



**T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
AD**

**VEZİKOÜRETERAL REFLÜ VE
ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE DARLIĞI
BULUNAN ÇOCUKLARDA BÖBREK ERKEN
HASAR BELİRTEÇLERİ DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Aydın ECE
(YAN DAL UZMANLIK TEZİ)**

**Tez yöneticisi
Prof. Dr. Kenan HASPOLAT**

DİYARBAKIR-2014

**T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
AD**

**VEZİKOÜRETERAL REFLÜ VE
ÜRETEROPELVİK BİLEŞKE DARLIĞI
BULUNAN ÇOCUKLARDA BÖBREK ERKEN
HASAR BELİRTEÇLERİ DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Aydın ECE
(YAN DAL UZMANLIK TEZİ)**

**Tez yöneticisi
Prof. Dr. Kenan HASPOLAT**

DİYARBAKIR-2014

**Bu tez, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü
(DÜBAP) tarafından 12-TF-31 No'lu Proje ile desteklenmiştir**

İÇİNDEKİLER

ÖZET	2
SUMMARY.	4
KISALTMALAR.....	6
GENEL BİLGİLER.....	7
MATERYAL VE METOT	27
BULGULAR	29
TARTIŞMA	38
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	43
KAYNAKLAR	43

Vezikoüreteral Reflü ve Üreteropelvik Bileşke Darlığı Bulunan Çocuklarda Böbrek Erken Hasar Belirteçleri Düzeyleri

ÖZET

Kim-1 bir transmembran glikoproteini olup, akut böbrek hasarında renal epitel hücreleri içinde keşfedilmiştir. Klinik çalışmalar Kim-1'in fokal segmental glomerüloskleroz, IgA nefropati ve membranoproliferatif glomerülonefritte tübüllerde aşırı miktarlarda yapıldığını ve artmış Kim-1 düzeyinin bu hastalarda proteinüri, tübüler hasar ve interstisyel fibrozis ile orantılı olduğunu göstermektedir. Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) ise böbrekte tübülüslerden salgılanan böbrek hasarı için erken ve duyarlı bir belirteçtir. Önceki çalışmalarda NGAL düzeyi akut böbrek hasarı, diyabetik nefropati, nefrotik sendrom, tübülointerstisyel nefrit ve IgA nefropatisinde artmış olarak bulunmuştur. Literatürde vezikoüreteral reflü (VUR) ve üreteropelvik bileşke darlığı (UPD)'nda idrar Kim-1 ve NGAL düzeylerini araştıran çok az sayıda çalışma vardır.

Bu prospektif vaka-kontrol çalışmasında VUR'lu ve UPD'li çocuklarda idrar Kim-1 ve NGAL düzeyleri ölçülerek, sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Dicle Üniversitesi hastanelerinde ilave bir hastalığı bulunmayan, VUR tanısıyla izlenen 33 çocuk ile 31 UPD'li çocuk çalışmaya alındı. Yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 30 ve 31 sağlıklı çocuk kontrol grupları olarak alındı. Hastaların idrar örnekleri alınıp -80°C'de donduruldu ve daha sonra ELİZA yöntemi ile Kim-1 ve NGAL düzeyleri ölçüldü. İdrar kreatinin (Kr) düzeyi standart yöntemle çalışıldı ve idrar Kim-1/Kr ve NGAL/Kr düzeyleri çalışma grupları arasında karşılaştırıldı. VUR'lu hastalarda Ultrason, DMSA ve VSUG çekildi. UPD'li hastalarda ise tümüne ultrasonografi, DTPA veya MAG3 ve bazısında DMSA çekildi. VUR'lu hastaların yaş ortalaması 7,5±3,5 (1,5-16) yıl, UPD'li hastaların yaş ortalaması ise 5,2±3,6 (1-12) yıl idi.

VUR'lu hastaların 19'unda tek taraflı, 14'ünde çift taraflı VUR mevcuttu. VUR'lu hastaların %80'inde grade 3-5 VUR vardı. VUR'lu hastaların 36/66 böbreğinde renal skar saptandı. DMSA çekilen UPD'li hastaların yarısında renal skar saptandı. VUR grubunda idrar Kim-1/Kr düzeyleri control grubundan anlamlı yüksek bulundu ($6,6\pm9,3$ ve $2,8\pm6,8$, $p<0,001$). Benzer şekilde idrar NGAL/Kr düzeyleri de VUR'lu hastalarda kontrollerden anlamlı yüksek bulundu (1801 ± 2161 ve 558 ± 1143 , $p<0,001$). Bilateral VUR'lu hastalardaki Kim-1/Kr düzeyi unilateral VUR'lu olanların 3 katı, NGAL/Kr düzeyi ise 2 katı kadardı. Ancak VUR grubunda skar gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında idrar Kim-1/Kr ve NGAL/Kr düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). UPD grubunda idrar Kim-1/Kr düzeyleri ($6,8\pm8,9$ ve $3,7\pm7,3$, $p=0,004$) ve NGAL/Kr düzeyleri (3309 ± 3549 ve 696 ± 1228 , $p<0,001$) sağlıklı kontrollerden anlamlı yüksek bulundu.

Korelasyon analizi ile VUR grade'I ile idrar Kim-1/Kr ($r=0,467$, $p=0,007$) ve NGAL/Kr düzeyleri ($r=0,378$, $p=0,048$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptandı.

Sonuç olarak, VUR'lu ve UPD'li çocuklarda idrar Kim-1/Kr ve NGAL/Kr düzeyleri normal sağlıklı kontrollerden anlamlı yüksek bulundu. VUR'lu hastalarda skar varlığının idrar kim-1/Kr ve NGAL/Kr oranlarını etkilemediği, VUR'da idrar biyobelirteçlerinin fibrosisten farklı mekanizmalarla artmış olabileceği düşünüldü. VUR, UPD, renal skar ilişkilerini araştırarak daha fazla hasta içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Vezikoüreteral Reflü, Üreteropelvik bileşke darlığı, idrar belirteçleri, böbrek hasarı

The evaluation of urinary early kidney injury molecule levels in children with vesicoureteral reflux and ureteropelvic junction obstruction

SUMMARY

Kidney injury molecule-1 (Kim-1) is a transmembrane glycoprotein, which has been discovered in renal epithelial cells during acute kidney injury. Clinical studies showed that Kim-1 is over expressed in tubules of patients with focal segmental glomerulosclerosis, IgA nephropathy and membranoproliferative glomerulonephritis and urinary Kim-1 is correlated with the degree of proteinuria, tubular injury and interstitial fibrosis in these patients.

Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) is also excreted from renal tubules and is one of the early and sensitive marker of renal injury. In previous studies, increased NGAL levels have been found in acute renal injury, diabetic nephropathy, nephritic syndrome, tubulointerstitial nephritis and IgA nephropathy. There were few studies on urinary Kim-1 and NGAL levels in vesicoureteral reflux (VUR) and ureteropelvic junction obstruction (UPO) in the literature.

In this prospective case-control study, we measured urinary Kim-1 / Creatinine and NGAL / Creatinine levels in children with VUR and UPO and compared these results with those of healthy controls. The study included 33 children with VUR and 31 children with UPO but with no other systemic illnesses that followed up at Dicle University Hospitals. The control groups (different control groups were recruited for VUR and UPO) included 30 and 31 age and gender matched healthy children. Urine samples of patients were obtained and kept in -80°C until measurements. Thereafter, Kim-1 and NGAL levels of urine samples were measured by ELISA method. Urinary creatinine (Cr) level was measured by standard method and Kim-1/Cr and NGAL/Cr ratios were used for comparison between study groups. Ultrasound, DMSA and VCUG were performed in VUR patients. Ultrasound, DTPA or MAG3, and –in some UPO patients- DMSA were performed in children with UPO.

The mean age of VUR patients was 7.5 ± 3.5 (1.5-16) years, and the mean age of UPO patients was 5.2 ± 3.6 (1-12) years. There were unilateral VUR in 19/33 and bilateral VUR in 14/33 children with VUR. Grade 3-5 VUR were detected in 80% of VUR patients. Renal scarring was detected in 36/66 renal unit of VUR patients. In the half of UPO patients who underwent DMSA had renal scarring. Significantly higher urinary Kim-1/Cr levels were found in VUR patients compared with the healthy controls (6.6 ± 9.3 vs. 2.8 ± 6.8 , $p < 0.001$). Similarly, VUR patients had significantly higher urinary NGAL/Cr ratio compared with the control group (1801 ± 2161 vs. 558 ± 1143 , $p < 0.001$). Bilateral VUR patients had three times urinary Kim-1/Cr and two times NGAL/Cr ratios while compared with the healthy controls. However, no significant differences were found regarding urinary Kim-1/Cr and NGAL/Cr ratios between VUR patients with and without renal scarring ($p > 0.05$).

Significantly higher urinary Kim-1/Cr (6.8 ± 8.9 vs. 3.7 ± 7.3 , $p = 0.004$) and NGAL/Cr (3309 ± 3549 vs. 696 ± 1228 , $p < 0.001$) ratios were found in UPO patients while compared with the healthy subjects. Significant positive correlations were found between urinary Kim-1/Cr between VUR grade and Kim-1/Cr ($r = 0.467$, $p = 0.007$) and NGAL/Cr ($r = 0.378$, $p = 0.048$) with correlation analysis.

In conclusion, significantly higher urinary Kim-1 and NGAL excretion were found in children with VUR and UPO compared with the healthy controls. The existence of renal scarring did not affect urinary Kim-1 and NGAL levels in children with VUR. This may be due to different background mechanisms of VUR and renal scarring. Further studies with more patients are needed to clarify the relationships between VUR, UPO, renal scar and urinary early kidney injury molecules.

Key Words: Vesicoureteral reflux, Ureteropelvic joint obstruction, Urinary markers, kidney injury

KISALTMALAR

ABH: Akut böbrek hastalığı

ABY: Akut böbrek yetmezliği

DMSA: Dimerkaptosüksinik asit sintigrafisi

DTPA: Dietilentriaminopentasetik asit sintigrafisi

EBHB: Erken böbrek hasarı belirteci

FGF: Fibroblast growth factor

FSGS: Fokal segmental glomerülosklerozis

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

HT: Hipertansiyon

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

Kim-1: Kidney injury molecule 1

NAG: N-Acetyl glucosaminidase

NGAL: Neutrophil gelatinase associated lipocalin

PSA: Prostat spesifik antijen

PTEH: Proksimal tubulus epitel hücresi

RN: Reflü nefropati

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

Tİ: Tübülointerstisyel

ÜO: Üreteral obstrüksiyon

VSUG: Voiding sistoüretrografi

VUR: Vezikoüreteral Reflü

1.1. GENEL BİLGİLER

1.1.1. Çocuklarda pyelonefrit ve renal skar oluşum mekanizmaları

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) hemen hemen tamamen gaitada bulunan kolon bakterilerinin perineden üretraya oradan da mesaneye geçişi ile başlar. Bir çocuğun İYE'ye yatkın olması çok faktörlüdür ve hem bakteri virülansı hem de konakçının direnci ile ilişkilidir.

Vezikoüreteral reflü (VUR) İYE'ye yol açan konakçı faktörlerinden en sık rastlananıdır. Öyle ki tekrarlayan İYE saptanan çocukların yaklaşık % 35'inde VUR saptanmaktadır [1].

Risk faktörleri bulunsun ya da bulunmasın bir kere bakteri renal parankime yerleştikten sonra patofizyolojik olaylar kaskadı aktive olur. Bakterinin renal parankime girmesi ile doku hasarı ile sonlanacak yoğun bir immün yanıt başlar. Doku hasarı fokal iskemi ve ilgili toksinlerin doğrudan etkisi ile oluşur. Yangısal cevap granülositlerin büyük sayılarda etkilenen bölgeye göçüne ve peritübüler kapillerler ve medulla arteriyollerinde mikrodolaşımı tıkamasına yol açar. Böylece tıkanan damarların oluşturduğu iskemi-reperfüzyon hasarı, interstisyel ödemle birlikte tübüler hasar oluşturur. İkinci mekanizma ise iskemi-reperfüzyon hasarını takiben oluşan superoksit yapımı ve granülositlerin bakteriyi fagosite edince dokuya saldıkları lizozim ve enzimlerdir. Böylece süperoksit ile birlikte lökositlerden salınan enzimler tübüler epitele zarar verir [2].

Ayrıca yangısal olaylarda interstisyum da zarar görür ve sonuçta kalıcı renal parankimal hasar veya skar gelişir. Bu durum tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis ile birlikte. Bu renal parankimal hasarların oluşumuna reflünün katkısı tartışmalıdır [3]. Post enfeksiyöz renal skar ayrıca konjenital VUR ve konjenital renal displazi ile de karışır. Şu anda renal skarı göstermede en güvenilir yöntem Tc^{99} -Dimerkaptosüksinik asit sintigrafisi (DMSA)'dır. Deneysel çalışmalarda DMSA'nın skarı belirlemede duyarlık ve özgüllüğü % 89 ve % 100 olarak bildirilmektedir. Akut İYE geçirmekte olan hastalarda % 50-80 vakada DMSA ile

parankimal inflamasyon gösterilebilir. Febril İYE geçirmekte olan ve DMSA'da pozitif inflamasyon bulgusu veren çocukların % 60-65'inde tanı sırasında VUR saptanmaktadır [4]. Ancak VUR saptanan hastaların %80-90'ında DMSA'da skar saptanmaktadır. İlâveten orta-ağır VUR'lu hastalarda DMSA'da skar saptanma oranı, hafif grade VUR'lulara göre daha yüksektir. Ayrıca yüksek grade VUR'lu çocuklarda piyelonefrit geliştiği zaman daha büyük renal parankimal alanlar tutulmaktadır [5, 6].

VUR çocukların %1-2'sinde bulunur ve olguların bir kısmında genetik eğilim mevcuttur. VUR genellikle İYE tedavisi sonrası yapılan tetkiklerde saptanır. Ancak son zamanlarda antenatal ultrasonografinin yaygın kullanımı nedeniyle üriner sistem anomali bulunan fetüslerin erkenden saptanmasına yol açmıştır. Kızların yaklaşık % 3-5'i, erkeklerin % 1-2'si puberteden önce İYE geçirir. Primer reflü doğuştan gelen bir bozukluk olmakla birlikte mesane çıkış obstrüksiyonu, nörojen mesane ve detrüsor instabilitesi nedeniyle reflü gelişebilir. VUR'un optimal tedavisi tartışmalıdır ve 30 yıldan beri araştırılmaktadır. Tedavinin amacı, ilave oluşacak renal skar gelişimini önlemektir. Bunun için endoskopik madde enjeksiyonu, üreteroneosistostomi ve antibiyotik supresyonu altında izlem önerilmektedir. Ancak özellikle hafif grade reflünün yaklaşık yılda % 10 oranında kendiliğinden iyileştiği ve sonuçta bunların % 80'inin düzeldiği bilinmektedir. 10 yıllık takip sonuçları, bu üç tedavi grubu arasında, yeni renal skar oluşumu, böbrek büyümesi ve fonksiyonları ile İYE tekrarı açısından fark olmadığını göstermiştir [7].

1.1.2. Reflü Nefropatisi

Reflü nefropatisi terimi VUR ve İYE sonucu böbrekte oluşan kalıcı ve büyük patolojik değişiklikleri yansıtan bir adlandırmadır. Bu durumda iki grup hasta ortaya çıkmaktadır. Bunlardan bir tanesi İYE'yi takiben piyelonefrit sekeli olarak skar gelişenler, diğeri ise antenatal hidronefrozla doğan ve konjenital olarak böbrek hasarı gelişmiş olan çocuklardır.

Birinci grupta daha çok düşük grade VUR'lu kız çocukları mevcut iken, ikinci grupta sıklıkla yüksek grade VUR'lu, antenatal hidronefrozu, hipoplastik böbrekli erkek çocukları içermektedir [8].

1.1.3. Reflü, Enfeksiyon ve Mesane Basıncı İlişkisi

Reflü, enfeksiyon ve mesane basıncı ilişkisi, Ransley ve Ridson'un [9] çalışmaları ile gösterilmiştir. Bu araştırmacılar domuz yavrularını kullandıkları modelde, fizyolojik mesane olduğunda böbrek skar gelişmesi için VUR'la birlikte İYE'nin de bulunması gerektiğini göstermişlerdir. Böylece steril VUR'un tek başına skar oluşturmayaacağı bildirilmiştir [9]. Artmış mesane içi basıncı daha hızlı ve yeni renal hasar oluşturmaktadır. Bu durum reflü ve işeme disfonksiyonunu değerlendirirken klinisyenlerce dikkate alınmalıdır.

Antenatal hidronefrozu bebeklerin yaklaşık % 20'sinde VUR saptanır [10]. Yine antenatal hidronefrozu olguların % 30-85'inde DMSA'da renal kortikal defekt saptanır [11]. Son zamanlarda skar gelişim mekanizmasının eskisinden çok daha farklı olabileceği steril reflülü hastalarda sekonder fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS)'ye bağlı renal skar gelişmesi olarak gösterilmiştir [12].

Çalışmalarda grade 3-5 reflü bulunan çocuklarda skar gelişmesinin daha sık olduğu, bu hastalarda araya giren İYE'lerin daha sık olduğu ve ileri derece grade VUR'lu bu hastalarda kendiliğinden VUR iyileşmesinin çok daha nadir olduğu bildirilmektedir [13].

1.1.4. Reflü Nefropatisinin Sonuçları

Reflü nefropatisi (RN) çocuklarda en yaygın hipertansiyon (HT) nedeni olarak belirtilmektedir. Reflü nefropatisi sonucu hipertansiyon gelişmesi tek veya her iki böbreğin tutulumu, parankimal hasarın derecesi ve böbrek yetersizliğinin (BY) derecesi ile ilişkilidir. Smellie ve arkadaşları [14] VUR ile birlikte İYE geçiren çocukların %7,5'unda 18-35 yılda

HT geliştiğini göstermişlerdir. Başka bir uzun izlemli çalışmada ortalama 14 yıllık izlem sonrasında RN'li çocukların % 38'inde HT saptanmıştır.

Birçok böbrek hastalıklarının kayıt siteminden elde edilen verilerle RN'nin dünya çapında son dönem böbrek yetmezlikli hastaların % 7-17'sinden sorumlu olduğu bildirilmiştir.

Craig ve ark.'nın [15], 1971'den 1998'e kadar süren çalışmasında, arada geçen bu uzun izlem süresinde, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)'ne yol açan hastalıklar içinde RN sıklığının değişmediğini göstermişlerdir. Halbuki çalışma süresince geçen 22 yıl boyunca, önceleri sadece gözleme ve müdahale etmemeye dayanan reflü yönetimi, sonraki dönemlerde daha aktif medikal ve cerrahi tedaviye geçişse bile, RN gelişim sıklığının değişmediği gözlemlenmiştir.

VUR tedavisinde girişim olarak İYE'yi önleyici ilaçla tedavi ve antireflü cerrahi girişim yapılmaktadır. Uluslararası reflü çalışmasında tıbbi ve cerrahi girişim grupları arasında İYE gelişimi ve renal skar oluşumu bakımlarından anlamlı fark bulunmamıştır [16]. Ancak medikal tedavi grubunda piyelonefrite daha sık rastlanmıştır [16]. VUR için en uygun tedavi tartışmalı olmakla birlikte İYE sonucu skar oluşumu tartışmasıdır. VSUG çalışmalarında ilerleyen yaşla birlikte VUR sıklığının azaldığı ve yüksek grade'li reflülerde daha ağır renal skar gelişimi olduğu bilinmektedir [17]. Düşük grade'li reflülerde enfeksiyon gelişme riski de düşük olmakla birlikte, skar için prognostik faktörler tam belirleninceye kadar piyelonefritli hastaları izlemek esas olacaktır. Ultrasonografi (US) ve VSUG kombinasyonunun, İYE tekrarına yol açabilecek VUR, üreterovezikal bileşke darlığı (UVD), posterior üretral valv (PUV) ve mesane duvar kalınlaşmasını göstermede etkili olduğu ispatlanmıştır. Diğer İYE ve skar riskini arttıran faktörler işeme disfonksiyonu ve kabızlıktır [1].

1.1.5. Vezikoureteral reflü ve Reflü Nefropatisi

Reflü nefropatisi için bilinen risk faktörleri, yüksek grade VUR, mesane-barsak disfonksiyonu, küçük yaş ve tedavide gecikmedir. Reflü nefropatili hastaların uygun takip ve tedavisi için kanıta dayalı rehberler mevcut değildir [18, 19]. VUR varlığı ve şiddetinin renal skar oluşumundaki rolü veya hipoplazi/displazi gibi konjenital anomalilerin etkeni olup olmadığı açık değildir VUR'lu çocuklar daha sık İYE (relatif risk 1,5; %95 CI 1.1-1.9) ve renal skar (relatif risk 2.1; %95 CI 1.4-13.2) [20] geliştiği bildirilmektedir.

Renal parankimin % 25'inden fazlasını tutacak skar gelişimi, grade III-IV VUR'lu hastalarda daha sık oluşturmaktadır. Ayrıca hipoplazi/displazi gibi renal anormallikler daha sık olarak VUR ile birlikte. Bir metaanalizde grade I-III VUR'lu çocukların %6,2'sinde, grade IV-V çocukların ise %47,9'unda birlikte renal anormallikler saptanmıştır [21]. İYE geçiren hastalarda VUR ilişkili renal skar gelişme oranı daha yüksektir ve VUR'lu akut piyelonefrit geliştiren bir çocukta renal skar için risk oranı (OR) 2,8 olarak belirlenmiştir [22].

1.1.6. Reflü Nefropatisi Komplikasyonları

Reflü nefropatisi komplikasyonları, sinsi olarak başladığı ve yavaş ilerlediği için iyi bilinmesine rağmen erken tanınmaları zordur. Reflü nefropatisi komplikasyonları hipertansiyon, proteinüri, idrar yoğunlaştırma defektleri, hiperpotasemi, asidoz ve kronik böbrek yetmezliğine (KBY) giden kronik böbrek hastalığıdır. Reflü ile birlikte tekrarlayan İYE atakları ne kadar sık olursa, o kadar geniş renal parankim alanları etkilenecek sonuçta renal skar bırakarak iyileşmekte ve büyük skar alanları da daha sık olarak HT ve KBY'ye yol açmaktadır. Bu komplikasyonlar içinde hipertansiyon ve proteinüri uzun dönem böbrek sonuçları en önemli olan ve fakat tedavi ile önlenebilen komplikasyonlardır.

1.1.6.1. Hipertansiyon

Renal skarlı çocuk hastaların % 17-30'unda ve erişkinlerin % 34-48'inde hipertansiyon gelişir [23]. Renal skarlı çocuklarda 15 yıl süren bir takip çalışmasında hastaların % 13'ü 20-31 yaşları arasında HT geliştirmişlerdi ve bunların çoğu 15-30 yaşları arasında idi.

Renal skarlı bazı çocuklarda çocuk büyüdükçe plazma renin aktivitesi (PRA) artabilir ancak bu hastalarda kan basıncı, PRA, plazma kreatinini ve skar derecesi arasında bir korelasyon saptanmamıştır [24].

1.1.6.2. Proteinüri

Erişkin RN'li hastaların % 21'inde rapor edilen proteinüri çocuklarda nadirdir. Proteinüri immünolojik kökenli glomerüler ve/veya tübülointerstisyel hasar, mezenjiyal disfonksiyon, hipertansiyon, ve glomerüler hipertansiyon sonucu gelişir [25].

1.1.6.3. Fokal segmental glomerülosklerozis (FSGS)

Reflü nefropati FSGS ile birlikte bulunabilir [26]. VUR'lu (belirgin UV bileşke darlığı birlikte bulunan ve bulunmayan) 86 çocuk hastadan elde edilen nefrektomi örneklerinin histolojik analizinde %21 oranında FSGS saptanmıştı ki bu FSGS saptanan hastaların yarısı 5 yaşın altında idi. Bu çalışmada FSGS ile nefrektomi yaşı, cinsiyet, tıkanıklık varlığı ve hipoplazi/displazi şiddeti ile postnatal oluşan renal kortikal kayıp arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı [27].

FSGS ilerleyicidir ve RN'li böbreğin skar gelişmeyen bölgelerinde de oluşabilir ve tek taraflı RN'de sağlam tarafta da oluşabilir [28]. RN'de FSGS gelişim mekanizması açık değildir ve glomerüler hiperfiltrasyon antijen-antikor komplekslerinin birikimi, mezenjiyumun makromolekülleri temizlemesinde yetersizlik ve dolaşan immün komplekslere bağlı glomerüler hasar sonucu gelişebilir.

1.1.6.4. Böbrek Yetmezliği

Reflü nefropati, KBY'li çocukların %12-21'inde etyolojik nedendir [29]. 2008 North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) raporuna göre, KBY'li çocukların % 8,4'ünde, KBY nedeni olarak dördüncü sıradadır ve transplante hastaların % 5,2'sinde ve diyaliz hastalarının %3,5'unda görülmüştür [30].

1.1.7. VUR'da Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi VUR'un en çabuk sonuç veren tedavisi olmakla birlikte, cerrahinin antibiyotik supresyonu ile medikal izleme üstünlüğü -İYE tekrarı ve renal skar gelişimi dikkate alındığında- gösterilememiştir. Bu durum International Reflux Study [31] Birmingham Study [32] ve Swedish Reflux Trial [33, 34]'de de gösterilmiştir. Ancak cerrahi tedavinin bir avantajı, supresyon tedavisinden farklı olarak tekrarlayan VSUG'lerin çekilmesi ihtiyacını ortadan kaldırmasıdır. Cerrahi tedavi genellikle yüksek dereceli (grade IV-V) reflüsü bulunan hastalarda antibiyotik tedavisinin araya giren enfeksiyonları önleyemediği, antibiyotiklere allerjisi olan hastalar, antibiyotik tedavisine uyum sorunu yaşayan, skar durumu kötüleşen ve bazen de ailenin tercihi olduğunda uygulanır.

Ayrıca muhtemel gebelik-ilişkili komplikasyonlarından sakınmak için puberteye yaklaşan kızlarda da cerrahi tedavi tavsiye edilir. Şimdilerde subereteral veya intraüreteral dekstranomer hyalüronidaz (deflux) endoskopik enjeksiyonu olguların çoğunda ilk seçenek tedavi olarak uygulanmaktadır. Diğer cerrahi seçenekleri laparoskopik veya açık cerrahi re-implantasyondur. Ancak açık cerrahi yaklaşık % 98 başarı oranı ile VUR cerrahisinde 'altın standart'tır [17].

Son zamanlarda yayınlanan birçok rapor DMSA'da gösterilen akut piyelonefrit ilişkili böbrek hasarının ümit verici sonuçlarını bildirmektedir [36]. Başka bazı çalışmalarda ise serum prokalsitoninin VUR ve skarlı böbrekleri saptamadaki etkinliği nedeniyle hastayı gereksiz

VSUG'lerden koruyacağını bildirmektedir. Bu tür belirteçleri kullanarak ateşli İYE'li çocuklarda renal hasar ve/veya VUR'lu hastaları belirleyecek ilerlemeler hangi çocukların ileri değerlendirme ve tedaviden yarar göreceğini belirlemesi açısından da önemlidir.

2.1.1. Üreteropelvik Bileşke Darlığı

Üreteropelvik bileşke darlığı (UPD) çocuklarda tıkalı nefropatinin en sık nedenidir.

Konjenital tıkalı üropati çocuklarda son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) ana nedenlerinden birisidir [37]. Hidronefroz klinik olarak böbreklerin pelvis ve kalikslerinde idrar birikmesi sonucu olan bir durumdur. Hidronefrozun en sık rastlanan nedeni UPD olup tahmini insidansı 1/1000-1500'dür [38].

UPD çoğunlukla fonksiyonel bir darlık olarak bilinir, çünkü pelvis ve üreterin düz kaslarındaki anormallikten kaynaklanır [39]. Üreterlerin kendini çaprazlayan bir damar tarafından baskıya uğraması da tıkanıklığa yol açabilir. Gerçi UPD cerrahisi kısa dönem renal lezyonları önlemede etkili gibi görünüyor ama UPD'nin renal parankimde kalıcı değişiklikler oluşturduğunu destekleyen artan sayıda insan ve deneysel hayvan çalışmaları mevcuttur.

Ayrıca neonatal rodent ve fetal modeller hem komplet hem de parsiyel UPD için geliştirilmiştir [40, 41].

Etkin idrar akımı için böbrek ve üreter arasında uygun bağlantı oluşmalıdır. Renal pelvis gelişmesinde yetersizlik veya üreter düz kas farklılaşmasında geri kalma, deneysel hayvan modellerinde gerçekten de fonksiyonel obstrüksiyon ve hidronefroza neden olmaktadır [42]. Ayrıca UPD tedavisi amaçlı piyeloplastide çıkarılan üreteropelvik bileşke dokusundan yapılan patolojik araştırmalar, UPD'de bu bölgede hem düz kas düzenlemesinde bozukluk, hem de piyeloüreter innervasyonunda bozukluk olduğunu göstermiştir [43]. Bu düz kas gelişim bozukluğunun moleküler mekanizması şu ana kadar bilinmemekle birlikte, düz kas düzenlenmesindeki kusur UPD'nin en kuvvetli nedeni olarak öne sürülmektedir [44].

Tek taraflı üreter obstrüksiyonu, erişkin kemirgenlerde tübülointerstisyel fibrozis için iyi bilinen bir cerrahi modeldir [42]. Ancak üreter tıkanıklığının erişkin ve gelişmekte olan fetal böbrek üzerine olan etkileri büyük ölçüde farklıdır. Bu amaçla birçok hayvan modelinde deneysel intrauterin üreter darlığı oluşturulmuştur. Kobaylarda ve koyunlarda insanlara benzer şekilde renal matürasyon devam ettiği için, bu hayvanlarda tek taraflı antenatal UPD oluşturulması, insanlardaki etkileri anlama bakımından yararlı olacaktır. Ancak intrauterin cerrahi (deneysel UPD modeli oluşturma amaçlı) zor olduğundan UPD'nin etkilerini yenidoğan fare, sıçan, tavşan veya domuzda araştırmak bir alternatif olabilir. Obstrüksiyonun etkilerini göstermek için iki yol vardır: Tam veya parsiyel üreter obstrüksiyonu. Tam obstrüksiyonu basitse üreter ligasyonu ile yapılır. Bu model ağır UPD'yi taklit eder ve hızla hidronefrozu takiben de renal parankim kaybı gelişir (ligasyondan 1-2 hafta sonra) [46]. Ancak UPD vakalarının çoğunda komplet değil kısmi bir tıkanıklık söz konusu olduğundan, parsiyel obstrüksiyon modelleri geliştirilmiştir.

2.1.2. UPD Renal Sonuçları

2.1.2.1. Histolojik değişiklikler:

UPD'da oluşan renal anormalliklerin spektrumu çok değişkendir. İnsan böbrek biyopsilerinde değişmiş tübül epitel hücre boyutları, tübülointerstisyel hasar, glomerüloskleroz, fibrozis, nefron gelişiminde sapmalar ve ağır vakalarda renal displazi görülür [47].

Çalışmalar renal biyopsideki histolojik bulguları, obstrüksiyona uğramış böbrek fonksiyonları ile ilişkilendirmek istemektedir. Ancak histolojik bulgular ile böbrek fonksiyonları arasında net bir ilişki ortaya konamamıştır [48]. Tek üzerinde anlaşılan gözlem ayırıcı böbrek fonksiyonu %30'un altına inmiş ağır UPD'de yüksek düzeyde parankimal hasar bulunmasıdır. Ayrıca renal patolojinin şiddeti, obstrüksiyonun devam süresi ile ilişkili bulunmamıştır [48]. Ancak UPD'li hastaların böbrek patolojilerinin daha ayrıntılı incelenmesi, müphem histolojik

değişikliklerin böbrek fonksiyon bozukluğu ile birlikte olduğunu göstermektedir [49]. İnsanlardaki bu gözlemlerin aksine, UPD hayvan modellerinde oluşan renal parankim değişiklikleri yoğun bir şekilde çalışılmıştır. Genel kanı erken obstrüksiyon inutero nefrogenez sırasında oluşmakta ve histolojik değişiklikler tıkanıklığın şiddeti ile paralel seyretmektedir [50].

2.1.2.2. Böbrek Büyümesi

Yenidoğan kemiricilerde tek taraflı üreter obstrüksiyonu büyümüş pelvis çapı ve artmış böbrek hacmi ile birlikte [50]. Üreter obstrüksiyonu böbrek büyümesini; azalmış renal kitle, protein veya DNA içeriği ile birlikte olan parankim atrofiyi geliştirecek şekilde bozar [51]. Üreter obstrüksiyonu ayrıca, fonksiyon gören nefronların sayısını azaltacak şekilde nefrogenezini inhibe eder [52]. Bu değişikliklerin çoğu yenidoğan domuz yavrularında da gösterilmiştir. Ancak insanlardan farklı olarak yenidoğan ratlarda bu lezyonların parsiyel üreter obstrüksiyonunda tıkanıklığın şiddeti ile paralel olarak arttığı gösterilmiştir [41].

2.1.2.3. Glomerüller Değişiklikler

Yenidoğan modelinde parsiyel veya tam tek taraflı üreteral obstrüksiyon (ÜÖ) glomerül sayısında azalmaya yol açar ki, bunu hem nefrogenezini engelleyerek hem de önceden oluşmuş glomerül hücrelerini mezenkimal hücrelere değiştirerek yapar. Glomerüller matürasyon gecikir ve damar yumağı azalır. Komple ÜÖ renin salgılayan hücre sayısını artırır. Ayrıca podosit ayakları çıkıntılarında füzyon (Bowman kapsülü dilatasyonu ve kollaps olmuş kapiller yumak) gözlenir [53].

2.1.2.4. Tübülointerstisyel Değişiklikler

Tübüler hasar UPD'nin önemli bir özelliğidir. Bu durum tübüler apoptozis, tübüler dilatasyon, tübüler atrofi, tübüler bazal membran kalınlaşması ve nekrozu içerir [54]. İlerleyici apoptozis/nekroz glomerül ve tübüllerin ayrılmasına ve sonuçta fonksiyon görmeyen nefrona yol açar [41]. Parsiyel ve komplet tek taraflı obstrüksiyon peritübüler alanı da değiştirir. Ana interstisyel değişim; inflamasyon, tübülointerstisyel fibroz ve azalmış peritübüler kapiller yoğunluktur [52]. Tübüler ve interstisyel değişiklikler birbirleri ile ilişkilidir.

2.1.2.5. Karşı Taraf Böbreği Üzerine Etkiler

Parsiyel veya komplet tek taraflı ÜO, tıkanıklık olmayan böbrekte kompensatris hipertrofiye yol açar [50], ki adaptif büyüme karşı taraftaki darlığın şiddet ve süresi ile koreledir [55]. Ancak kompensatris böbrekte glomerüllerin sayı ve matürasyonu değişmez, ancak ortalama glomerüler alan arter ve renin üretimi inhibe olur. Tübüler hücrelerde ise önemli bir değişiklik olmaz.

2.2.1. UPD'de Böbrekte Oluşan Fonksiyonel Değişiklikler

UPD'nin hafiften ağıra değişen derecelerde böbrek fonksiyonlarını bozduğu iyi bilinmektedir. Bu fonksiyonlar hem glomerüler hem de tübüler fonksiyonlardır. Bu konularda insan çalışması olmamakla birlikte, değişen fonksiyonlar deneysel hayvan modellerinde çok çalışılmıştır. Tıkanıklık olan taraf böbreğinde, karşı taraf böbrekte ve tüm hayvanda olan değişiklikler, hayvan türüne, tıkanıklığın şiddet ve süresine ve hayvanın diyet ve hidrasyon durumuna bağlıdır [56].

2.2.1.1. Glomerüler Filtrasyon

Genelde yenidoğan tek taraflı üreter tıkanıklığında GFR azalır. Tıkanıklık olmayan karşı taraf böbrekte ise GFR artar veya değişmeden kalır [51]. Ayrıca parsiyel veya komplet tek taraflı üreteral tıkanıklığı takiben hem tıkanıklık olan tarafta, hem de karşı sağlam böbrekte proteinüri gelişebilir [41].

2.2.1.2. Tübüler Fonksiyonlar

Parsiyel ÜÖ bariz bir şekilde sodyum reabsorbsiyon bozukluğu ile birlikte, çünkü tıkanıklık olan böbrekte fraksiyone sodyum atılımı artar. Sonuçta tıkanıklık olmayan karşı taraf böbreğinde kompansatris değişiklikler olmamışsa, deney hayvanlarında natriüri görülür [51]. Ayrıca bu hayvanlarda su geri Emilimi de bozulduğu için böbreğin idrar konsantrasyon yeteneği azalır.

2.2.1.3. Üremi, Mineral Dengesi ve Asit-Baz Durumu Üzerine Etkiler

Tek taraflı ÜÖ olan ratlardaki plazma üre seviyesi kontrol grubu ratlardan farksız bulunmuştur. Ayrıca serum sodyum düzeyi ve ozmolalitesi de değişmemiştir ve dehidratasyon da söz konusu değildir. Ancak asit yüklendiği zaman bu ratlarda asit atılımı ve bikarbonat rejenerasyonu yetersiz olduğu için metabolik asidoz gelişir.

2.2.1.4. UPD Düzeltildikten Sonra Böbreğin Toparlanması

UPD'li hastalarda geçirilmiş piyeloplastiden sonra bile kısa dönem düşük renal fonksiyonlar gözlenmektedir [57]. Çocuklarda yapılan bir uzun dönem izlem çalışmasında; preoperatif değerlere kıyasla, düzelmiş renal fonksiyonlar puberteden sonra gözlenmiştir. Erişkinlerde bu konuyla ilgili uzun dönem sonuçları bilinmemektedir, ancak hayvan deneyleri çokça bilgi vermektedir.

Yenidoğan kemirgenlerde yapılan çalışmalar ÜO takiben 5. Günde böbrekte hasar oluşturan primer stimulus ortadan kalksa bile düzeltildikten sonraki 1 aya kadar yapısal değişiklikler devam etmektedir. Yani glomerül sayısı düşüktür, nefron kaybı belirgindir ve renin jukstaglomerüler apparatus dışından da salgılanmaktadır; tübüler bozulma artmıştır ve önemli apoptotik lezyonlar hala gözlenmektedir [58]. İlk lezyonlar bir ayda düzelmese bile, obstrüksiyon kalktığında GFR normale döner, ancak tübüler su ve sodyum geri Emilimi düzelmediği için idrar akımı ve sodyum atılımı post-obstrüktif dönemde artar [59]. Karşı taraf böbrekte ise stabil bir GFR devam etmekle birlikte hipertrofi, glomerüloskleroz, tübüler atrofi, interstisyel fibroz ve inflamasyon gözlenir. Ayrıca kontrateral böbrek proteinüri üretir [60]. Bu durumda denilebilir ki obstrüksiyon ne kadar erken başlamışsa sonuçlar o kadar kötü ve tıkanıklık ne kadar erken düzeltilirse böbrek yapı ve fonksiyonları o kadar iyi korunmuş demektir.

Genel olarak UPD insanlarda kendiliğinden veya cerrahi ile düzeldiği zaman, hemen puberte sonrasında bakılan renal fonksiyonların bozulmamış olduğu görülür. Ancak erişkinlerde daha sonraki yaşlardaki durum bilinmemektedir.

UPD ile oluşan hemodinamik değişiklikler ki lezyonların primer uyarıcısıdır.

- Renal hipoperfüzyon sonucu tübüler iskemi
- Tübüler baskıya ve gerilmeye maruz kalma
- İnflamasyon (Masif interstisyel makrofaj infiltrasyonu)
- Fibrozis
- Oksidatif stres

3.1.1. BİYOBELİRTEÇLER

Yeni hastalık spesifik biyobelirteçlerin bulunması tıbbın tüm alanları için bir gerekliliktir.

Biyobelirteçler hastalığa tanı konmasına, tedavi cevabını izlemeye veya hastalığın alt gruplarını belirlemeye yarayabilir [61]. Pediatrik üroloji açısından UPD ve VUR için birçok biyobelirteç belirlenmiş ve yararlı olabileceği öne sürülmüştür. Ancak hiçbir biyobelirtecin yararlılığı ve klinikte etkin kullanımı kanıtlanamamıştır. Proteomik teknolojideki yeni gelişmeler spesifik hastalıklar için biyobelirteç panellerinin tanınmasına yol açacaktır.

Yeni klinik önemi bulunan biyobelirteçler UPD ve VUR’da tanısal kapasiteyi arttıracak ve renal hasarı belirleyebilecektir. Bu konuda iyi kurgulanmış klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Biyobelirteçler herhangi bir test maddesidir ki iki biyolojik durumu ayırt etmeye yardımcı olur ve daha ileri klinik karar vermeye yardımcı olur [62]. Biyobelirteçlerin klinik kullanıma girmesi bunların küçük pilot çalışmalarda sensitivite ve spesifitesinin tespiti ile mümkün olmaz. Onun yerine çok daha yoğun klinik çalışmalarla bu durum desteklenmelidir.

Biyobelirteçler kanserde kullanılan karsinoembriyonik antijen (CEA), CA-125 veya diyabette kullanılan HbA1c gibi moleküllerdir. Ürolojide kullanılan örneklerin prostatektomi sonrası prostat spesifik antijen (PSA) ölçümü ve tedavi sonrası testis tümörü belirteçleri (β -hCG, alfa fetoprotein ve LDH) dir [61]. Biyobelirteçler ayrıca tedavi cevabı ve yan etki ölçümünde de kullanılabilir. Örneğin biyobelirteç spesifik bir tedavinin böbreğe zarar verdiğini gösteriyorsa, ileride o tedavi modifiye edilmeli veya stoplanmalıdır. Biyobelirteçlerin bu özelliği farmasötik kimyada ve yeni ilaç geliştirilmesin sıklıkla kullanılır. Çocuk üroloji alanında hidronefrozu veya VUR’lu çocukların hangilerinin ameliyattan yarar göreceğini gösterecek biyobelirteçlere büyük ihtiyaç vardır [62].

3.1.1.1. Biyobelirteçlerin özellikleri

Fizik muayene ve radyolojik görüntüleme dışında pediatrik ürolojide sınırlı sayıda biyobelirteç kullanılmaktadır. Bunlardan bir tanesi fetal hidronefroza müdahaleyi belirleyecek biyobelirteçlerdir. Fetusa girişim çok tartışmalı olmakla birlikte, bu girişimin endikasyonunun ve fetal böbrek disfonksiyonunun derecesini belirlemek önemlidir. Bunun için amniyotik sıvıda Na, Cl ve β 2-mikroglobulin seri ölçümleri yapılmaktadır. Ancak bunların sonuca etkisi tam bilinmemektedir. Fetal dönem dışında konjenital renal obstrüksiyon (UPD) ve skarlı veya skarsız VUR'u belirleyecek non-invazif tanısal belirteçlere büyük ihtiyaç vardır. İlk öncü çalışmalar bu konuda ümit verici olmakla birlikte, takip çalışmalarının olmayışı ve yetersiz klinik çalışmalar potansiyel biyobelirteçlerin klinik kullanımını sınırlamaktadır. Örneğin renal direnç indeksinin hidronefroz ve tıkanıklık bulunan çocuklarda arttığı gösterilmiştir. Ancak bu klinik kullanımda çok yararlı olamadı ve diğer çalışmalarca desteklenmedi [63, 64]. Benzer şekilde anjiyotensin konverting enzim (ACE) gen polimorfizmi olarak DD genotipinin obstrüksiyon veya VUR'lu hastalarda daha yüksek renal parankim hasar riski taşıdığı belirtilmekle birlikte [65], sonraki çalışmalar renal skar gelişmesinde ACE gen polimorfizminin etkili olmadığını gösterdi [66].

Obstrüksiyonun diğer potansiyel belirteçler idrar transforming growth faktör β 1 (TGF- β 1), monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ve endotelin-1'dir. Bu biyobelirteçlerin UPD'li çocukların idrarında arttığı gösterilmiştir [67, 68].

Benzer şekilde idrar N-asetil glukozaminidaz (NAG) UDP'li hastalarda, kontrollerden yüksek bulunmuştur [69]. Tersine olarak epidermal growth faktör (EGF)'nin obstrüksiyonda azaldığı bildirilmiştir [70]. Bütün bu biyobelirteçler darlıkta anlamlı değişiyor olsa bile, prospektif ve yeterli güçlü çalışmalarla bunların pozitif ve negatif prediktif değerleri ortaya konamamıştır. Benzer biyobelirteçlerden matriks metalopeptidaz-9 (MMP-9) ve doku inhibitör metaloproteinaz-1 (TIMP-1) akut piyelonefritli çocuklarda artmış olarak bildirilmiştir [71].

Benzer şekilde IL-8 ve idrar α 1-mikroglobulin düzeyleri akut İYE’de artmış olarak ve VUR’u saptamada yararlı olduğu bildirilmiştir [72].

VUR ve renal skarlı çocuklarda yüksek serum fibroblast growth faktör (FGF) saptanmış, renal skarlı çocukların idrarındaki laminin ve TGF- β 1 artışının fibrozise işaret ettiği bildirilmiştir [73].).

Serum vasküler hücre adhezyon molekül-1 (VCAM-1) böbrek hasarı olmasa bile yüksek dereceli VUR’da artmış düzeylerde gösterilmiştir [74]. Serum prokalsitonin düzeyinin, VUR ve renal skar birarada bulunan çocuklarda artmış olduğu gösterilmiştir [75]. Diğer yeni akut böbrek hasarı idrar belirteçleri serum kreatinini yükselmeden önce böbrek hasarını belirleyebilir, aynı zamanda ilaç geliştirmede de çok yararlıdır. Vaidya ve ark [76] kidney injury molecule-1 (Kim-1) neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), IL-18 hepatocyte growth factor (HGF), sistatin C, NAG ve vascular endotelial growth factor (VEGF) gibi akut böbrek hasarı bulunan ve bulunmayan 204 hastada araştırmışlardır. Her biyobelirtecin idrar düzeyi medyan değeri böbrek yetmezliği grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek bulundu. Ancak her bir belirtecin kohortta böbrek hastası olmayan diğer hastalarla karşılaştırıldığında performansı kötü idi [76].

Ancak NGAL ve Kim-1 birlikte kullanıldığında ROC alanı önemli oranda düzelmekte idi. Bu çalışma birçok biyobelirtecin birlikte kullanılmasının toplam klinik performansı düzelteceğini göstermektedir.

3.1.2. Kidney Injury Molecule-1(Kim-1)

Primer nedenler ve etyoloji ne olursa olsun böbrek fonksiyonların ilerleyici azalması tübülointerstisyel hasarla birlikte gerçekleşir. Kidney injury molecule-1 (Kim-1) yeni ortaya çıkmış bir biyobelirteç olarak proksimal tübüler epitel hücre hasarında ortaya çıkar ve salınır [77]. Kim-1 hem böbrek hasarı hem böbrek iyileşmesinde rol alır. Ayrıca Kim-1 ekspresyonu

tübülointersitisyel inflamasyon ve fibrozisle birliktedir ve hasarlı tübüler epitel hücrelerin rejenerasyon ve iyileşmesinde rol alır [77]. Kim-1 bir transmembran proteindir.

Tübülointersitisyel hasar ilerleyici renal hasar için ortak yoldur ve proksimal tübülüs epitel hücrelerin (PTEH) bu yolda önemli rol alır [78]. Bu yolak inflamatuvar hücre infiltrasyonu tübüler atrofi peritübüler kapiller kaybı ve intesitisyel fibroz ile karakterizedir. Böbrek tübülüsleri yüksek oranda tamir ve rejenerasyon kapasitesine sahiptirler [79].

Tübülüs epitel hücrelerinin düzelme mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Kim-1 hem böbrek hasarının bir biyobelirteci hem de olası tedavi hedefi olarak ilgi çekmektedir. Diğer yandan Kim-1 salınımı intersitisyel fibroz ve inflamasyon derecesi ile ilintilidir [80].

Kim-1' in tübül epitel hücreleri rejenerasyonunda iyi mi kötü mü olduğu tartışmalıdır. Kim-1 fonksiyonlarının daha detaylı ortaya konması Kim-1'i artırmak veya baskılamaktan hangisinin böbrek iyileşme işleminin hızlandıracağına karar vermemizi sağlayacaktır.

Kim-1, bir tip 1 transmembran glikoproteindir ki orijinal olarak rodentlerde keşfedilmiştir.

Kim-1, TIMd1 geni tarafından kodlanır ve bu gen kromozom 5 üzerindedir ki bu kromozom bölgeleri alerji, astma ve otoimmünite ile ilişkilendirilmiştir. İnsan ve hayvanlarda Kim-1 çoğunlukla PTEH apikal membranında salgılanır. Kim-1 ekspresyonu farklı böbrek hasarlarında farklı tübüler segmentlerden salgılanır. Kemiricilerin iskemi reperfüzyon hasarı modelinde Kim-1 esas olarak kortikomedüller bölgenin S3 segmentinden salınırken; proteinürinin oluşturduğu böbrek hasarı, folik asidin oluşturduğu ABY ve polikistik böbrek hastalığında midkortikal ve yüzeyel tübülüslerden salgılanır [81]. Genellikle Kim-1' in hasarlanmış PTEH' den metalloproteinazlarla düzenlenen bir mekanizma ile salındığına inanılmaktadır.

3.1. Böbrek Tübüler Hasar Biyobelirteci olarak Kim-1

Böbrek hasarının erken saptanması, mümkün olan en kısa sürede tedaviye başlanmasına olanak sağladığı için çok önemli bir prognostik faktördür. Basit, sensitif, spesifik ve non invazif bir erken böbrek hasarı biyobelirteci çok büyük önemdedir. Tübüler hasarı takiben, hasarlı PTEH farklı moleküller salar ki bunlar tübüler epitel hücre hasar derecesini izlemede kullanılabilir. Bu moleküller Kim-1, IL-18, clusterin, osteopontin, NGAL ve daha bir çok moleküldür [82].

Bu potansiyel biyobelirteçler içinde Kim-1 en çok doğrulanan ve gelecek vadede bir belirteç olarak öne çıkmaktadır. Proksimal tübüler toksisiteyi gösteren diğer biyobelirteçlerle karşılaştırıldığında idrar Kim-1 en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir [83]. İlâveten Kim-1 FDA (ABD) ve Avrupa ilaç ajansı tarafından ilaçla oluşan böbrek hasarını izlemede yüksek sensitif ve spesifik bir idrar belirteci olarak onaylanmıştır [84]. Kim-1' in böbrek hasarında bir belirteç olarak kullanılmasını haklı kılan özellikleri şunlardır:

- a) Normal böbrekte Kim-1'in eksprese olmaması
- b) Hasarlı PTEH' de belirgin upregulasyonu
- c) Hasardan kurtuluncaya kadar Kim-1'in salınmaya devam etmesi
- d) Hasar durumunda ani ve sürekli olarak idrarla atılımı
- e) Vücut dışında oda ısısında stabil olmasıdır

Çalışmalarda akut tübüler nekrozlu hastaların böbrek biyopsilerinde Kim-1'in artmış ekspresyonu gösterilmiştir. Bu çalışmada iskemik ATN'li hastaların idrarında Kim-1 çok yüksek düzeylerde bulundu ve iskemik hasardan sonraki 12 saat içinde Kim-1 düzeyleri dramatik olarak arttı. Bu çalışmada Kim-1'in ATN riski için de bir biyobelirteç olabileceği öne sürülmüştür [85].

Takibeden çalışmalar Kim-1'in non invaziv, sensitif ve tekrarlanabilir bir biyobelirteç olarak böbrek hastalıklarında kullanılabileceğini göstermektedir. Yerleşik ABY'si bulunan 201

hospitalize hastada idrar Kim-1 düzeyinin diyaliz gereksinimi ve hastane ölümleri için önemli bir belirteç olduğunu göstermiştir [86]. Han (2009), Kim-1, NAG ve NGAL'in birlikte ölçümünün, kardiyak cerrahi sonrası erken akut böbrek hasarının belirlemede başarılı olduğunu bildirmiştir [85].

Waanders [87], diyabetik olmayan nefropatide proteinüri derecesinin idrar Kim-1 düzeyi ile korele olduğunu ve hasta tedavi edilip proteinüri azalınca Kim-1 düzeyinin de normale geldiğini göstermiştir. Ürik asit nefropatisinde proksimal tübüler hasarın rolü artmış idrar Kim-1 düzeyi ile gösterilmiştir. İdrar Kim-1 düzeyi kreatinin klirensi, proteinüri ve donör yaşından bağımsız olarak graft kaybının bir öngöndürücüsüdür. İdrar KİM-1 düzeyi ayrıca böbrek transplant alıcılarında böbrek, fonksiyonlarındaki düşme hızının bir prognostik göstergesidir [88].

3.2. NGAL

İnsan NGAL bir 25 k Da proteini olup nötrofillerde ve proksimal kıvrımlı tübülüs epitelyum hücreleri dahil değişik epitelyum hücrelerinde eksprese olur. İdrar NGAL özellikle ABY'de ümit veren bir biyobelirteçtir. Çünkü akut böbrek hücrel hasardan sonraki hemen 2 saat içinde upregüle olur [89]. NGAL normalde insan dokularında (böbrek, akciğer, mide ve kolon gibi) çok düşük düzeylerde eksprese olur, ancak hasarlı epitelyum hücrelerinde ve renal tübüler hücrelerden salındığı gösterilmiştir [90]. Fare ve insan modellerinde yapılan mikrodene analizlerde böbrek iskemik ve toksik hasarını takiben en erken ve en belirgin artış gösteren madde olduğu gösterilmiştir [91]. Preklinik çalışmalarda, NGAL proteini erken ABY'de kan ve idrarda, fonksiyonel değişikliklerden önce kolaylıkla artışının saptandığı bildirilmiştir [92]

NGAL, yoğun bakım ünitesinde, kardiyak cerrahi sonrası ve renal transplantasyon sonrası gibi klinik durumlarda ABY'nin bir biyobelirteci olarak araştırılmıştır. Bir çalışmada yoğun

bakım ünitesinde yatan ABY'li hastalarda, kontrollere nazaran plazma NGAL'inde >10 kat artış ve idrar NGAL'inde >100 kat üzeri artış saptanmıştır [92]. Birçok kardiyopulmoner bypass'lı hasta içeren çalışmalarda serum ve/veya idrar NGAL düzeylerinin cerrahi sonrası ABY gelişme riskini, serum kreatinin yükselmelerinden önce gösterdiğini rapor etmiştir [93]. Böbrek transplantasyonunda, NGAL'in potansiyel klinik uygulanabilirliği gösterilmiştir. Mesela Mishra ve ark. revaskülarizasyondan bir saat sonraki transplant biyopsilerinde NGAL boyanması ile sonuçta gelişecek gecikmiş greft fonksiyonu arasında anlamlı korelasyon bulmuşlardır [94]. Başka bir prospektif çalışmada ise transplantasyon günü bakılan idrar NGAL düzeylerinin, sonrasında gelişecek gecikmiş greft fonksiyonu ve diyaliz ihtiyacı için iyi bir ön gördürücü olduğunu göstermiştir [95].

Erken idrar belirteçlerinin böbrek hastalıklarında kullanımı oldukça yeni olup, az sayıda yayın mevcuttur. Direkt olarak UPD ve VUR bulunan çocuklarda yapılan çok sınırlı sayıda araştırma mevcut olup bu çalışmalardaki hasta sayısı da çok kısıtlıdır. O nedenle bu çalışmamızda akut böbrek yetmezliği temel alınarak değil de VUR ve UPD gibi uzun dönem (subakut ve kronik) etkileri olan hastalıklarda idrar hasar biyobelirteçleri çalışılmıştır.

4.1. AMAÇ

Bu çalışmada VUR ve UPD bulunan çocuklarda alınan idrar örneklerinde Kim-1 ve NGAL düzeyleri ve idrar kreatinin düzeyi ölçülerek, elde edilen idrar Kim-1/Kr ve NGAL/Kr değerlerinin, sağlıklı kontrol grubu bireylerinin değerleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu şekilde VUR ve UPD bulunan çocuklarda idrar Kim-1 ve NGAL düzeylerinin normal kontrol bireylerinden farklı olup olmadığı ve bu erken böbrek hasarı belirteçlerinin VUR ve UPD gibi kronik denebilecek uzun sürede etkili olan idrar yolu patolojilerinde ne yönde değişim gösterdiği araştırılmıştır.

Ayrıca VUR ve UPD’li çocuklarda DMSA sonuçları da dikkate alınarak DMSA’da skar saptanan ve saptanmayan VUR’lu ve UPD’li çocuklarda idrar Kim-1/Kr ve NGAL/Kr değerlerinin farklılık gösterip göstermediği araştırılarak, idrar erken hasar belirteçlerinin skar varlığı ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

5.1. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma prospektif bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Hastaneleri Çocuk Nefroloji, Çocuk Üroloji ve Çocuk Cerrahi bölümlerine başvuran VUR ve UPD’li çocuklarda 2012-2013 yılları arasında hastanın enfeksiyonu ve başka bir sistemik hastalığı olmadığı bir dönemde alınan idrar örnekleri değerlendirilerek yapılmıştır. İdrar örnekleri alınarak, idrar erken hasar belirteçlerinden Kim-1 ve NGAL düzeyleri ölçülmüş ve standardize etmek amacıyla idrar kreatinine bölünmüş böylece gruplar arası karşılaştırmalar yapılmıştır.

Kontrol grubu, genel sağlık taraması amacıyla kliniklere çağrılarak idrar örnekleri alınan ve renal USG’leri çekilen herhangi bir sistemik veya üriner sistem hastalığı bulunmayan çocuklardan oluşturuldu. Çocukların sağlık durumu anne-babadan elde edilen öykü, akut ya da kronik bir hastalığı ekarte edecek klinik muayene, USG ve laboratuvar incelemeleri sonucu

belirlendi. VUR'lu hastalara renal USG, DMSA ve VSUG çekilerek tanı kondu. USG radyoloji uzmanları tarafından 3.5-MHz probu bulunan SSA-280A USG cihazı (Toshiba, Tokyo, Japan) ile çekildi.

UPD'li hastalarda renal USG'ye ilaveten DTPA veya MAG3 çekildi. Tıkalı üropati saptananlar daha sonra opere edildi. Non-obstrüktif hidronefrozu olanlar izleme alındı. UPD şiddeti için Renal pelvis AP çapı ve DTPA/MAG3'te diüretiğe cevap olup olmadığı dikkate alındı.

Çalışma sırasında, VUR'lu 33 ve UPD bulunan 31 çocuk hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak 47 sağlıklı çocuk idrarı alınarak çalışıldı. VUR'lu ve UPD'li çocukların yaş ortalamaları farklı olduğu için kontrol grubu olarak alınan toplam 47 çocuğun içinden yaş ortalamaları ve erkek/kız oranları karşılaştırılacağı hasta grubundan farksız olacak şekilde seçim yapılarak VUR grubu için 30, UPD grubu için 31 sağlıklı çocuktan oluşan iki ayrı kontrol grubu oluşturuldu. Böylece 18 sağlıklı çocuk hem VUR, hem de UPD grubu için kontrol gruplarına dahil olurken, 15 sağlıklı çocuk sadece VUR grubu için, 13 sağlıklı çocuk da sadece UPD grubu için oluşturulan kontrol gruplarına alındı. İdrar örnekleri alındıktan hemen sonra santrifüje edilip (3000 devirde 5 dk) üstte kalan kısım ayrılıp ependorf tüplere konuldu ve laboratuvarda çalışılınca kadar -80°C'de, derin dondurucuda bekletildi. Enfeksiyon saptanan idrar örnekleri çalışmadan dışlandı.

Hastaların tümünün yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, kan basınçları gibi demografik özellikleri; rutin kan biyokimyası (Üre, kreatinin, ALT, AST, Na, K, Cl, Ca, serum albumin), tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, C-reaktif proteini, idrar kreatinini ölçülüp kaydedildi. Veziko üreteral reflü bulunan çocukların voiding sistoüretrografi (VSUG) ve DMSA bulguları, UPD bulunan olguların ultrasonografide tesbit edilen anterior-posterior pelvis çapı, MAG-3 veya DTPA bulguları kaydedildi. VUR gradelemesi uluslararası reflü sınıflamasına göre yapıldı

[96]. UPD tanısı bulunan hastaların yaş, cinsiyet, UPD tarafı (sağ-sol-bilateral) pelvis AP çapı ve kan basıncı ölçüldü.

Hastalar ve kontrol grubuna alınacak bireylerde herhangi bir enfeksiyon veya inflamatuvar durum olduğunda çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu bireylerinin yaş ve cinsiyet olarak hasta gruplarına benzer olması sağlandı, kontrol bireyleri rutin check-up için gelen veya bazı yakınmalarla çocuk polikliniklerine başvurup herhangi bir bozukluk saptanmayan sağlıklı çocuklar arasından seçildi. İlave bir hastalığı bulunan veya öyküsünde böbrek hastalığı geçirdiğine dair ifadeler bulunan çocuklar çalışmaya alınmadı. Son 3 ayda İYE geçirenler, proteinüri, hipertansiyon, kronik böbrek yetersizliği, mesane disfonksiyonu ve ürolitiazis bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Renal skar Teknesyum 99m işaretlenmiş DMSA sintigrafi ile tanımlandı. Tüm DMSA'lar hastanemiz Nükleer Tıp biriminde yapıldı.

Biyokimyasal ölçümler olarak standart yöntemlerle serum üre ve kreatinin ölçüldü. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) yeni Schwartz formülü ile ($eGFR=0,413 \times \text{boy(cm)} / \text{kreatinin (mg/dk)}$) hesaplandı [97]. İdrar aseptik koşullarda toplandı. İdrarlarında lökositüri ve bakteriüri saptanan hastaların idrar örnekleri çalışmaya alınmadı.

İdrar NGAL ve Kim-1 düzeyleri ticari olarak mevcut olan kantitatif sandviç immunoassay tekniği (ELİZA) ile (SunRed Biotechnology Company, Shanghai, China) kullanılarak ölçüldü ve (ng/mg cr) olarak birimlendirildi. Kim-1<0,07 ng/ml değerine kadar saptanabildi. NGAL için intra ve inter assay coefficient variance %3,8 ve %8,1 olarak saptandı. NGAL saptama alt limiti 0,014 ng/ml olarak belirlendi.

Çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan onay alındı.

5.1.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin ortalama artı/eksi standart sapma, ortanca, en yüksek ve en düşük değerleri hesaplandı. Değişkenlere ait verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile araştırıldı. Normal dağılıma uymayan ölçümle elde edilen veriler için iki farklı grup farkı Mann-Whitney U testi ile karşılaştırma yapıldı. Sayımla elde edilen kategorik değerler için Ki-kare testi karşılaştırmalarda kullanıldı. Nümerik iki değişken arasındaki bağıntı olup olmadığı Spearman korelasyon analizi ile yapıldı. İstatistiksel analizler SPSS (SPSS Inc, Ca, Ill, USA) bilgisayar programı ile yapıldı. İstatiksel anlamlı farklılık için $p<0,05$ değeri sınır değer kabul edildi.

6.1. BULGULAR

Bu çalışmada VUR'lu 33 çocuk hasta (19 kız, 14 erkek), UPD'li 31 çocuk hasta (22 kız, 9 erkek) ile yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş, 47 sağlıklı kontrol grubu çocuğa (28 kız, 19 erkek) ait idrar örneklerinde Kim-1, NGAL ve kreatinin düzeyleri çalışılarak, Kim-1/Kr ve NGAL/Kr değerleri karşılaştırılmıştır.

Vezikoüreteral reflü bulunan çocukların yaş ortalaması $7,57 \pm 3,51$ (1,5-16 arası) yıl, UPD'li çocukların yaş ortalaması $5,17 \pm 3,64$ (1-12) yıl ve kontrol grubu çocukların yaş ortalaması $5,14 \pm 4,02$ (1-12) yıl idi. VUR'lu ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet oranı bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Benzer şekilde UPD grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet bakımlarından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Hastaların ve kontrol grubu bireylerinin demografik özellikleri ile bazı klinik ve laboratuvar özellikleri **Tablo 1**'de verilmiştir.

Vezikoüreteral reflü bulunan çocukların 19'unda unilateral, 14'ünde bilateral VUR mevcuttu. VUR'lu hastalarda rastlanan en sık VUR Grade'leri Grade 3, 4 ve Grade 5 VUR idi. Grade 1 ve 2 VUR'lu böbreklerin oranı %12 civarında idi (**Tablo 2**). Veziküreteral reflü bulunan çocukların 23 böbreğinde tek taraflı renal skar (9'unda sağda, 14'ünde solda), 13 böbreğinde bilateral skar saptanırken, toplam 30 böbrekte skar saptanmadı. Üreteropelvik bileşke darlığı bulunan çocukların 16'sına DMSA çekilmiş olup bunlardan 8'inde renal skar saptandı.

Böbrek fonksiyonları bakımından 9/33 hastada eGFR $80 \text{ ml/Dk/1.73 m}^2$ 'nin altında idi. UPD'li hastalarda ise sadece 2/31 hastada eGFR $< 80 \text{ ml/Dk/1.73 m}^2$ 'nin altında idi. Skarlı böbrek oranı VUR grubunda (%61) UPD grubundan (%50) daha sık rastlandı. Ancak aradaki fark anlamlı düzeye ulaşmadı ($p > 0,05$) (**Tablo 1**).

Tablo 1. Vezikoüreteral reflü ve üreteropelvik bileşke darlığı bulunan çocuklarda demografik ve diğer özellikler

	VUR Grubu ^a	UPD Grubu ^b	Kontrol Grubu ^c	p
	(n=33)	(n=31)	(n=47)	
Erkek / Kız	19/4	22/9	28/19	AD
Yaş, yıl (Ort±SS)	7,57 ± 3,51	5,17 ± 3,64	5,14 ± 4,02	AD
eGFR (ml/dk/1.73 m ²)	94,9 ± 20,9	93,9 ± 14,4	102,3 ± 14,3	AD
Skarlı böbrek / DMSA çekilen	20 / 33	8 / 16	-	AD

AD: Anlamlı değil (p>0,05), Ort±SS: Ortalama±Standart sapma, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, DMSA: dimerkaptosüksinik asit sintigrafisi

Tablo 2. Vezikoüreteral reflü bulunan çocuklarda her iki böbrekte saptanan VUR dereceleri

VUR Grade	Sol Böbrek	Sağ Böbrek
	n (%)	n (%)
VUR yok	9 (28,1)	12 (37,5)
Grade 1	1 (3,1)	3 (9,4)
Grade 2	2 (6,3)	2 (6,3)
Grade 3	6 (18,8)	5 (15,6)
Grade 4	9 (28,1)	5 (15,6)
Grade 5	5 (15,6)	5 (15,6)

6.1.1. Vezikoüreteral reflü bulunan çocuklarda idrar erken hasar belirteçleri düzeyleri

Vezikoüreteral reflü bulunan çocuklarda idrar Kim-1/Kr oranı ve NGAL/Kr oranı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Her bir karşılaştırma için p<0,001) (**Tablo 3**). Gerek Kim-1/Kr oranı ve gerekse NGAL/Kr oranı VUR grubunda hem ortalama değer olarak hem de medyan (ortanca) değer olarak kontrol grubunun 3 katı civarında idi.

Tablo 3. Vezikoüreteral reflü bulunan çocuklarda idrar Kim-1/kreatinin oranı ve NGAL/Kreatinin oranı değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

İdrar	VUR Grubu* (n=33)	Kontrol Grubu* (n=30)	p
Kim-1 / Kreatinin	6,64 ± 9,26 (2,99; 0,64 - 43,20)	2,78 ± 6,82 (1,01; 0,29 – 37,67)	<0,001
NGAL / Kreatinin	1810,1 ± 2161,3 (780,7; 169,5 - 9900)	557,7 ± 1142,9 (274,7; 67,8 – 6463,5)	<0,001

*Ortalama ± Standart sapma (Ortanca; en düşük- en yüksek)

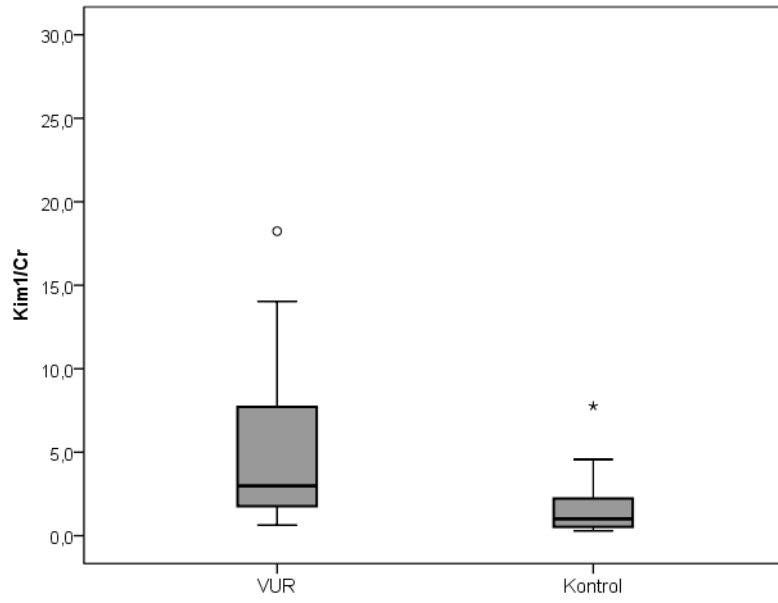
VUR: Vezikoüreteral reflü, Kim-1: Kidney Injury Molecule 1, NGAL: Neutrophil gelatinase associated lipocalin

Bilateral VUR bulunan hastalarda idrar Kim-1/Kr ve NGAL/Kr oranları, tek taraflı VUR bulunan hastaların 2,5-3 katı civarında idi. Ancak alt grup hasta sayısının azlığından dolayı aradaki fark p=0,05 değerine çok yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı düzeye çıkamadı (**Tablo 4**).

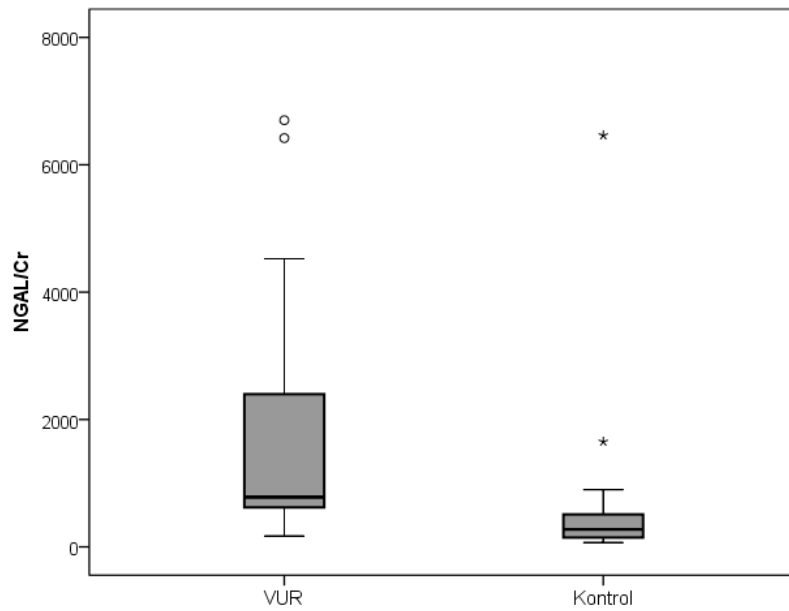
Tablo 4. Unilateral ve bilateral vezikoüreteral reflü saptanan çocuklarda idrar hasar belirteç düzeyleri

İdrar	Unilateral VUR * (n=19)	Bilateral Grubu* (n=14)	p
Kim-1 / Kreatinin	3,73 ± 2,92 (2,44; 1,22 – 10,13)	10,90 ± 11,35 (5,36; 1,56 – 43,20)	0,063
NGAL / Kreatinin	1193,8 ± 1121,6 (731,4; 336,7 – 4523,9)	2528,2 ± 2742,0 (1385; 278,6 – 9900)	0,067

*Ortalama ± Standart sapma (Ortanca; en düşük- en yüksek)



Grafik 1. Vezikoüreteral reflü'lü çocuklar ve kontrol grubu çocuklarda Kim-1/Kreatinin oranları ($p<0,001$)



Grafik 2. Vezikoüreteral reflü'lü çocuk hastalar ve kontrol grubu bireylerde NGAL/Kreatinin oranları ($p<0,001$)

Grafik 1 ve 2’de VUR’lu çocuklar ile kontrol grubu arasında Kim-1/Kr oranı ve NGAL/Kr oranı Boxplot grafiği olarak karşılaştırılmıştır (**Grafik1, 2**).

Vezikoüreteral reflü ile birlikte aynı zamanda renal skar saptanan çocuklar ile renal skar saptanmayan çocukların idrar idrar hasar belirteçleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Skarsız hasta sayısı sadece 10 idi (**Tablo 5**).

Tablo 5. Vezikoüreteral reflü bulunan hastalarda renal skar saptanan ve saptanmayan çocuklarda idrar hasar belirteçleri düzeyleri

İdrar	Skar var * (n=23)	Skar Yok* (n=10)	p
Kim-1 / Kreatinin	8,73 ± 10,15 (3,96; 0,85 – 37,60)	8,13 ± 11,31 (3,09; 1,54 – 44,3)	AD
NGAL / Kreatinin	2462,3 ± 1993,5 (1407,4; 226 – 6700)	2213,9 ± 2686,5 (804,4; 278,6 – 9900)	AD

*Ortalama ± Standart sapma (Ortanca; en düşük- en yüksek), AD: Anlamlı değil ($p>0,05$)

6.1.2. Üreteropelvik bileşke darlığı bulunan çocuklarda idrar erken hasar belirteçleri düzeyleri

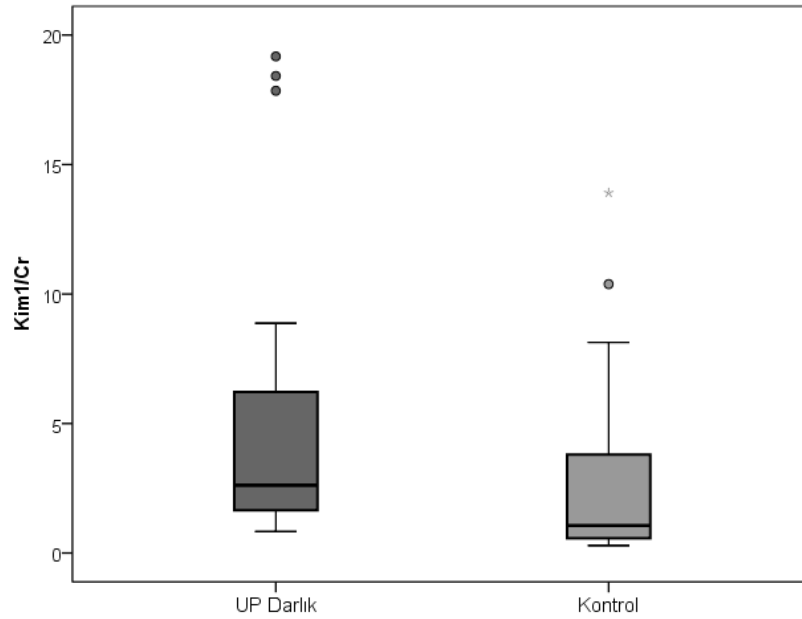
Üreteropelvik bileşke darlığı bulunan çocuklara ait idrar Kim-1/Kr oranı ve NGAL/Kr oranı değerleri kontrol grubu çocuklardan anlamlı yüksek bulundu ($p=0,004$ ve $p<0,001$). İdrar Kim-1/Kr değeri UPD grubunda kontrol grubunun yaklaşık 2 katı, NGAL/Kr değeri ise kontrol grubunun 5 katı kadar idi (**Tablo 6, Grafik 3,4**).

Tablo 6. Üreteropelvik bileşke darlığı bulunan çocuklara ait idrar Kim-1/kreatinin oranı ve NGAL/Kreatinin oranı değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

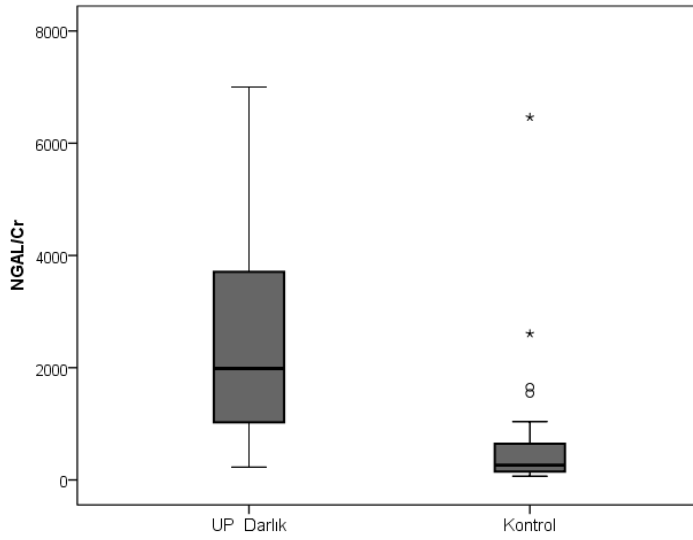
İdrar	UPD Grubu* (n=33)	Kontrol Grubu* (n=31)	p
Kim-1 / Kreatinin	6,79 ± 8,86 (2,62; 0,83 – 34,6)	3,74 ± 7,32 (1,07; 0,29 – 39,7)	0,004
NGAL / Kreatinin	3308,9 ± 3549,5 (1986,5; 228,7 - 14473)	696,2 ± 1227,8 (264,5; 67,8 – 6463,5)	<0,001

*Ortalama ± Standart sapma (Ortanca; en düşük- en yüksek)

UPD: Üreteropelvik bileşke darlığı, Kim-1: Kidney Injury Molecule 1, NGAL: Neutrophil gelatinase associated lipocalin



Grafik 3. Üreteropelvik bileşke darlığı bulunan çocuklar ve kontrol grubunun Kim-1/Kr oranları karşılaştırılması (p=0,004)



Grafik 4. Üreteropelvik bileşke darlık'lı çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında NGAL/ Kreatinin oranları karşılaştırılması ($p<0,001$)

Grafik 3 ve 4'te UPD grubu ile kontrol grubu idrar idrar hasar belirteçleri düzeyleri boxplot grafiği olarak karşılaştırılmıştır (**Grafik 3, 4**).

Üreteropelvik bileşke darlığı bulunan hastalardan 16'sına DMSA çekilmiş ve yarısında renal skar varlığı gösterilmiştir. Üreteropelvik bileşke darlığı ile birlikte renal skar saptanan hastalarda Kim-1/Kr değeri kontrol grubunu 4,5 katı, NGAL/Kr ise kontrol grubunun yaklaşık 2,5 katı olmakla birlikte skar bulunan ve bulunmayan alt gruplardaki hasta sayıları az olduğu ($n=8$) olduğu için aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı farklılık düzeyine ulaşmamış ancak $p=0,05$ değerine çok yakın değerlerde bulunmuştur (**Tablo 7**).

Tablo 7. Üreteropelvik bileşke darlığı bulunan hastalarda renal skar saptanan ve saptanmayan çocuklarda idrar hasar belirteçleri düzeyleri

İdrar	Skar var * (n=8)	Skar Yok* (n=8)	p
Kim-1 / Kreatinin	14,13 ± 17,00 (14,1; 2,10 – 26,16)	3,02 ± 1,20 (3,04; 1,55 – 4,43)	0,063
NGAL / Kreatinin	4337,2 ± 2667,3 (5117,2; 3232,1 – 7002,3)	1809,2 ± 1736,6 (1809,2; 581,2 – 3037)	0,067

*Ortalama ± Standart sapma (Ortanca; en düşük- en yüksek)

Korelasyon analizi

Spearman korelasyon analizi yapıldığında, yaş ile ölçülen diğer herhangi bir değişken arasında (idrar hasar belirteç düzeyleri dahil) istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Tahmini GFR (eGFR) ile renal skar şiddeti, VUR grade'i, Kim-1/Kr ve NGAL/Kr arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Skar şiddeti ile VUR grade'i arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0,592$, $p=0,012$). Her iki böbrek VUR grade'leri toplanarak elde edilen VUR derecesi ile Kim-1/Kr ($r=0,467$; $p=0,007$) ve NGAL/Kr ($r=0,378$; $p=0,048$) arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptandı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda VUR'lu hastalarda VUR derecesi arttıkça skar sıklığı da artmakta idi. Bu durum yüksek grade VUR'lu çocuklarda İYE sıklığının daha fazla olması ve tekrarlayan piyelonefritlerin böbrekte skar bırakarak iyileşmesi ile açıklanabilir [5,6,8,14]. Çalışmamızda hastaların çoğu (%80'i) Grade 3 ve üzeri VUR'a sahipti. Bu durum hastalarımızın 23/33'ünde DMSA'da renal skar saptanması ile de uyumludur.

Kim-1, tip 1 transmembran glikoproteini olup akut böbrek hasarında renal epitel hücreleri içinde keşfedilmiştir. Sağlıklı böbreklerde saptanmaz ancak iskemi veya nefropati sonrası proksimal tübülüs epitel hücreleri apikal membranda yüksek miktarlarda saptanır. Kim-1 glomerüllerde, peritübüler interstisyel hücrelerde ve medüller hücrelerden salgınır. İdrar Kim-1 düzeyi, doku Kim-1 düzeyi ve böbrek hasar derecesi ile orantılıdır [98]. Klinik çalışmalar Kim-1'in FSGS, IgA nefropati ve MPGN'de tübüllerde aşırı yapıldığını ve artmış Kim-1 düzeyinin proteinüri ve proteinüri sonucu gelişen tübüler hasar ve interstisyel fibrozis ile orantılı olduğunu göstermektedir [99-101].

NGAL barsaklar, akciğerler ve böbrekte yapılan küçük bir moleküldür. Böbrekte Henle kulpu çıkan kalın kolunda ve toplayıcı kanallarda salgılanır ve böbrek hasarının erken ve duyarlı bir belirteçidir. Çalışmalarda idrar NGAL düzeyi akut böbrek hasarı, diyabetik nefropati, nefritik sendrom, tübülointerstisyel nefrit ve IgA nefropatisinde artmış olarak bulunmuştur [98, 102-104].

Bu çalışmamızda, böbrek erken hasar belirteçlerinden idrar Kim-1/Kr ve NGAL/Kr düzeyleri VUR'lu hastalarda kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocukların 2-3 katı artmış olarak bulundu ve çalışma ve kontrol grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Ayrıca VUR grubu içinde VUR grade'i ile idrar Kim-1/Kr ve NGAL/Kr düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptandı. Bu durum daha önceki çalışmalarda erken böbrek hasarı belirteci olarak kabul edilen Kim-1 ve NGAL'in kronik böbrek hasarını veya uzun dönemde oluşan ve süreklilik gösteren böbrek hasarını gösterme açısından da önemli belirteçler olabileceğini telkin etmektedir. Toker ve ark.'nın [105] çalışmasında yaşları 1-17 yıl arasında değişen renal skar bulunan 59 VUR'lu hasta, 5 renal skar bulunmayan VUR'lu hasta ve 25 sağlıklı çocukta idrar Kim-1/Kr oranı ölçüldü. DMSA çekildi. İdrar Kim-1 düzeyleri VUR'lu hastalarda sağlıklı kontrollerden anlamlı yüksek bulundu. VUR derecesi ile idrar Kim-1/Kr oranı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmazken, skar derecesi ile Kim-1/Kr oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu. Böylece idrar Kim-1/Kr düzeyinin VUR'lu çocuklarda skar varlığının ve skar şiddetinin invazif olmayan bir biyobelirteci olabileceği sonucuna varıldı. Bizim çalışmamızda da Toker ve ark. [105] çalışmasına benzer şekilde VUR'lu hastalarda idrar Kim-1/Kr oranı sağlıklı kontrollerden anlamlı yüksek bulundu. Ancak bizim çalışmamızda DMSA'da skar saptanan hastalarda idrar Kim-1/Kr düzeyleri skarsız olan hastalardan farklı bulunmadı. Ayrıca yüksek grade (Grade 4 ve 5) VUR'lu çocuklarda Kim-1/Kr düzeyleri düşük grade (Grade 1-3) VUR'lu hastalardan anlamlı yüksek bulundu. Ancak yüksek grade VUR'lu hastalar aynı zamanda DMSA'da daha sık skar

saptanan hastalar olduğu halde idrar kim-1 düzeyinin VUR'lu hastalarda artması ve yüksek grade VUR'u hastalarda daha da artmış olması, idrar hasar belirteçlerinin skar dokusunu oluşturan fibrozisten ziyade, VUR'un oluşturduğu farklı mekanizmalar sonucu artarak idrara çıktığını düşündürmektedir. Tabii ki hasta sayımızın sınırlı olması ve skarlı ve skarsız VUR'lu hastalar diye alt gruplara ayırdığımızda alt gruplarda az sayıda hasta bulunması, VUR, skar, artmış idrar biyobelirteçleri ilişkisinin sağlıklı araştırılmasını, yani tek tek VUR ve skarın etkisini ortadan kaldırarak yapılacak ileri istatistik çalışmalarına imkan tanımamaktadır. VUR ve skarın birbirlerinden bağımsız olarak idrar hasar belirteçleri üzerindeki etkisini araştırmak için her alt grupta 25-30 hastanın yer aldığı daha geniş araştırmaların yapılması gerekmektedir. Ancak yine de çalışmamızda skar durumu dikkate alınmaksızın ünilateral ve bilateral VUR alt grupları karşılaştırıldığında düşük hasta sayılarına rağmen, iki taraflı VUR'u bulunan hasta çocuklarda idrar Kim-1/Kr ve NGAL/Kr düzeyleri tek tarafta VUR bulunanların 2-3 katı olduğu görüldü. Dolayısıyla iki taraflı VUR belki de skar varlığından bağımsız olarak böbrek hasar belirteçleri seviyesinin yüksek olmasına neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda UPD bulunan çocuklarda idrar Kim-1/Kr düzeyi kontrol grubu bireylerinin 2 katı, NGAL/Kr oranı ise kontrollerin 4,5 katı olarak bulundu. Ayrıca UPD'li olup DMSA çekilen 16 hastamızdan skar saptanan 8'inde ölçülen Kim-1/Kr düzeyleri skar olmayanların 4,5 katı, NGAL/Kr düzeyleri ise skar olmayanların yaklaşık 2,5 katı idi. Bu durumda VUR'lu hastalarımızdan farklı olarak idrarda yüksek miktarda hasar belirteçleri bulunmasının skar ile birlikte olduğu düşünülebilir. Eğer daha fazla hasta sayıları ile yapılan çalışmalar bu durumu teyit ederse VUR'da ve UPD'de farklı mekanizmaların idrar biyobelirteçleri artışına yol açtığından söz edilebilir.

Wasilewska ve ark.'nın [98] çalışmasında Kim-1 ve NGAL'ın UPD nedeniyle oluşan konjenital hidronefroзда birer belirteç olarak faydalı olup olmadığını göstermek için, cerrahi gerektiren ağır UPD'si olan 20 çocuk, cerrahi gerektirmeyen hafif UPD'si olan 20 çocuk ve

sağlıklı 25 çocukta idrar Kim-1/Kr ve NGAL/Kr düzeyleri çalışılmıştı. Çocukların tamamında böbrek fonksiyonları normal sınırlarda idi. Ameliyat öncesi idrar Kim-1/Kr ve NGAL/Kr düzeyleri ağır UPD'si olanlarda, hafif UPD'si bulunanlara ve sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı yüksek bulundu. Ameliyattan 3 ay sonra ağır UPD'li hastalarda idrar NGAL düzeyi anlamlı azaldı, ancak yine de kontrol grubunun seviyesinden yüksekti. Bu çalışma, idrar NGAL ve Kim-1 düzeylerinin UPD'de darlığın derecesi ile paralel olarak arttığını göstermiştir. Bizim çalışmamızda da konjenital hidronefrozu vakalar mevcuttu. Ancak bir kısmında UPD yeni doğan dönemi sonrasında tanı almıştı. Bizim hastalarda da ağır UPD'li hastalar vardı. Ancak biz bu çalışmamızda ameliyat sonrası idrar biyobelirteçleri düzeylerini değerlendirmedik.

Tıkalı nefropatide öne çıkan durum cerrah girişim endikasyonlarını belirlemek ve böbrek hasarı prognostik faktörlerini önceden belirlemektir. Klinik pratikte böbrek hasarını önlemek için UPD'nin ne zaman opere edileceğine dair kesin bir fikir birliği yoktur. Gerçi diüretikli renografi (DTPA veya MAG3) klinisyene UPD varlığı ve derecesi hakkında bilgi verse de, idrar biyobelirteçlerine bu konuda ihtiyaç vardır. Biz bu çalışmada Kim-1 ve NGAL idrar düzeylerini UPD'li ve sağlıklı kontrollerde ölçerek karşılaştırdık ve UPD'de yüksek değerler bulduk. Ayrıca Lehmura ve ark. [81]'nin cerrahi girişim gerektirecek kadar ağır UPD bulunan çocuklardaki çalışmasında, sağlıklı çocukların idrarında Kim-1 saptanmamıştı, ancak Wasilewska ve ark. sağlıklı çocuklarda idrarda düşük düzeyde Kim-1 saptamışlardı [98]). Bizim çalışmamızda da kontrol grubunda gerek Kim-1 ve gerekse NGAL düşük düzeylerde saptanmış olup, sonuçlarımız Wasilewska ve ark. çalışmasına benzemektedir. Son zamanlarda elde edilen veriler birçok kronik proteinürik durumda Kim-1 atılımının renal fibroz ve inflamasyon ile birlikte olduğunu göstermektedir [101]. Bu durumda Kim-1' i sadece proksimal tübülüsler için bir non-invazif bir biyomarker olarak görmek değil aynı zamanda kronik tübülointerstisyel hasar için de potansiyel bir biyobelirteç olarak görmek gerekir.

NGAL şimdiye kadar birçok deneysel model ve klinik hastalıklarda çalışılmış (akut böbrek hasarı diyabetik nefropati, Ig A nefropati, kontrast nefropati) ve gecikmiş graft reaksiyonu, lupus nefriti, IgA nefropatisi ve polikistik böbrek hastalık izleminde yararlı bulunmuştur [104-107]. Wasilewska ve ark. [98] sağlıklı çocuklarda da idrarda ölçülebilir düzeyde NGAL saptadılar. Aynı araştırmacılar, idrar NGAL düzeyinin tıkanıklık bulunan UPD'li çocuklarda 10 kat arttığını gözlemlediler. Bizde de UPD'li çocuklarda idrar NGAL/Kr oranı sağlıklı kontrollerin 6 katı, Kim-1/Kr düzeyi ise yaklaşık 2,5 katı olarak bulundu.

Balignano ve ark. [108], idrar NGAL düzeyi ile serum kreatinin ve GFR arasında anlamlı korelasyonlar bulmuşlardı. Ancak Wasilewska ve ark. [98], aynı korelasyonları bulamamışlardı. Bunun nedeni Balignano ve ark.'nın KBY'li çocuklarda, Wasilewska ve ark. [98]'nin ise normal renal fonksiyonu bulunan çocuklarda çalışma yapmaları olabilir.

Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda artmış NGAL düzeyi subklinik tübüler hasarı gösteriyor olabilir. Literatürden elde edilen veriler idrar NGAL ölçümünün lokal renal hasarı gösteriyor olabileceğini telkin etmektedir.

Çalışmamızda hastaların yaşı ile ölçülen idrar hasar biyobelirteçleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmaması, bu belirteçlerin yaş ve yaşa bağlı değişen parametrelerden bağımsız olarak böbrekten üretildiği bilgisi ile uyumludur.

Kronik böbrek yetmezliği bulunan çocukları içeren bir çalışmada [109] eGFR ile idrar hasar biyobelirteçleri arasında anlamlı negatif bir ilişki saptanmıştı. Ancak çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğunda böbrek süzme fonksiyonu normal sınırlar içinde olup, sadece 11 hastada (9 VUR'lu ve 2 UPD'i hasta) eGFR böbrek yetmezliğini gösterir tarzda $80 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ 'nin altında bulundu. Diğer hastaların tümünde eGFR normal sınırlarda olduğu için glomerüler filtrasyon hızı ile idrar hasar belirteçleri arasında anlamlı bir bağıntı bulunmadığını düşünüyoruz.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, VUR'lu ve UPD'li çocuklarda idrar Kim-1/Kr ve NGAL/Kr düzeyleri sağlıklı kontrollerden anlamlı yüksek bulundu. Yüksek idrar biyobelirteç düzeyleri yüksek grade VUR'da daha belirgin idi. Ancak VUR'lu olup da renal skar gelişmiş olan hastalarda elde edilen idrar biyobelirteç düzeyleri skar gelişmeyenlerden farklı değildi. UPD'li grupta ise -az sayıda hastada değerlendirilmiş olmakla birlikte- skarlı hastalarda daha yüksek Kim-1/Kr ve NGAL/Kr düzeyleri görüldü. Bu sonuçlar VUR ve UPD'de renal hasar mekanizmalarının farklı olabileceğini telkin etmektedir. VUR ve UPD'de idrar Kim-1 ve NGAL düzeylerinin cerrahi gereksinimi belirleme veya skar riskini ön gördürme gibi olası klinik kullanımını belirlemek amacıyla daha fazla sayıda hasta içeren ileri çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Smith EA. Pyelonephritis, renal scarring, and reflux nephropathy: a pediatric urologist's perspective. *Pediatr Radiol* 2008;38 Suppl 1:S76-82.
2. Roberts JA. Pathogenesis of pyelonephritis. *J Urol* 1983;129:1102-1106.
3. Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, et al. Primary vesicoureteral reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systemic review and meta-analysis. *Am Soc Nephrol* 2003;14:739-744.
4. Majd M, Rushton HG. Renal cortical scintigraphy in the diagnosis of acute pyelonephritis. *Semin Nucl Med* 1992;22:98-111.
5. Tappin DM, Murphy AV, Mocan H, et al. A prospective study of children with first acute symptomatic E. coli urinary tract infection. Early ^{99m} technetium dimercaptosuccinic acid scan appearances. *Acta Paediatr Scand* 1989;78:923-929.
6. Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U, et al. Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *J Pediatr* 2000;136:30-34.

7. Slabbaert K, Bogaert G. Vesicoureteric reflux (VUR) in children: where are we now? Arch Esp Urol 2012;65:450-458.
8. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: a prospective international reflux study in children. J Urol 1981;125:277-283.
9. Ransley PG, Risdon RA. Reflux and renal scarring. Br J Radiol 1978;51[Suppl 14]:1-35.
10. Burge D, Griffiths M, Malone P, et al. Fetal vesicoureteral reflux: outcome following conservative postnatal management. J Urol 1992;148:1743-1745.
11. Marra G, Barbieri G, Dell'Agnola CA, et al. Congenital renal damage associated with primary vesicoureteral reflux. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1994;70:F147.
12. Nguyen HP, Bauer SB, Peters CA, et al. 99m technetium dimercapto-succinic acid renal scintigraphy abnormalities in infants with sterile high-grade vesicoureteral reflux. J Urol 2000;164:1674-1679.
13. Mingen GM, Nguyen HP, Baskin LS. Abnormal dimercaptosuccinic acid scans predict an increased risk of breakthrough infection in children with vesicoureteral reflux. J Urol 2004;172:1075-1077.
14. Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ, et al. Childhood reflux and urinary tract infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. Pediatr Nephrol 1998;12:727-736.
15. Craig JC, Irwig LM, Knight JF, et al. Does treatment of vesicoureteral reflux in childhood prevent end-stage renal disease attributable to reflux nephropathy? Pediatrics 2000;105:1236-1240.
16. Olbing I, Claesson 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;148:1653-1656.
17. Chand DH, Rhoades T, Poe SA, et al. Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. J Urol 2003;170:1548-1550.

18. Mattoo TK. Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011;18:348-354.
19. Patterson LT, Strife CF. Acquired versus congenital renal scarring after childhood urinary tract infection. *J Pediatrics* 2000;136:2-4.
20. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics* 2010; 126:1084-1091.
21. Skoog SJ, Peters CA, Arant BS, et al. Pediatric vesicoureteral reflux guidelines panel summary report: Clinical practice guidelines for screening siblings of children with vesicoureteral reflux and neonates/infants with prenatal hydronephrosis. *J Urol* 2010;184:1145-1151.
22. Peters CA, Skoog SJ, Arant BS, et al. Summary of the AUA guideline on management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 2010;184:1134-1144.
23. Zhang Y, Bailey RR. A long term follow up of adults with reflux nephropathy. *N Z Med J* 1995;108:142-144.
24. Savage JM, Koh CT, Shah V, Barratt TM, Dillon MJ. Five year prospective study of plasma renin activity and blood pressure in patients with longstanding reflux nephropathy. *Arch Dis Child* 1987;62:678-682.
25. Cotran RS. Nephrology Forum. Glomerulosclerosis in reflux nephropathy. *Kidney Int* 1982;21:528-534.
26. Kincaid-Smith P. Glomerular lesions in atrophic pyelonephritis and reflux nephropathy. *Kidney Int Suppl* 1975;4:S81-83.
27. Hinchliffe SA, Kreczy A, Ciftci AO, Chan YF, Judd BA, van Velzen D. Focal and segmental glomerulosclerosis in children with reflux nephropathy. *Pediatr Pathol* 1994;14:327-338.

28. Bailey RR, Swainson CP, Lynn KL, Burry AF. Glomerular lesions in the 'normal' kidney in patients with unilateral reflux nephropathy. *Contributions to nephrology* 1984;39:126-131.
29. Deleau J, Andre JL, Briancon S, Musse JP. Chronic renal failure in children: an epidemiological survey in Lorraine (France) 1975–1990. *Pediatr Nephrol* 1994;8:472-476.
30. NAPRTCS. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS); 2008 Annual Report. 2008.
31. Piepsz A, Tamminen-Mobius T, Reiners C, et al. Five-year study of medical or surgical treatment in children with severe vesico-ureteral reflux dimercaptosuccinic acid findings. International Reflux Study Group in Europe. *Eur J Pediatr* 1998;157:753-758.
32. Birmingham Reflux Study Group. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: five years' observation. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:237-241.
33. Brandstrom P, Neveus T, Sixt R, Stokland E, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: IV. Renal damage. *J Urol* 2010;184:292-297.
34. Brandstrom P, Esbjorner E, Herthelius M, Swerkersson S, Jodal U, Hansson S. The Swedish refluxtrial in children: III. Urinary tract infection pattern. *J Urol*. 2010;184:286-291.
35. Routh JC, Bogaert GA, Kaefer M, et al. Vesicoureteral reflux: current trends in diagnosis, screening, and treatment. *Eur Urol* 2012;61:773-782.
36. Nanda N, Juthani-Mehta M. Novel biomarkers for the diagnosis of urinary tract infection- a systematic review. *Biomark Insights* 2009;4:111-121.
37. Benfield MR, McDonald RA, Bartosh S, Ho PL, Harmon W. Changing trends in pediatric transplantation: 2001 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant* 2003;7:321-335.

38. Chang C.P, McDill B.W, Neilson J.R, et al. Calcineurin is required in urinary tract mesenchyme for the development of the pyeloureteral peristaltic machinery. *J Clin Invest* 2004;113:1051-1058.
39. Mendelsohn C. Functional obstruction: the renal pelvis rules. *J Clin Invest* 2004;113:957-959.
40. Peters C.A. Animal models of fetal renal disease. *Prenat Diagn* 2001;21:917-923.
41. Thornhill BA, Burt LE, Chen C, Forbes MS, Chevalier RL. Variable chronic partial ureteral obstruction in the neonatal rat: a new model of ureteropelvic junction obstruction. *Kidney Int* 2005;67:42-52.
42. Miyazaki Y, Tsuchida S, Nishimura H, et al. Angiotensin induces the urinary peristaltic machinery during the perinatal period. *J Clin Invest* 1998;102:1489-1497.
43. Zhang P.L, Peters C.A, Rosen S. Ureteropelvic junction obstruction: morphological and clinical studies. *Pediatr Nephrol* 2000;14:820-826
44. Eskild-Jensen A, Frokiaer J, Djurhuus JC, Jorgensen TM, Nyengaard JR. Reduced number of glomeruli in kidneys with neonatally induced partial ureteropelvic obstruction in pigs. *J Urol* 2002;167:1435-1439.
45. Bascands JL, Schanstra JP. Obstructive nephropathy: insights from genetically engineered animals. *Kidney Int* 2005;68:925-937.
46. Chevalier RL, Forbes MS, Thornhill BA. Ureteral obstruction as a model of renal interstitial fibrosis and obstructive nephropathy. *Kidney Int* 2009;75:1145-1152.
47. Stock J.A, Krous H.F, Heffernan J, Packer M, Kaplan G.W. Correlation of renal biopsy and radionuclide renal scan differential function in patients with unilateral ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 1995;154:716-718.
48. Rosen S, Peters CA, Chevalier RL, Huang WY. The kidney in congenital ureteropelvic junction obstruction: a spectrum from normal to nephrectomy. *J Urol* 2008;179:1257-1263.

49. Huang WY, Peters CA, Zurakowski D, et al. Renal biopsy in congenital ureteropelvic junction obstruction: evidence for parenchymal maldevelopment. *Kidney Int* 2006;69:137-143.
50. Matsell DG, Tarantal AF. Experimental models of fetal obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2002;17:470-476.
51. Topcu SO, Pedersen M, Norregaard R, et al. Candesartan prevents long-term impairment of renal function in response to neonatal partial unilateral ureteral obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:F736-F748.
52. Burt LE, Forbes MS, Thornhill BA, Kiley SC, Minor JJ, Chevalier RL. Renal vascular endothelial growth factor in neonatal obstructive nephropathy. II. Exogenous VEGF. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:F168-F174.
53. Fenghua W, Junjie S, Gaoyan D, Jiacong M. Does intervention in utero preserve the obstructed kidneys of fetal lambs? A histological, cytological, and molecular study. *Pediatr Res* 2009;66:145-148.
54. Cachat F, Lange-Sperandio B, Chang AY, et al. Ureteral obstruction in neonatal mice elicits segment-specific tubular cell responses leading to nephron loss. *Kidney Int* 2003;63:564-575.
55. Yoo KH, Thornhill BA, Forbes MS, Chevalier RL. Compensatory renal growth due to neonatal ureteral obstruction: implications for clinical studies. *Pediatr Nephrol* 2006;21:368-375.
56. Klein J, Gonzalez J, Miravete M, et al. Congenital ureteropelvic junction obstruction: human disease and animal models. *Int. J Exp Path* 2011;92:168-192.
57. Chertin B, Pollack A, Koulikov D, et al. Conservative treatment of ureteropelvic junction obstruction in children with antenatal diagnosis of hydronephrosis: lessons learned after 16 years of follow-up. *Eur Urol* 2006;49:734-738.

58. Chevalier RL, Goyal S, Wolstenholme JT, Thornhill BA. Obstructive nephropathy in the neonatal rat is attenuated by epidermal growth factor. *Kidney Int* 1998;54:38-47.
59. Chevalier RL, Kim A, Thornhill BA, Wolstenholme JT. Recovery following relief of unilateral ureteral obstruction in the neonatal rat. *Kidney Int* 1999;55:793-807.
60. Chevalier RL, Thornhill BA, Chang AY, Cachat F, Lackey A. Recovery from release of ureteral obstruction in the rat: relationship to nephrogenesis. *Kidney Int* 2002;61:2033-2043.
61. Lee RS. Biomarkers for pediatric urological disease. *Curr Opin Urol* 2009;19:397-401
62. LaBaer J. So, you want to look for biomarkers (introduction to the special biomarkers issue. *J Proteome Res* 2005;4:1053-1059.
63. Lim GY, Jang HS, Lee EJ, et al. Utility of the resistance index ratio in differentiating obstructive from nonobstructive hydronephrosis in children. *J Clin Ultrasound* 1999;27:187-193.
64. Rawashdeh YF, Djurhuus JC, Mortensen J, et al. The intrarenal resistive index as a pathophysiological marker of obstructive uropathy. *J Urol* 2001;165:1397-1404.
65. Hohenfellner K, Hunley TE, Brezinska R, et al. ACE I/D gene polymorphism predicts renal damage in congenital uropathies. *Pediatr Nephrol* 1999;13:514-518.
66. Pardo R, Malaga S, Coto E, et al. Renin–angiotensin system polymorphisms and renal scarring. *Pediatr Nephrol* 2003;18:110-114.
67. El-Sherbiny MT, Mousa OM, Shokeir AA, et al. Role of urinary transforming growth factor-beta1 concentration in the diagnosis of upper urinary tract obstruction in children. *J Urol* 2002;168:1798-1804.
68. Taha MA, Shokeir AA, Osman HG, et al. Diagnosis of ureteropelvic junction obstruction in children: role of endothelin-1 in voided urine. *Urology* 2007;69:560-564.
69. Carr MC, Peters CA, Retik AB, et al. Urinary levels of the renal tubular enzyme N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in unilateral obstructive uropathy. *J Urol* 1994;151:442-445.

70. Grandaliano G, Gesualdo L, Bartoli F, et al. MCP-1 and EGF renal expression and urine excretion in human congenital obstructive nephropathy. *Kidney Int* 2000;58:182-192.
71. Chromek M, Tullus K, Hertting O, et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in acute pyelonephritis and renal scarring. *Pediatr Res* 2003;53:698-705.
72. Everaert K, Delanghe J, Vande Wiele C, et al. Urinary alpha 1-microglobulin detects uropathy. A prospective study in 483 urological patients. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:309-315.
73. Sabasinska A, Zoch-Zwierz W, Wasilewska A, et al. Laminin and transforming growth factor beta-1 in children with vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 2008;23:769-774.
74. Kaneyama K, Kobayashi H, Yamataka A, et al. Serum soluble vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) concentrations in children with reflux nephropathy. *Pediatr Surg Int* 2005;21:39-42.
75. Leroy S, Adamsbaum C, Marc E, et al. Procalcitonin as a predictor of vesicoureteral reflux in children with a first febrile urinary tract infection. *Pediatrics* 2005;115:706-709.
76. Vaidya VS, Waikar SS, Ferguson MA, et al. Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans. *Clin Translat Sci* 2008;1:200-208.
77. Lim AI, Tang SC, Lai KN, Leung JC. Kidney injury molecule-1: more than just an injury marker of tubular epithelial cells? *J Cell Physiol* 2013;228:917-924.
78. Nangaku M. Hypoxia and tubulointerstitial injury: A final common pathway to endstage renal failure. *Nephron Exp Nephrol* 2004;98:8-12.
79. Bonventre JV. Pathophysiology of AKI: Injury and normal and abnormal repair. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:556-561.
80. Schroppel B, Kruger B, Walsh L, et al. Tubular expression of Kim-1 does not predict delayed function after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:536-542.

81. Ichimura T, Hung CC, Yang SA, Stevens JL, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1: A tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:552-563.
82. Ting YT, Coates PT, Walker RJ, McLellan AD. Urinary tubular biomarkers as potential early predictors of renal allograft rejection. *Nephrology* 2012;17:11-16.
83. Zhou Y, Vaidya VS, Brown RP, et al. Comparison of kidney injury molecule-1 and other nephrotoxicity biomarkers in urine and kidney following acute exposure to gentamicin, mercury, and chromium. *Toxicol Sci* 2008; 101:159-170.
84. Dieterle F, Sistare F, Goodsaid F, et al. Renal biomarker qualification submission: A dialog between the FDA-EMEA and predictive safety testing consortium. *Nat Biotechnol* 2010;28:455-462.
85. Han WK, Wagener G, Zhu Y, Wang S, Lee HT. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:873-882.
86. Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, et al. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:904-912.
87. Waanders F, Vaidya VS, van Goor H, et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, dietary sodium restriction, and/or diuretics on urinary kidney injury molecule 1 excretion in nondiabetic proteinuric kidney disease: A post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009;53:16-25.
88. Szeto CC, Kwan BC, Lai KB, et al. Urinary expression of kidney injury markers in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2329-2337.
89. Thomas AA, Demirjian S, Lane BR, et al. Acute kidney injury: novel biomarkers and potential utility for patient care in urology. *Urology* 2011;77:5-11.

90. Singer E, Markó L, Paragas N, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol (Oxf)* 2013;207:663-672.
91. Devarajan P, Mishra J, Supavekin S, Patterson LT, Steven Potter S. Gene expression in early ischemic renal injury: clues towards pathogenesis, biomarker discovery, and novel therapeutics. *Mol Genet Metab* 2003;80:365-376.
92. Mori K, Lee HT, Rapoport D, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005;115:610-621.
93. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231-1238.
94. Mishra J, Ma Q, Kelly C, et al. Kidney NGAL is a novel early marker of Acute injury following transplantation. *Pediatr Nephrol* 2006;21:856- 863.
95. Parikh CR1, Jani A, Mishra J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:1639-1645.
96. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Möbius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol* 1985;15:105-109.
97. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-637.
98. Wasilewska A, Taraute -Jawusz K, Debek W, et al. Kim-1 and NGAL: New markers of obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2011;26:579-586.
99. Chaturvedi S, Farmer T, Kapke GF. Assay validation for Kim-1: human urinary renal dysfunction biomarker. *Int J Biol Sci* 2009;5:128-134.
100. Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (Kim-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3265-3268.

101. van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Bailly V, Bakker SJ, van Goor H, Stegeman CA. Tubular kidney injury molecule-1 (Kim-1) in human renal disease. *J Pathol* 2007;212:209-217.
102. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008;148:810-819.
103. Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons. *Kidney Int* 2009;75:285-294.
104. Ding H, He Y, Li K, Yang J, Li X, Lu R, Gao J. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an early biomarker for renal tubulointerstitial injury in IgA nephropathy. *Clin Immunol* 2007;123:227-234.
105. Toker A, Ziypak T, Orsal E, Laloğlu E, Bedir F, Atasoy Y. Is urinary kidney injury molecule-1 a non-invasive marker for renal scarring in children with vesicoureteral reflux? *Urology* 2013;81:168-172.
106. Brunner HI, Mueller M, Rutherford C, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2577-2584.
107. Bolignano D, Coppolino G, Campo S, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007;27:373-378.
108. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Campo S, Arena A, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2008;31:255-258.

109. Bhavsar NA, Köttgen A, Coresh J, Astor BC. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule 1 (KIM-1) as predictors of incident CKD stage 3: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2012;60:233-240.