoreactivity in normal human kidneys and renal carcinoma. J Histochem Cytochem 2002;50:885-9.

95. Charles CJ, Rademaker MT, Richards AM, Yandle TG. Urotensin-II: evidence for cardiac, hepatic and renal production. Peptides 2005;26:2211-4.

96. Huggins JP, Pelton JT, Miller RC. The structure and specificity of endothelin receptors: their importance in physiology and medicine. Pharmacol Ther 1993;59:55-123.

97. Cheung BM, Leung R, Man YB, Wong LY. Plasma concentration of Urotensin II is raised in hypertension. J Hypertens 2004; 22:1341-4.

98. Heller J, Schepke M, Neef M, Woitas R, Rabe C, Sauerbruch T. Increased Urotensin II plasma levels in patients with cirrhosis and portal hypertension. J hepatol 2002;37:767-72.

99. Bottrill FE, Douglas SA, Hiley CR, White R. Human urotensin-II is an endothelium-dependent vasodilator in rat small arteries. Br J Pharmacol 2000; 130: 1865-70.

100. Gray GA, Jones MR, Sharif I. Human urotensin-II increases coronary perfusion pressure in the isolated rat heart: potentiation by nitric oxide syntase and cyclooxygenase inhibition. Life Sci 2001;69:175-80.

101. Douglas SA, Ohlstein EH. Human Urotensin-II, the most potent mammailan vasoconstrictor identified to date, as a therapeutic target fort he management of cardiovascular disease. Trends Cardiovascs Med 2000;10:229-37.

102. Hitzel A, Liard A, Dacher JN, et al. Quantitative analysis of 99mTc-DMSA during acute pyelonephritis for prediction of long-term renal scarring. J Nucl Med 2004;45(2):285-9.

103. Roberts JA, Domingue GJ, Martin LN, Kim JC. Immunology of pyelonephritis in the primate model: Live versus heat-killed bacteria. Kidney Int 1981;19:297-305.

104. Mattoo TK, Mathews R. Vesicoureteral reflux and renal scarring. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds). Pediatric Nephrology Sixth Completely Revised, Updated and Enlarged Edition Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009 pp :1311-38.

105. Gürgöze MK, Düşünsel R, Gündüz Z, Poyrazoğlu H, Dursun İ. Factors affecting the progression of chronic renal failure. Official Journal of Turkish Society of Nephrology 2006;15:150-4.

106. Goonasekera CD, Dillon MJ. Reflux nephropathy and hypertension. J Hum Hypertens 1998;12:497-504.

107. Roebuck DJ, Howard RG, Metreweli C. How sensivite is ultrasound in the detection of renal scars? Br J Radiol 1999;72:345-8.

108. Tan JM. Nephrology. In: Custer WJ, Rau ER (eds), The Harriet Lane Handbook (18 th ed), Mosby, London 2009, pp. 507-536.

109. Sheldon CA, Wacksman J. Vesicoureteral reflux. Pediatr Rev 1995;16:22-7

110. Cooper CS, Austin JC. Vezicoureteral reflux: who benefits from surgery? Urol Clin North Am 2004;31:535-41.

111. Caione P, Ciofetta G, Collura G, Morano S, Capozza N. Renal damage in vesico-ureteric reflux. BJU İnt 2004;93:591-5.

112. Jaukovic L, Ajdinovic B, Dopudja M, Krstic Z. Renal scintigraphy in children with vesicoureteral reflux. Indian J Pediatr 2009;76:1023-6.

113. Swerkersson S, Jodal U, Sixt R, Stockland Eira, Hansson S. Relationship among vezikoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children. J Urol 2007;178:647-51.

114. Smokvina A, Grbac-Ivankovic S, Girotto N, Dezulovic MS, Saina G, Barkovic MM. The renal parenchyma evaluation: MAG3 vs. DMSA. Coll Antropol 2005;29:649-54.

115. Yaylalı O, Kıraç FS, Yüksel D. Tc-99m-Mercaptoacettyltriglycine and Tc-99m-Dimercaptosuccinic Acid scintigraphies fort the evaluation of renal parenchymal lesions in infants. Turkiye Klinikleri J Med Sci 2009;29:1206-11.

116. Neild GH, Thomson G, Nitsch D, Woolfson RG, Connolly JO, Woodhouse CR. Renal outcome in adults with renal insufficiency and irregular asymmetric kidneys. BMC Nephrol 2004;5:12-22.

117. Komeyama T, Takeda M, Katayama Y, et al. Value of urinary endothelin-1 in patients with primary vesicoureteral reflux. Nephron 1993;65:537-40.

118. Ong KL, Lam KS, Cheung BM. Urotensin II: its function in health and its function in disease. Cardiovasc Drugs Ther 2005;19:65-75.

119. Zoccali C, Mallamaci F. Urotensin II: a cardiovascular and renal update. Curr Opin Nephrol Hypertens 2008;17:199-204.

120. Takashi K, Hirose T, Mori N et al. The renin-angiotensin system, adrenomedullins and urotensin II in the kidney: Possible renoprotection via the kidney peptide systems. Peptides 2009;30:1575-85.

121. Mori N, Hirose T, Nakayama T, et al. Increased expression of urotensin II-related peptide and its receptor in kidney with hypertension or renal failure. Peptides 2009;30:400-8.

122. Tian L, Li C, Qi J, et al. Diabetes-induced upregulation of urotensin II and its receptor plays an important role in TGF-beta1-mediated renal fibrosis and dysfunction. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008;295:1234-42.

123. Langham RG, Kelly DJ, Gow RM, et al. Increased expression of urotensin II and urotensin II receptor in human diabetic nephropathy. Am J Kidney Dis 2004;44:826-31.

124. Balat A, Karakök M, Yilmaz K, Kibar Y. Urotensin-II immunoreactivity in children with chronic glomerulonephritis. Ren Fail 2007;29:573-8.

125. Mosenkis A, Kallem RR, Danoff TM, Aiyar N, Bazeley J, Townsend RR. Renal impairment, hypertension and plasma urotensin II. Nephrol Dial Transplant. First published online: July 9, 2010.

126. Vogt L, Chiurchiu C, Chadha-Boreham H, et al. Effect of the urotensin receptor antagonist palosuran in hypertensive patients with type 2 diabetic nephropathy. Hypertension. 2010;55:1206-9.

127. Konca C: Kronik böbrek hastalığında aterogenezi etkileyen faktörlerin plazma urotensin-II düzeyleri ile işliksi. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları AD, Ankara 2008(yayınlanmamış), s.50

EKLER

Ek Tablo1: Hasta ve kontrol grubunun özellikleri

İsim	Dosya No	Grup	Cinsiyet	Yaş (yıl)	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	Sistolik Tansiyon (mmHg)	Diastolik Tansiyon (mmHg)	TİYE	Hastalık
T. G	1362963	hasta	Kiz	5,0	18,00	116,00	80,00	60,00	var	
E.Y	1712594	hasta	Kiz	13,0	61,00	154,00	90,00	60,00	var	
A.E.Ö	1760218	hasta	Erkek	,6	7,10	62,00	90,00	50,00	yok	
F.S	1767939	hasta	Kiz	12,0	25,50	132,00	100,00	60,00	var	
H.T	1569374	hasta	Kiz	9,0	25,50	125,00	90,00	60,00	var	
E.O	1355203	hasta	Kiz	10,0	67,50	160,00	110,00	70,00	var	
Z. Y	1767815	hasta	Kiz	8,0	25,00	121,00	100,00	60,00	var	
E. B	1763008	hasta	Kiz	3,0	12,00	86,00	100,00	50,00	var	
H. S	1767909	hasta	Kiz	11,0	45,00	152,00	90,00	60,00	yok	
E.A.C	1701457	hasta	Erkek	1,0	7,30	66,00	70,00	50,00	yok	
A.T.C	1796502	hasta	Erkek	,6	4,70	50,00	90,00	60,00	var	
E. E	1784661	hasta	Kiz	8,0	22,00	116,00	100,00	70,00	var	
A. S	1780121	hasta	Erkek	7,0	23,00	125,00	100,00	65,00	yok	
G.N.S	1596282	hasta	Kiz	10,0	29,00	133,00	90,00	50,00	var	
A. P	1708467	hasta	Kiz	1,0	10,80	76,00	80,00	50,00	yok	
E. S	1707650	hasta	Kiz	8,0	25,00	133,00	100,00	60,00	var	
A. Ö	1788234	hasta	Erkek	,6	3,99	51,00	84,00	45,00	var	
B. İ	1799004	hasta	Kiz	4,0	26,00	115,00	90,00	60,00	var	
Ş. K	1798170	hasta	Kiz	9,0	36,00	135,00	100,00	60,00	yok	
M. B	1808840	hasta	erkek	,5	6,80	64,00	70,00	50,00	var	
E. A	1590199	hasta	erkek	3,0	19,50	106,00	90,00	60,00	yok	
E. Ş	1710236	hasta	kiz	6,0	21,00	115,00	90,00	60,00	var	
A. R	1798111	hasta	kiz	8,0	23,00	128,00	100,00	70,00	var	
M. O	1754683	hasta	erkek	11,0	33,00	139,00	100,00	60,00	var	

E. E	1798142	hasta	kiz	1,0	7,90	73,00	80,00	60,00	var	
R. K	1202763	hasta	kiz	10,0	23,00	119,50	80,00	50,00	var	ASD
S. K	1709944	hasta	kiz	6,0	22,00	119,00	90,00	60,00	var	
S. K	1412320	hasta	kiz	13,0	46,50	153,00	110,00	70,00	var	
M. İ	1098180	hasta	kiz	12,0	43,00	153,00	120,00	80,00	yok	
B. T	1207636	hasta	kiz	9,0	22,50	126,00	100,00	60,00	var	FMF,ASD
N. D	1710815	hasta	kiz	6,0	22,50	126,00	90,00	60,00	var	
A. M	1599242	hasta	kiz	13,0	33,00	141,00	100,00	60,00	var	
F. Ç	1712881	hasta	kiz	5,0	18,40	114,00	100,00	60,00	var	
F. O	1276963	hasta	erkek	14,0	49,00	160,00	110,00	70,00	yok	
A. D	1760736	hasta	kiz	8,0	24,00	130,00	80,00	50,00	var	
O. K	1354850	hasta	erkek	9,0	52,00	138,00	110,00	60,00	yok	
M. D	1863608	hasta	kiz	,2	4,50	53,00	80,00	50,00	yok	
U. B	1786024	hasta	erkek	,6	8,00	65,00	80,00	50,00	var	
F. Y	1863072	hasta	kiz	4,0	12,00	90,00	100,00	70,00	var	
B. İ	1863997	kontrol	kiz	6,0	22,00	120,00	80,00	60,00	yok	
E. D	1862884	kontrol	kiz	,6	10,20	68,50	90,00	60,00	yok	
B. B	1708293	kontrol	kiz	5,0	21,50	117,00	110,00	60,00	var	
Ö. A	1813476	kontrol	kiz	5,0	18,50	115,00	100,00	50,00	var	
M. A	1862316	kontrol	kiz	7,0	26,00	120,50	90,00	50,00	yok	
B. N	1709116	kontrol	kiz	9,0	27,00	124,00	90,00	50,00	var	
A. B	1856282	kontrol	kiz	3,0	14,00	93,50	90,00	50,00	yok	
A. A	1858976	kontrol	erkek	,5	13,00	85,00	70,00	50,00	yok	
H. D	1758863	kontrol	kiz	10,0	35,00	145,00	120,00	80,00	yok	
H. İ	1788381	kontrol	kiz	8,0	33,50	132,00	110,00	70,00	var	
F. K	1640428	kontrol	kiz	3,0	14,00	95,00	90,00	50,00	var	
H. A	1405006	kontrol	kiz	4,0	19,00	107,00	90,00	60,00	yok	
G. G	1858684	kontrol	kiz	8,0	25,00	130,00	100,00	70,00	var	

H. E	1540498	kontrol	kiz	9,0	23,00	126,00	90,00	60,00	var	
Ş. S	1860232	kontrol	kiz	13,0	48,00	160,00	100,00	60,00	yok	
C. Ö	1858673	kontrol	kiz	8,0	30,00	119,00	80,00	60,00	yok	
N. N. İ	1864094	kontrol	kiz	12,0	38,00	143,00	100,00	60,00	yok	
H. E	1864088	kontrol	kiz	12,0	36,00	151,00	110,00	70,00	yok	
M .E. G	1567245	kontrol	erkek	3,0	23,00	104,00	70,00	50,00	yok	
M .Y	1491062	kontrol	erkek	14,0	65,00	152,00	110,00	70,00	yok	
B .K	1492068	kontrol	erkek	4,0	20,00	115,00	90,00	50,00	yok	
S .E .O	1864091	kontrol	kiz	7,0	20,00	116,00	90,00	60,00	yok	
M .E	1679134	kontrol	erkek	,6	12,00	72,00	60,00	40,00	yok	
N .Ö	1492390	kontrol	erkek	7,0	22,00	121,00	100,00	60,00	yok	

Ek Tablo2: Hastaların Vezikoüreteral Reflü Dereceleri ve Böbrek Parankim Özellikleri

İsim	Dosya No	VUR Grup	Sağ VUR Derece	Sol VUR Derece	Sağ Skar Puanı	Sol Skar Puanı	Bilateral Toplam Skar Puanı
T. G	1362963	VUR 1,2,3	0	3	6	9	15
E.Y	1712594	VUR 1,2,3	3	0	8	7	15
A.E.Ö	1760218	VUR4,5	4	0	8	6	14
F.S	1767939	VUR 1,2,3	3	3	1	1	2
H.T	1569374	VUR 1,2,3	3	0	0	7	7
E.O	1355203	VUR 1,2,3	0	2	9	0	9
Z. Y	1767815	VUR4,5	1	5	9	0	9
E. B	1763008	VUR 1,2,3	3	3	3	7	10
H. S	1767909	VUR 1,2,3	3	0	0	7	7
E.A.C	1701457	VUR4,5	5	4	1	9	10
A.T.C	1796502	VUR4,5	4	1	0	1	1
E. E	1784661	VUR4,5	0	4	9	1	10
A. S	1780121	VUR4,5	0	5	9	1	10
G.N.S	1596282	VUR 1,2,3	0	2	8	8	16
A. P	1708467	VUR4,5	1	5	9	4	13
E. S	1707650	VUR 1,2,3	0	2	2	9	11
A. Ö	1788234	VUR4,5	5	0	1	8	9
B. İ	1799004	VUR4,5	5	3	1	8	9
Ş. K	1798170	VUR 1,2,3	0	3	9	9	18
M. B	1808840	VUR4,5	5	5	1	3	4
E. A	1590199	VUR 1,2,3	0	2	7	6	13
E. Ş	1710236	VUR 1,2,3	3	1	1	8	9

A. R	1798111	VUR4,5	4	3	9	9	18
M. O	1754683	VUR4,5	5	5	4	0	4
E. E	1798142	VUR4,5	5	5	9	9	18
R. K	1202763	VUR 1,2,3	3	3	8	2	10
S. K	1709944	VUR4,5	2	4	8	3	11
S. K	1412320	VUR 1,2,3	3	2	8	8	16
M. İ	1098180	VUR 1,2,3	0	2	7	5	12
B. T	1207636	VUR 1,2,3	1	3	5	8	13
N. D	1710815	VUR 1,2,3	0	2	5	5	10
A. M	1599242	VUR 1,2,3	3	0	1	8	9
F. Ç	1712881	VUR 1,2,3	3	0	8	6	14
F. O	1276963	VUR 1,2,3	1	3	7	6	13
A. D	1760736	VUR4,5	0	4	9	4	13
O. K	1354850	VUR4,5	3	5	7	2	9
M. D	1863608	VUR4,5	4	2	4	7	11
U. B	1786024	VUR4,5	5	0	7	9	16
F. Y	1863072	VUR4,5	5	5	0	0	0

Ek Tablo3: Hastaların Sintigrafik Özellikleri

İsim	Dosya No	Sintigrafik Yöntem	Sol tmax	Sağ tmax	Sol t ½	Sağ t 1/2	Sol Split	Sağ Split	Sol GFH	Sağ GFH	Total GFH
T. G	1362963	DMSA,DTPA	1,53	1,78	6,81	7,38	53,80	46,20	42,30	35,00	77,30
E.Y	1712594	DMSA,DTPA	2,20	3,20	4,97	5,72	50,50	49,50	42,80	40,80	83,60
A.E.Ö	1760218	MAG3	2,70	1,70	14,05	13,22	49,80	50,20	.	.	.
F.S	1767939	DMSA,DTPA	5,50	3,20	13,00	12,17	67,50	32,50	29,30	15,00	44,20
H.T	1569374	DMSA,DTPA	9,28	3,53	6,74	13,10	57,80	42,20	26,40	20,10	46,50
E.O	1355203	DMSA,MAG3	5,70	5,20	7,21	8,64	12,20	87,80	.	.	.
Z. Y	1767815	DMSA,DTPA	3,03	2,20	13,27	8,40	24,04	75,60	18,70	59,90	78,60
E. B	1763008	DMSA,DTPA	2,21	1,21	19,00	20,00	47,46	52,54	.	.	.
H. S	1767909	DMSA,DTPA	2,70	10,53	14,07	.	94,70	5,30	74,40	4,30	78,70
E.A.C	1701457	DMSA,MAG3	1,53	3,20	6,24	14,05	81,40	18,60	.	.	.
A.T.C	1796502	MAG3	,03	,28	6,06	5,96	40,10	59,90	.	.	.
E. E	1784661	DMSA,DTPA	2,53	1,78	14,11	11,45	18,10	81,90	11,50	54,00	65,50
A. S	1780121	DMSA,DTPA	11,70	8,70	7,89	10,70	24,10	75,90	23,40	76,20	99,60
G.N.S	1596282	DMSA,DTPA	6,53	12,03	7,85	3,00	49,00	51,00	44,80	48,40	93,20
A. P	1708467	DMSA,DTPA	12,78	12,78	4,69	3,97	59,00	41,00	62,90	45,60	108,50
E. S	1707650	DMSA,DTPA	18,04	21,19	5,54	3,45	65,80	34,20	.	.	.
A. Ö	1788234	MAG3	.	.	.	.	72,60	27,40	.	.	.
B. İ	1799004	DMSA,DTPA	4,03	2,03	7,44	14,64	79,00	21,00	67,70	18,20	85,90
Ş. K	1798170	DMSA,DTPA	2,78	4,03	13,59	13,93	47,10	52,90	28,20	32,50	60,70
M. B	1808840	MAG3	17,78	24,28	.	.	37,30	62,70	.	.	.
E. A	1590199	DMSA,DTPA	4,53	13,78	14,47	3,54	51,70	48,30	50,70	48,50	99,10
E. Ş	1710236	DMSA,DTPA	3,03	5,28	10,74	11,47	82,10	17,90	67,40	15,50	82,90
A. R	1798111	DMSA,DTPA	4,50	2,50	9,40	12,30	50,00	50,00	34,50	34,40	68,91

M. O	1754683	DMSA,MAG3	,00	16,00	4,23	6,70	8,30	91,70	.	.	.
E. E	1798142	MAG3	1,20	1,20	14,35	7,03	47,90	52,10	.	.	.
R. K	1202763	DMSA,DTPA	2,50	4,20	10,07	10,96	37,40	62,60	28,20	49,00	77,10
S. K	1709944	DMSA,DTPA	29,00	4,00	.	12,00	41,70	58,30	34,40	50,50	85,00
S. K	1412320	DMSA,DTPA	3,53	6,28	7,98	10,00	46,00	54,00	45,60	55,60	101,30
M. İ	1098180	DMSA,DTPA	2,50	6,20	14,10	13,50	42,10	57,90	32,20	46,30	78,50
B. T	1207636	DMSA,MAG3	12,20	9,00	6,29	8,55	55,20	44,80	.	.	.
N. D	1710815	DMSA,DTPA	4,70	3,20	19,00	16,95	50,70	49,30	20,80	20,80	41,70
A. M	1599242	DMSA,DTPA	2,50	2,53	8,99	14,00	67,40	32,60	58,10	28,90	87,00
F. Ç	1712881	DMSA,DTPA	.	12,50	15,34	11,90	52,40	47,60	51,80	50,40	102,00
F. O	1276963	DMSA,DTPA	2,21	2,21	7,50	9,50	26,35	73,65	27,18	75,97	.
A. D	1760736	DMSA,MAG3	3,28	3,53	7,71	5,58	38,70	61,30	.	.	.
O. K	1354850	DMSA,DTPA	26,20	5,28	,00	12,08	16,40	83,60	16,60	88,90	105,50
M. D	1863608	DMSA,MAG3	1,53	3,03	5,20	3,20	46,90	53,10	.	.	.
U. B	1786024	DMSA,MAG3	1,78	2,78	4,23	5,41	59,80	40,20	.	.	.
F. Y	1863072	DMSA	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Ek Tablo4: Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal verileri

İsim	Dosya No	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	İdrar pH	İdrar Dansite	İK Üreme	İdrar Protein (mg/dl)	İdrar Cr (mg/dl)	İdrar Protein/Cr	Plazma U-II (pg/ml)	İdrar U-II (pg/ml)	İdrar U-II/Cr (pg/mg)	İdrar FE U-II
T. G	1362963	11,44	,40	6,00	1010	Yok	15,70	89,20	,17	3,80	6,50	7,30	,760
E.Y	1712594	7,61	,62	5,00	1025	Yok	10,80	125,47	,08	1,50	17,00	13,60	5,620
A.E.Ö	1760218	5,61	,42	5,00	1010	Yok	10,80	77,90	,13	18,00	1,50	1,94	,044
F.S	1767939	18,41	,99	6,50	1020	Yok	12,80	76,50	,16	1,50	58,00	76,30	50,030
H.T	1569374	18,40	,52	6,00	1025	Var	17,10	160,70	,10	1,50	10,60	6,60	2,280
E.O	1355203	16,80	,80	5,00	1025	Yok	13,10	164,80	,07	33,00	22,00	13,40	,320
Z. Y	1767815	11,99	,70	6,00	1025	Yok	15,10	129,80	,11	1,50	9,20	7,13	3,320
E. B	1763008	14,30	,50	6,00	1010	Yok	11,20	54,50	,20	1,50	4,50	8,33	2,770
H. S	1767909	9,35	,70	5,00	1015	Yok	17,20	227,30	,07	29,50	1,50	,66	,010
E.A.C	1701457	6,51	,42	6,00	1020	Yok	9,00	28,50	,31	7,40	1,50	5,30	,300
A.T.C	1796502	8,00	,49	7,00	1025	Yok	27,50	9,50	2,89	5,10	1,50	15,70	1,590
E. E	1784661	11,72	,60	5,00	1010	Yok	6,80	20,00	,34	1,50	1,50	7,50	3,000
A. S	1780121	6,28	,50	5,00	1015	Yok	11,70	73,40	,15	1,50	4,60	6,30	2,100
G.N.S	1596282	10,05	,60	6,00	1020	Yok	11,70	104,05	,11	1,50	5,40	5,40	2,160
A. P	1708467	11,25	,45	6,00	1020	Yok	6,80	21,80	,31	7,80	1,50	7,14	,410
E. S	1707650	12,23	,50	5,00	1015	Var	12,20	65,20	,18	1,50	4,00	6,15	2,050
A. Ö	1788234	9,86	,50	6,00	1010	Yok	25,30	72,82	,34	1,50	1,50	2,00	,660
B. İ	1799004	16,01	,54	5,00	1015	Yok	12,10	93,10	,12	1,50	1,50	1,60	,570
Ş. K	1798170	8,21	,54	5,00	1020	Yok	14,80	157,37	,09	1,50	6,30	4,00	1,440
M. B	1808840	15,80	,36	5,00	1020	Var	48,50	36,20	1,33	35,80	200,00	555,00	5,580
E. A	1590199	10,44	,46	6,00	1005	Yok	6,80	28,20	,24	10,20	1,50	5,35	,240
E. Ş	1710236	9,51	,46	6,00	1025	Yok	18,30	80,99	,22	1,50	9,60	12,00	3,680

A. R	1798111	10,32	,60	7,00	1015	Var	163,00	75,70	2,15	2,50	200,00	266,00	63,800
M. O	1754683	19,70	,74	6,00	1025	Yok	14,20	24,90	,57	1,50	1,50	6,25	3,080
E. E	1798142	9,06	,42	6,00	1020	Yok	12,20	65,20	,18	19,00	4,60	7,00	,150
R. K	1202763	15,87	,61	6,00	1020	Yok	14,20	112,80	,12	1,50	3,70	3,30	1,340
S. K	1709944	15,58	,50	7,00	1020	Yok	61,40	172,75	,35	200,00	25,00	14,50	,030
S. K	1412320	8,18	,58	5,00	1010	Yok	16,40	254,10	,06	2,20	4,30	1,69	,440
M. İ	1098180	9,49	,60	6,00	1025	Yok	18,50	193,70	,09	6,20	10,80	5,50	,530
B. T	1207636	13,87	,53	5,00	1015	Yok	15,10	133,30	,11	184,00	1,50	1,12	,003
N. D	1710815	27,03	1,00	6,50	1015	Yok	8,90	82,79	,10	1,50	29,00	35,36	23,500
A. M	1599242	10,60	,60	6,00	1020	Yok	11,50	81,85	,14	1,50	22,00	27,10	10,840
F. Ç	1712881	13,00	,49	7,00	1015	Yok	13,60	106,60	,12	14,00	23,50	23,50	1,680
F. O	1276963	13,28	,69	5,00	1030	Yok	6,80	70,80	,09	1,80	2,00	2,85	1,090
A. D	1760736	9,00	,60	6,00	1025	Yok	10,60	60,50	,17	1,50	3,90	6,50	2,600
O. K	1354850	13,00	,70	6,00	1020	Yok	13,20	119,90	,11	7,70	1,50	1,26	,110
M. D	1863608	7,00	,40	6,00	1015	Yok	15,70	35,40	,44	1,50	5,60	16,00	4,260
U. B	1786024	5,00	,80	5,00	1030	Var	256,90	11,40	22,50	3,90	200,00	1800,00	359,000
F. Y	1863072	30,00	,90	7,00	1015	Var	10,90	6,30	1,73	1,50	32,50	541,00	309,000
B. İ	1863997	10,00	,50	5,00	1010	Yok	13,50	120,20	,10	3,90	1,50	1,25	,160
E. D	1862884	12,00	,40	6,00	1025	Yok	17,50	58,20	,30	18,90	8,90	15,30	,320
B. B	1708293	18,00	,50	5,00	1015	Yok	15,90	122,80	,13	2,20	1,50	1,22	,270
Ö. A	1813476	18,00	,50	6,50	1015	Var	31,60	146,00	,20	17,00	110,00	75,30	2,210
M. A	1862316	12,00	,50	6,00	1020	Yok	6,80	58,00	,10	1,90	36,50	62,90	16,500
B. N	1709116	11,00	,50	5,00	1030	Yok	17,20	99,60	,17	1,50	5,50	5,50	1,830
A. B	1856282	12,00	,50	6,00	1025	Yok	13,20	48,40	,27	1,50	11,20	23,30	7,760
A. A	1858976	12,00	,50	6,00	1020	Yok	24,70	78,80	,30	1,50	1,50	1,92	,640
H. D	1758863	8,00	,60	6,00	1015	Yok	13,20	59,40	,20	1,50	9,40	15,90	6,360
H. İ	1788381	8,00	,50	5,00	1030	Yok	15,20	71,90	,20	17,40	4,20	5,91	,160
F. K	1640428	7,00	,50	60,00	1015	Yok	13,70	45,30	,28	6,30	4,20	9,33	,740

H. A	1405006	14,00	,70	5,00	1010	Yok	24,60	190,00	,10	1,90	6,80	3,50	1,310
G. G	1858684	11,00	,50	6,00	1025	Yok	12,00	59,20	,20	70,00	56,00	94,00	,670
H. E	1540498	11,00	,50	5,00	1015	Yok	32,60	172,00	,10	17,00	164,00	95,00	2,790
Ş. S	1860232	8,00	,60	6,50	1015	Yok	7,60	63,50	,10	6,60	3,90	6,10	,550
C. Ö	1858673	14,00	,60	6,00	1020	Yok	15,80	139,60	,11	1,50	5,20	3,70	1,480
N. N. İ	1864094	6,00	,50	6,50	1015	Yok	22,50	122,30	,18	1,50	4,60	3,77	1,250
H. E	1864088	9,00	,60	5,00	1030	Yok	14,20	76,60	,18	1,50	15,60	20,50	8,200
M .E. G	1567245	7,00	,50	6,00	1025	Yok	27,30	116,10	,20	1,50	1,50	1,30	,430
M .Y	1491062	12,00	,60	6,00	1020	Yok	30,20	155,70	,19	1,50	1,50	,96	,384
B .K	1492068	10,00	,60	6,00	1015	Yok	6,80	11,30	,60	1,50	1,50	13,60	5,440
S .E .O	1864091	13,00	,50	5,00	1030	Yok	39,90	146,00	,25	1,50	6,10	4,10	1,360
M .E	1679134	10,00	,60	6,50	1015	Yok	16,10	72,80	,20	1,50	1,50	2,00	,800
N .Ö	1492390	9,00	,50	6,00	1020	Yok	21,10	153,00	,13	1,50	1,50	1,00	,330

TC.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Derya Babuş Taş'a ait "**PRİMER VEZİKOÜRETERAL REFLÜSÜ OLAN ÇOCUKLARDA REFLÜ NEFROPATİSİNİN PLAZMA VE İDRAR UROTENSİN-II DÜZEYLERİNE ETKİSİ**" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 20.10.2010

İmza:

Başkan: Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK .....

Üye : Prof. Dr. Zübeyde GÜNDÜZ (Danışman).....

Üye : Prof. Dr.Ruhan DÜŞÜNSEL .....

Üye: Prof. Dr. Adnan ÖZTÜRK .....

Üye: Doç. Dr. Ali BAYKAN.....