

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Vezikoureteral reflü (VUR), idrar yolu enfeksiyonu (İYE) geçiren hastalarda görülen en sık ürolojik anomalidir. VUR, idrarın mesaneden üst üriner sisteme geri akışı olarak tanımlanmaktadır (1,2). Enfeksiyon ve mesane basıncının böbreğe iletilmesini sağlayarak renal skarlanmaya yol açar. Renal skarlanma proteinüri, büyüme geriliği, hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliğine kadar ilerleyen reflü nefropatisine (RN) neden olmaktadır (3). VUR renal parankim harabiyetine sebep olduğu için önemlidir. Özellikle küçük yaşlarda oluşan piyelonefrit atağının oluşturduğu skarlanma daha sonra VUR'un etkisi ortadan kalksa bile ilerleyici böbrek harabiyetine neden olabilmektedir.

Primer VUR'un normal popülasyonda %1, tekrarlayan İYE geçiren çocuklarda %30-50 oranında görüldüğü bildirilmiştir (4,5). İYE'ü geçiren çocukların %15-60'ında renal skar oluşmaktadır. İYE geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada, VUR'ü olan çocuklarda skar gelişiminin, olmayanlarla karşılaştırıldığında %40 oranında daha fazla olduğu bildirilmiştir (6). Türkiye'de yapılmış çok merkezli bir çalışmada, kronik böbrek hastalığı (KBH) tanılı çocukların etyolojisinde reflü nefropatisinin %18.5 olduğu tespit edilmiştir (7).

Piyelonefrit sonrası renal skar gelişiminin kesin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. VUR, enfeksiyonun böbreğe taşınmasına yol açarak böbrek parankimine bakteriyel invazyon, renal skarlanmayla sonuçlanan akut inflamatuvar yanıtı neden olan patofizyolojik kaskatı başlatır. İnflamatuvar yanıt, kemotaksis, fagositoz, lizozomal ve superoksit enzim salınımı, peroksit ve hidroksit radikal üretimi, tübüler iskemi ve hasarın reperfüzyonundan oluşmaktadır. Bu olayların ardından gelişen fibrozis, makrofajlar tarafından başlatılır. Bu hücreler tarafından üretilen sitokinler fibroblast proliferasyonunu uyararak, kollajen üretimi ve skar oluşumuna, sağlam nefronların hiperfiltrasyonu sonucunda glomeruloskleroza neden olur. Renin-anjiotensin sistemi aktivasyonu ile böbrek fonksiyonları kademeli olarak bozulur (8).

Serum kreatinini, kan üre azotu, kreatinin klirensi, idrar elektrolitleri, idrarın mikroskopik incelenmesi ve radyolojik bulgular böbrek hasarını gösteren geleneksel testlerdir. Ancak KBH'nın erken dönemde tespit edilmesinde yeterli değildir. Renal skarlanma bir inflamatuvar olaylar zinciri olduğu için, erken dönemde progresyonu göstermeye yönelik idrarda belirteçlerin araştırılmasına ihtiyaç duyulmuştur. Bunun için literatürde idrarda

neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1) ve liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) düzeyleri değerlendirilmiştir.

NGAL, lipokalin ailesinin bir üyesi olup, lipokalin-2, siderokalin olarak da bilinir (9). Molekül ağırlığı 25 kDa olan protein gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve böbreklerden salınır. Plazma NGAL proteini glomerüllerden serbestçe filtre edilir ve çoğunluğu proksimal tübülden reabsorbe edilir, Henlenin çıkan kalın kolu ve toplayıcı kanallardan salınır (10). Küçük molekül ağırlığına sahip olduğu için idrarla salınması ve saptanması kolay olur. Nefrotoksik ve iskemik hasardan sonra böbrek kortikal tübül hücrelerinde, idrar ve serumda yüksek miktarda birikir (11). İdrarda NGAL varlığı ya proksimal tübülde NGAL reabsorpsiyonunu bozan bir böbrek hastalığını ya da distal tübülden de novo sentezine yol açan böbrek hastalığını gösterir (12). NGAL, KBH'nın belirlenmesinde erken ve duyarlı bir parametre olabilir.

KIM-1, bir transmembran glikoproteini olup normalde böbrek dokusunda bulunmaz. Proksimal tübül hücreleri ilaçlar, kimyasal maddeler ve iskeminin toksik etkilerine çok duyarlıdır. İskemi veya nefrotoksisiteye sekonder gelişen akut böbrek hasarı sonrasında proksimal tübül hücrelerinden salınır (12,13). İskemik böbrek hasarında idrar KIM-1 düzeyinin belirgin arttığı gösterilmiş ve böbrek hasarının erken tanınmasında yararlı bir parametre olduğu ileri sürülmüştür (14). Klinik çalışmalarda, fokal segmental glomeruloskleroz, immunglobulin A (IgA) nefropatisi ve membranoproliferatif glomerülo nefritli hastaların tübüllerinde KIM-1'in aşırı üretildiği ve bu nedenle proteinüriye yol açarak tübül hücre hasarı ve interstisyel fibroze neden olduğu gösterilmiştir (15). Bu sonuçlar idrar KIM-1 düzeyinin kronik tübülointerstisyel hasarı gösteren noninvaziv bir parametre olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Yağ asidi bağlayan proteinler (FABP), hipoksik doku hasarı sonrası ortaya çıkan lipid peroksidasyon ürünlerini ve doymamış yağ asitlerini bağlayan intrasellüler taşıyıcı proteinlerdir. L-FABP böbreğin proksimal tübüllerinden salınan bir proteindir. Yapısal olarak hasarlı tübül hücrelerinden salınması sonucunda idrarda L-FABP miktarı artar. Son zamanlardaki araştırmalarda, idrar L-FABP düzeyi ile kronik iskeminin monitorize edilebileceği gösterilmiştir (16). Ayrıca KBH'nın ilerleme sürecinde idrar L-FABP düzeyinin renal hastalığın prognozunu değerlendirmede çok duyarlı bir parametre olduğu

bildirilmiştir (17). Hatta bu parametrenin serum kreatinin, idrar protein ve idrar mikroalbuminüri düzeylerinden daha duyarlı olduğu saptanmıştır (18).

Bu çalışmanın amacı, Türkiye’de kronik böbrek hastalığının önemli bir nedeni olan VUR nefropatisinin erken tanısında idrarda noninvaziv olarak saptanabilen NGAL, KIM-1 ve L-FABP’in kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLERİ

2.1. VEZİKOÜRETERAL REFLÜ

Veziqüreteral reflü, idrarın fizyolojik olmayan bir şekilde mesaneden böbrege geri akımı olarak tanımlanır. VUR, izole bir patoloji (primer) olabildiği gibi, obstrüktif üropati veya nörojenik mesane gibi anomalilere (sekonder) de eşlik edebilir (2).

Vakaların çoğu, İYE'dan sonra tanı alır. VUR varlığında İYE'u geçirme riski artar. Bu iki durum birlikte olduğunda renal skarlanma ortaya çıkar ve hipertansiyon, KBH ve hatta son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) kadar ilerleyen RN'ne neden olur (19).

2.1.a. Prevalans

Primer VUR çocuklarda en sık görülen ürolojik anomalidir. VUR prevalansı tekrarlayan İYE geçiren çocuklarda %30-50 iken, sağlıklı çocuklarda %1.3 olduğu tahmin edilmektedir (4,5). Antenatal hidronefrozlu yenidoğanlarda VUR insidansı yaklaşık %12'dir (20). VUR'u olan indeks hastaların asemptomatik kardeşlerinde VUR prevalansı %4.7-51, renal harabiyet insidansı %3-41 arasındadır (21). VUR tanılı ebeveynin çocuğunda %66 oranında VUR olabileceği bildirilmiştir (22). VUR tanısı alan çocukların %30-60'ında ilk tanı anında renal skarlanma olduğu ve bunların %5-12'sinin SDBY'e ilerlediği bildirilmiştir (23). KBH olan Türk çocuklarında reflü nefropati sıklığı %18-32 olduğu tespit edilmiştir (7,24).

Yaş küçüldükçe VUR görülme sıklığı artar. Yaşın artması ile birlikte mesanenin büyümesi ve submukozal üreterin uzunluğunun artması sonucunda VUR sıklığı da azalır. İYE geçiren 1 yaşından küçük çocukların %70'inde VUR saptanırken, bu oran 4 yaşında %25, 12 yaşında %15 olarak bildirilmiştir (25).

2.1.b. Cinsiyet

VUR ile cinsiyet arasındaki ilişki antenatal hidronefroz nedeniyle araştırılan hastalarla, İYE sonrasında tanı alan hastalar arasında farklıdır. Antenatal ultrasonografinin yaygın kullanılması, hidronefrozun ve İYE geçirmeden VUR'un erken tanınmasını sağlamıştır. Antenatal hidronefroz nedeniyle takip edilip VUR saptanan çocukların %76'sının erkek olmasına rağmen, İYE geçirdikten sonra VUR saptanan hastaların çoğunluğunun kız

olduğu bildirilmiştir (26). Bazı çalışmalarda ise İYE sonrası VUR insidansında cinsiyet farklılığının olmadığı hatta erkeklerde daha fazla olduğu tespit edilmiştir (27,28).

2.1.c. Genetik

VUR, genitoüriner sistemin en sık kalıtsal hastalığı olmasına rağmen genetiği tam olarak tanımlanmamıştır. Vakaların çoğunda otozomal dominant kalıtım olmasına rağmen tek gen, poligenik hatta X'e bağlı geçiş de bildirilmiştir (27). Genetiği bu kadar heterojen olan VUR'un ailesel insidansı da yüksektir. Ebeveynlerinde VUR olan çocuklarda VUR insidansı %66 olup etkilenen hastanın kardeşinde %25-45, çift yumurta ikizlerinde %35-50, tek yumurta ikizlerinde ise %80-100'dür. Bu oranlar VUR'un genetik geçiş ile ilişkisini desteklemektedir (22,29).

VUR primer olabildiği gibi göz, santral sinir sistemi, kardiyovasküler ve iskelet sistemi anomalilerine eşlik eden multiorgan malformasyon sendromlarının bir komponenti olarak da ortaya çıkabilir. X kromozomunun monozomisi, 13, 18 ve 21. kromozomların trizomisi, 4p, 5p ve 11p kromozomların delesyonu, 7q, 22q11 ve 17p11.2 kromozomların mikrodelesyonu gibi kromozomal anomalilere eşlik ettiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (29).

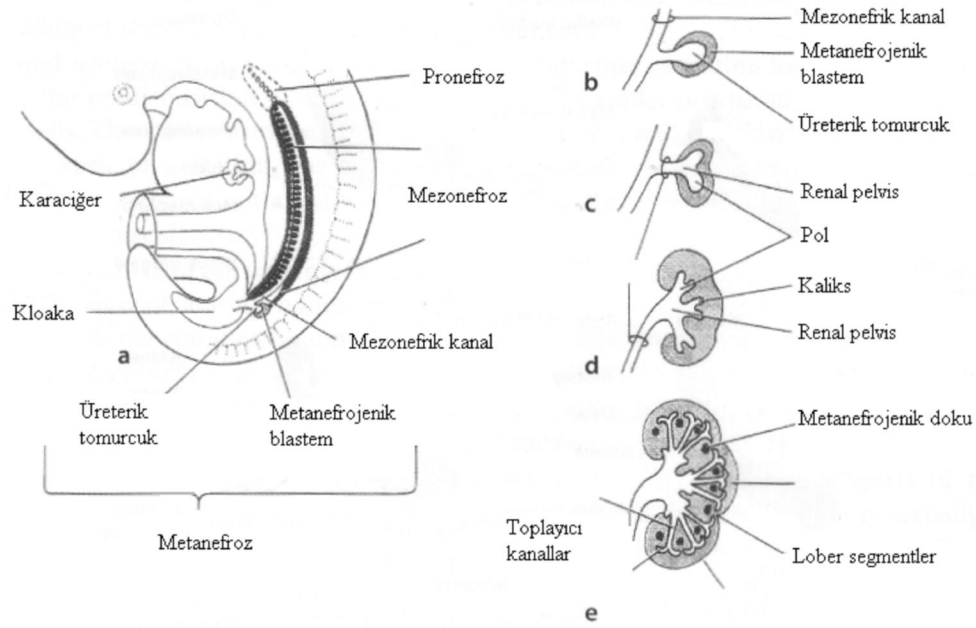
2.1.d. Embriyoloji

Primer VUR, üreterin intravezikal submukozal uzunluğunun kısa olması sonucu ortaya çıkan vezikoüreteral bileşkenin konjenital anomalisidir.

İntrauterin yaşam boyunca böbreklerin gelişimi birbirinin ardı sıra beliren pronefroz, mezonefroz ve metanefroz dönemlerini kapsar (Şekil 2.1). İlk iki dönemdeki organ yapıları intrauterin gelişim sırasında ortadan kalkar. Kalıcı böbrek ve üriner sistem metanefrozdan gelişmektedir.

Pronefroz dönemindeki böbrek birkaç çift tübüler yapıdan oluşur ve sekretuar bir fonksiyonu yoktur. Pronefrik tübülüsler gebeliğin 3. haftasında embriyonun servikal bölgesinde belirir ve 2 hafta içinde kaybolur. Mezonefroz pronefrik yapının kaudal ucunda, toraks bölgesinde 4. haftada ortaya çıkar. Mezonefrik böbrek glomerülötübüler ünitelerden meydana gelir ve 5. haftada idrar oluşturabilecek özelliklere sahiptir. Mezonefroz, metanefrozun görev yapmaya başladığı 12. haftada yok olur. Mezonefrozun en önemli işlevi üreter tomurcuğunun yapımını indüklemektir.

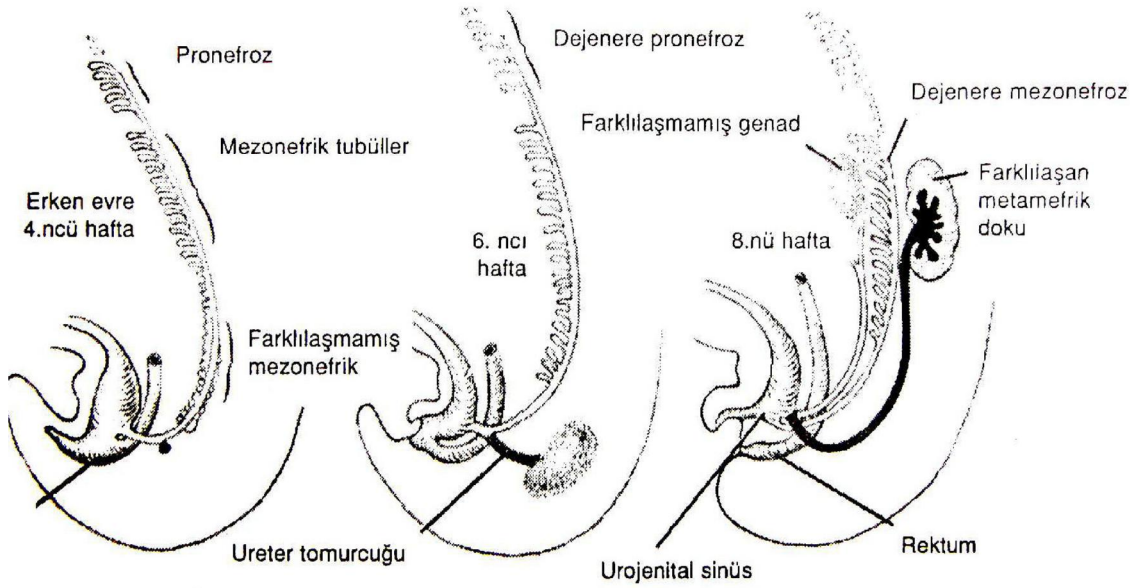
Metanefroz 5. gebelik haftasında belirir ve pelvik yerleşim gösterir. Metanefroz üreter tomurcuğu ve metanefrik mezankim olmak üzere iki bölümden gelişir. Üreter tomurcuğu, mezonefrik kanalın kloakaya girdiği yerde belirir. Üreter tomurcuğundan üreter, böbrek pelvisi, kaliksler ve toplayıcı kanallar gelişir. Metanefrik mezankim hücrelerinin farklılaşmasından glomerüller, tübülüsler ve Henle kulpu gelişir. Üreter tomurcuğunun distal ucundan toplayıcı sistem, proksimal ucundan ise distal üreter gelişir.



Şekil 2.1. Böbreklerin intrauterin gelişim dönemleri. a, 5 haftalık embriyo. Pronefroz, mezonefroz; b-e, Metanefroz'un gelişimi (Becker W, Meller J, Zappel H, Leenen A, Seseke F: Imaging in Paediatric Urology. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2003: 1)

Gelişimin 16. günü civarında endodermal kökenli son barsağın (hindgut) kör ucuyla allantoisin başlangıç noktasının kaudaline doğru genişleyerek kloakayı oluşturur. Kloakanın, ürektal septum ile bir ventral (ürogenital sinüs) bir de dorsal (rektum) parçaya bölünmesi 7. hafta içinde tamamlanır. Kloakal membranda önde ürogenital membran, arkada da anal membran kalacak şekilde ikiye bölünür. Mezonefrik kanallar ürogenital sinüse açılır. Üreter tomurcuğunun distalinde bulunan metanefrik kanalın kaudal ucu ürogenital sinüs içine absorbe olur. Üreter tomurcuğunun ağzı yukarı ve dış yana göç eder. Mezonefrik kanalın absorbe olmuş mezodermi genişleyerek trigona farklılaşır. Primitif ürogenital sinüs 3 bölümden oluşur. Üst parça mesanedir. İkinci parça daha dar

segment olan pelvik parçadır ve erkeklerde prostatik üretra ve membranöz üretra buradan gelişir. Son parça kalıcı ürogenital sinüs'tür (Şekil 2.2) (30).



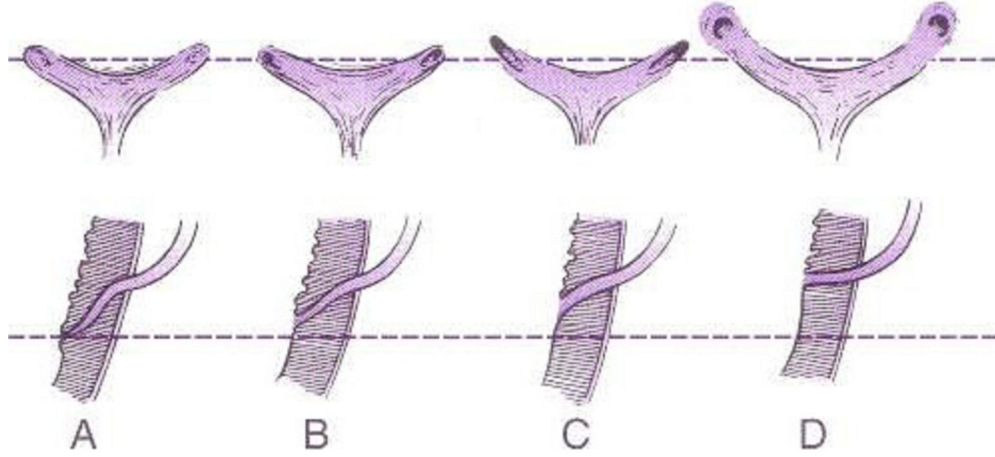
Şekil 2.2. Ürogenital sinüs'ün gelişimi (Tanagho EA, McAninch JW, ed. Smith's General Urology'den alınmıştır)

Kloakanın bölünmesi sırasında önceden ürogenital sinüse ağızlaşmış olan mezonefrik kanalların kaudal kısımları (ortak ekskretuar kanal) mesane duvarı içine doğru emilir ve yapıdan mesane tabanı ve trigon oluşur (31). Üreter tomurcuğunun olduğu nokta mesane içindeki üreter orifisini oluşturur. Başlangıçta üreter, mezonefrik kanalın bir çıkıntısı iken, ortak boşaltım kanalının emilmesinden sonra mesaneye mezonefrik kanaldan bağımsız olarak girmektedir.

Üreter tomurcuğu ve mezonefrik kanal arasındaki ilişki üreteral orifislerle ilgili konjenital anomalilerin çoğunun mekanizmasını açıklar. Üreter tomurcuğu mezonefrik kanalın nisbeten sabit bir noktasından çıkar. Üreter tomurcuğunun, mezonefrik kanalın daha kaudalinden yani ürogenital sinüse daha yakın bir noktada açılması primer VUR ile sonuçlanır. Böylece ortak boşaltım kanalı daha kısa olur ve bu kısa ortak kanalın ürogenital sinüse emilmesiyle üreterin mezonefrik kanaldan ayrıldıktan sonra daha kraniale ve laterale migrasyonuna yol açar. Böylece geniş bir trigon oluşur. Sonuçta normal lokalizasyonuna göre daha lateral ve süperiorda yerleşmiş, trigon fiksasyonu iyi olmayan, kısa bir submukozal tünele sahip üreteral orifisler oluşur (32).

Üreter tomurcuğu mezonefrik kanalın daha distalinden kaynaklanırsa üreter orifisi mesane içine daha erken girer ve migrasyon için daha uzun bir zamana sahip olur. Üreter

tomurcuğunun distalden kaynaklandığı durumlarda daha lateral ve kranialde gelişecek olan üreter orifisi sonuç olarak daha kısa submukozal segmente sahip ve daha dik açı ile mesaneye giren bir üretere yol açar. Kısalmış submukozal segment nedeniyle kapak-supap (flap-valve) mekanizması çalışmayacak ve VUR oluşacaktır (Şekil 2.3) (33).



Şekil 2.3. Üreteral orifislerin normal ve anormal konfigürasyonları. Üst, endoskopik görünüm. Alt, intramural üreterin sagittal kesiti (Behrman ER, Kliegman RM, Jenson HB, ed. Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed. Philadelphia, Saunders 1790, 2004)

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

2.1.e. Etyopatogenez

İdrarın mesaneden üreterlere geri akımı işeme sırasında üreterovezikal bileşke düzeyindeki fonksiyonel bir kapak mekanizması ile önlenir. Bu mekanizmanın yetersiz çalışması idrarın üreter ve böbreğe doğru ters yönde akışına neden olur. Üreterovezikal bileşkede idrarın mesaneden üretere geri akımını engelleyen gerçek bir kapak yoktur. Bu bölgede mevcut olan antireflü mekanizma üreterin mesane içine girdiği bölgedeki özel anatomik yerleşimine bağlıdır (34).

Normalde üreter mesaneye oblik şekilde girer ve mesane trigonu tabanının posterolateral yönünde mesaneye açılmadan önce mesanenin kaslardan oluşan duvarını (intramural

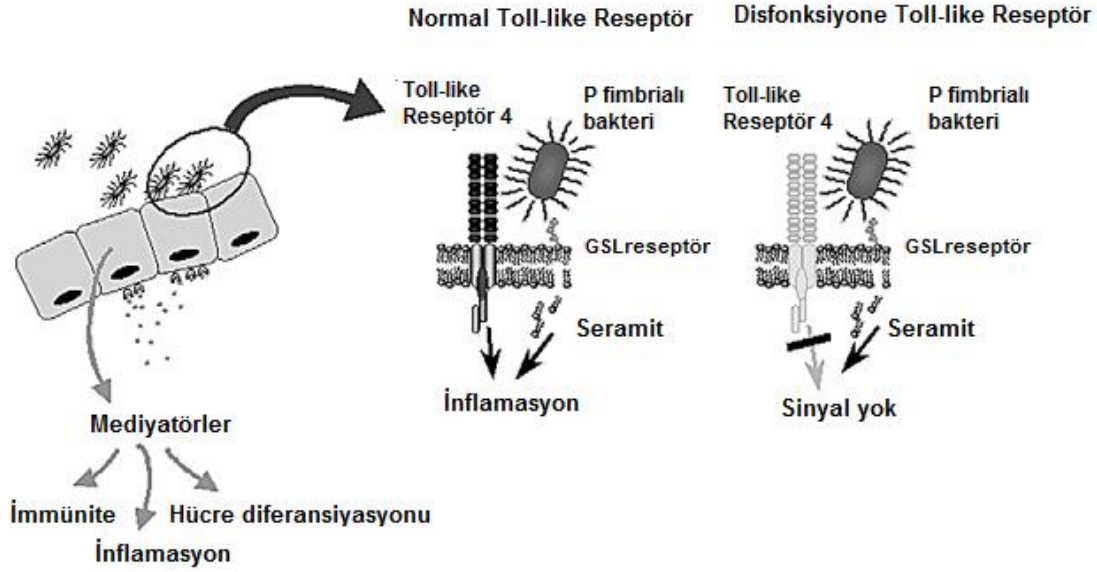
üreter) ve submukozal boşluğu (submukozal üreter) enine çaprazlar. Submukozal üreter mesane mukozası ve mesane kası arasında yerleşmiş, esnek ve bükülebilir bir yapıya sahiptir. Submukozal üreter nispeten uzun bir şekilde uzanır. Submukozal üreterin normal uzunluğu yaşla değişmekle beraber 7-12 mm arasındadır (35). Reflü olmayan üreterde intramural parçanın submukozal üreteral uzunluğa oranı 1:5'dir. Bu oranın daha kısa olması VUR olasılığını arttırmaktadır. VUR tanılı çocuklarda yapılan bir çalışmada bu oran 1:1.4 olarak tespit edilmiştir (36). Mesanenin idrarla dolması submukozal üreter lümeninin mukoza ve detrusör kası arasında sıkışmasına neden olur. Bu anatomik düzenleme sayesinde mesanedeki idrarın reflüsünü önleyen bir mekanizma ortaya çıkmaktadır.

2.2. REFLÜ NEFROPATİSİ

2.2.a. Renal Skarlanmanın Patofizyolojisi

İdrar Yolu Enfeksiyonu: Bakteriye İYE'na neden olan mikroorganizmanın kaynağı hemen hemen daima gastrointestinal sistemdir. İntestinal floraya ait bakteriler periüretral alandan retrograd pasajla mesaneye ulaşarak kolonize olur. Bakterinin renal parankime kadar ulaşmasını kolaylaştıran en önemli faktör VUR'dur. Risk faktörlerine bakılmaksızın renal parankime bir kez inokülasyon patofizyolojik yolağı başlatır (8).

Üropatojenik *Escherichia coli*'nin adhesin, siderofor, toksin, lipopolisakkarit kapsül gibi virulans faktörler aracılığı ile epitel hücrelerine yapışması üriner yolda mukozal inflamatuvar yanıtı başlatır. Virulans faktör konak hücre yüzeyinde spesifik glikosfingolipid reseptörlerine bağlanmasıyla Toll-like reseptör 4 (TLR4) sinyal yolu harekete geçer (37). TLR4 proksimal tübül, Henle'nin çıkan kalın kulpu, distal-toplayıcı tübül hücrelerinde ve Bowman kapsülünde gösterilmiştir (38). TLR4 sinyal yolunun aktifleşmesi, epitel hücrelerinde bakterileri temizlemek üzere inflamatuvar hücrelerin (monosit, makrofaj, nötrofil) migrasyonunu sağlayan interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8, tümör nekroz faktör (TNF), transforming growth faktör (TGF) gibi sitokin ve/veya kemokinlerin üretilmesine yol açar (Şekil 2.4). Bir deneysel çalışmada, bu yolun yetersizliğinde bakterinin dokuya invazyonunda artış, parankimde apse formasyonu, fibrozis ve renal skarlanmanın geliştiği gösterilmiştir (39). Proinflamatuvar mediatör olan IL-8 nötrofiller için güçlü kemoatraktan olup piyelonefrit ve renal skarlanmada arttığı bildirilmiştir (40).



Şekil 2.4. Üroepitelyal hücrelere bakteriyel invazyon ve transmembran TLR4 aracılı sinyal yolu (Wullt B, Bergsten G, Fischer H, Godaly G, Karpman D, Leijonhufvud I, Lundstedt AC, Samuelsson P, Samuelsson M, Svensson ML, Svanborg C, ed. Infect Dis Clin N Am 17, 2003)

Granülosit migrasyonu sonrasında, mikrovasküler alandan inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve arteriol ve peritübüler kapillerlerde obstruksiyon gelişir. İnterstisyel ödem inflamasyona eşlik eder ve mikrovasküler obstruksiyona sekonder fokal iskemi ve tübüler hasar meydana gelir (8).

Tübülointerstisyel hastalık olan RN, interstisyel alanda inflamatuvar hücre infiltrasyonu, tübül bazal membranında kalınlaşma, epitel hücre atrofisi, tübül lümeninde kollaps, arter ve arteriollerin medial ve intimada kalınlaşma, periglomeruler fibrozis, glomerüllerde kollaps ve hiyalinizasyon ve skarlanmayan renal dokuda kompansatris hipertrofi ile karakterizedir (41).

Renal Fibrozisde Hücresel Olaylar: İnterstisyel inflamasyon, peritübüler kapiller mikrodolaşımdan inflamatuvar hücrelerin (monosit, makrofaj, nötrofil) migrasyonu ile başlar. Aktif inflamasyonda iki grup molekülün rolü bulunmaktadır;

- Endotel hücre ilişkili lökosit adezyon molekülleri (integrinler ve selektinler)
- Kemoatraktan olarak görev yapan moleküller (sitokinler, kemokinler)

Moleküllerin herbiri monosit membran reseptörleri üzerinden fonksiyon gösterir. Ligand-reseptör etkileşimi monosit hücre fonksiyonlarını düzenleyen intrasellüler sinyalleri başlatır. Makrofajlardan direkt fibrozisi tetikleyen ürünler salınır. Bu fibrogenik faktörler; TGF- β , kollojen doku growth faktör (CTGF), platelet derived growth faktör (PDGF), fibroblast growth faktör (FGF), TNF- α ve bazı matiks proteinleri (kollojen, fibronektin ve trombospondin)'dir (27).

Ayrıca makrofajlardan renal hasarın yayılması ve şiddetlenmesini sağlayan plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), matiks metalloproteinaz (MMPs), endotelin-1, kompleman proteinler ve reaktif oksijen ürünleri gibi proteinler de sentezlenir. Bu proteinlerin çoğu fibrojenik yanıtta diğer hücrelerin katılmasıyla da üretilmektedir.

Tübül epitel hücreleri tarafından da TGF- β , endotelin-1, anjiotensinojen, FGF, CTGF ve PAI-1 gibi profibrotik faktörler üretilerek fibrozis desteklenmektedir.

Renal interstisyumda fibrozis, ekstrasellüler matiks (ECM) proteinlerinin aşırı birikmesi sonucunda oluşur. ECM'in primer kaynağı fibroblastlara dönüşen mezengial hücrelerdir. Fibroblast ve mezengial hücreleri aktifleştigi zaman düz kas hücrelerinin özelliklerini kazanır. İnterstisyel 'myofibroblastlar' olarak tanımlanan bu hücrelerin de novo oluşması interstisyel fibrozisde temel olaydır. Myofibroblastlar tarafından α -smooth muscle actin'nin de novo sentezi progresif böbrek hastalıklarının bütün formlarının bir özelliği olup bunların birikmesi hastalık progresyonunun şiddetine işaret eder (42).

Renal skarlanmada büyük rol oynayan interstisyel miyofibroblastların diğer kaynakları dolaşımdaki fibrositler, perisitler, kemik iliği kaynaklı stem hücreler ve tübül epitel hücrelerinin epitel-mezenkimal değişim (EMT) olarak farklılaşmasıdır. EMT esnasında epitel hücreleri polarite ve hücreler arası bağlantı kaybı sonucunda fibroblast özelliği taşıyan mezenkimal hücrelere dönüşür. Bütün progresif böbrek hastalıklarında tübülointerstisyel fibrozisin patogeneğinde tübüler EMT, tübüler bazal membranın bozulmasında ise MMP önemli rol oynar. MMP-2, EMT'yi direkt ve indirekt etkileyerek fibrozisi alevlendirir. Tübüler bazal membranın bozulmasıyla interstisyel alana geçiş kolaylaşır (42). Tübül epitel hücrelerinde miyofibroblastlara farklılaşmayı sağlayan TGF- β_1 , angiotensin II (AII), MMP ve plasmin gibi reseptörler yer alır. Tübüler EMT hücreleri, bozulan tübül bazal membranından interstisyuma doğru ilerleyerek fibrozisi oluşturmak üzere matiks üreten miyofibroblastlar olarak fonksiyon yapar.

Renal tübülointerstisyel fibrozis sırasında matrikste, normalde interstistisyumda var olan kollajen I, III, V, VII, fibronektin ve tenascin gibi proteinlerin yanı sıra normalde bulunmayan glikoproteinler (hyaluronan, trombospondin), proteoglikanlar (agrecan, versican, decorin, fibromodulin, biglycan, perlecan) ve bazal membran proteinleri (kollajen IV, laminin) birikir. Genellikle ilk biriken fibronektin olup diğer proteinlerin depolanmasında iskeleti oluşturur (43).

Skarlı böbrekte görülen de novo oluşan interstisyel matriks komponentlerinin çoğu fibrojenik yanıtı düzenleyebilen biyolojik aktivitelere sahiptir. Profibrotik TGF- β küçük proteoglikanlar decorin, fibromodulin ve biglycanlara, aktif TGF- β trombospondine, PAI-1 vitronectine güçlü bağlanır (43). Hyaluronan inflamatuvar olayları etkileyen ve TGF- β 'yı aktiveleştiren kompleks fonksiyonlara sahiptir.

Fibrojenik yanıtın ortaya çıkmasında çok sayıda molekül rol almasına rağmen çoğunlukla TGF- β_1 suçlanmaktadır. TGF- β_1 primer fibrojenik sitokin olup ana kaynağı interstisyel makrofajlar, tübül hücreleri, fibroblast ve myofibroblastlardır (43). TGF- β latent molekül olarak üretilir, proteazlar (katepsinler, plazmin, furin, MMP), trombospondin ve $\alpha\beta_6$ integrin tarafından aktiveleşir.

Aktif TGF- β_1 matriks sentezinde artış, matriks degradasyonunda inhibisyon, integrin matriks-adezyon molekülünde artış ile tübül epitel hücrelerin myofibroblasta dönüşümünü uyarır, fibroblast ve monositler için kemoatraktan olarak görev yapar ve fibrozisi destekler (43, 44). TGF- β_1 'nin esas etkisi matriks sentezi ve degradasyonu arasındaki dengede, matriks proteinlerinin birikmesi yönündedir. Bir deneysel çalışmada, aktif TGF- β_1 'in aşırı birikmesinin renal fibrozisle sonuçlandığı gösterilmiştir (45).

Aktive TGF- β_1 biyolojik ve patolojik etkilerini çoğunlukla Smad sinyal yolu üzerinden yapar. Tip II reseptöre bağlanarak aktiveleşen TGF- β_1 tip I reseptör aracılığı ile Smad 2/3 proteinlerin fosforilasyonunu ve intrasellüler sinyali başlatır. Fosforilize Smad 2/3 Smad 4'e bağlanarak Smad kompleksini oluşturur. Bu kompleks hedef genin transkripsiyonunu düzenler ve nükleus içerisinde transloke olur. Aktive Smad 2/3 yolunun birçok kronik böbrek hastalığında fibrozisin ortaya çıkmasında güçlü etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (44). Fibrozisi destekleyen sayısız hedef genleri, matriks genleri, integrin reseptörleri, tübüler hücre transdiferansiyasyonu ve fibroblast aktivasyonu bu yol tarafından aktiveleşir.

Renal skarlanmada myofibroblast farklılaşması, çoğalması ve kollajen sentezini uyarmak üzere tübül hücreleri, lökositler ve fibroblastlardan TGF- β_1 dışında interlökin-1, TNF- α , FGF, AII, PDGF, PAI-1, fibrinojen, interferon α ve endotelin-1 gibi proteinler de rol alır (42,43).

TGF- β aktif olduğu zaman indüklenen PAI-1 normal böbrekte bulunmaz, fakat inflamatuvar hücrelerin hasarına yanıt olarak glomerul hücreleri, tübül hücreleri ve myofibroblastlar tarafından üretilir. PAI-1'in fibrozisi nasıl desteklediği hala araştırılmakta olup son verilerde, tübülointerstisyumda myofibroblast ve makrofajların ortaya çıkmasını kolaylaştıran faktör olduğu belirtilmektedir.

TGF- β tarafından uyarılan CTGF reseptör, lipoprotein reseptör-ilişkili protein1 ile etkileşerek fibrozisi destekler. PDGF, mezenkimal hücreler için güçlü bir uyarıcı olup bu hücrelerle etkileşmesi sonucunda proinflamatuvar ve profibrotik proteinlerin sentezini indükler. FGF-2 podosit hasarı, glomeruloskleroz, fibroblast proliferasyonu, EMT ve interstisyel fibroziste rol oynar. IL-13, TGF- β 'yı indükler. Proinflamatuvar sitokin TNF- α 'nın bloke edilmesi sonucunda glomeruloskleroz ve interstisyel fibrozis azalır.

Ayrıca renin-anjiyotensin sistemi ve endotelin güçlü TGF- β agonistleridir. Fibrotik olaylarda böbreklerde fazla miktarda üretilir. AII reseptörün lokal ekspresyonu, böbrek hasarını başlattığı kadar devam etmesinde de önemli bir katkı sağlamaktadır. AII reseptör sinyali bazı inflamatuvar ve fibrotik sinyalleri (özellikle TGF- α) indükler hatta direkt matriks protein sentezini uyarır. Vazokonstrüktör özelliğe sahip endotelin-1, hasarlı böbrekte inflamasyonu ve fibrozisi desteklemektedir.

2.2.b. Reflü Nefropatisi

'Reflü nefropatisi' (RN) terimi ilk olarak Bailey tarafından VUR'a eşlik eden İYE sonrasında gelişen hasarın neden olduğu önemli patolojik değişiklikler olarak tanımlanmıştır (46). Çocuklarda RN'si piyelonefrit ve VUR'a sekonder gelişen renal parankimal skar oluşumu ve böbrek fonksiyonlarında bozulmayı ifade eder. VUR'un en önemli uzun dönem komplikasyonudur.

Reflü nefropatisinde progresif renal parankimal harabiyete neden olan mekanizmalar otolog tübüler antijenler, immunolojik hasar, mezenkimal disfonksiyon, makromoleküler kaçak, hipertansiyonun eşlik ettiği vasküler değişiklikler ve glomerüler hiperfiltrasyona yol

açan adaptif hemodinamik değişiklikler olduğu tahmin edilmektedir. Çalışmalarda mezenkimal değişikliklerin hatta proteinüri başlamadan önce RN'de erken bulgu olduğu gösterilmiştir (41).

Renal parankimal harabiyette özellikle glomerüler hiperfiltrasyon sonucunda albumin gibi makromoleküllerin seçici geçirgenliğinde artış persistan proteinüriye neden olmaktadır (47). Bu hastalarda histolojik bulgu olarak sağlam glomerüllerde fokal ve segmental glomerüloskleroz saptanmaktadır. Diğer glomerüllerdeki değişiklikler periglomerüler fibrozis, eski glomerülde kapsül içerisinde kollajen depolanmalar ve skleroz, glomerül boyutunda küçülme, kapiller obliterasyon ve şiddetli hipertansiyona bağlı nekrotizan değişiklikler yer almaktadır (48). Sağlam nefronların hiperfiltrasyonu glomerüloskleroza, renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonuna ve böbrek fonksiyonlarının kademeli bozulmasına neden olmaktadır.

Hastanın yaşı, enfeksiyon tekrarı, virulan bakteri suşları, inflamasyonun laboratuvar bulguları (lökositoz, sedimantasyon ve CRP düzeyleri), enfeksiyon başlangıcı ile antibiyotik tedavisi başlanması arasındaki süre, VUR derecesi ve intrarenal reflü varlığı renal skar gelişimini doğrudan etkileyen temel faktörlerdir (49).

Renal skar gelişme riski yaş küçüldükçe artmaktadır. Bu oran bir yaş altındaki çocuklarda en yüksektir (50). İki yaş altında VUR tanısı alan çocukların izlemleri sırasında skar gelişme oranı %23.7, 2-4 yaş arasında tanı alan grupta bu oran %9.8, 5 yaş üzerinde ise %4.6 olarak saptanmıştır (51).

Renal skarlanma ile VUR derecesi arasında doğrusal ilişki çalışmalarda gösterilmiştir. VUR'u olan infantlarda %39.4 olan skarlanma, olmayanlarda %7.5 oranında bildirilmiştir (6). Aynı çalışmada VUR derecesi ile skar yüzdesi arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (VUR olmayanlarda %8.2, grade I %20, grade II %22.7, grade III %40, grade IV %70, grade V %55.6). Yüksek dereceli VUR vakaları düşük dereceli vakalara göre daha sık akut piyelonefrit atağı geçirmektedir.

Hodson ve Edwards tarafından yapılan bir çalışmada, renal skarlanmada anahtar faktör olarak VUR'un ürodinamik etkisi gösterilmiştir (52). Enfeksiyon anormal mesane basıncı varlığında skarlanmayı hızlandırmaktadır. VUR, enfeksiyon ve mesane basıncı arasındaki

ilişki Ransley ve Risdon tarafından incelenmiş ve steril VUR ile birlikte artmış mesane basıncı yoksa, skarlanmanın oluşmayacağı gösterilmiştir (53).

Papillanın da morfolojik yapısı renal skarlanmada önemli olup üriner sistem enfeksiyonlarından renal parankimi patojen mikroorganizmalardan koruduğu gösterilmiştir. Papilla konkav yüzey sağlayan toplayıcı kanallardan meydana gelir. Papilla bileşimi toplayıcı kanalların içine yayılabilen reflü dalgalarına çok hassastır. Bundan dolayı, parankim içine bakteri transferi skarlanmaya çok hassas olan bu bölgede çok hızlı sağlanır. Konveks papillaların anatomik yapısı idrarın geriye doğru böbrek medullasındaki toplayıcı kanallara akımı önlemektedir. Düz veya konkav papillalarda konveks papillalara göre intrarenal reflü şansı daha yüksektir. VUR tanısı alan infantların intrarenal reflü sıklığı %5-15 arasında bildirilmiştir (54,55).

2.2.c. Reflü Nefropatisinin Sekelleri

Reflü nefropatisi VUR'nün neden olduğu önemli morbidite ve uzun dönem komplikasyonudur. RN'sinin klinik bulguları proteinüri, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, büyüme geriliği ve gebelik komplikasyonlarıdır. Komplikasyonlar genellikle 2. veya 3. dekatta ortaya çıkar ve çoğunlukla multifokal ve/veya global renal skarlanmaya sahip hastalarda görülür. Smellie ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, çocukluk çağında VUR'ye sahip yaş ortalaması 27 olan 226 hastanın %7.5'unda reflü nefropatisi saptanmıştır (56). Lahdes-Vasama ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çocukluk çağında VUR olan 127 hastanın %35'inde tek taraflı, %24'ünde iki taraflı renal skarlanma olduğu, bilateral skarlı hastaların hepsinde glomerüler filtrasyon hızının (GFR) orta veya şiddetli derecede azaldığı ve %83'ünde böbrek fonksiyonlarında bozulma olduğu bildirilmiştir (57).

Böbrek yetmezliği, RN'sinin ciddi sonuçlarından birisidir. VUR'u olan hastalarda renal skarlanmanın böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğu iyi bilinmesine rağmen KBH'nın kesin prevalansı bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda dünya çapında SDBY'nin %7-17 nedeni RN'si olduğu bildirilmiştir (58). Deleau ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, KBH tanılı hastaların %12-21'den VUR sorumlu olduğu gösterilmiştir (59). Bek ve arkadaşlarının ülkemizde çok merkezli yaptığı bir çalışmada, $GFR \leq 75$ ml/dk/1.73 m² olan 282 hastada etyolojik nedenler arasında VUR'un %18.5 oranında olduğu, bu hastaların %32.5'unda grade V, %29.8'inde grade IV ve %25.8'inde grade III VUR olduğu

bildirilmiştir (7). Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada, Şirin ve arkadaşları KBH tanısı ile izlenen 459 çocukta etyolojik faktör olarak %32'sinde VUR'un sorumlu olduğu tespit edilmiştir (24).

Çocukluk çağında hipertansiyonun en sık nedenlerinden biri reflü nefropatisidir. Parankimal hasarın derecesi, etkilenen böbrek sayısı, renal yetersizliğin derecesi ve hastanın yaşı hipertansiyonun ortaya çıkmasını etkileyen faktörlerdir. Hipertansiyon renal skarlı çocuk ve genç erişkinlerin %10-30'unda görülmektedir (49). Smellie ve arkadaşları tarafından 18-35 yıl süreli takip sonrası yapılan bir çalışmada, İYE ve VUR tanısı alan çocukların %7.5'unda hipertansiyon geliştiği bildirilmiştir (56). Bir başka uzun süreli takip edilen çalışmada, hipertansiyon insidansı %38 olarak saptanmıştır (60). Renal skarlanmaya bağlı hipertansiyonun kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Histolojik olarak fokal segmental glomerülosklerozun hipertansiyonla ilişkilendirilmiştir. Kronik piyelonefrite sekonder gelişen hipertansiyonun renin-angiotensin sistemi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (41). Skar gelişen vakalarda VUR düzeltilse bile hipertansiyona olan eğilim değişmemektedir.

Reflü nefropatisinin gebelik komplikasyonları tekrarlayan piyelonefrit atakları, hipertansiyon, düşük riski, toksemi ve preterm eylemdir (61). Gebelikte üriner sistem yapısı hormonal etkilerle değişikliğe uğrar ve bu değişim gestasyonun sonuna kadar artarak devam eder. Gebelik süresince üriner sistemdeki idrar miktarı artar ve yavaşlayan drenaj sistemi mikroorganizmaların yerleşmesi için zemin hazırlayarak piyelonefrit riskini artırır. Aktif VUR varlığı hamilelikte anne için risk faktörüdür. Hollowell ve arkadaşlarının gebelerde yaptığı bir çalışmada, İYE insidansının VUR öyküsü olanlarda %38, kontrol grubunda %6 olduğu tespit edilmiştir (62). Hipertansiyon ve preeklamsi insidansı da VUR öyküsü olan gebelerde daha yüksektir. Genel popülasyonda preeklamsi oranı %0.8-7 iken Kohler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bilateral reflüsü olan gebelerde %12 olarak saptanmıştır (63).

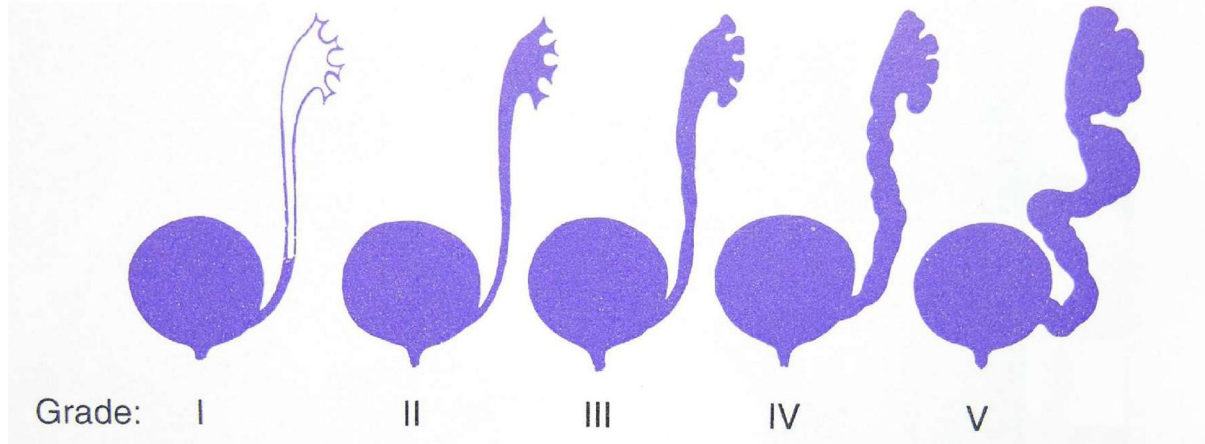
2.3. TANI

Vezikoureteral reflü tanısında voiding sistoüretrografi (VCUG) altın standart yöntemdir. Radyasyona maruz kalma riski ve mesane kateterizasyonu gerektiren bir tetkik olduğu için invaziv ve ağrılıdır. Uluslararası Reflü Çalışma Komitesi tarafından 1985 yılında VUR sınıflaması standardize edilmiştir (Tablo 2.1) (Şekil 2.5) (64). Derecelendirme VCUG'de

üreterin, renal pelvisin ve kalikslerin retrograd dolulumunu ve dilatasyonunu temel almaktadır.

Tablo 2.1. Uluslararası Reflü Çalışma Komitesi'ne göre VUR için derecelendirme sistemi

Grade I	Reflü sadece üreterde, renal pelvise ulaşmaz, üreteral dilatasyon yok
Grade II	Reflü renal pelvise ulaşır, kalikslerde dilatasyon yok
Grade III	Üreter, renal pelvis ve kalikte hafif-orta dilatasyon, fornikslerde hafif küntleşme
Grade IV	Orta derecede üreteral tortiosite, renal pelvis ve kalikte dilatasyon
Grade V	Üreter, renal pelvis ve kalikte belirgin dilatasyon, papilla çukurlukları görünmüyor, intraparakimal reflü, üreteral tortiosite



Şekil 2.5. VUR'un Uluslararası Reflü Derecelendirme sisteminin şeması

Ultrasonografi, ateşli İYE geçiren bütün çocuklara yapılan başlangıç tetkiktir. Renal ve/veya üreteral dilatasyon gibi ürolojik anomalilerin belirlenmesi, renal parankimal kalınlık ve ekojenite hakkında fikir verir. Ultrasonografi düşük dereceli VUR'da normal olabilir. Ayrıca akut piyelonefritin ve renal skarın tanısında çok düşük sensitiviteye sahiptir (27).

VUR varlığında en büyük sorun enfeksiyon ve sonrasında renal skarlanmanın gelişmesidir. Renal parankimin görüntülenmesi için Tc-99m ile işaretli dimerkaptosuksinik asit (DMSA) kullanılır. DMSA, piyelonefrit sonrası gelişen akut parankimal inflamasyonu saptayan ve lokalizasyonu gösteren altın standart yöntemdir (65). Bu yöntemin akut piyelonefritin erken tanısı ve lokalizasyonunu belirlemedeki duyarlılığı %91, özgüllüğü ise %99'dur

(66). Yapılan bir çalışmada, enfeksiyon sırasında akut piyelonefritle uyumlu DMSA bulgularının %42-80 olduğu gösterilirken, VUR bu hastaların sadece %29-42'sinde tespit edilmiştir (67).

Akut piyelonefritte sadece izotopik madde tutulumu azalırken kalıcı renal skarlanmada tutulumda azalmaya hacim kaybı da eşlik eder. Akut dönemde tutulumda azalma olan hastaların %50'sinde 4-6 ay sonra sintigrafik bulguları normal olabilir. Akut piyelonefritte oluşan hasarın skar olarak değerlendirilebilmesi için 4-6 aylık bir süreye ihtiyaç vardır. Değişik çalışmalarda akut dönemde DMSA sintigrafilerinde anormal bulgular saptanan böbreklerin 6 aylık bir süre içerisinde %20-50 arasında değişen oranlarda normale döndüğü bildirilmiştir (68,69). DMSA ile renal kortikal sintigrafi İYE geçiren çocuklarda renal hasarı tanımlamada ve iyileşmeyi ve/veya kalıcı hasarı belirlemede kullanılmaktadır.

2.4. YENİ BELİRTEÇLER

2.4.a. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), ilk defa nötrofil lizozomlarında tanımlanmıştır (70). Gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve böbreklerden salındığı tespit edilmiştir (10). NGAL ekspresyonu, bakteriyel enfeksiyon varlığında artar ve dolaşımında artmış konsantrasyonları bakteriyel ve viral enfeksiyon ayırımını gösterir. Siderofor (yüksek affiniteli demir şelatörleri) olarak adlandırılan organik moleküllere spesifik bağlanma yeteneğine sahiptir. NGAL-siderofor-demir kompleksinin renoprotektif olarak görev yaptığı kabul edilmektedir (13).

NGAL, böbrek hasarı sonrasında proksimal tübül epitel hücreleri tarafından sentezlenir (13). İdrar NGAL konsantrasyonunun büyük bir kısmı buradan salınma sonucunda oluşur. Molekül ağırlığı küçük olduğu için (25 kDa) idrarda salınması ve saptanması kolay olur. Plazma NGAL proteini glomerullardan serbestçe filtre edilir ve çoğunluğu proksimal tübülden reabsorbe edilir. Nefrotoksik ve iskemik hasardan sonra böbrek kortikal tübül hücrelerinde, idrar ve serumda yüksek miktarda bulunur. İdrarda NGAL varlığı ya proksimal tübülden NGAL reabsorpsiyonunu bozan bir böbrek hastalığını ya da distal tübülden de novo sentezine yol açan böbrek hastalığını gösterir (12).

NGAL ekspresyonu, renal tübül epitel hücre hasarına ve inflamasyona yanıt olarak nefronda hızlıca indüklenir. Bu nedenle böbreğin akut ve kronik hasarının bir belirteci olabileceği düşünülmektedir. Serum kreatinin konsantrasyonu artmadan önce böbrek

hasarının monitorizasyonunda kullanılabilir bir parametredir (11). Kardiyak cerrahi sonrası serum kreatininde artış ile karakterize akut böbrek hasarı gelişen hastalarda, serum ve idrar NGAL düzeylerinde artış tespit edilmiştir (71).

Sepsise bağlı akut böbrek hasarı gelişen 83 hastadan oluşan bir çalışmada, diğer etyolojilere bağlı akut böbrek hasarından daha yüksek plazma ve idrar NGAL düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir (72). Ayrıca NGAL düzeyinin akut böbrek hasarının progresyonu ve renal replasman tedavi ihtiyacı hakkında da bilgi verebildiği, aynı zamanda akut böbrek hasarı, prerenal azotemi ve kronik böbrek hasarı arasında ayırt edici özelliğe de sahip olduğu ileri sürülmüştür (13).

Yapılan çalışmalarda NGAL'in, böbreğin iskemik veya toksik hasarı sonrasında, böbrekten en erken ve en çok salınan protein olduğu gösterilmiştir (73). Kardiopulmoner cerrahi yapılan çocuklarda, cerrahiden sonra 1-3 gün içerisinde akut böbrek hasarı gelişenlerde serum kreatininde %50 artış saptanmıştır. Oysa ki, NGAL konsantrasyonu akut hasarla sonuçlanacak hastalarda cerrahinin ilk 2-6 saati içerisinde idrar ve plazmada artmış olduğu gösterilmiştir (71,74). İdrar ve plazma NGAL düzeyi akut hasarda ilk 2-6 saatlik ölçümle mükemmel sonuç vermektedir.

İdrar ve plazma NGAL ölçümleri heterojen hasta grubunun yer aldığı çocuk yoğun bakım ünitelerinde akut böbrek hasarının erken belirteci olup, serum kreatininde artış olmadan 1-2 gün içerisinde bu komplikasyonun ortaya çıkma ihtimalini işaret etmektedir. NGAL zamanı bilinmeyen böbrek hasarlı heterojen grupta (prerenal azotemiden kronik böbrek hastalığına kadar farklılık gösteren böbrek hasarlarında) akut böbrek hasarının gelişebileceğini erken dönemde gösteren bir parametredir (73).

NGAL, akut böbrek hasarının gelişmesini göstermesinin yanı sıra, yakında başlayacak yan etkilerin bir erken uyarıcısı olarak da dikkati üzerine çekmektedir. Diare (+) hemolitik üremik sendromlu çocuklarda yapılan bir çalışmada, hospitalizasyonun erken döneminde bakılan idrar NGAL konsantrasyonu, hasarın şiddeti ve sonrasında diyaliz ihtiyacı hakkında bilgi vermektedir (75).

Yapılan bazı çalışmalarda NGAL'in akut böbrek hasarı, diyabetik nefropati, nefritik sendrom, tübülointersisyel nefrit, IgA nefropatisi ve obstrüktif nefropatide idrarda belirgin arttığı bildirilmiştir (12,76,77). Literatürde lupus nefriti olan hastalarda idrar NGAL ve

hastalık aktivitesi arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (78). NGAL, kronik böbrek hastalığının gösterilmesinde ve progresyonunda erken ve duyarlı bir parametre olabilir.

2.4.b. Kidney Injury Molecule-1

Kidney injury molecule-1(KIM-1) iskemi sonrası proksimal tübül hücrelerinden salınan tip 1 transmembran glikoproteindir (12). Proksimal tübül hücreleri ilaçlar, kimyasal maddeler ve iskeminin toksik etkilerine çok duyarlıdır. Fizyolojik olaylarda böbrek dokusunda saptanmayan KIM-1, renal iskemi veya nefrotoksik hasara bağlı akut tübüler nekroz sonrası idrarda yüksek oranda bulunur (12,79,80). Renal proksimal tübül hasarının erken belirteci olduğu düşünülmektedir (81).

KIM-1 prelinik çalışmalarda, nefrotoksisitenin mükemmel bir belirtecidir (73). Ratlarda yapılan bir çalışmada, KIM-1'in akut böbrek hasarının belirteci olan serum üre ve kreatinin konsantrasyonundan daha duyarlı olduğu bildirilmiştir. Ani ve yüksek doz ilaç alımı proksimal tübül hücrelerinin yaklaşık yarısında nekroza neden olur. Gentamisin, civa ve kromun ani ve yüksek doz alınmasıyla idrar KIM-1 ekspresyonunun 24 saat içerisinde arttığı ve 72 saat boyunca yüksek kaldığı, aynı zamanda tübül hücre hasarında idrar KIM-1 ekspresyonu artarken, serum üre ve kreatininin duyarlı olmadığı gösterilmiştir (82). Gıda ve İlaç Kurulu ve Avrupa İlaç Ajansı tarafından, KIM-1'in ani-yüksek doz ilaç alımına bağlı hasarın saptanmasında çok duyarlı bir parametre olduğunu ileri sürülmüştür (83).

KIM-1, akut renal hasarın erken tanısında kullanılan bir parametre olmasının yanı sıra akut böbrek yetmezliği tanısı ile hastanede izlenen hastalarda diyaliz ihtiyacı ve mortalite gibi olumsuz klinik sonuçları da tahminde yol göstericidir (84). Kardiopulmoner cerrahi geçiren çocuklarda yapılan bir başka çalışmada, cerrahi sonrasında 1-3 gün içerisinde gelişen akut renal hasarda, idrar KIM-1 konsantrasyonunun 12 saat içinde belirgin oranda yükseldiği bildirilmiştir (14).

KIM-1 glomerül, peritübüler interstisyel hücreler ve medüller hücrelerde bulunmaz (12). İdrar KIM-1 düzeyi böbrek dokusunun hasarıyla orantılı olarak KIM-1 düzeyinin arttığı gösterilmiştir (79). Fokal glomerüloskleroz, IgA nefropatisi veya membranoproliferatif glomerülofritli hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, KIM-1 ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (15). Bu hastalarda proteinürinin neden olduğu tübüler hasar ve interstisyel

fibrozis ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bundan dolayı, idrar KIM-1 düzeyi kronik tübülointerstisyel hasarın da noninvaziv belirteci olabilir.

2.4.c. Liver-type Fatty Binding Protein

Yağ asidi bağlayan proteinler (FABP), serbest yağ asitlerini bağlayan hücre içi taşıyıcı proteinlerdir. Serbest yağ asitleri albumine bağlanır, glomerüllerden filtre edilir ve proksimal tübüllerden reabsorbe edilir. Serbest yağ asitleri proksimal tübül hücrelerinde sitoplazmik FABP'a bağlanır ve mitokondri veya peroksizoma transfer edilir, burada β -oksidasyon yolu ile metabolize edilir (85).

FABP'in primer fonksiyonu intrasellüler uzun zincirli yağ asidi transportunu kolaylaştırmaktır. Serbest yağ asidi metabolizması üzerinden endojen antioksidan olarak görev yapmaktadır (86). FABP ailesi doku spesifik (karaciğer, ince barsak, kalp, yağ dokusu, cilt dokusu, ileum, beyin, myelin ve testis) dokuz alt tipe sahiptir (87). İnsan böbreğinde 2 tip FABP bulunur. Karaciğer tipi (L-FABP) böbrek proksimal tübüllerinde, kalp tipi (H-FABP) distal tübüllerde lokalizedir (88). L-FABP 14.4 kD ağırlığında küçük bir proteindir. L-FABP sitoplazmada yağ asidi homeostazının düzenlenmesinde önemli rol oynar ve idrar düzeyinin artması tübül hücrelerin yapısal hasarını gösterir. Tübüler L-FABP ekspresyonu hipoksi ile uyarılır ve bu nedenle akut yapısal hasarın göstergesi olarak idrarla atılımı artar (16).

Diyabet, oksidatif stres, iskemi gibi proksimal tübül hücrelerinde lipid metabolizmasını değiştiren fizyopatolojik olaylarda L-FABP'in hücresel ekspresyonu artar (89). Hayvan deneylerinde akut renal hasarda idrarda L-FABP atılımının arttığı gösterilmiştir (16). Kardiyopulmoner cerrahi yapılan çocuklarda cerrahi sonrası gelişen akut renal hasarda, idrar L-FABP düzeyi cerrahiden sonraki 4 saat içerisinde artarken, serum kreatinin düzeyinin 48 saatte arttığı saptanmıştır (90). İdrar L-FABP düzeyinin renal replasman tedavisi gerektiren veya ölümlü sonuçlanan kötü klinik tablodaki hastalarda da belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Septik şok ve akut renal hasarlı hastalarda yapılan bir çalışmada, idrar L-FABP düzeyi yüksek olan hastalarda ölüm oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (91,92).

Yapısal olarak hasarlı tübül hücrelerinde salınımı nedeniyle tübülointerstisyel olaylarda idrar L-FABP düzeyi artar. Bu nedenle, aşırı protein kaybı ile seyreden nefropatilerde idrar

L-FABP atılımı artar. Yapılan klinik çalışmalarda, idrar L-FABP salınımı tübülointerstisyel hasarın şiddeti ile uyumlu olarak arttığı gösterilmiştir (93). Tübülointerstisyel hasar kronik böbrek hastalığının progresyonu açısından önemli bir kriterdir. Kamijo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, farklı etyolojilere sahip kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, idrar L-FABP düzeyinin renal hastalığının prognozunu tahmin etmede serum kreatinin, idrar protein ve mikroalbuminüri düzeylerinden daha duyarlı bir parametre olduğu gösterilmiştir (94). Bu nedenle kronik böbrek hastalığının progresyonunu tahmin etmeye yardımcı yeni bir parametre olduğu düşünülmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Nefroloji Bilim Dalında takip edilen 4-16 yaş arasındaki Primer VUR tanılı 123 hasta ve 30 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı. Sekonder VUR, üreteropelvik darlık, üreterovezikal darlık ve nörojenik mesane tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya başlamadan önce Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'dan çalışma için onay alındı.

3.1. Hasta Grubunun Belirlenmesi

Çalışma, Çocuk Nefroloji Bilim Dalında üriner sistem ultrasonografisi, Tc-99m DMSA sintigrafisi ve eş zamanlı yapılan VCUG tetkikleri sonucunda Primer VUR tanısı almış ve takip edilen 123 hasta ile herhangi bir sağlık problemi olmayan 30 sağlıklı çocukta yapıldı. Çalışmaya alınan çocuklar 5 gruba ayrıldı.

Grup A: VUR (+), Skar (+) grubu: Bu gruba VUR'u olan ve DMSA'da skarı bulunan 31 çocuk alındı.

Grup B: VUR (+), Skar (-) grubu: Bu gruba VUR'u olan ve DMSA'da skarı bulunmayan 31 çocuk alındı.

Grup C: VUR (-), Skar (+) grubu: Bu gruba VUR'u cerrahi veya spontan olarak düzelen ve böbrekte skarı olan 31 çocuk alındı.

Grup D: VUR (-), Skar (-) grubu: Bu gruba VUR'u cerrahi veya spontan olarak düzelen ve böbrekte skarı olmayan 30 çocuk alındı.

Grup E: Kontrol grubu: Herhangi bir sağlık sorunu olmayan 4-16 yaş arasında sağlıklı 30 çocuk alındı.

3.2. Yöntemler

Tüm hastalar Çocuk Nefroloji polikliniğine çağrıldı. Hasta ve ailelerine çalışma hakkında bilgi verildikten sonra yazılı onay alındı.

Hastaların fizik muayeneleri yapıldı ve sistemik enfeksiyonu olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. İdrar parametrelerini çalışmak için sabah ilk idrarları alındı. Alınan örneklerde

İYE'nu tespit etmek ve ekarte etmek için öncelikle idrar stripi ile pH, dansite, lökosit, nitrit değerlerine bakıldıktan sonra 3000 devirde 3 dakika santrifüj edildi. Süpernatantı döküldükten sonra altta kalan 0,5 ml idrar lam üzerine dökülüp lamel kapatıldı. Mikroskopta 40 X büyütme ile lökosit ve bakteri yönünden incelendi. Her mikroskop sahasında 5 veya daha fazla lökosit görülmesi "piyüri" olarak değerlendirildi ve bu idrarlar çalışma dışı bırakıldı.

Bütün idrar örneklerinde, Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Biyokimya Laboratuvarı'nda (BIO-RAD EQAS-Lab. No:3584/USA ve RIQAS/UK Eksternal Kalite Kontrol), Kinetik Alkalen Pikrat yöntemi ile kreatinin düzeyleri, Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile NGAL, KIM-1 ve L-FABP düzeyleri ölçüldü.

3.2.a. Biyokimyasal Analizler

Alınan idrar örnekleri kreatinin düzeyi ve biyokimyasal inceleme için ikiye ayrıldı. İdrar kreatinin düzeyi bekletilmeden aynı gün içerisinde ARCHITECT c-8000 System ile analiz edildi. Biyokimyasal inceleme için -70°C'de saklanan idrar örnekleri çalışma günü oda sıcaklığına çıkarılıp çözüldükten sonra ELISA yöntemi ile NGAL, KIM-1 ve L-FABP düzeyleri Tecan Sunrise ELISA cihazında 450 nm dalga boyunda, 620 nm referans dalga boyuna karşı okunarak analiz edildi.

İdrar NGAL düzeyleri: Spesifik NGAL kitinin çalışma tekniğine göre örneklerden mikro enzyme-linked immunosorbent assay (mikro ELISA) yöntemi ile çalışılıp saptandı (Human Lipocalin-2/NGAL ELISA Kit, RD191102200R, BioVendor Diagnostic, Brno, Czech Republic). Sonuçlar ng/ml olarak değerlendirildi.

İdrar KIM-1 düzeyleri: Spesifik KIM-1 kitinin çalışma tekniğine göre örneklerden mikro ELISA yöntemi ile çalışılıp saptandı (Human KIM-1 ELISA Kit, E90785hu, Uscn Life Science, Wuhan, China). Sonuçlar pg/ml olarak değerlendirildi.

İdrar L-FABP düzeyleri: Spesifik L-FABP kitinin çalışma tekniğine göre örneklerden mikro ELISA yöntemi ile çalışılıp saptandı (Human FABPLELISA Kit, E-80FPL, Immunology Consultants Laboratory, Inc. Portland, USA). Sonuçlar ng/ml olarak değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme işleminde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanıldı. Çalışmamızdaki gruplarda %95 Güven Aralığı ve %80 power değerlendirmesi yapılarak örnek sayısı belirlendi. Gruplararası sürekli değişkenlerin karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplararası cinsiyet dağılımının değerlendirilmesinde ki-kare testi uygulandı. Bağımsız faktörlerin risk saptanması için regresyon analizi uygulandı. VUR ve skar varlığının tespit edilmesini sağlamak için NGAL, L-FABP ve KIM-1 değerlerinde eşik değeri (cut off) belirlemek amacıyla ROC analizi yapıldı. Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

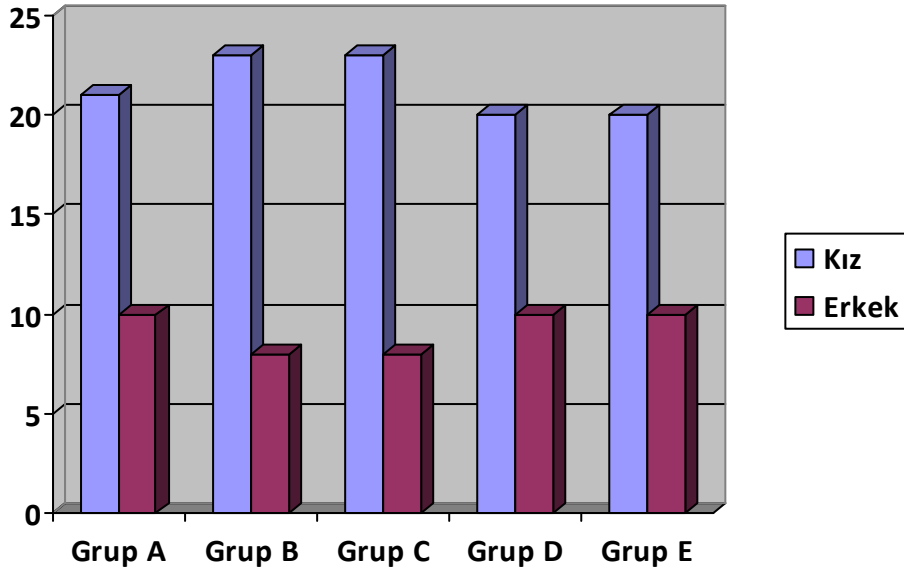
Çalışmaya 123 VUR'u olan hasta ile 30 sağlıklı çocuk alındı. Çocukların yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 4.1 ve Şekil 4.1'de özetlenmiştir.

Yaş: Hastaların yaşları 4-16 yıl (ortalama yaşı 9.4 ± 2.9 yıl), kontrol grubunun ise 5-15 yıl (ortalama yaşı 9.5 ± 2.9 yıl) olarak bulundu. Grup A'nın yaş ortalaması 8.3 ± 2.6 yıl, Grup B'nin yaş ortalaması 9.2 ± 3.2 yıl, Grup C'nin yaş ortalaması 9.7 ± 3.2 yıl, Grup D'nin yaş ortalaması 10.6 ± 2.9 yıl idi. Gruplararası yaş açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.061$). Grupların yaş dağılım verileri Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı.

Cinsiyet: Hastaların 36'sı (%29) erkek, 87'si (%71) kız, kontrol grubunun 10'u (%33) erkek, 20'si (%67) kızlardan oluşuyordu. Grup A'da 10 erkek (%32) 21 kız (%68), Grup B'de 8 erkek (%26) 23 kız (%74), Grup C'de 8 erkek (%26) 23 kız (%74) ve Grup D'de 10 erkek (%33), 20 kız (%67)'dan oluşmaktaydı. Gruplararası cinsiyet açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.923$). Grupların cinsiyet dağılım verileri ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı

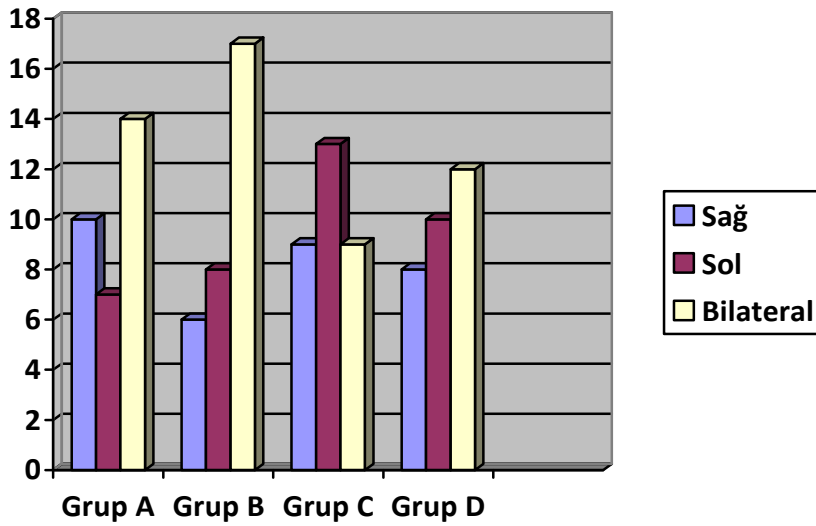
	Hasta Sayısı	Yaş (yıl) Ortalama \pm SD Ortanca (min-max)	Cinsiyet Dağılımı	
			Kız n (%)	Erkek n (%)
Grup A	31	8.3 ± 2.6 8 (4-15)	21 (68)	10 (32)
Grup B	31	9.2 ± 3.2 10 (4-15)	23 (74)	8 (26)
Grup C	31	9.7 ± 3.2 9 (5-16)	23 (74)	8 (26)
Grup D	30	10.6 ± 2.9 10 (6-16)	20 (67)	10 (33)
Grup E	30	9.5 ± 2.9 9.5 (5-15)	20 (67)	10 (33)
Toplam	153	9.5 ± 3.0 9 (4-16)	107 (70)	46 (30)



Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

4.2. Radyolojik ve Sintigrafik Bulgular

Çalışmaya alınan 123 hastanın VUR'u VCUG ile değerlendirildi. Hastaların 52'sinde VUR çift taraflı iken 71'inde tek taraflı idi. Tek taraflı VUR'a sahip olan hastaların 33'ünde VUR sağ tarafa, 38'inde sol tarafa idi (Şekil 4.2).



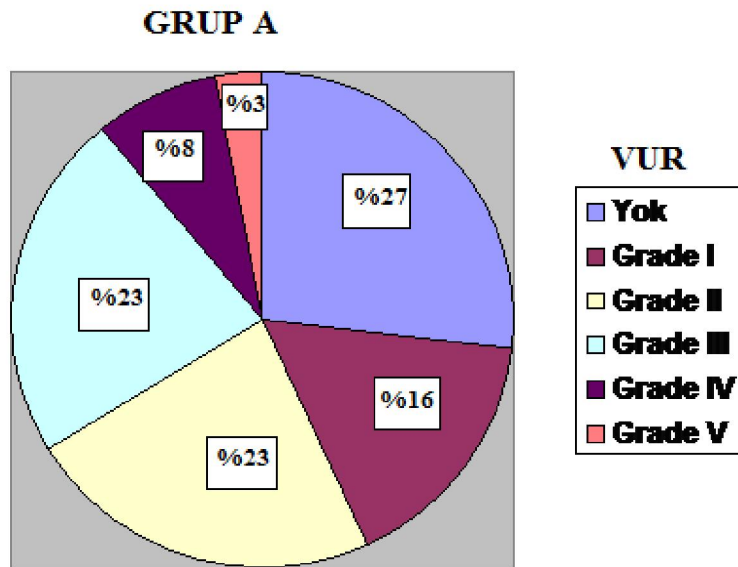
Şekil 4.2. Hasta grupları arasında VUR dağılımı

Grup A: Bu grupta bulunan 62 üreterin 45’inde VUR saptanmış olup 17’si tek taraflı, 14’ü çift taraflı idi. VUR’un 24’ü sağ üretere, 21’i sol üretere idi (Tablo 4.2, Şekil 4.3).

Bu grupta 62 böbreğin 41’inde (%66) DMSA sintigrafisinde skar mevcuttu. Skar hastaların 21’inde tek taraflı, 10’unda çift taraflı olup, 22’si sağ, 19’u sol böbrekte idi. VUR’u olan 45 üretere ait böbreklerden 10’ununda skar yok iken, 41 skarlı böbrekten 6’sında VUR yoktu. Skarlı böbreklerin 23’ünde (%56) DMSA split fonksiyonu %45’in altında idi.

Tablo 4.2. Grup A’nın VUR dağılımı

	Üreter (n:62)			%
	Sağ	Sol	Toplam	
Grade I	4	6	10	16
Grade II	10	4	14	23
Grade III	7	7	14	23
Grade IV	2	3	5	8
Grade V	1	1	2	3
Toplam	24	21	45	

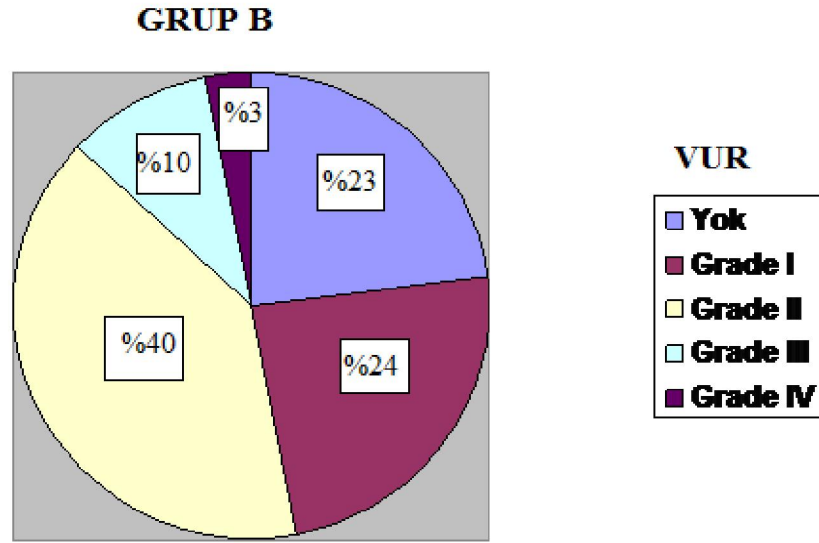


Şekil 4.3. Grup A’nın VUR derece dağılımı

Grup B: Bu grupta bulunan 62 üreterin 48'inde VUR saptanmış olup 14'ünde tek taraflı, 17'sinde çift taraflı idi. VUR'un 23'ü sağ üretere, 25'i sol üretere idi (Tablo 4.3, Şekil 4.4). Bu gruptaki hiçbir hastanın DMSA sintigrafisinde skar yoktu.

Tablo 4.3. Grup B'nin VUR dağılımı

	Üreter (n:62)			%
	Sağ	Sol	Toplam	
Grade I	6	9	15	24
Grade II	13	12	25	40
Grade III	4	3	7	10
Grade IV		2	2	3
Grade V	-	-	-	-
Toplam	23	25	48	



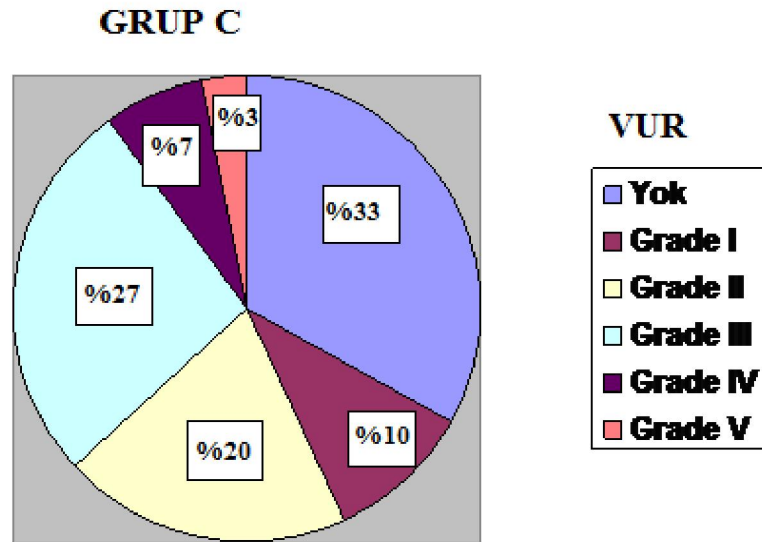
Şekil 4.4. Grup B'nin VUR derece dağılımı

Grup C: Bu grupta bulunan 62 üreterin 40'ında VUR saptanmış olup 22'si tek taraflı, 9'u çift taraflı idi. VUR'un 18'i sağ üretere, 22'si sol üretere idi (Tablo 4.4, Şekil 4.5).

Bu grupta 62 böbreğin 41'inde (%66) DMSA sintigrafisinde skar mevcuttu. Skar hastalardan 21'inde tek taraflı, 10'unda çift taraflı olup, 19'u sağ, 22'i sol böbrekte idi. VUR'un olduğu 40 böbrekten 5'inde skar yok iken, skarlı 41 böbreğin 6'sında ise VUR yoktu. Skarlı böbreklerin 26'sında (%67) DMSA split fonksiyonu %45'in altında idi.

Tablo 4.4. Grup C'nin VUR dağılımı

	Üreter (n:62)			%
	Sağ	Sol	Toplam	
Grade I	2	4	6	10
Grade II	7	5	12	20
Grade III	6	10	16	27
Grade IV	2	2	4	7
Grade V	1	1	2	3
Toplam	18	22	40	

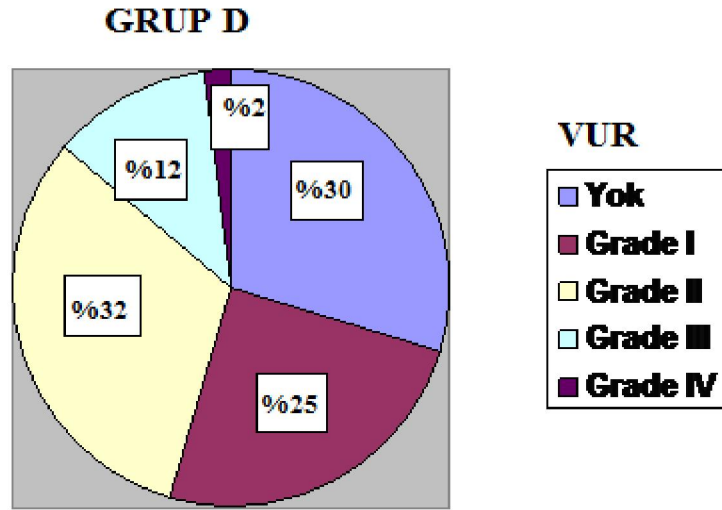


Şekil 4.5. Grup C'nin VUR derece dağılımı

Grup D: Bu grupta bulunan 60 üreterin 42'sinde VUR saptanmış olup 18'i tek taraflı, 12'si çift taraflı idi. VUR'un 20'si sağ üretere, 22'si sol üretere idi (Tablo 4.5, Şekil 4.6). Bu gruptaki hiçbir hastanın DMSA sintigrafisinde skar yoktu.

Tablo 4.5. Grup D'nin VUR dağılımı

	Üreter (n:60)			%
	Sağ	Sol	Toplam	
Grade I	5	10	15	25
Grade II	11	8	19	32
Grade III	4	3	7	12
Grade IV	-	1	1	2
Grade V	-	-	-	-
Toplam	20	22	42	



Şekil 4.6. Grup D'nin VUR derece dağılımı

4.3. Biyokimyasal Bulgular

İdrar NGAL: İdrar NGAL düzeyi idrar kreatininine oranlanarak $\mu\text{g/g}$ kreatinin olarak hesaplandı. Grup A'daki hastalarda idrar NGAL ortalama değeri $1.15 \mu\text{g/g}$ kreatinin ($0.14-13.10 \mu\text{g/g}$ kreatinin) iken, Grup B'de $0.46 \mu\text{g/g}$ kreatinin ($0.11-5.00 \mu\text{g/g}$ kreatinin), Grup C'de $1.23 \mu\text{g/g}$ kreatinin ($0.06-8.35 \mu\text{g/g}$ kreatinin), Grup D'de $0.57 \mu\text{g/g}$ kreatinin ($0.06-6.30 \mu\text{g/g}$ kreatinin) ve kontrol grubunda $0.48 \mu\text{g/g}$ kreatinin ($0.07-1.73 \mu\text{g/g}$ kreatinin) olarak bulundu (Tablo 4.6, Şekil 4.7). İdrar NGAL düzeylerinin gruplararası istatistiksel olarak farklı olduğu saptandı ($p=0.0001$). Grupların ikili karşılaştırmalarında idrar NGAL ortalama değerleri skarı olan A ve C gruplarında, skarı olmayan B, D ve kontrol gruplarına göre yüksekti.

Skar pozitifliği açısından idrar NGAL düzeyi için cut off (eşik) değeri $0.58 \mu\text{g/g}$ kreatinin olarak hesaplandı. Yapılan ROC eğrisinde eğrinin altında kalan alan (AUC) 0.740 olarak saptandı. Bu değer ve üzerindeki rakamların skar varlığını göstermedeki sensitivitesi %72, spesifitesi %60 olarak bulundu (Şekil 4.8).

Tablo 4.6. Çalışma gruplarında ortalama ve ortalama idrar NGAL düzeyleri

	İdrar NGAL düzeyleri ($\mu\text{g/g}$ kreatinin)	
	Ortalama \pm SD	Ortalama (min-max)
Grup A	1.90 ± 2.60	$1.15 (0.14-13.10)^{a,b,c}$
Grup B	0.70 ± 0.90	$0.46 (0.11-5.00)$
Grup C	1.60 ± 1.70	$1.23 (0.06-8.35)^{d,e,f}$
Grup D	0.80 ± 1.10	$0.57 (0.06-6.30)$
Grup E	0.50 ± 0.40	$0.48 (0.07-1.73)$

a: Grup A-B $p=0.002$

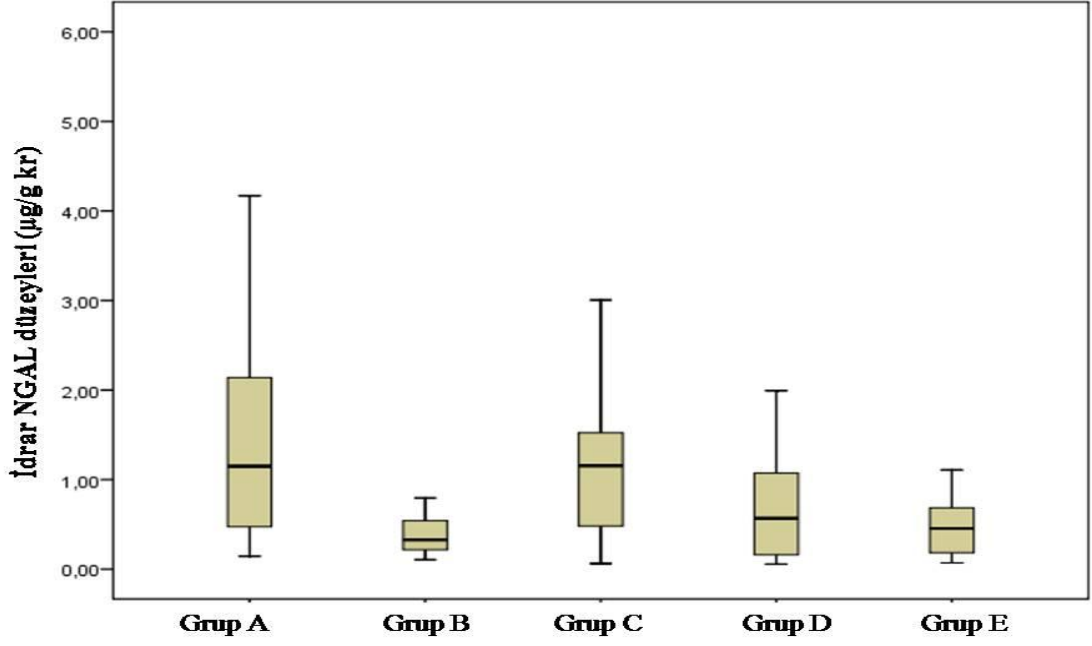
b: Grup A-D $p=0.004$

c: Grup A-E $p=0.001$

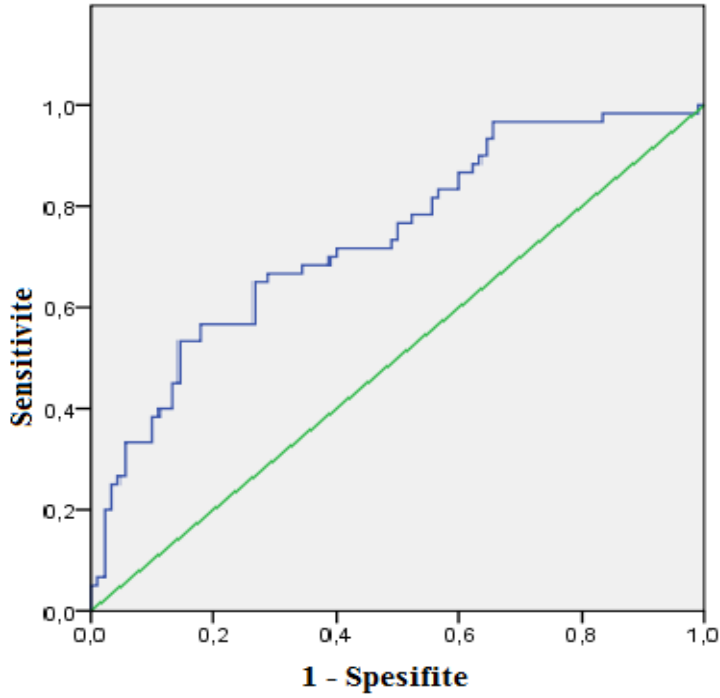
d: Grup C-B $p=0.001$

e: Grup C-D $p=0.007$

e: Grup C-E $p=0.0001$



Şekil 4.7. İdrar NGAL düzeyinin gruplararası karşılaştırması.

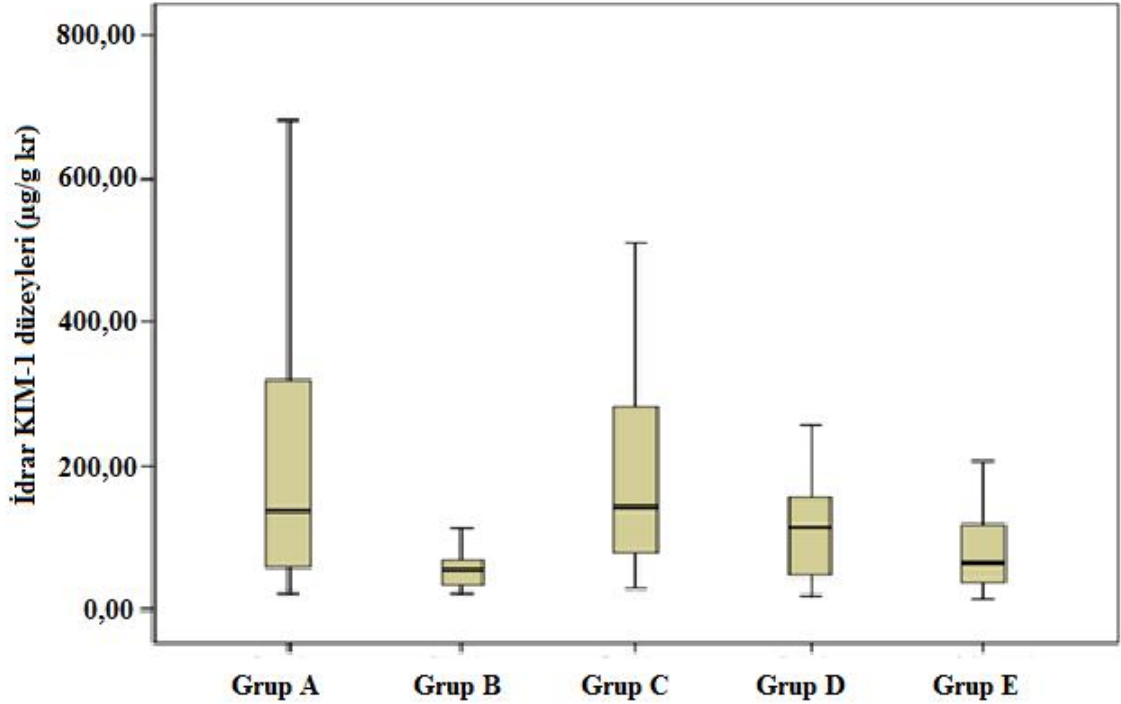


Şekil 4.8. İdrar NGAL düzeyi ROC eğrisi

İdrar KIM-1: İdrar KIM-1 düzeyi idrar kreatininine oranlanarak $\mu\text{g/g}$ kreatinin olarak hesaplandı. Grup A'daki hastalarda idrar KIM-1 ortalama değeri $136.57 \mu\text{g/g}$ kreatinin ($24.31-748.62 \mu\text{g/g}$ kreatinin) iken, Grup B'de $75.10 \mu\text{g/g}$ kreatinin ($24.12-638.78 \mu\text{g/g}$ kreatinin), Grup C'de $143.03 \mu\text{g/g}$ kreatinin ($30.36-512.82 \mu\text{g/g}$ kreatinin), Grup D'de $128.30 \mu\text{g/g}$ kreatinin ($21.50-705.42 \mu\text{g/g}$ kreatinin) ve kontrol grubunda $83.26 \mu\text{g/g}$ kreatinin ($16.11-767.20 \mu\text{g/g}$ kreatinin) olarak bulundu (Tablo 4.7, Şekil 4.9). İdrar KIM-1 düzeylerinde gruplararası istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.417$). İdrar KIM-1 düzeyi için anlamlı bir cut off değeri yoktu.

Tablo 4.7. Çalışma gruplarında ortalama ve ortanca idrar KIM-1 düzeyleri

	İdrar KIM-1 düzeyleri ($\mu\text{g/g}$ kreatinin)	
	Ortalama \pm SD	Ortanca (min-max)
Grup A	227.20 ± 214.50	136.57 (24.31-748.62)
Grup B	175.00 ± 179.00	75.10 (24.12-638.78)
Grup C	179.70 ± 132.40	143.03 (30.36-512.82)
Grup D	187.20 ± 190.10	128.30 (21.50-705.42)
Grup E	148.60 ± 159.70	83.26 (16.11-767.20)



Şekil 4.9. İdrar KIM-1 düzeyinin gruplararası karşılaştırması

İdrar L-FABP: İdrar L-FABP düzeyi idrar kreatininine oranlanarak $\mu\text{g/g}$ kreatinin olarak hesaplandı. Grup A'daki hastalarda idrar L-FABP ortanca değeri $0.89 \mu\text{g/g}$ kreatinin ($0.04\text{-}2.92 \mu\text{g/g}$ kreatinin) iken, Grup B'de $0.62 \mu\text{g/g}$ kreatinin ($0.08\text{-}4.82 \mu\text{g/g}$ kreatinin), Grup C'de $0.87 \mu\text{g/g}$ kreatinin ($0.05\text{-}3.03 \mu\text{g/g}$ kreatinin), Grup D'de $0.55 \mu\text{g/g}$ kreatinin ($0.03\text{-}8.65 \mu\text{g/g}$ kreatinin) ve kontrol grubunda $0.48 \mu\text{g/g}$ kreatinin ($0.03\text{-}1.58 \mu\text{g/g}$ kreatinin) olarak bulundu (Tablo 4.8, Şekil 4.10). İdrar L-FABP ortanca değerleri gruplararası istatistiksel olarak farklı idi ($p=0.014$). Grupların ikili karşılaştırmalarında idrar L-FABP ortanca değeri A, B ve C gruplarında D ve E gruplarına oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.

Skar pozitifliği açısından idrar L-FABP düzeyi için bir cut-off değeri $0.60 \mu\text{g/g}$ kreatinin olarak belirlendi. Yapılan ROC eğrisinde eğrinin altında kalan alan (AUC) 0.641 olarak saptandı. Bu değer ve üzerindeki rakamların skar varlığını göstermedeki sensitivitesi %78, spesifitesi %59 olarak bulundu (Şekil 4.11).

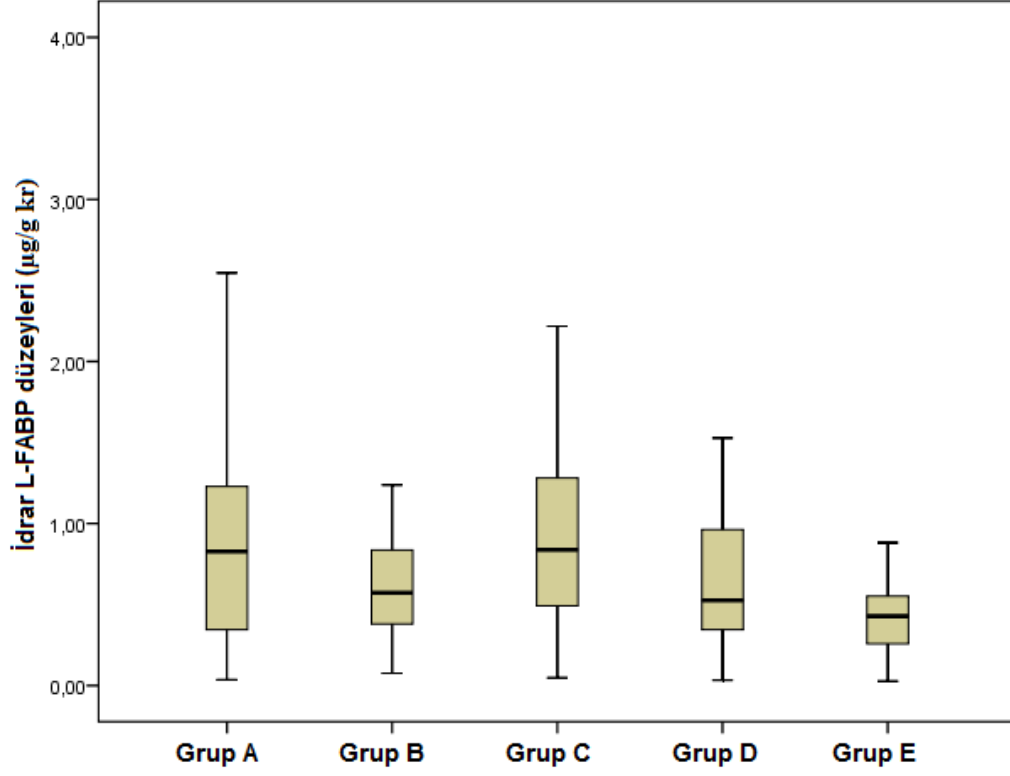
Tablo 4.8. Çalışma gruplarında ortalama ve ortanca idrar L-FABP düzeyleri

	İdrar L-FABP düzeyleri ($\mu\text{g/g}$ kreatinin)	
	Ortalama \pm SD	Ortanca (min-max)
Grup A	0.90 ± 0.70	$0.89 (0.04\text{-}2.92)^a$
Grup B	0.90 ± 0.90	$0.62 (0.08\text{-}4.82)^b$
Grup C	1.10 ± 0.80	$0.87 (0.05\text{-}3.03)^c$
Grup D	0.90 ± 1.50	$0.55 (0.03\text{-}8.65)$
Grup E	0.50 ± 0.40	$0.48 (0.03\text{-}1.58)$

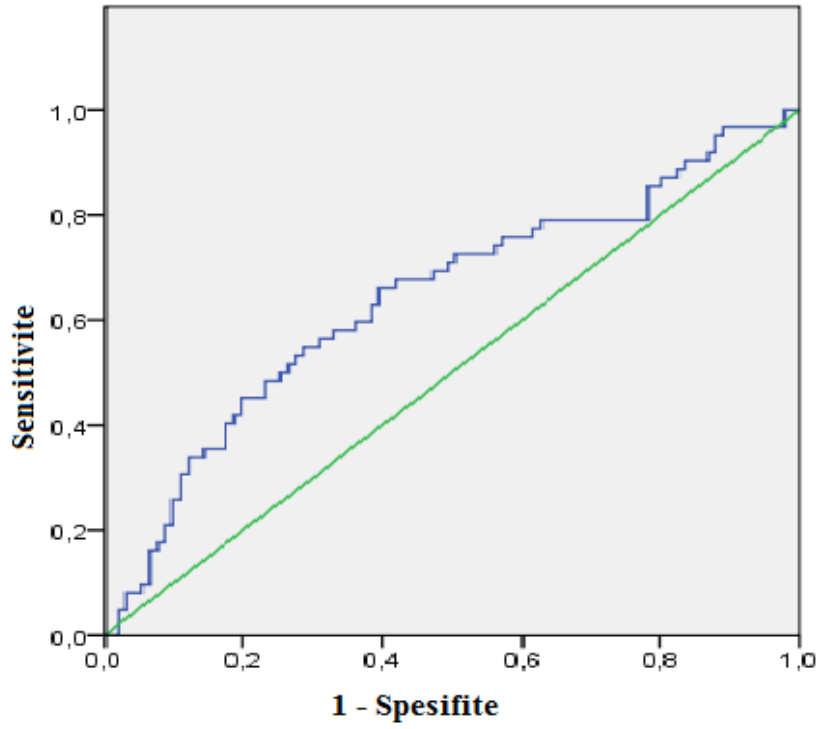
a: Grup A-E $p=0.011$

b: Grup B-E $p=0.047$

c: Grup C-E $p=0.002$



Şekil 4.10. İdrar L-FABP düzeyinin gruplararası karşılaştırması



Şekil 4.11. İdrar L-FABP düzeyi ROC eğrisi

Çalışmaya alınan hastaların 62'sinde VUR devam etmekte olup (Grup A ve B) bu hastalar VUR'u olmayan 61 hasta ile (Grup C ve D) karşılaştırıldı. İdrar NGAL, idrar KIM-1 ve idrar L-FABP ortanca değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.399$, $p=0.696$, $p=0.233$).

Çalışmaya alınan hastaların 62'sinde skar devam etmekte olup (Grup A ve C) bu hastalar skarı olmayan 61 hasta ile (Grup B ve D) karşılaştırıldı. İdrar NGAL ortanca değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.020$), ancak idrar KIM-1 ve idrar L-FABP ortanca değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.294$, $p=0.877$).

5. TARTIŞMA

Bizim çalışmamızda son zamanlarda renal hasarı belirlemek amacıyla geliştirilen yeni belirteçlerden NGAL, KIM-1 ve L-FABP'in primer VUR'lu hastalarda idrar düzeyleri değerlendirildi. Bu çalışma, primer VUR'lu çocuklarda idrar KIM-1 ve L-FABP düzeylerini değerlendiren ilk çalışmadır.

Çalışmamızda primer VUR nedeniyle renal skarlanması olan hastalarda (Grup A ve C) idrar NGAL düzeyinin artmış olduğunu bulduk. Renal skarlanmanın varlığının önceden tahmin edilmesini sağlayabilen idrar belirteçleri hakkında sınırlı sayıda çalışma vardır. VUR'da renal skarlanma, böbrek parankiminin bakteriyel enfeksiyonu sonrasında gelişen akut inflamatuvar olaylar sonucu ortaya çıkmaktadır (95). Bu inflamatuvar olaylar sırasında nötrofil, monosit ve makrofajlarda bakteriyel lipopolisakkaritler tarafından demir taşıyan bir protein olan NGAL'in üretilmesi uyarılır (96). Doğal immun yanıtın bir mediatörü olarak görev yapan NGAL, oksidatif hasar aracılı veya mikrobiyal büyümeyi arttıran demir-siderofor kompleksi ile konak savunma mekanizmasında kritik rol oynar. Ancak skarlanması olan böbrekte NGAL'in aşırı üretiminden sorumlu mekanizma hala kesin değildir. Çalışmamızda idrar NGAL düzeyleri renal skarlanması olan gruplarda, skarlanması olmayan gruplarla karşılaştırıldığında yüksek tespit edildi. Renal skarlanmayı işaret eden idrar NGAL düzeyleri ROC analizi ile değerlendirildi. Elde edilen cut off değerinin üzerindeki idrar NGAL düzeyleri renal skarlanmayı desteklemektedir. Renal skar açısından 0.58 µg/gkreatinin değerinin üzerindeki idrar NGAL düzeyleri orta derecede sensitif ve spesifik bulundu. Ichino ve arkadaşları 34 VUR'lu hastada idrar NGAL düzeylerini değerlendirmiş ve renal skarlanması olan 19 hastada idrar NGAL düzeylerini kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulmuşlardır (97). Ancak bu çalışmada renal skar açısından belirlenen idrar NGAL düzeyinin sensitivitesi ve spesifitesi bizim çalışmamızdan daha yüksekti. Bunun birinci nedeninin bizim çalışmamızda atrofik böbrek sayısının daha fazla olmasına bağlı olduğu düşünüldü. Ichino ve arkadaşları atrofik böbrekli hastaları dışlayarak yaptıkları değerlendirmede sensitivite ve spesifiteyi çok daha yüksek bulmuşlar ve atrofik böbreklerden NGAL'in daha az salındığını ileri sürmüşlerdir. Diğer bir neden ise Ichino ve arkadaşlarının çalışmasında daha küçük yaş grubunun alınmış olması ile ilgili olabilir. Yüksek dereceli VUR'da intrauterin şiddetli renal skarlanmanın gelişmesi veya VUR'a konjenital gelişimsel bozuklukların eşlik etmesi nedeniyle atrofik böbrekler oluşmaktadır (98, 99). NGAL, embriyo döneminde gelişmekte

olan nefronlarda eksprese edilir, metanefrik dokunun glomerül ve proksimal tübüllere dönüşümüne yol açan epitelyal-mezankimal geçişi uyarır (100). Renal skarlanmanın meydana geldiği bu dönemde regeneratif renal tübül hücrelerinde NGAL'in de novo sentezi olmaktadır (101). Bu nedenle atrofik böbreklerde yüksek NGAL salınımını sağlayan rezidüel regeneratif kapasiteli renal tübül hücrelerinin yetersizliği söz konusudur. İnfant döneminde renal hücre proliferasyonunun devam etmesi nedeniyle fazla miktarda üretilen NGAL'in idrarla da atılımı fazla olmaktadır. Bizim hastalarımız böbrek gelişimini tamamlamış olduğu için idrar NGAL düzeyinin daha düşük olduğu düşünüldü.

Renal skarlanmada idrar NGAL düzeyinin arttığı bir deneysel çalışmayla da gösterilmiştir (102). Bu çalışmada bakteri enjeksiyonu yapılan ratlarda NGAL mRNA ve protein düzeyi yüksek bulunmuştur. Bakteri enjeksiyonundan 2 hafta sonra makrofajlarda ve renal tübül hücrelerinde NGAL proteinin aşırı üretildiği, ayrıca renal fibrozisin geliştiği, ancak infiltratif hücrelerin bulunmadığı 6. haftada da yüksek düzeyde kaldığı gösterilmiştir. VUR'da renal skarlanma, bir inflamatuvar olaylar zincirinden oluşan kemotaksis, fagositoz, lizozomal enzimlerin ve peroksitlerin salınması, tübüler iskemi ve reperfüzyon hasarı sonrasında ortaya çıkan tübüler atrofi ve interstisyel fibrozisi içermektedir (103). Embriyogenez safhasında organizmanın gelişmesinden sorumlu genlerin ekspresyonu hasara uğrayan dokuda sıklıkla görülmektedir (102). Bu olayın benzeri, gelişmekte olan renal tübül hücrelerinde geçici olarak eksprese edilen NGAL'in, böbrek hasarından sonra regeneratif dokudaki tübül hücrelerinden ekspresyonunun uyarılmasıdır. Devarajan'a göre NGAL proteinin tübül hücre hasarında reabsorpsiyonu engellenmekte ve de novo sentezinin artması sonucunda idrarla atılımı artmaktadır (104). Bu deneysel çalışma, renal skarlanmada inflamatuvar yanıtın neden olduğu hasarlanmış renal tübül hücrelerinde NGAL proteinin de novo üretildiğini göstermektedir (102). Çalışmamızda VUR'u devam eden skarlı grubun (Grup A) idrar NGAL düzeyleri, VUR'u düzelmiş skarlı gruba (Grup C) göre farklı değilken VUR'u devam eden skarsız grup (Grup B), VUR'u düzelmiş skarsız grup (Grup D) ve kontrol grubundan ise anlamlı olarak yüksekti. Buna göre idrar NGAL düzeylerinin yükselmesinde VUR'un varlığı önemli bir faktör olarak düşünülmeydi. Renal skar varlığının idrar NGAL düzeyleri üzerinde belirleyici olduğu düşünüldü.

Yapılan klinik çalışmalarda, idrar NGAL düzeyi böbreğin akut ve kronik hastalıklarında araştırılmıştır. Bu proteinin akut renal hasara neden olan birçok klinik olaylarda (sepsis, iskemi, nefrotoksisite (kontrast madde, sisplatin, siklosporin), transplant sonrası hasarda)

ve aynı zamanda renal fibrozis ve inflamasyonla sonuçlanan kronik proteinürik hastalıklarda (diyabetik nefropati, nefritik sendrom, tübülointerstisyel nefrit ve IgA nefropatisi) arttığı gösterilmiştir (27, 28, 72, 74, 105-110). Renal tübül hücrelerinin morfogenezinde düzenleyici aynı zamanda hasarlı hücrelerin onarılmasında da rol oynayan NGAL proteinin, inflamatuvar olaylara bağlı hasarın yanı sıra iskemik ve toksik hasar sonrası epitelizasyonda da üretiminin arttığı gösterilmiştir (11, 101,111). Hatta iskemik hasar sonrası böbrekte en fazla üretilen protein olduğu tespit edilmiştir (101). Ayrıca böbrek fonksiyon bozukluğuna hassas olan bu proteinin, iskemik hasarda serum kreatinininden daha hızlı yükselmesi nedeniyle bu hasarın neden olacağı klinik sonuçlarının (şiddeti, süresi, hastanede kalış süresi, diyaliz ihtiyacı ve ölüm) tahmin edilmesinde yardımcı olabileceği düşünülmüştür (74). VUR'lu hastalarda çok önemli olan renal skarlanmanın takibi, Tc-99m DMSA sintigrafisi ile yapılmaktadır. Biyolojik olarak stabil bir protein olan NGAL'in VUR'lu hastalarda skarlanma takibinde tekrarlanabilir ve noninvazif bir idrar belirteci olarak kullanılabilceği sonucuna varıldı.

Çalışmamızda analiz edilen ikinci belirteç idrar KIM-1 düzeyidir. Bizim çalışmamız VUR'lu hastalarda idrar KIM-1 düzeyini değerlendiren ilk çalışmadır. Primer VUR tanısı alan hasta gruplarında ve sağlıklı çocuklarda idrar KIM-1 düzeyi ölçüldü, bütün gruplar arasında idrar KIM-1 düzeyi açısından farklılık saptanmadı. Normalde böbrek dokusunda bulunmayan KIM-1 proteininin, renal hasarlanmadan en çok etkilenen proksimal tübül hücrelerinde hasar sonrasında çok miktarda üretildiği gösterilmiştir (14). Fonksiyonu tam olarak bilinmemekle beraber son yayınlarda KIM-1 proteininin hücreden hücreye veya hücre-patojen etkileşiminde adezyon/sinyalizasyonun bir reseptörü olduğu belirtilmiştir. İskemik hasarda tübül lümeninde obstruksiyona neden olan apoptotik hücrelerin tanınmasını ve fagozitozunu sağlayarak, tübül lümeninden apoptotik debrislerin temizlenmesini kolaylaştırdığı ileri sürülmüştür (79). Bu nedenle hücre yüzeyi için koruyucu bir molekül olduğu düşünülen KIM-1'in, hücrel adezyonu değiştirebildiği veya hasarlı epitel hücrelerinin, lümen içeriği ile etkileşimini azalttığı, sağlam epitel hücrelerinin proliferasyonunu ve hareketliliğini artırdığı ileri sürülmüştür (112). Proksimal tübül hücreleri özellikle iskemi, kimyasal madde ve ilaçların toksik etkilerine çok duyarlı olup, bu olaylarda verdiği en erken cevap, epitel hücre dediferansiyasyonudur (113). Çalışmalarda KIM-1 proteininin iskemik, toksik hasar, polikistik böbrek hastalığı ve renal hücreli karsinom gibi epitel hücre dediferansiyasyonu ile karakterize olaylarda proksimal

tübül epitel hücrelerinde çok fazla üretildiği gösterilmiştir (84). Bizim çalışmamızda ise hasta gruplarının hiçbirinde idrar KIM-1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber renal skarı olan gruplarda (Grup A ve C) idrar KIM-1 düzeyleri diğer gruplardan yüksek tespit edildi. Normalde idrarda çok düşük düzeyde olması beklenen KIM-1'in, skarı olmayan gruplarda (Grup B ve D) ise kontrol grubuna yakın bulundu. Ayrıca çalışmamızda sağlıklı çocuklarda da düşük düzeyde tespit edildi. Bazı çalışmalarda sağlıklı çocuklarda idrar KIM-1 düzeyi saptanmamışken Wasilewska ve arkadaşlarının çalışmasında sağlıklı kontrollerde düşük düzeyde KIM-1 saptanmıştır (12, 114).

Biz çalışmamızda idrar KIM-1 düzeyini, VUR'da kullanılabilecek bir belirteç olarak gösteremesek de literatürde böbreğin hem akut hem kronik hasarının bir belirteci olabileceğine rastlamaktayız. Han ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, özellikle iskemik akut tübüler nekrozlu hastaların idrar KIM-1 düzeyini, akut böbrek hasarının diğer formları ve kronik böbrek hastalığı tanısı alan hastaların idrarları ile karşılaştırıldığında çok yüksek olduğunu saptamışlardır (81). Bu proteinin akut hasarda böbrek fonksiyon bozukluğuna işaret eden geleneksel testlerden (BUN ve serum kreatinin) daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca böbrek hasarının şiddeti ile uyumlu olarak idrar KIM-1 düzeyinin arttığı saptanmış ve bu yüksek idrar düzeylerinin akut hasarın klinik sonuçlarıyla da ters orantılı olduğu belirtilmiştir (14). Kardiopulmoner cerrahi sonrası gelişen akut böbrek hasarının erken dönemde tanınmasını sağlayan, diyaliz ihtiyacı, mortalite gibi klinik sonuçlar hakkında bilgi verebilen, duyarlı bir belirteç olduğu gösterilmiştir (84). KIM-1 proteininin iskemik böbrekte fazla miktarda üretildiği aşikar olmakla birlikte, deneysel çalışmalarda bu proteininin nefrotoksik hasarda da üretildiği gösterilmiş, nefrotoksik hasarın erken tanınmasında ve monitorize edilmesinde yararlı olabileceği ileri sürülmüştür (80, 82, 112). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, tübülointerstisyel fibrozis ve inflamasyonla seyreden kronik proteinürik böbrek hastalığı olan hastalardan alınan böbrek biyopsilerinde dediferansiye proksimal tübül hücrelerinde KIM-1 ile boyanmanın pozitif olduğu, aynı zamanda alınan idrar örneklerinde de KIM-1'in arttığı gösterilmiştir (15).

Çocuklarda sık karşılaşılan tübülointerstisyel inflamasyon ve fibrozis ile sonuçlanabilen ürolojik sorunların başında VUR ve üreteropelvik darlık yer almaktadır. Wasilewska ve arkadaşları obstruktif ve non-obstruktif hidronefrozu hastalarda idrar KIM-1 düzeyinin arttığını tespit etmişlerdir (12). Bu çalışmada tübül bozulmanın klinik bulguları ortaya

çıkmadan önce idrar KIM-1 düzeyi ile tübül hücre hasarının erken dönemde saptanabileceği ileri sürülmüştür. Ancak literatürde VUR'lu hastalarda idrar KIM-1 düzeyi ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda renal skarlanması olan Grup A ve C'nin idrar KIM-1 düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, bu değerler daha yüksekti. Ancak VUR tanısı alan daha çok sayıda hasta ile yapılabilecek çalışmalarda idrar KIM-1 düzeyleri, bu hastalıkta da değerli sonuçlar verebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda analiz edilen son belirteç idrar L-FABP düzeyidir. Primer VUR hastalarının idrar L-FABP düzeyleri, sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında yüksek bulundu. Böbreğin proksimal tübül hücrelerinde üretilen L-FABP, bu organın en büyük enerji kaynağı olan yağ asitlerinin metabolizmasında önemli rol oynar. Hücre içi oksidatif stresin azaltılması, yağ asidi oksidasyon ürünlerinin bağlanması, hücre membranında oksidatif araçların toksik etkilerinin sınırlandırılması görevleri arasında yer almaktadır (88). Bu nedenle L-FABP'nin hücre fonksiyonları için koruyucu bir protein olduğu düşünülmektedir. Bir deneysel çalışmada, proksimal tübül hücrelerinde serbest yağ asitlerinin birikiminin L-FABP tarafından azaltılması sonucunda, inflamatuvar faktörlerin üretimi ve makrofaj infiltrasyonu engellenerek tübülointerstisyel hasarın azaltılabildiği gösterilmiştir (93). Yokoyama ve arkadaşlarının yaptığı bir deneysel çalışmada, L-FABP ekspresyonu ve idrar L-FABP düzeyinin tübülointerstisyel inflamasyon ve fibrozis ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir (115). Aynı zamanda idrar L-FABP düzeyinin tübülointerstisyel hasarın yaygınlığıyla da korele olduğu belirtilmiştir (116). Çalışmamızda tübülointerstisyel hasarı destekleyen renal skarlanması olan Grup A ve C'nin idrar L-FABP düzeyleri sağlıklı çocuklara göre yüksek bulundu. Renal skarlanmayı işaret eden idrar L-FABP düzeyleri ROC analizi ile değerlendirildi. Elde edilen cut off değerinin üzerindeki idrar L-FABP düzeyleri renal skarlanmayı desteklemektedir. Renal skar açısından 0.60 µg/g kreatinin değerinin üzerindeki idrar L-FABP düzeyleri orta derecede sensitif ve spesifik bulundu. Yapılan klinik çalışmalarda, idrar L-FABP düzeylerinin böbrek fonksiyon testleri ilerleyen böbrek hastalarında daha yüksek olduğu, aynı zamanda hastalığın progresyonu ile korele olarak arttığı ve hatta kronik glomerülonefritli hastalarda idrar protein atılımından daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (18, 93, 94, 116). Biz çalışmamızda hastalarımızın böbrek fonksiyonları bozuk olmadığı için idrar L-FABP düzeylerini daha düşük bulduk. Ancak çalışmamızda Grup A ve Grup C'deki hastalardan daha fazla skarlı olanlarda idrar L-FABP

düzeylerinin cut off değerinden daha yüksek olduğunu tespit ettik. Bu sonuçlara göre, yüksek idrar L-FABP düzeylerinin tübülointerstisyel hasarı işaret eden renal skarlanmanın varlığını ve derecesini gösterdiği, VUR tanılı hastaların klinik takibinde kullanılabilecek iyi bir belirteç olduğu düşünüldü.

İdrar L-FABP düzeyinin renal tübül hücre hasarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (117). Deneysel çalışmalarda tübülointerstisyel hasarı tetikleyen proksimal tübül hücrelerine yüklenen aşırı stres varlığında, hatta hücrede yapısal hasar oluşmadan önce L-FABP gen ekspresyonunun ve idrar L-FABP atılımının arttığı gösterilmiştir (93). Çalışmamızda skarı olmayan VUR'lu hastalarda (Grup B) idrar L-FABP düzeyleri sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında yüksek bulundu. Bu grupta VUR'u iki taraflı ve derecesi yüksek olan hastalarda idrar L-FABP düzeyinin cut off değerinden de yüksek olduğu tespit edildi. Ancak biz bunu istatistiksel olarak gösteremedik. Bu bulgu VUR'un tübül hücrelerinde bir stres oluşturduğu, bundan dolayı idrar L-FABP düzeyinin VUR varlığı hakkında da bilgi verebileceğini düşündük. Grup D hastalarında ne VUR ne de skar vardı, bu hastaların idrar L-FABP düzeyleri sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında farklı bulunmadı. Bu bulgu VUR düzeldikten sonra tübül hasarının devam etmediğini göstermektedir.

Son zamanlarda idrar L-FABP düzeyinin kronik böbrek hastalığının monitorizasyonun yanı sıra akut böbrek hasarının erken tanınmasında da yararlı olduğu kabul edilmiştir (16, 91). İskemik hasara duyarlı proksimal tübül hücrelerinde L-FABP, peritübül kapiller kan akımının azalmasına bağlı gelişen hipokside tübül hücrelerinde hızla eksprese edilir (16). Deneysel ve klinik çalışmalarda, akut böbrek hasarında bu proteinin idrarla atılımının arttığı gösterilmiştir. Kardiyopulmoner cerrahi sonrası akut böbrek hasarı gelişen hastalarda cerrahiden sonra 4 saat içerisinde idrar L-FABP düzeylerinin arttığı, bu hastalardan kötü prognoza sahip olanlarda (renal replasman tedavisi gerektiren ve ölenlerde) idrar L-FABP düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (73). Ferguson ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, farklı etyolojilerden oluşan akut böbrek hasarı tanılı heterojen hasta grubunda idrar L-FABP düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. İdrar L-FABP düzeyi açısından tanısal kategoriler arasında farklılık olmayıp akut tübül nekroz ve sepsisli hastalarda, kontrast madde nefropatisi olan hastalara göre daha yüksek düzeyler tespit edilmiştir (91).

Klinik çalışmalarda idrar L-FABP düzeyinin, böbreğin hem kronik hem de akut hastalıklarında umut verici bir belirteç olduğu gösterilmiştir (18, 91, 118). Ancak literatürde tübülointerstisyel inflamasyon ve fibrozis ile sonuçlanabilen reflü nefropatisinde idrar L-FABP düzeyi ile ilgili verilere rastlayamadık. Çalışmamız VUR'lu hastalarda idrar L-FABP düzeyini gösteren ilk çalışmadır.

Çalışmamızda idrar NGAL, KIM-1 ve L-FABP düzeylerinin, hasta gruplarımızdan VUR'u devam edenler (Grup A ve B) ve devam etmeyenler (Grup C ve D) arasında karşılaştırdığımızda, hiçbir belirtecin anlamlı düzeyde olmadığını tespit ettik. Ancak, skarlı olan (Grup A ve C) ve skarlı olmayan (Grup B ve D) hastalar arasında idrar NGAL, KIM-1 ve L-FABP düzeyleri karşılaştırıldığında ise skarlı grupta idrar NGAL düzeyinin yüksek olduğunu bulduk. Bu nedenle VUR'lu hastalarda hiçbir belirtecin VUR'u gösteremediği, ancak idrar NGAL düzeyinin renal skarlanmayı göstermede duyarlı bir belirteç olduğu sonucuna varıldı.

Çalışmamızı sınırlayan durumlar, tek merkezli bir çalışma ve vaka sayısının az olmasıdır. Bizim hastalarımızın böbrek fonksiyon testleri normal olduğu için, hastaların idrar NGAL, KIM-1 ve L-FABP düzeylerinin böbrek fonksiyon testleri ile ilişkisi incelenememiştir.

Sonuç olarak, kronik böbrek hastalığında etyoloji ne olursa olsun böbrek fonksiyonları zaman içerisinde yavaş yavaş bozulabilir ve SDBH'a ilerleyebilir. Prognozu tahmin etmede yardımcı olabilen parametrelerin ölçülmesi hastalığın progresyonunu önlemek için gereklidir. Böbrekte oluşan hasarın zamanını, şiddetini ve sonuçlarının tahmin edilebilmesini sağlayacak belirteçlere ihtiyaç vardır. BUN ve serum kreatinin gibi klasik metodlar hassas değildir. Bu nedenle idrar NGAL, KIM-1 ve L-FABP düzeylerinin sensitivitesi ve spesifitesi araştırılmıştır. İdrar NGAL düzeyi reflü nefropatisinde idrar KIM-1 ve L-FABP'dan daha duyarlıdır. Reflü nefropatisinde idrar NGAL düzeyi noninvaziv, tanısız ve prognostik belirteç olarak kullanılabilir.

6. SONUÇLAR

1. Grup A idrar NGAL ortanca değeri 1.15 µg/g kreatinin, Grup B idrar NGAL ortanca değeri 0.46 µg/g kreatinin, Grup C idrar NGAL ortanca değeri 1.23 µg/g kreatinin, Grup D idrar NGAL ortanca değeri 0.57 µg/g kreatinin ve Grup E idrar NGAL ortanca değeri 0.48 µg/g kreatinin olup 5 grubun karşılaştırmasında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (p=0.0001).
2. Grup A idrar NGAL ortanca değeri (1.15 µg/g kreatinin) ile Grup B idrar NGAL ortanca değeri (0.46 µg/g kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0.002).
3. Grup A idrar NGAL ortanca değeri (1.15 µg/g kreatinin) ile Grup C idrar NGAL ortanca değeri (1.23 µg/g kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.882).
4. Grup A idrar NGAL ortanca değeri (1.15 µg/g kreatinin) ile Grup D idrar NGAL ortanca değeri (0.57 µg/g kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0.004).
5. Grup A idrar NGAL ortanca değeri (1.15 µg/g kreatinin) ile Grup E idrar NGAL ortanca değeri (0.48 µg/g kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0.001).
6. Grup B idrar NGAL ortanca değeri (0.46 µg/g kreatinin) ile Grup C idrar NGAL ortanca değeri (1.23 µg/g kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0.001).
7. Grup B idrar NGAL ortanca değeri (0.46 µg/g kreatinin) ile Grup D idrar NGAL ortanca değeri (0.57 µg/g kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.953).
8. Grup B idrar NGAL ortanca değeri (0.46 µg/g kreatinin) ile Grup E idrar NGAL ortanca değeri (0.48 µg/g kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.941).

9. Grup C idrar NGAL ortanca değeri (1.23 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) ile Grup D idrar NGAL ortanca değeri (0.57 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.007$).
10. Grup C idrar NGAL ortanca değeri (1.23 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) ile Grup E idrar NGAL ortanca değeri (0.48 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.0001$).
11. Grup D idrar NGAL ortanca değeri (0.57 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) ile Grup E idrar NGAL ortanca değeri (0.48 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.745$).
12. İdrar NGAL düzeyinin cut-off değeri 0.58 $\mu\text{g/g}$ kreatinin olarak hesaplandı. Bu değer ve üzerindeki rakamların skar varlığını göstermedeki doğruluk oranı %74, sensitivitesi %72, spesifitesi %60 olarak bulundu.
13. Grup A idrar KIM-1 ortanca değeri 136.57 $\mu\text{g/g}$ kreatinin, Grup B idrar KIM-1 ortanca değeri 75.1 $\mu\text{g/g}$ kreatinin, Grup C idrar KIM-1 ortanca değeri 143.03 $\mu\text{g/g}$ kreatinin, Grup D idrar KIM-1 ortanca değeri 128.3 $\mu\text{g/g}$ kreatinin ve Grup E idrar KIM-1 ortanca değeri 83.26 $\mu\text{g/g}$ kreatinin olup 5 grubun karşılaştırmasında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.417$).
14. Grup A idrar KIM-1 ortanca değeri (136.57 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) ile Grup B idrar KIM-1 ortanca değeri (75.10 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.188$).
15. Grup A idrar KIM-1 ortanca değeri (136.57 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) ile Grup C idrar KIM-1 ortanca değeri (143.03 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.784$).
16. Grup A idrar KIM-1 ortanca değeri (136.57 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) ile Grup D idrar KIM-1 ortanca değeri (128.30 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.480$).
17. Grup A idrar KIM-1 ortanca değeri (136.57 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) ile Grup E idrar KIM-1 ortanca değeri (83.26 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.089$).

18. Grup B idrar KIM-1 ortanca değeri (75.10 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) ile Grup C idrar KIM-1 ortanca değeri (143.03 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.301$).
19. Grup B idrar KIM-1 ortanca değeri (75.10 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) ile Grup D idrar KIM-1 ortanca değeri (128.30 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.665$).
20. Grup B idrar KIM-1 ortanca değeri (75.10 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) ile Grup E idrar KIM-1 ortanca değeri (83.26 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.751$).
21. Grup C idrar KIM-1 ortanca değeri (143.03 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) ile Grup D idrar KIM-1 ortanca değeri (128.30 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.574$).
22. Grup C idrar KIM-1 ortanca değeri (143.03 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) ile Grup E idrar KIM-1 ortanca değeri (83.26 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.134$).
23. Grup D idrar KIM-1 ortanca değeri (128.30 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) ile Grup E idrar KIM-1 ortanca değeri (83.26 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.442$).
24. Grup A idrar L-FABP ortanca değeri 0.89 $\mu\text{g/g}$ kreatinin, Grup B idrar L-FABP ortanca değeri 0.62 $\mu\text{g/g}$ kreatinin, Grup C idrar L-FABP ortanca değeri 0.87 $\mu\text{g/g}$ kreatinin, Grup D idrar L-FABP ortanca değeri 0.55 $\mu\text{g/g}$ kreatinin ve Grup E idrar L-FABP ortanca değeri 0.48 $\mu\text{g/g}$ kreatinin olup 5 grubun karşılaştırmasında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0.014$).
25. Grup A idrar L-FABP ortanca değeri (0.89 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) ile Grup B idrar L-FABP ortanca değeri (0.62 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.426$).
26. Grup A idrar L-FABP ortanca değeri (0.89 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) ile Grup C idrar L-FABP ortanca değeri (0.87 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.598$).

27. Grup A idrar L-FABP ortanca değeri (0.89 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) ile Grup D idrar L-FABP ortanca değeri (0.55 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.126$).
28. Grup A idrar L-FABP ortanca değeri (0.89 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) ile Grup E idrar L-FABP ortanca değeri (0.48 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.011$).
29. Grup B idrar L-FABP ortanca değeri (0.62 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) ile Grup C idrar L-FABP ortanca değeri (0.87 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.127$).
30. Grup B idrar L-FABP ortanca değeri (0.62 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) ile Grup D idrar L-FABP ortanca değeri (0.55 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.507$).
31. Grup B idrar L-FABP ortanca değeri (0.62 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) ile Grup E idrar L-FABP ortanca değeri (0.48 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.047$).
32. Grup C idrar L-FABP ortanca değeri (0.87 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) ile Grup D idrar L-FABP ortanca değeri (0.55 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.051$).
33. Grup C idrar L-FABP ortanca değeri (0.87 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) ile Grup E idrar L-FABP ortanca değeri (0.48 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.002$).
34. Grup D idrar L-FABP ortanca değeri (0.55 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) ile Grup E idrar L-FABP ortanca değeri (0.48 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.261$).
35. İdrar L-FABP düzeyinin cut-off değeri 0.60 $\mu\text{g/g}$ kreatinin olarak hesaplandı. Bu değer ve üzerindeki rakamların skar varlığını göstermedeki doğruluk oranı %64, sensitivitesi %78, spesifitesi %59 olarak bulundu.

36. Çalışmada VUR'u devam eden Grup A ve B'nin hastaları birleştirildiğinde idrar NGAL düzeyleri VUR'u düzelen Grup C ve D hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.399$).
37. Çalışmada VUR'u devam eden Grup A ve B'nin hastaları birleştirildiğinde idrar KIM-1 düzeyleri VUR'u düzelen Grup C ve D hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.696$).
38. Çalışmada VUR'u devam eden Grup A ve B'nin hastaları birleştirildiğinde idrar L-FABP düzeyleri VUR'u düzelen Grup C ve D hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.233$).
39. Çalışmada skarlı olan Grup A ve C'nin hastaları birleştirildiğinde idrar NGAL düzeyleri skarlı olmayan Grup B ve D hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.020$).
40. Çalışmada skarlı olan Grup A ve C'nin hastaları birleştirildiğinde idrar KIM-1 düzeyleri skarlı olmayan Grup B ve D hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.294$).
41. Çalışmada skarlı olan Grup A ve C'nin hastaları birleştirildiğinde idrar L-FABP düzeyleri skarlı olmayan Grup B ve D hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.877$).

7. KAYNAKLAR

1. Fanos V, Cataldi L. Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children. *Lancet* 364: 1720-1722, 2004.
2. Coleman R. Early management and long-term outcomes in primary vesico-ureteric reflux. *BJU Int* 108, Supplements 2: 3-8, 2011.
3. Hellerstein S. Long-term consequences of urinary tract infections. *Curr Opin Pediatr* 12: 125-128, 2000.
4. Lebowitz RL. The detection and characterization of vesicoureteric reflux in the child. *J Urol* 148: 1640-1642, 1992.
5. Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteric reflux? *Pediatr Radiol* 30: 587-593, 2000.
6. Lee YJ, Lee JH, Park YS. Risk factors for renal scar formation in infants with first episode of acute pyelonephritis: A prospective clinical study. *J Urol* 187: 1032-1036, 2012.
7. Bek K, Akman S, Bilge I, Topaloğlu R, Çalışkan S, Peru H, Cengiz N, Söylemezoğlu O. Chronic kidney disease in children in Turkey. *Pediatr Nephrol* 24: 797-806, 2009.
8. Smith EA. Pyelonephritis, renal scarring, and reflux nephropathy: a pediatric urologist's perspective. *Pediatr Radiol* 38 (Suppl 1): 76-82, 2008.
9. Flower DR. The lipocalin protein family: structure and function. *Biochem J* 318: 1-14, 1996.
10. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 14(10): 2534-2543, 2003.
11. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): A new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 241: 89-94, 2008.

12. Wasilewska A, Taranta-Janusz K, Debek W, Zoch-Zwierz W, Kuroczycka-Saniutycz E. KIM-1 and NGAL: new marker of obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* 26: 579-586, 2011.
13. Waring WS, Moonie A. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury. *Clinical Toxicology* 49: 720-728, 2011.
14. Han WK, Waikar SS, Johnson A. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 73: 863-869, 2008.
15. 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* 212: 209-217, 2007.
16. Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, Doi Y, Doi K, Negishi K, Kamijo A, Kimura K, Fujita T, Kinukawa T, Taniguchi H, Nakamura K, Goto M, Shinozaki N, Ohshima S, Sugaya T. Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol* 18: 2894-2902, 2007.
17. Fine LG, Bandyopadhyay D, Norman JT. Is there a common mechanism for the progression of different types of renal diseases other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia. *Kidney Int Suppl* 75: 22-26, 2000.
18. Kamijo A, Kimura K, Sugaya T, Yamanouchi M, Hikawa A, Hirano N, Hirata Y, Goto A, Omata M. Urinary fatty acid-binding protein as a new clinical marker of the progression of chronic renal disease. *J Lab Clin Med* 143: 23-30, 2004.
19. Goldman M, Bistrizter T, Horne T, Zoareft I, Aladjem M. The etiology of renal scars in infants with pyelonephritis and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 14: 385-388, 2000.
20. Farhat W, McLorie G, Geary D. The natural history of neonatal vesicoureteral reflux associated with antenatal hydronephrosis. *J Urol* 164: 1057-1060, 2000.
21. Ataei N, Madani A, Esfahani ST, Kejbafzadeh A, Ghaderi O, Jalili S, Sharafi B. Screening for vesicoureteral reflux and renal scars in siblings of children with known reflux. *Pediatr Nephrol* 19: 1127-1131, 2004.

22. Noe HN, Wyatt RJ, Peeden JN Jr, Rivas ML. The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child. *J Urol* 148: 1869-1871, 1992.
23. Blumenthal I. Vesicoureteral reflux and urinary tract infection in children. *Postgrad Med J* 82: 31-35, 2006.
24. Sirin A, Emre S, Alpay H, Nayir A, Bilge I, Tanman F. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol* 9: 549-552, 1995.
25. Baker R, Maxted W, Maylath J. Relation of age, sex and infection to reflux: Data indicating high spontaneous cure rate in pediatric patients. *J Urol* 95: 27-32, 1966.
26. Ring E, Petritsch P, Riccabona M, Haim-Kuttinig M, Vilits P, Rauchenwald M, Fueger G. Primary vesicoureteral reflux in infants with a dilated fetal urinary tract. *Eur J Pediatr* 52(6): 523-525, 1993.
27. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. Vesicoureteral reflux and renal scarring. *Pediatric Nephrology* (Mattoo TK, Mathews R, ed). Sixth edition. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag. Vol 55, 1311-1336, 2009.
28. Shopfner CE. Modern concepts of lower urinary tract obstruction in pediatric patients. *Pediatrics* 45:194-196, 1970.
29. Murer L, Benetti E, Artifoni L. Embryology and genetics of primary vesico-ureteric reflux and associated renal dysplasia. *Pediatr Nephrol* 22: 788-797, 2007.
30. Sadler TW. Ürogenital sistem. *Langman's Medikal Embriyoloji* (Türkçe çeviri ed, Başaklar C), 7'inci baskı. Ankara, Palme Yayıncılık. Bölüm 15. 260-297, 1996.
31. Tanagho EA. Embryology of the genitourinary system. *Smith's General Urology* (Tanagho EA, McAninch JW, ed). 14th edition. Connecticut, Appleton & Lange, Vol 2, 17-30, 1995.
32. Caldamone AA. Embryology. *Pathophysiologic Principles of Urology* (Sant GR, ed). Instructional/Postgraduate and AM/PM Course, Handouts. Annual report. Blackwell Science Company. Vol. 1.pdf.p. 177-220, 2001.
33. Mackie GG, Stephens FD. Duplex kidneys: a correlation of renal displasia with position of the ureteral orifis. *J Urol* 114:274-280, 1975.

34. Kher KK, Schnaper HW, Makker SP. İdrar yolu enfeksiyonu. Klinik Pediatrik Nefroloji (Türkçe çeviri ed, Cengiz N), 2. Baskı. Adana, Nobel Kitabevi. Bölüm 36. 553-573, 2010.
35. Lim R. Vesicoureteral reflux and urinary tract infection: Evolving practices and current controversies in pediatric imaging. AJR 192: 1197-1208, 2009.
36. Tanagho EA, Hutch JA, Meyers FH, Rambo ON Jr. Primary vesicoureteral reflux: Experimental studies of its etiology. J Urol 93:165-176, 1965.
37. Mkaddem SB, Chassin C, Vandewalle A. Contribution of renal tubule epithelial cells in the innate immune response during renal bacterial infections and ischemia-reperfusion injury. Chang Gung Med J 33: 225-240, 2010.
38. Vandewalle A. Toll-like receptors and renal bacterial infections. Chang Gung Med J 31: 525-537, 2008.
39. Wullt B, Bergsten G, Fischer H, Godaly G, Karpman D, Leijonhufvud I, Lundstedt AC, Samuelsson P, Samuelsson M, Svensson ML, Svanborg C. The host response to urinary tract infection. Infect Dis Clin N Am 17: 279-301, 2003.
40. Gokce I, Alpaz H, Biyikli N, Unluguzel G, Dede F, Topuzoglu A. Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in patients with vesicoureteral reflux and renal parenchymal scar. Pediatr Nephrol 25: 905-912, 2010.
41. Dillon M, Goonasekera CDA. Reflux Nephropathy. J Am Soc Nephrol 9: 2377-2383, 1998.
42. Hewitson TD. Renal tubulointerstitial fibrosis: common but never simple. Am J Physiol 296: 1239-1244, 2009.
43. Eddy AA. Molecular insights into renal interstitial fibrosis. J Am Soc Nephrol 7: 2495-2508, 1996.
44. Lan HY. Diverse roles of TGF- β /Smads in renal fibrosis and inflammation. Int J Biol Sci 7 (7): 1056-1067, 2011.

45. Kopp JB, Factor VM, Mozes M, Nagy P, Sanderson N, Bottinger EP, Klotman PE, Thorgeirsson SS. Transgenic mice with increased plasma levels of TGF-beta 1 develop progressive renal disease. *Lab Invest* 74: 991-1003, 1996.
46. Bailey RR: The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropaty. *Clin nephrol* 1:132-141, 1973.
47. Cotran RS. Glomerulosclerosis in reflux nephropathy. *Kidney Int* 21: 528-534, 1982.
48. Arant BS. Vesicoureteric reflux and renal injury. *Am J Kidney Dis* 17: 491-511, 1991.
49. Park YS. Renal scar formation after urinary tract infection in children. *Korean J Pediatr* 55(10): 367-370, 2012.
50. Winberg J. Commentary: progressive renal damage from infection with or without reflux. *J Urol* 148:1733-4, 1992.
51. Olbing H, Claesson I, Ebel KD. 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* 48:1653-1656, 1992.
52. Hodson CJ, Edwards D. Chronic pyelonephritis and vesicoureteral reflux. *Clin Radiol* 11: 219-231, 1960.
53. Ransley PG, Risdon RA. Reflux and renal scarring. *Br J Radiol* 51 (Suppl 14): 1-35, 1978.
54. Gargollo PC, Diamond DA. Therapy insight: what nephrologists need to know about primary vesicoureteral reflux. *Nat Clin Pract Nephrol* 3(10): 551-563, 2007.
55. Tamminen TE, Kaprio EA. The relation of the shape of renal papillae and of collecting duct openings to intrarenal reflux. *Br J Urol* 49:345-354, 1977.
56. Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ, Risdon RA, Bryant TN. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol* 12: 727-736, 1998.

57. Lahdes-Vasama T, Niskanen K, Ronnholm K. Outcome of kidneys in patients treated for vesicoureteral reflux (VUR) during childhood. *Nephrol Dial Transpl* 21: 2491-2497, 2006.
58. Craig JG, Irwig LM, Knight JF. Does treatment of vesicoureteral reflux in childhood prevent end-stage renal disease attributable to reflux nephropathy? *Pediatrics* 105: 1236-1240, 2000.
59. Deleau J, Andre JL, Briancon S, Musse JP. Chronic renal failure in children: an epidemiological survey in Lorraine (France) 1975-1990. *Pediatr Nephrol* 8: 472-476, 1994.
60. Zhang Y, Bailey RR. A long-term follow-up of adults with reflux nephropathy. *N Z Med J* 108: 142-144, 1995.
61. Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *Br Med J* 299: 703-706, 1989.
62. Hollowell JG. Outcome of pregnancy in women with a history of vesico-ureteric reflux. *BJU Int* 102: 780-784, 2008.
63. Kohler JR, Tencer J, Thysell H, Forsberg L, Hellstrom M. Long-term effects of reflux nephropathy on blood pressure and renal function in adults. *Nephron Clin Pract* 93: 35-46, 2003.
64. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE. International Reflux Study in Children: international system of radiographic grading of vesicoureteral reflux. *Pediatr Radiol* 15: 105-109, 1985.
65. Geary DF, Schaefer F. Vesicoureteral reflux. *Comprehensive Pediatric Nephrology* (Mathews R, Mattoo TK, ed). Philadelphia, Mosby Elsevier, Chapter 36, 549-559, 2008.
66. Bjorgvinsson E, Majd M, Egli KD. Diagnosis of acute pyelonephritis in children: comparison of sonography and Tc-99m DMSA scintigraphy. *AJR* 157: 539-543, 1991.

67. Peters C, Rushton HG. Vesicoureteral reflux associated renal damage: Congenital reflux nephropathy and acquired renal scarring. *J Urol* 184: 265-273, 2010.
68. Itoh K, Yamashita T, Tsukamoto E, Nonomura K, Furudate M, Koyonagi T. Qualitative and quantitative evaluation of renal paranchymal damage by ^{99m}Tc-DMSA planar and SPECT scintigraphy. *Ann Nucl Med* 9: 23-28, 1995.
69. Stokland E, Helström M, Jacobsson B, Jodal U, Sixt R. Evaluation of DMSA scintigraphy and urography in assessing both acute and permanent renal damage in children. *Acta Radiol* 39: 447-452, 1998.
70. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics* 45: 17-23, 1997.
71. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 365: 1231-1238, 2005.
72. Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, Haase-Fielitz A, Egi M, Morimatsu H. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med* 36: 452-461, 2010.
73. Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Pediatr* 23 (2): 194-200, 2011.
74. Bennett M, Dent CL, Ma Q. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: A prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 665-673, 2008.
75. Trachtman H, Christen E, Cnaan. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in D+HUS: a novel marker of renal injury. *Pediatr Nephrol* 21: 989-994, 2006.
76. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, Buchen C, Khan F, Mori K, Giglio J, Devarajan P, Barasch J. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 148: 810-819, 2008.

77. Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, Kasahara M, Yokoi H, Saito Y, Yoshioka T, Ogawa Y, Imamaki H, Kusakabe T, Ebihara K, Omata M, Satoh N, Sugawara A, Barasch J, Nakao K. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons. *Kidney Int* 75: 285-294, 2009.
78. Suzuki M, Wiers KM, Klein-Gitelman M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of disease activity in pediatric lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 23: 403-412, 2008.
79. Bonventre J. Kidney injury molecule-1: a urinary biomarker and much more. *Neph Dial Trans* 24: 3265-3268, 2009.
80. Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 290: 517-529, 2006.
81. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 62: 237-244, 2002.
82. Zhou Y, Vaidya VS, Brown RP, Zhang J, Rosenzweig BA, Thompson KL. Comparison of kidney injury molecule-1 and other nephrotoxicity biomarkers in urine and kidney following acute exposure to gentamicin, mercury and chromium. *Toxicol Sci* 101: 159-170, 2008.
83. Vaidya VS, Ford GM, Waikar SS, Wang Y, Clement MB, Ramirez V. A rapid urine test for early detection of kidney injury. *Kidney Int* 76: 108-114, 2009.
84. Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, Han WK, Wald R, Tighiouart H, MacKinnon RW, Li L, Balakrishnan VS, Pereira BJ, Bonventre JV, Jaber BL. 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* 18: 904-912, 2007.
85. Thomas ME, Morrison AR, Schreiner GF. Metabolic effects of fatty acid-bearing albumin on a proximal tubule cell line. *Am J Physiol* 268: 1177-1184, 1995.

86. Glatz JFC, Storch J. Unravelling the significance of cellular fatty acid-binding proteins. *Curr Opin lipidol* 12: 267-274, 2001.
87. Chmurzynska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): Function, structure and polymorphism. *J Appl Genet* 47: 39-48, 2006.
88. Maatman RG, Kuppevelt van T, Veerkamp JH. Two types of fatty acid-binding protein in human kidney. Isolation, characterization and localization. *Biochem J* 273: 759-766, 1991.
89. Pelsers MMAL, Hermens WT, Glatz JFC. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta* 352: 15-35, 2005.
90. Portillo D, Dent C, Sugaya T. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 73: 465-472, 2008.
91. Ferguson MA, Vaidya VS, Waikar SS. Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts adverse outcomes in acute kidney injury. *Kidney injury Int* 77: 708-714, 2010.
92. Doi K, Noiri E, Maeda-mamiya R. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new biomarker of sepsis complicated with acute kidney. *Crit Care Med* 38: 2037-2042, 2010.
93. Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, Okada M, Okumura F, Yamanouchi M. Urinary excretion of fatty acid-binding protein reflects overload on the proximal tubules. *Am J Pathol* 165: 1243-1255, 2004.
94. Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, Yamanouchi M, Hirata Y, Ishimitsu T, Numabe A, Takagi M, Hayakawa H, Tabei F, Sugimoto T, Mise N, Kimura K. Clinical evaluation of urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein as a marker for the monitoring of chronic kidney disease: a multicenter trial. *J Lab Clin Med* 145(3): 125-133, 2005.
95. White RHR. Vesicoureteric reflux and renal scarring. *Arch Dis Child* 64:407-412, 1989.

96. Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes MA, Strong RK. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 432: 917-921, 2004.
97. Ichino M, Mamoru K, Kuroyanagi Y, Mori T, Morooka M, Sasaki H, Shiroki R, Shishido S, Kurahashi H, Hoshinaga K. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a potential noninvasive marker for renal scarring in patients with vesicoureteral reflux. *J Urol* 183: 2001-2007, 2010.
98. Becu L, Quesada EM, Medel R, Podesta ML, Grunfeld B. Small kidney associated with primary vesicoureteral reflux in children. A pathological overhaul. *Eur Urol* 14(2): 127- 140, 1988.
99. Risdon RA. The small scarred kidney in childhood. *Pediatr Nephrol* 7 (4): 361-364, 1993.
100. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int* 71(10): 967-970, 2007.
101. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Yang J, Mitsnefes M, Barasch J, Devarajan P. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 15 (12): 3073-3082, 2004.
102. Ichino M, Kuroyanagi Y, Mamoru K, Mori T, Ishikawa K, Shiroki R, Kurahashi H, Hoshinaga K. Increased urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in a rat model of upper urinary tract infection. *J Urol* 181: 2326-2331, 2009.
103. Roberts JA. Etiology and pathophysiology of pyelonephritis. *Am J Kidney Dis* 17: 1-9, 1991.
104. Devarajan P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. *Expert Opin Med Diagn* 2: 387-398, 2008.
105. Hirsch R, Dent C, Pfriem H, Allen J, Beekman RH, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes M, Devarajan P. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 22: 2089-2095, 2007.
106. Gaspari F, Cravedi P, Mandala M. Predicting cisplatin-induced acute kidney injury by urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin excretion: a pilot prospective case-control study. *Nephron Clin Pract* 115: 154-160, 2010.

107. Wasilewska A, Zoch-Zwierz W, Taranta-Janusz K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of cyclosporine nephrotoxicity? *Pediatr Nephrol* 25: 889-897, 2010.
108. Mishra J, Ma Q, Kelly C, Mitsnefes M, Mori K, Barasch J, Devarajan P. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatr Nephrol* 21: 856-863, 2006.
109. Ding H, He Y, Li K, Yang J, Li X, Lu R, Gao W. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an early biomarker for renal tubulointerstitial injury in IgA nephropathy. *Clin Immunol* 123: 227-234, 2007.
110. Bolignano D, Coppolino G, Campo S, Aloisi C, Nicocia G, Frisina N, Buemi M. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with severity of renal disease in proteinuric patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008 23(1): 414-416, 2007.
111. Gwira JA, Wei F, Ishibe S, Ueland JM, Barasch J, Cantley LG. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin regulates epithelial morphogenesis in vitro. *J Biol Chem* 280: 7875-7882, 2005.
112. 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* 286: 552-563, 2004.
113. Bonventre JV. Dedifferentiation and proliferation of surviving epithelial cells in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 14: 55-61, 2003.
114. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, Sanicola M. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem* 273: 4135-4142, 1998.
115. Yokoyama T, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Hoshino S, Yasuda T, Kimura K. Urinary excretion of liver type fatty acid binding protein accurately reflects the degree of tubulointerstitial damage. *Am J Pathol* 174: 2096-2106, 2009.
116. Mou S, Wang Q, Li J, Shi B, Ni Z. Urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein as a marker of progressive kidney function deterioration in patients with chronic glomerulonephritis. *Clinica Chimica Acta* 413: 187-191, 2012.

117. Nakamura T, Sugaya T, Koide H. Urinary liver-type fatty acid-binding protein in septic shock: effect of polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion. *Shock* 31: 454-459, 2009.
118. Portilla D, Dent C, Sugaya T. Liver type fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 73: 465-472, 2007.

8. EKLER

EK 1. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri

Hasta No	Grup A		Grup B		Grup C		Grup D		Grup E	
	Cinsiyet	Yaş(yıl)	Cinsiyet	Yaş(yıl)	Cinsiyet	Yaş(yıl)	Cinsiyet	Yaş(yıl)	Cinsiyet	Yaş(yıl)
1	K	6	K	15	K	5	K	6	K	7
2	E	7	K	10	K	9	K	14	E	15
3	E	6	K	8	E	12	K	7	K	9
4	K	11	K	11	K	5	E	10	K	12
5	E	11	K	8	K	12	K	10	E	15
6	K	9	E	11	K	7	E	14	E	11
7	K	11	K	10	K	6	K	7	K	6
8	K	10	E	11	K	12	E	9	K	11
9	K	7	E	6	K	9	K	12	K	12
10	E	9	K	9	K	12	K	12	K	10
11	K	6	K	5	E	16	K	8	E	8
12	E	5	K	11	K	7	E	9	K	13
13	E	6	K	7	K	6	K	13	K	14
14	K	7	K	8	K	13	K	10	K	10
15	K	11	K	15	K	13	K	13	E	7
16	E	9	E	14	E	15	K	10	K	13
17	K	12	K	11	K	10	K	8	E	12
18	K	8	K	14	K	8	E	7	K	10
19	K	7	E	11	K	9	K	8	E	10
20	K	8	E	9	K	13	K	11	K	8
21	E	14	K	6	K	6	K	12	E	9
22	K	9	K	5	K	8	K	13	K	8
23	K	8	E	8	K	10	E	16	K	10
24	K	5	K	11	K	11	E	11	E	9
25	K	9	K	4	K	12	E	7	K	6
26	K	15	K	12	K	13	K	7	E	8
27	K	8	K	11	E	9	K	15	K	5
28	E	6	K	5	E	5	E	16	K	5
29	K	4	K	10	E	14	E	14	K	5
30	K	7	E	7	E	7	K	9	K	8
31	E	6	K	4	E	6				

EK 2. Hasta gruplarının VUR derecesinin özellikleri

Hasta no	Grup A		Grup B		Grup C		Grup D	
	Sağ VUR Grade	Sol VUR Grade	Sağ VUR Grade	Sol VUR Grade	Sağ VUR Grade	Sol VUR Grade	Sağ VUR Grade	Sol VUR Grade
1	2	3	-	1	-	2	2	-
2	4	4	2	-	3	-	2	-
3	2	2	1	-	2	2	2	2
4	-	3	1	1	-	1	2	2
5	-	5	-	2	1	-	2	1
6	1	1	2	2	-	2	-	1
7	-	1	-	2	3	3	-	1
8	2	-	2	3	2	-	1	2
9	2	-	2	-	-	3	2	3
10	2	-	2	2	1	1	1	-
11	3	1	2	2	2	1	2	1
12	-	4	3	2	2	-	2	2
13	4	-	2	1	2	3	1	2
14	3	2	-	1	-	3	-	1
15	1	-	-	1	3	2	-	1
16	-	1	1	1	-	3	2	3
17	-	3	1	1	5	5	2	-
18	1	3	-	2	-	4	1	1
19	2	3	-	1	2	3	-	2
20	3	-	2	4	2	-	-	1
21	3	-	3	2	3	-	2	-
22	-	2	3	-	3	-	-	2
23	2	3	2	2	-	3	3	-
24	3	2	1	-	-	1	3	3
25	3	-	-	1	-	3	1	-
26	3	3	2	2	-	3	-	1
27	2	1	2	3	-	3	-	1
28	2	1	2	2	3	-	3	-
29	5	-	1	-	4	-	2	4
30	1	-	3	2	-	4	-	2
31	2	4	2	4	4	2		

EK 3. Grup A'nın DMSA bulguları

Hasta No	Grup A			
	Sağ		Sol	
	Split Fonksiyon(%)	Skar	Split Fonksiyon(%)	Skar
1	90	VAR	10	VAR
2	57	VAR	43	VAR
3	94	YOK	6	VAR
4	94	VAR	6	VAR
5	72	VAR	28	VAR
6	38	VAR	62	VAR
7	98	YOK	2	VAR
8	47	VAR	53	YOK
9	45	VAR	55	YOK
10	49	YOK	51	VAR
11	31	VAR	69	YOK
12	67	YOK	33	VAR
13	1	VAR	99	YOK
14	34	VAR	66	YOK
15	51	VAR	49	VAR
16	17	VAR	83	YOK
17	72	YOK	28	VAR
18	36	VAR	64	YOK
19	98	VAR	2	VAR
20	47	VAR	53	YOK
21	8	VAR	92	YOK
22	62	YOK	38	VAR
23	70	YOK	30	VAR
24	33	VAR	67	YOK
25	43	VAR	57	YOK
26	33	VAR	67	VAR
27	49	VAR	51	VAR
28	52	YOK	48	VAR
29	45	VAR	55	YOK
30	61	VAR	39	VAR
31	75	YOK	25	VAR

EK 4. Grup B'nin DMSA bulguları

Hasta No	Grup B			
	Sağ		Sol	
	Split Fonksiyon (%)	Skar	Split Fonksiyon (%)	Skar
1	53	YOK	47	YOK
2	43	YOK	57	YOK
3	46	YOK	54	YOK
4	51	YOK	49	YOK
5	53	YOK	47	YOK
6	53	YOK	47	YOK
7	45	YOK	55	YOK
8	55	YOK	45	YOK
9	48	YOK	52	YOK
10	52	YOK	48	YOK
11	55	YOK	45	YOK
12	51	YOK	49	YOK
13	46	YOK	54	YOK
14	45	YOK	55	YOK
15	50	YOK	50	YOK
16	55	YOK	45	YOK
17	54	YOK	46	YOK
18	49	YOK	51	YOK
19	54	YOK	46	YOK
20	52	YOK	48	YOK
21	52	YOK	48	YOK
22	45	YOK	55	YOK
23	53	YOK	47	YOK
24	43	YOK	57	YOK
25	46	YOK	54	YOK
26	45	YOK	55	YOK
27	54	YOK	46	YOK
28	50	YOK	50	YOK
29	45	YOK	55	YOK
30	48	YOK	52	YOK
31	55	YOK	45	YOK

EK 5. Grup C'nin DMSA bulguları

Hasta No	Grup C			
	Sağ		Sol	
	Split Fonksiyon (%)	Skar	Split Fonksiyon (%)	Skar
1	66	YOK	34	VAR
2	35	VAR	65	YOK
3	50	VAR	50	VAR
4	57	YOK	43	VAR
5	59	YOK	41	VAR
6	66	YOK	34	VAR
7	39	VAR	61	VAR
8	9	VAR	91	VAR
9	68	YOK	32	VAR
10	30	VAR	70	YOK
11	48	VAR	52	YOK
12	37	VAR	63	YOK
13	56	YOK	44	VAR
14	67	YOK	33	VAR
15	22	VAR	78	YOK
16	74	YOK	26	VAR
17	48	VAR	52	VAR
18	2	VAR	98	VAR
19	77	YOK	23	VAR
20	38	VAR	62	YOK
21	47	VAR	53	YOK
22	18	VAR	82	YOK
23	57	YOK	43	VAR
24	84	VAR	16	VAR
25	71	VAR	29	VAR
26	48	VAR	52	VAR
27	80	YOK	20	VAR
28	98	VAR	2	VAR
29	39	VAR	61	YOK
30	83	YOK	17	VAR
31	36	VAR	64	VAR

EK 6. Grup D'nin DMSA bulguları

Hasta No	Grup D			
	Sağ		Sol	
	Split Fonksiyon (%)	Skar	Split Fonksiyon (%)	Skar
1	51	YOK	49	YOK
2	52	YOK	48	YOK
3	51	YOK	49	YOK
4	46	YOK	54	YOK
5	48	YOK	52	YOK
6	55	YOK	45	YOK
7	50	YOK	50	YOK
8	51	YOK	49	YOK
9	50	YOK	50	YOK
10	45	YOK	55	YOK
11	51	YOK	49	YOK
12	51	YOK	49	YOK
13	45	YOK	55	YOK
14	52	YOK	48	YOK
15	45	YOK	55	YOK
16	51	YOK	49	YOK
17	52	YOK	48	YOK
18	54	YOK	46	YOK
19	54	YOK	46	YOK
20	45	YOK	55	YOK
21	50	YOK	50	YOK
22	51	YOK	49	YOK
23	50	YOK	50	YOK
24	45	YOK	55	YOK
25	49	YOK	51	YOK
26	52	YOK	48	YOK
27	49	YOK	51	YOK
28	45	YOK	55	YOK
29	52	YOK	48	YOK
30	45	YOK	55	YOK

EK 7. Grup A'nın biyokimyasal değerleri

Hasta no	NGAL ng/ml	KIM-1 pg/ml	L-FABP ng/ml	Kreatinin mg/dl	NGAL µg/g kreatinin	KIM-1 µg/g kreatinin	L-FABP µg/g kreatinin
1	3.64	88.97	0.71	27.88	13.056	319.118	2.547
2	0.77	352.00	0.70	47.02	1.638	748.618	1.489
3	0.33	677.00	0.71	104.59	0.316	647.289	0.679
4	1.11	55.00	0.68	49.31	2.251	111.539	1.379
5	0.14	212.00	0.28	52.56	0.266	403.349	0.533
6	1.56	100.00	0.90	73.22	2.131	136.575	1.229
7	0.91	76.00	0.91	26.68	3.411	284.858	3.411
8	1.35	238.00	1.05	68.33	1.976	348.310	1.537
9	1.51	130.00	0.83	79.92	1.889	162.663	1.039
10	0.11	258.00	0.82	76.29	0.144	338.183	1.075
11	0.65	82.00	0.69	111.08	0.585	73.821	0.621
12	0.56	33.00	0.42	135.73	0.413	24.313	0.309
13	0.33	49.00	0.14	30.78	1.072	15.194	0.455
14	2.91	1075.00	0.20	157.36	1.849	68.147	0.127
15	0.40	71.00	0.24	119.68	0.334	5.325	0.201
16	0.76	466.00	0.76	72.32	1.051	644.358	1.051
17	0.55	41.00	0.75	72.48	0.759	56.567	1.035
18	4.41	70.00	0.15	58.24	7.572	120.192	0.258
19	2.44	52.00	0.77	86.58	2.818	60.060	0.889
20	1.70	822.00	0.83	260.61	0.652	315.414	0.318
21	0.82	333.00	0.69	66.96	1.225	497.312	1.030
22	0.21	35.00	0.67	87.65	0.240	39.932	0.764
23	0.21	45.00	0.70	53.50	0.393	84.112	1.308
24	1.37	45.00	0.76	44.34	3.090	101.488	1.714
25	1.17	331.00	0.76	246.75	0.474	134.144	0.308
26	3.05	39.00	0.78	73.14	4.170	53.322	1.066
27	1.12	34.00	0.73	139.24	0.804	24.418	0.524
28	1.07	323.00	0.76	220.41	0.485	146.545	0.345
29	0.61	40.00	0.18	28.52	2.139	140.252	0.631
30	0.79	67.00	0.75	46.62	1.695	143.715	1.609
31		54.00	0.05	138.45		39.003	0.036

EK 8. Grup B'nin biyokimyasal analiz sonuçları

Hasta no	NGAL ng/ml	KIM-1 pg/ml	L-FABP ng/ml	Kreatinin mg/dl	NGAL µg/g kreatinin	KIM-1 µg/g kreatinin	L-FABP µg/g kreatinin
1	0.44	320.00	0.72	134.96	0.326	237.107	0.533
2	0.71	728.00	0.67	191.77	0.370	379.621	0.349
3	0.59	77.00	0.70	81.30	0.726	94.711	0.861
4	0.14	77.00	0.66	127.62	0.110	60.335	0.517
5	0.49	156.00	0.69	62.51	0.784	24.560	1.104
6	0.45	392.00	0.88	173.00	0.260	226.590	0.509
7	1.22	66.00	0.87	95.71	1.275	68.958	0.909
8	0.14	56.00	0.81	99.92	0.140	56.045	0.811
9	0.20	371.00	0.86	69.48	0.288	53.967	1.238
10	0.69	176.00	0.83	35.58	1.939	494.660	2.333
11	0.16	128.00	0.27	74.01	0.216	172.950	0.365
12	0.45	81.00	0.65	202.12	0.223	40.075	0.322
13	0.38	70.00	0.66	56.04	0.678	124.911	1.178
14	1.18	313.00	0.29	49.00	2.408	638.776	0.592
15	2.42	363.00	0.24	315.57	0.767	115.030	0.076
16	0.77	79.00	0.85	148.51	0.518	53.195	0.572
17	0.35	49.00	0.73	179.65	0.195	27.275	0.406
18	1.14	450.00	0.66	143.47	0.795	313.654	0.460
19	0.43	54.00	0.87	82.92	0.519	65.123	1.049
20	0.23	34.00	0.76	95.45	0.241	35.621	0.796
21	1.23	33.00	0.70	24.80	4.960	133.065	2.823
22	0.12	43.00	0.09	90.49	0.133	47.519	0.099
23	0.12	64.00	0.27	113.53	0.106	56.373	0.238
24	0.98	130.00	0.22	192.12	0.510	67.666	0.115
25	0.60	132.00	0.72	33.64	1.784	392.390	2.140
26	0.20	36.00	0.74	119.60	0.167	30.100	0.619
27	0.99	44.00	0.72	182.39	0.543	24.124	0.395
28	0.54	64.00	0.78	85.27	0.633	75.056	0.915
29	0.39	40.00	0.78	122.32	0.319	32.701	0.638
30	0.45	77.00	0.73	105.97	0.425	72.662	0.689
31		50.00	0.45	9.33		535.906	4.823

EK 9. Grup C'nin biyokimyasal analiz sonuçları

Hasta no	NGAL ng/ml	KIM-1 pg/ml	L-FABP ng/ml	Kreatinin mg/dl	NGAL µg/g kreatinin	KIM-1 µg/g kreatinin	L-FABP µg/g kreatinin
1	0.51	147.50	0.66	29.76	1.714	495.632	2.218
2	1.83	135.00	0.18	117.28	1.560	115.109	0.153
3	0.46	49.00	0.23	161.41	0.285	30.357	0.142
4	0.69	78.00	0.65	55.98	1.233	139.335	1.161
5	2.51	59.00	0.68	73.75	3.403	80.000	0.922
6	1.24	64.00	0.82	32.66	3.797	195.958	2.511
7	0.47	81.00	1.19	40.70	1.155	199.017	2.924
8	1.04	59.00	0.82	128.16	0.811	46.036	0.640
9	0.34	319.00	1.23	96.52	0.352	330.501	1.274
10	2.55	79.00	0.96	174.18	1.464	45.355	0.551
11	1.01	265.00	0.69	80.68	1.252	328.458	0.855
12	1.08	73.00	0.71	57.66	1.873	126.604	1.231
13	0.78	255.00	0.66	156.54	0.498	162.898	0.422
14	2.02	226.00	0.04	83.83	2.410	269.593	0.048
15	0.55	37.00	0.39	77.87	0.706	47.515	0.501
16	0.18	166.00	0.75	284.71	0.063	58.305	0.263
17	0.25	31.00	0.82	99.84	0.250	31.050	0.821
18	0.51	82.00	0.80	62.17	0.820	131.896	1.287
19	0.21	79.00	0.80	26.41	0.795	299.129	3.029
20	2.66	454.00	0.77	88.53	3.005	512.821	0.870
21	0.62	31.00	0.12	67.08	0.924	46.213	0.179
22	0.74	59.00	0.69	41.25	1.794	143.030	1.673
23	0.22	195	0.80	54.10	0.407	360.444	1.479
24	2.31	263.00	0.75	155.37	1.487	169.273	0.483
25	4.45	103.00	0.75	53.30	8.349	193.246	1.407
26	5.58	341.00	0.67	109.71	5.086	310.819	0.611
27	0.72	56.00	0.79	59.08	1.219	94.787	1.337
28	1.32	307.00	0.71	101.21	1.304	303.330	0.702
29	0.22	70.00	0.44	47.34	0.465	147.866	0.929
30	0.37	92.10	0.77	117.78	0.314	78.197	0.654
31		37.00	0.78	44.58		82.997	1.750

EK 10. Grup D'nin biyokimyasal analiz sonuçları

Hasta no	NGAL ng/ml	KIM-1 pg/ml	L-FABP ng/ml	Kreatinin mg/dl	NGAL µg/g kreatinin	KIM-1 µg/g kreatinin	L-FABP µg/g kreatinin
1	0.69	258.00	0.66	44.73	1.543	576.794	1.476
2	1.51	774.00	0.68	175.44	0.861	441.176	0.388
3	0.49	71.00	0.74	155.34	0.315	45.706	0.476
4	0.13	179.00	0.68	80.12	0.162	223.415	0.849
5	0.13	187.00	0.70	72.74	0.179	257.080	0.962
6	0.34	53.00	0.85	246.53	0.138	21.498	0.345
7	2.11	243.00	1.13	196.79	1.072	123.482	0.574
8	1.03	357.00	0.91	59.56	1.729	599.396	1.528
9	0.14	159.00	0.86	125.82	0.111	126.371	0.684
10	0.85	155.00	0.86	119.06	0.714	130.186	0.722
11	0.12	33.00	0.15	120.20	0.100	27.454	0.125
12	0.19	155.00	0.30	161.52	0.118	95.963	0.186
13	1.13	1068.00	0.15	151.40	0.746	705.416	0.099
14	1.02	197.00	0.04	119.03	0.857	165.504	0.034
15	0.74	31.00	0.09	99.22	0.746	31.244	0.091
16	10.00	231.00	0.75	150.94	6.625	153.041	0.497
17	0.16	57.00	0.90	10.40	1.538	548.077	8.654
18	0.60	82.00	0.73	70.41	0.852	116.461	1.037
19	0.13	34.00	0.73	65.36	0.199	52.020	1.117
20	1.59	123.00	0.16	88.74	1.792	138.607	0.180
21	1.43	248.00	0.75	142.70	1.002	173.791	0.526
22	0.38	52.00	0.74	33.33	1.140	156.016	2.220
23	0.11	123.00	0.73	192.11	0.057	64.026	0.380
24	0.14	385.00	0.69	171.03	0.082	225.107	0.403
25	0.12	133.00	0.78	77.73	0.154	171.105	1.003
26	0.46	31.00	0.79	118.20	0.389	26.227	0.668
27	1.48	66.00	0.72	74.26	1.993	88.877	0.970
28	0.28	76.00	0.71	174.36	0.161	43.588	0.407
29	1.29	150.00	0.79	305.00	0.423	49.180	0.259
30	0.21	52.00	0.75	108.00	0.194	48.148	0.694

EK 11. Grup E'nin biyokimyasal analiz sonuçları

Hasta no	NGAL ng/ml	KIM-1 pg/ml	L-FABP ng/ml	Kreatinin mg/dl	NGAL µg/g kreatinin	KIM-1 µg/g kreatinin	L-FABP µg/g kreatinin
1	0.63	248.00	0.10	122.81	0.513	201.938	0.081
2	1.25	67.00	0.70	181.32	0.689	36.951	0.386
3	0.19	219.00	0.70	79.43	0.239	27.714	0.881
4	1.20	49.00	0.76	130.17	0.922	37.643	0.584
5	0.75	206.00	1.02	184.83	0.406	111.454	0.552
6	0.55	69.00	0.81	122.22	0.450	56.456	0.663
7	0.99	54.00	0.80	60.68	1.632	88.991	1.318
8	2.48	103.00	0.82	240.19	1.033	42.883	0.341
9	0.80	902.00	0.16	117.57	0.680	767.203	0.136
10	0.14	371.00	0.18	111.62	0.125	332.378	0.161
11	0.30	316.00	0.04	151.83	0.198	208.128	0.026
12	0.53	179.00	0.63	314.42	0.169	56.930	0.200
13	1.21	81.00	0.69	237.52	0.509	34.102	0.291
14	0.67	38.00	0.74	125.79	0.533	30.209	0.588
15	0.60	49.00	0.74	63.20	0.949	77.532	1.171
16	1.59	35.00	0.72	217.19	0.732	16.115	0.332
17	0.54	183	0.71	141.45	0.382	129.374	0.502
18	0.17	352.00	0.78	126.30	0.135	278.702	0.618
19	0.70	35.00	0.79	153.21	0.457	22.844	0.516
20	1.62	196.00	0.69	146.24	1.108	134.026	0.472
21	0.12	92.00	0.80	170.02	0.071	54.111	0.471
22	0.14	56.00	0.29	112.41	0.125	49.818	0.258
23	0.21	38.00	0.14	50.21	0.418	75.682	0.279
24	0.54	345.00	0.22	328.73	0.164	104.949	0.067
25	0.33	42.00	0.29	57.32	0.576	73.273	0.506
26	0.45	74.00	0.80	50.76	0.887	145.784	1.576
27	0.14	33.00	0.73	63.48	0.221	51.985	1.150
28	1.32	314.00	0.38	76.22	1.732	411.965	0.499
29	0.14	374.00	0.38	101.11	0.138	369.894	0.376
30	0.46	149.00	0.71	82.74	0.556	180.082	0.858