

## TEŞEKKÜR

Yan dal uzmanlık eğitimimi ‘Türkiye’nin en iyi üniversitelerinden biri olma’ hedefi taşıyan Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde yapma fırsatı sağlayan üniversitemiz kurucusu ve rektörümüz sayın Prof. Dr. MEHMET HABERAL’a,

Üzerimde ilgisini ve emeğini eksik etmeyen, mesleki ve bilimsel katkılarıyla beni yetiştiren hocalarım Prof. Dr. AYTÜL NOYAN’a ve Prof. Dr. NURCAN CENGİZ’e şükranlarımı sunarım.

Çocuk Nefroloji eğitim kursları düzenleyerek asistanlık eğitimime destekte bulunan başta Prof. Dr. Esra Baskın’a ve diğer tüm Çocuk Nefroloji Derneği’nde görev yapan hocalarıma,

Çalışmalarımızda bize hep yardımcı olan Başkent Üniversitesi Adana Hastanesi Biyokimya Bölümünden Biyokimya uzmanı Rüksan Anarat’a,

İstatistik çalışmalarında yardımlarından dolayı Çağla Sarıtürk’e,

Tezimin hazırlanmasında yardımını esirgemeyen kardeşim Doç. Dr. Murat Çaylı’ya,

Tez çalışmalarında desteklerini gördüğüm tüm çalışma arkadaşlarıma, kliniğimizin özveri ile çalışan tüm hemşire, laborant, teknisyen ve personeline teşekkürü bir borç bilirim.

Her zaman yanımda olan ailem ve eşim Dr. Ömer Parmaksız’a teşekkür ederim.

## ÖZET

### **Vezikoüreteral Reflüsü olan Hastalarda NGAL, KIM-1 ve L-FABP Düzeyleri**

Reflü nefropatisi son dönem kronik böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilen vezikoüreteral reflünün (VUR) en ciddi komplikasyonudur. Böbrek hasarının erken dönemde tespit edilmesini sağlayacak parametreler gereklidir. Bu çalışmanın amacı VUR'u olan hastalarda reflü nefropatisinin erken tanısı ve takibi açısından idrarda neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1) ve liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) düzeylerinin noninvaziv bir belirteç olarak kullanılabilirliğini değerlendirmektir. Bu çalışmada primer VUR'u olan 123 hasta (36E, 87K; ortalama yaş 9.4±2.9 yıl) ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı çocukta (10E, 20K; ortalama yaşı 9.5±2.9 yıl) bu belirteçlerin idrar düzeyleri incelendi. Çocuklar 5 gruba ayrıldı. Grup A: reflüsü ve skarlı olan çocuklar, Grup B: skarlı olmayan reflülü çocuklar, Grup C: reflüsü düzelen skarlı çocuklar, Grup D: reflüsü düzelen skarsız çocuklar ve Grup E: sağlıklı çocuklardan oluşturuldu. Mikro ELISA yöntemi ile idrar NGAL, KIM-1 ve L-FABP düzeyleri ölçüldü. Skarlı olan çocuklarda (Grup A ve C) idrar NGAL düzeylerinin skarlı olmayan (Grup B ve D) ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p=0.0001$ ). İdrar KIM-1 düzeyleri hiçbir grupta anlamlı düzeyde değildi ( $p=0.417$ ). Grup A, Grup B ve Grup C'nin idrar L-FABP düzeyleri Grup D ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p=0.014$ ). Tüm belirteçler kontrol grubu dışlandıktan sonra tekrar değerlendirildiğinde sadece skarlı olan hastalarda (Grup A ve C), skarlı olmayan hastalara (Grup B ve D) göre idrar NGAL düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ( $p=0.020$ ). Bu sonuçlarla, idrar NGAL düzeyinin VUR'u olan hastalarda skarın varlığını gösterdiği ve reflü nefropatisinde noninvaziv, tanısız ve prognostik bir belirteç olarak kullanılabilmesi kanısına varılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Vezikoüreteral reflü, NGAL, KIM-1, L-FABP

## ABSTRACT

### NGAL, KIM-1 and L-FABP levels in Patients with Vesicoureteral Reflux

Reflux nephropathy which is the most serious complication of vesicoureteral reflux (VUR) can progress to end-stage chronic renal failure. The parameters allowing early detection of kidney damage are required. The aim of this study is to assess availability of urinary levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1) and liver-type fatty acid binding protein (L-FABP), as a non-invasive marker, in early diagnosis of reflux nephropathy and follow-up in patients with VUR. In this study, 123 (36 M, 87 F; mean age  $9.4 \pm 2.9$  years) patients with primary VUR and 30 (10 M, 20 F; mean age  $9.5 \pm 2.9$  years) healthy children as a control group were included. Children were divided into 5 groups; Group A: patients with reflux and scar, Group B: patients with reflux and without scar, Group C: patients with scar and resolved reflux, Group D: patients with resolved reflux and without scar, and Group E: healthy control group. Urinary levels of NGAL, KIM-1 and L-FABP measured with micro ELISA method. Urinary level of NGAL was significantly higher in patients with scar (Group A and C) than patients without scar (Group B and D) and healthy control group ( $p=0.0001$ ). Urinary level of KIM-1 was similar in all groups ( $p=0.417$ ). Urinary level of L-FABP was significantly higher in Group A, Group B and Group C than Group D and healthy control group ( $p=0.014$ ). After the exclusion of healthy controls, we analyzed our data again and found that urinary level of NGAL was significantly higher only in patients with scar (Group A and C) than patients without scar (Group B and D) ( $p=0.020$ ). In conclusion, urinary level of NGAL indicates the presence of scarring in patients with VUR. We also concluded that urinary level of NGAL can be used as a non-invasive diagnostic and prognostic marker for reflux nephropathy.

**Key words:** Vesicoureteral reflux, NGAL, KIM-1, L-FABP

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER.....	vii
TABLolar.....	viii
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>4</b>
<b>2.1. Veziköüretoral Reflü.....</b>	<b>4</b>
2.1.a. Prevalans.....	4
2.1.b. Cinsiyet.....	4
2.1.c. Genetik.....	5
2.1.d. Embriyoloji.....	5
2.1.e. Etyopatogenez.....	8
<b>2.2. Reflü Nefropatisi.....</b>	<b>9</b>
2.2.a. Renal Skarlanmanın Patofizyolojisi.....	9
İdrar Yolu Enfeksiyonu.....	9
Renal Fibrozisde Hücresel Olaylar .....	10
2.2.b. Reflü Nefropatisi.....	13
2.2.c. Reflü Nefropatisinin Sekelleri.....	15
<b>2.3. Tanı.....</b>	<b>16</b>
<b>2.4. Yeni Belirteçler.....</b>	<b>18</b>
2.4.a. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin.....	18
2.4.b. Kidney Injury Molecule-1.....	20
2.4.c. Liver-type Fatty Binding Protein.....	21

<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	23
<b>3.1. Hasta Grubunun Belirlenmesi</b> .....	23
<b>3.2. Yöntemler</b> .....	23
3.2.a. Biyokimyasal Analizler.....	24
<b>3.3. İstatistiksel Analiz</b> .....	25
<b>4. BULGULAR</b> .....	26
4.1 Demografik Bulgular.....	26
4.2 Radyolojik ve Sintigrafik Bulgular.....	27
4.3 Biyokimyasal Bulgular.....	32
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	38
<b>6. SONUÇLAR</b> .....	45
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	50
<b>8. EKLER</b> .....	62

## KISALTMALAR

AII	Angiotensin II
CTGF	Kollojen doku growth faktör
DMSA	Dimerkaptosuksinik asit
ECM	Ekstrasellüler matriks
EMT	Epitel-mezenkimal deęişim
FABP	Yaę asidi baęlayan proteinler
FGF	Fibroblast growth faktör
GFR	Glomeruler filtrasyon hızı
IL	İnterlökin
IgA	İmmunglobulin A
İYE	İdrar yolu enfeksiyonu
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KIM-1	Kidney injury molecule-1
L-FABP	Liver-type fatty acid binding protein
MMP	Matriks metalloproteinaz
NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
PAI	Plazminojen aktivatör inhibitör
PDGF	Platelet derived growth faktör
RN	Reflü nefropatisi
SDBY	Son dönem böbrek yetmezlięi
TGF	Transforming growth faktör
TLR	Toll-like reseptör
TNF	Tümör nekroz faktör
VCUG	Voiding sistoüretrografi
VUR	Vezikoüreteral reflü

## ŞEKİL LİSTESİ

	<b><u>Sayfa</u></b>
Şekil 2.1. Böbreklerin intrauterin gelişim dönemleri.....	6
Şekil 2.2. Ürogenital sinüs'ün gelişimi.....	7
Şekil 2.3. Üreteral orifislerin normal ve anormal konfigürasyonları.....	8
Şekil 2.4. Üroepitelyal hücrelere bakteriyel invazyon ve transmembran TLR4 aracılı sinyal yolu.....	10
Şekil 2.5. VUR'un Uluslararası Reflü Derecelendirme sisteminin şeması.....	17
Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı.....	27
Şekil 4.2. Hasta grupları arasında VUR dağılımı.....	27
Şekil 4.3. Grup A'nın VUR derece dağılımı.....	28
Şekil 4.4. Grup B'nin VUR derece dağılımı.....	29
Şekil 4.5. Grup C'nin VUR derece dağılımı.....	30
Şekil 4.6. Grup D'nin VUR derece dağılımı.....	31
Şekil 4.7. İdrar NGAL düzeyinin gruplararası karşılaştırması.....	33
Şekil 4.8. İdrar NGAL düzeyi ROC eğrisi.....	33
Şekil 4.9. İdrar KIM-1 düzeyinin gruplararası karşılaştırması.....	34
Şekil 4.10. İdrar L-FABP düzeyinin gruplararası karşılaştırması.....	36
Şekil 4.11. İdrar L-FABP düzeyi ROC eğrisi.....	36

## TABLO LİSTESİ

### Sayfa

Tablo 2.1. Uluslararası Reflü Çalışma Komitesi'ne göre VUR için derecelendirme sistemi.....	17
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı.....	26
Tablo 4.2. Grup A'nın VUR dağılımı.....	28
Tablo 4.3. Grup B'nin VUR dağılımı.....	29
Tablo 4.4. Grup C'nin VUR dağılımı.....	30
Tablo 4.5. Grup D'nin VUR dağılımı.....	31
Tablo 4.6. Çalışma gruplarında ortalama ve ortanca idrar NGAL düzeyleri.....	32
Tablo 4.7. Çalışma gruplarında ortalama ve ortanca idrar KIM-1 düzeyleri.....	34
Tablo 4.8. Çalışma gruplarında ortalama ve ortanca idrar L-FABP düzeyleri.....	35