T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. F. LALE SEVER

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ SÜRECİNDE OLMAYAN OPERE POSTERİOR ÜRETRAL VALVLİ HASTALARIN RENAL TÜBÜLER FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr. ZEYNEP ALP

İstanbul 2012

TEŞEKKÜR

Tezimin oluşumu sırasında bilgi ve deneyimini benimle paylaşan sayın Prof. Dr. F. Lale SEVER'e,

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanları sayın Prof. Dr. Yıldız CAMCIOĞLU, Prof. Dr. Haluk ÇOKUĞRAŞ ve Prof. Dr. Salim ÇALIŞKAN'a, yalnızca asistan temsilciliğim sırasında değil, her zaman bana birçok konuda yardımcı olan anabilim dalımız öğretim üyesi hocam sayın Prof. Dr. Müjgan ALİKAŞİFOĞLU'na ve bugüne kadar eğitimime katkısı olmuş, bilgilerini benden esirgememiş tüm hocalarıma,

Tezim süresince katkılarından dolayı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Halk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi ve Halk Sağlığı Doktora danışman hocam sayın Doç. Dr. Ethem ERGİNÖZ'e,

Laboratuvar çalışmalarımda bana yardımcı olan başta laboratuvar şefimiz sayın Doç. Dr. Mine Kucur olmak üzere tüm laboratuvar personelimize,

Pediatri hayatıma yanında başladığım, kıdemliyken de yanında çalışma dileğimin gerçekleştiği, yoğunluğuna rağmen her danıştığımda bana yardım eden ablam Uzm. Dr. Nur Canpolat'a,

Tez çalışmam için gerekli laboratuvar malzemelerinin finansmanında katkılarından dolayı İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne

Çalışmam sırasında ve tüm eğitim hayatım boyunca bana destek olan annem A. Nurgün ALP, babam K. Bayhan ALP ve teyzem E. Saba YALÇIN ERTUĞRUL'a,

Beş buçuk yıllık çalışma hayatım boyunca yeri geldiğinde aç, yorgun, uykusuz çalıştığımız, yeri geldiğinde birlikte eğlenip güldüğümüz, çoğunlukla ailelerimizle birlikte geçirdiğimizden fazla vakit geçirdiğimiz tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma

TEŞEKKÜR EDERİM

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ii
KISALTMALAR v
TABLO LİSTESİ vi
RESİM ve ŞEKİL LİSTESİ vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Posteriyor Üretral Valv 2
2.1.1. Tarihçe, Embriyoloji ve Anatomi 2
2.1.2. Fizyopatoloji 3
2.1.3. Tanı 4
2.1.4. Tedavi 5
2.1.5. İzlem 5
2.1.6. Prognoz 7
2.2. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi 9
2.2.1. Glomerüler Fonksiyonların Değerlendirilmesi 9
2.2.2. Tübüler Fonksiyonların Değerlendirilmesi 10
2.2.2.1. Proksimal tübül 10
2.2.2.2. Distal tübül 13
3. GEREÇ ve YÖNTEM 14
4. BULGULAR 16
4.1. Demografik veriler 16
4.2. Serum sistatin-C düzeyi 16
4.3. Kan elektrolitleri 16
4.4. Kan pH ve HCO_3 düzeyleri 17
4.5. Rutin idrar incelemesi 17
4.6. İdrar konsantrasyonu 17
4.7. İdrar asidifikasyonu (pH) 17
4.8. İdrarda mikroalbumin 18
4.9. İdrarda NAG 18
4.10. İdrarda RBP ve β2M 18
4.11. Tübüler fosfat reabsorpsiyonu 19
4.12. İdrarda Ca/kreatinin oranı 19

4.13. DMSA bulguları normal olarak değerlendirilen ve renal kortikal patolojisi saptanan hastaların karşılaştırılması 20
5. TARTIŞMA 22
5.1. Glomerüler fonksiyonlar 22
5.2. Tübüler fonksiyonlar 23
5.2.1. Proksimal tübüler fonksiyonlar 23
5.2.2. Distal tübüler fonksiyonlar 24
5.2.3. Böbrek parenkim hasarı saptanan ve saptanmayan hastaların karşılaştırılması 26
5.3. Araştırmanın zayıf yönleri 26
5.4. Sonuç 27
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 28
7. ÖZET 29
8. ABSTRACT 30
9. KAYNAKLAR 31

KISALTMALAR

AAP: alanin aminopeptidaz

ALP: alkalen fosfataz

β2M: beta2-mikroglobulin

Ca: kalsiyum

Cl: klor

DMSA: dimerkaptosüksinik asit

GA: güven aralığı

GFR: glomerüler filtrasyon hızı

HCO_3: bikarbonat

HIV: insan immün yetmezlik virüsü

HLA: insan doku antijeni (human leukocyte antigen)

HUN: hidroüreteronefroz

IgA: immünglobulin A

idRTA: inkomplet distal renal tübüler asidoz

İSUG: işeme sistoüreterografisi

K: potasyum

LDH: laktat dehidrogenaz

MA: mikroalbumin

NAG: N-asetil-β-D-glukozaminidaz

ort: ortalama

P: fosfor

PMR: postmiksiyonel rezidü

PUV: posteriyor üretral valv

SD: standart sapma (standard deviation)

SDBY: son dönem böbrek yetmezliği

SDS: standart sapma skoru

SE: standart hata (standard error)

TAK: temiz aralıklı kateterizasyon

TPR: tübüler fosfat reabsorbsiyonu

USG: ultrasonografi

VUR: vezikoüreteral reflü

VURD: posterior üretral valv, unilateral reflü, displazi

TABLO LİSTESİ

Tablo no	Sayfa no
Tablo 1. Posterior üretral valvli hastalarda son dönem böbrek yetersizliği açısından prognoz kriterleri	**8**
Tablo 2. Hasta grubu ve kontrol grubunun sonuçlarının karşılaştırılması	**20**
Tablo 3. Normal DMSA ve skarlı böbreği olan hastaların sonuçlarının karşılaştırılması	**21**

RESİM ve ŞEKİL LİSTESİ

Resim no	Sayfa no
Resim 1. Young'ın sınıflamasına göre Tip 1(a) ve Tip 3(b) PUV	**3**

Şekil no	Sayfa no
Şekil 1. Hasta ve kontrol grubunun idrar pH dağılımı	**18**

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Posterior üretral valv (PUV) hastalığında patoloji, idrar akımına karşı aynı isimli membranın oluşturduğu obstrüksiyon ve bunun sonucunda ortaya çıkan mesane ve böbrek bozukluklarıdır. Böbreğe ait bozukluklar glomerüler ve/veya tübüler fonksiyon kaybı şeklindedir[1]. PUV tanısı ile opere olmuş hastaların izlemi ile ilgili pek çok çalışma vardır. Ancak bunların çoğu klinik ve radyolojik (pelvikalisiyel sistem ve üreter dilatasyonu) değerlendirme, mesane (inkontinans, ikincil vezikoüretreral reflü varlığı) ve glomerüler fonksiyonlarının (kronik böbrek yetmezliğine gidiş) incelenmesi ile sınırlı kalmıştır[2]. Roth ve arkadaşları[3] takiplerinde olan opere PUV'lu hastaları idrar yolu enfeksiyonları, büyüme-gelişme geriliği, serum üre ve kreatinin seviyeleri, renal tübüler asidoz, hematüri ve proteinüri, vezikoüreteral reflü açısından 1-20 yıllık bir süreç içerisinde izlemiş ve bu hastaların çoğunda son dönem böbrek yetmezliğine gidiş, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, anlamlı ölçüde proteinüri, renal tübüler asidoz ve yüksek kreatinin seviyeleri saptamışlardır. Miklovicova ve arkadaşları[4] ise opere PUV'lu hastalarını serum kreatinin ve sistatin-C seviyeleri, proteinüri, idrar konsantrasyonu ve üriner ultrasonografideki ölçümlerle izlemişlerdir.

Opere PUV'lu hastaların izleminde serum üre, kreatinin ve sistatin-C seviyeleri, proteinüri, ultrasonografi bulguları, idrar ozmolarite ve elektrolitleri, mesane fonksiyonları sık kullanılan parametreler olmakla birlikte çoğunlukla hastaların incelemeler sırasında kronik böbrek yetmezliği sürecinde olup olmadıklarının ayrımı yapılmamakta ve tübüler fonksiyonlar (proksimal ve distal) açısından detaylı bir inceleme bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı, glomerüler fonksiyonları korunmuş ve kronik böbrek yetmezliği sürecine girmemiş opere PUV'lu hastaların renal tübüler fonksiyonlarının incelenmesi ve obstüksiyona sekonder gelişebilecek tübüler patolojilerin saptanmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Posterior Üretral Valv

Posterior üretral valv, erkek çocuklarda görülen mesane çıkımı obstrüksiyonunun en sık sebebi ve kronik böbrek yetmezliğine en sık olarak yol açan tıkayıcı üropatidir [5]. 1990 yılındaki bir yayında 8000 ile 25000 canlı doğumda bir görüldüğü belirtilmekte[6], intrauterin tanı yöntemlerinin gelişmesi ile birlikte, daha yeni kaynaklarda bu oran 1/5000 ile 1/8000 arasında bildirilmektedir[5,7-9]. Yalnızca erkek çocuklar göz önüne alındığında ise insidans 1/2500-1/4000 arasındadır[10].

2.1.1. Tarihçe, Embriyoloji ve Anatomi

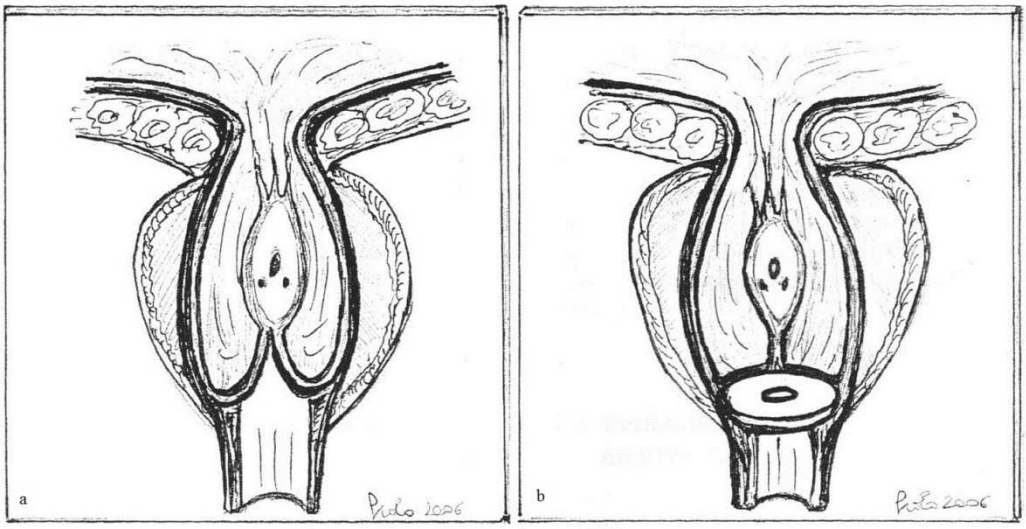
PUV ilk olarak 1515 yılında otopsilerde tanımlanmış, 1802'de litotomi ile ilgili bir yayında bahsi geçerek literatüre girmiştir[11]. Esas patoloji prostatik üretrada bulunan mukozal bir membrandır. Bu membranın embryolojik kaynağı uzun süre belirsiz kalmıştır. Son hipotezler Wolf kanalı kaynaklı olduğu ve mezonefrik duktusun kloakaya insersiyon anomalisinden kaynaklandığını desteklemektedir[1,5 8].

Posterior üretral valvlerin ilk ve halen en geçerli sınıflaması 1926'da Young tarafından yapılan valv yaprakçıklarının insersiyon yerleri ve şekillerini içeren gruplandırmasıdır[1,5,12]. Buna göre 3 tip valv mevcuttur:

Tip 1: İki yaprakçık veru montanum alt sınırından çıkar, membranöz üretranın lateral duvarı boyunca lateral ve distale doğru ilerleyerek saat 12 hizasında anteriorda birleşir. Bu yaprakçıklar işeme esnasında membranöz üretraya doğru şişer ve idrarın geçmesi için çok az bir açıklık bırakır (Resim 1a).

Tip 2: Valv yaprakçıkları veru montanumdan çıkar, proksimale mesane boynuna doğru ilerler (bu tip valvler obstrüktif olatak kabul edilmemektedir).

Tip 3: Bu tip valvler veru montanumdan bağımsız olarak onun proksimal veya distalinde yerleşimli, merkezi perfore diyafram şeklindedirler (Resim 1b).



Resim 1. Young'ın sınıflamasına göre Tip 1(a) ve Tip 3(b) PUV[5]

2.1.2. Fizyopatoloji

Posterior üretral valvin fizyopatolojisi iki ayrı etkiye dayanır. Bunlardan birincisi üriner akımdaki obstrüksiyonun fetal mesane üzerindeki etkisi, ikincisi ise mesane fonksiyonlarındaki bozulmanın prenatal ve postnatal dönemde böbrekler üzerindeki sekonder etkisidir. Mesane fonksiyonlarında kalıcı bozukluk oluştuysa ikinci olarak bahsedilen etkiler valvin ortadan kaldırılmasının sonrasında da devam eder. Renal fonksiyonlarda PUV'e bağlı bozukluk tek değil birden fazla mekanizmayla açıklanabilir. Bu mekanizmalar; eş zamanlı primer renal displazi, nefrogenezin erken aşamasında ortaya çıkmış obstrüksiyonun fetal böbrek üzerindeki ikincil etkileri, intrauterin hidronefroz gelişimi ve fetal böbreklere idrarın uyguladığı retrograd basınca bağlı olarak nefron üretiminde bozukluklar, postnatal idrar yolu enfeksiyonları ve valv ablasyonundan sonra dahi devam eden mesane disfonksiyonu olarak özetlenebilir[8,10,11].

Obstrüksiyona bağlı olarak PUV seviyesinin proksimalindeki prostatik üretra genişler ve uzar. Fetal dönemde mesane çıkımındaki obstrüksiyonun derecesi detrussor kasındaki hipertrofi ve hiperplaziyi ve sonuçta mesane duvarı kalınlığını belirler. Mesane duvarında aşırı kalınlaşma, trabekülasyon, dilatasyon oluşabilir. Duvar yapısının histopatolojik incelemesinde buradaki düz kasların tip III kolajen ile infiltre olduğu, anormal elastin fibrillerinin oluştuğu gösterilmiştir[13,14]. Bu değişikliğin bazı valv mesanelerinde mevcut olan hipokontraktilteyi açıklayabileceği belirtilmektedir. Obstrüksiyona karşı hipertrofiye olan düz kas hücrelerinin morfolojisinin bozulmasının, bunun sonucunda kollajen sentezinin artmasının ve miktarı artan konnektif dokunun

düzensizliğinin mesanenin kasılma özelliklerini ve elastisitesini bozduğu düşünülmektedir[15-17]. Lokal nörotransmitter mekanizmalarında da değişiklikler bildirilmiştir. Tüm bu etkiler göz önüne alındığında obstrüksiyon proksimalinde kompliansı ve kapasitesi azalmış ve basıncı artmış bir mesane ortaya çıkar[1,5,11].

İntrauterin dönemde, üriner sistemde PUV've sekonder basınç artışı ile ilgili olarak bazı "komplikasyonlar" ortaya çıkabilir. Bunların, sonuçta basıncı düşüren etkileri vardır ve "pop-off mekanizmalar" olarak bilinirler. Bu değişiklikler "VURD sendromu" (posterior üretral Valv, Unilateral Reflü, Displazi), dev mesane divertikülü, perirenal ürinom ve üriner asittir[1,5,11].

VURD sendromu: PUV tanısı alan hastaların %20-70'inde vezikoüreteral reflü (VUR) mevcuttur. Bu reflü mesane içindeki basınç artışına ikincildir. Valvin ortadan kaldırılmasından sonra geriler ve çoğu defa ortadan kaybolur. PUV'lu hastaların %15-20'sinde tek taraflı, yüksek dereceli VUR ve ipsilateral renal hasar/displazi dikkati çekmiştir. Böylece her iki taraf da basınç yükünden etkilenecekken VUR ve displazi olan böbrek ünitesi bu yükü kendisine kanalize edip VUR olmayan tarafı korumuş olur[1,5,8,11].

Ürinom ve üriner asit: Üriner sistemdeki basınç artışına ikincil olarak kaliseal forniks rüptürü ve rüptürü takiben perirenal idrar koleksiyonu sonucu ürinom ortaya çıkabilir. Üriner asit çoğunlukla mesane rüptürüne sekonder olmakla birlikte ürinomlardan transüdasyon veya direkt uzanım ile de oluşabilmektedir.[4,8,18]

2.1.3. Tanı

Obstrüksiyona bağlı hidronefroz veya mesane dilatasyonunun gelişim zamanına göre, hastalar prenatal dönemde fetal ultrasonografi (USG) ile tanı alabilecekleri gibi obstrüksiyonun hafif olduğu durumlarda ise tanı ancak postnatal dönemde semptomlar ortaya çıktığında konulabilir. Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde, idrar yaparken zorlanma, düşük basınçlı ve aralıklı işeme, orta hatta ele gelen dilate mesane gibi semptom ve bulgular ön plandadır. Bu dönemde ürosepsis ortaya çıkabilir. Daha ileri yaşlarda işeme disfonksiyonu yanı sıra tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, büyüme gelişme geriliği gibi bulgular hastaneye başvuru ve dolayısı ile tanılandırma sebepleri olmaktadır[1,8,11].

Prenatal ve postnatal dönemde ilk değerlendirme ve tanı aracı ultrasonografidir. Ultrasonografide en sık hidroüreteronefroz (HUN) saptanırken, perinefrik ürinom, üriner asit ve kalınlaşmış, trabeküle duvarlı veya distandü bir mesane ile karşılaşılabilir[1,19]. Ultrasonografi ile değerlendirilen ve PUV düşünülen hastaların mesaneleri suprapubik kateter ya da Folley sonda ile kateterize edilip idrar drenajı sağlanarak elektif koşullarda çekilen işeme sistoüreterografisinde (İSUG) prostatik üretra çoğunlukla genişlemiş ve uzamış olarak gözlenir. Mesane duvarı düzensiz, trabeküle ve mesane kapasitesi azalmış olarak izlenir. Vezikoüreteral reflü (VUR) varsa genelde yüksek derecelidir, tek veya çift taraflı olabilir[1].

Tanı anında, kateterizasyon öncesi yapılan biyokimyasal tetkikler arasında yer alan böbrek fonksiyon testleri hastanın o anki durumu ile ilgili yardımcı olmakla birlikte prognozu kesin olarak belirlemez. Bozulmuş olan böbrek fonksiyon testleri 5-10 günlük drenaj sonrası düzelmiyorsa böbrek rezervinin kötü olduğu ve renal hasarın kalıcı olduğunun göstergesi sayılır[1,8].

2.1.4. Tedavi

Hastanın tanı aldığı dönemdeki klinik durumuna göre tedavi planlanır. Genel durum bozukluğu, idrar yolu enfeksiyonu, dehidratasyon veya elektrolit dengesizlikleri varsa önce bu durumlar tedavi edilmelidir. Bu süre içerisinde mesane kateterizasyonu ile idrar drenajı sağlanır, düzeltici tedavi elektif koşullarda yapılır. Düzeltici tedavide ilk tercih sistoskopi ve valv ablasyonudur. Ablasyon yapılamayan durumlarda vezikostomi veya üreterokütanostomi gibi diversiyon ameliyatları diğer tedavi seçenekleri olarak değerlendirilebilir[1,5,20].

2.1.5. İzlem

Tanı anında hastaların çoğunluğunda düşük veya yüksek seviyede VUR (yaklaşık %50'sinde bilateral) görülmekte ve bunların bir kısmı da ablasyon sonrası kalıcı olabilmektedir[5,15]. Bu nedenle hastaların operasyon sonrası idrar yolu enfeksiyonlarının engellenmesi için antibiyotik profilaksisine alınmaları gerekmektedir.

Hastalar düzenli aralıklarla fizik muayene (özellikler somatik büyüme ve kan basıncı değerlendirilmesi açısından), tam idrar tahlili, serum üre, kreatinin, elektrolit

düzeyleri ve dilatasyon seviyesinin ve mesanenin değerlendirilmesi için üriner sistem ultrasonografisi ile izlenmelidirler[5,8].

Birçok hastada obstruktif üropatiye ikincil idrar konsantrasyon kabiliyetinde azalma (nefrojenik diabetes insipidus) ve buna bağlı poliüri gelişebilir. Bu açıdan hastaların idrar dansitesinin izlenmesi önemlidir. İdrarı konsantre edemeyen hastalar kusma ve diyare durumlarında daha kolay dehidrate olacaklarından bu hastaların aileleri uyarılmalı, hastaları sağlık kuruluşuna başvuruda gecikilmemesi anlatılmalıdır[1,5,21].

Ablasyon sonrası her ne kadar esas patoloji ortadan kaldırılmış olsa da mesane ve böbreklerde oluşmuş hasar kalıcı olabilir. PUV nedeni ile takip edilen hastaların %75 kadarı mesane fonksiyonlarında az veya çok bozulma ile karşımıza çıkabilir[5]. Mesanede ortaya çıkan değişiklikler nedeni ile hastaların büyük bir kısmı ileri yaşlarda inkontinans tariflemektedir[13-17].

Ürodinamik çalışmalarda 4 çeşit mesane disfonksiyonundan bahsedilir. Bunlar: mesane aşırı aktivitesi, kompliansta azalma, işeme basıncında artış ve miyojenik yetersizliktir[5].

Mesane aşırı aktivitesi ve kompliansta azalma direkt olarak, fetal dönemde ortaya çıkan detrusor hipertrofisi ve hiperplazisine ve ayrıca lokal nörotransmitter değişikliklerine bağlanabilir. Mesane kapasitesini artırmak ve detrusor aşırı aktivitesini azaltmak için antikolinerjik (oksibutinin veya tolterodin) kullanımı gerekebilir[5].

İşeme basıncında artış, ablasyon sonrası rezidüel valv yapraklarına, üretral stenoza veya mesane boynu obstrüksiyonuna ikincil olabilir. Bu durumlarda re-ablasyon, mesane boynu insizyonu (inkontinansla sonuçlanabilir) veya alfa blokör kullanımı tedavi seçenekleri olarak görülmektedir[5].

Miyojenik yetersizlik, işeme sırasında detrusor kontraksiyonunun yeterli süre boyunca devam ettirilememesi, yetersiz kasılma, abdominal kasların kullanılması ile işemenin devamı ve fazla miktarda postmiksiyonel rezidü (PMR) ile karşımıza çıkar. Detrusor yetersizliğinin mesane boynu obstrüksiyonuna, mesane aşırı aktivitesine ve agresif antikolinerjik tedaviye sekonder olduğu düşünülmektedir. Tübüllerde ortaya çıkmış konsantrasyon defektine bağlı poliüri de idrar miktarını artırarak bu durumu negatif etkilemektedir[5].

İşeme disfonksiyonu olan hastalarda medikal tedavinin yanı sıra temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) ve gece sonda ile sürekli drenaj uygulanması gerekebilir; TAK sıklığına PMR miktarı, mesane kapasitesi, varsa VUR seviyesi ve inkotinans ciddiyetine göre karar verilir (genellikle 4-6 saatte bir). Hastalar tedavi etkinliği açısıdan işeme ve TAK günlükleri, dilatasyon ve PMR için üriner USG, üroflovmetri ve videoürodinami (VUD) ile izlenmelidir[1,5].

Mesane kapasitesi ileri derecede azalmış ve medikal tedaviye yanıtsız hastalarda VURD sendromu mevcutsa dilate olan üreter, yoksa ileal veya kolonik bir segment kullanılarak mesane augmentasyonu uygulanabilir[5].

2.1.6. Prognoz

Posterior üretral valvli hastaların prognozundan bahsedilirken esas alınan nokta son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) gidiştir. Farklı serilerde SDBY'ne gidiş yüzdesi yaklaşık %20-40 arası bildirilmektedir. Bu hastaların yaklaşık 1/3'ünde böbrek yetmezliği ilk bir yılda gelişir. Erken dönemde SDBY gelişen hastalar çoğunlukla erken gestasyon döneminde tanı almış ve renal displazisi olan hastalardır. Diğer hastaların her ne kadar ilk yıl içerisindeki böbrek fonksiyonları iyi gibi görünse de, izlem süresi uzadıkça daha fazla hastanın SDBY'ne girdiği görülmüştür[1,5,8,11,20]. PUV'e bağlı mortalite ise son 3 dekadda gelişen tanı ve tedavi yöntemleri ile %20-45'lerden %3-10'lar düzeyine kadar gerilemiştir[3].

Prognozda mesane drenajı sonrasında böbrek fonksiyonlarının geri dönüşü, VUR varlığı ve çift/tek taraflı oluşu, hidronefroz varlığı, mesane fonksiyonları ve tanı yaşı önemlidir. Drenaj sonrası böbrek fonksiyon testleri düzelen ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) artan hastaların prognozunun daha iyi olduğu belirtilmiştir[1,20,22]. Çift taraflı vezikoüreteral reflüsü olan hastalar daha kötü gidişliyken, tek taraflı VUR olanlarda veya reflü olmayanlarda progrnoz daha iyidir. Tek taraflı VUR olan veya hiç VUR olmayan hastaların prognozunda belirgin fark yoktur[1,22-25]. Başlangıçta var olan HUN drenaj ve ablasyon sonrası geriliyorsa prognoz daha iyidir. Gerilemeyen HUN durumunda yüksek basınçlı mesanenin fonksiyonel vezikoüreteral bileşke darlığı oluşturması sorumlu tutulabilir[1,23,25].

Üriner sistemdeki yüksek basınç böbrek üzerinde özellikle distal nefron üzerinde etkili olur. Distal nefronun konsantrasyon yeteneği bozulduğundan bu olgularda

nefrojenik diabetes insipidus ve buna bağlı poliüri ortaya çıkar. Gelişen poliüriye bağlı artan idrar miktarı basıncı daha da arttırarak HUN'un devamlılığını da açıklar[1,21]. İşeme disfonksiyonu ve idrar inkontinansı olan, kontinansın özellikle beş yaşına kadar sağlanamadığı hastalarda SDBY'ne gidiş daha sık görülmektedir. Tanı anında bir yaşının altında olan hastalarda prognoz daha ileri yaştaki çocuklara göre daha kötüdür. İleri yaşlarda tanı konulan hastaların çoğunda tanı anında kreatinin değerleri normal veya normale yakın saptanmıştır[1,21,26]. SDBY'ne gidişle ilgili prognostik kriterler Tablo 1'de özetlenmiştir:

Tablo 1. Posterior üretral valvli hastalarda son dönem böbrek yetersizliği açısından prognoz kriterleri[5]

İyi prognostik bulgular
- Prenatal tanının 24. gestasyonel haftadan sonra konulması (24. hafta öncesi USG normal) - USG'de normal ekojenite (en az 1 böbrekte) - Postnatal 1. yıl sonunda serum kreatinin düzeyi <0.8mg/dl - VUR yok veya unilateral - En geç 5 yaşında kontinans sağlanmış - Pop-off mekanizma varlığı - Süt çocukluğu döneminde proteinüri yokluğu
Kötü prognostik bulgular
- 24. gestasyonel haftadan erken tanı konulması - USG'de hiperekoik böbrekler, piramidler seçilmiyor (displazi) - Postnatal 1. yıl sonunda serum kreatinin düzeyi >0.8mg/dl - Bilateral VUR - İnkontinans - Pop-off mekanizmanın olmayışı - Proteinüri varlığı

2.2. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Böbreklerde yaklaşık birer milyon nefron bulunmaktadır. Gestasyonel 34. haftada nefron oluşumu tamamlanmıştır, bundan sonraki dönemde yeni nefron oluşmaz, ancak fonksiyonel matürasyon ve tübül yapısının gelişmesi ilk dekad boyunca devam eder. Nefron, anatomik ve fonksiyonel olarak glomerül ve tübüller olmak üzere iki ana bölümde incelenebilir[27].

Glomerül, içerisindeki kapiller yumaktan geçen kanın filtrasyonundan sorumludur. Bowman kapsülünde toplanan ultrafiltratın içeriği moleküler ağırlığı 68kd'dan büyük proteinler (örn. albumin, globulin) haricinde plazma ile aynıdır (elektolitler, glukoz, fosfat, üre, kreatinin, peptidler, düşük molekül ağırlıklı proteinler)[27]. Ultrafiltrattan idrar oluşumu tübüllerdeki reabsorpsiyon ve sekresyon proçeslerinin sonucudur. Ultrafiltrattan esas solut transferi, proksimal tübülün fonksiyonudur, idrar konsantrasyon ve asidifikasyonu ise distal tübülde gerçekleşir[28].

2.2.1. Glomerüler fonksiyonların değerlendirilmesi

Klinik şartlarında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için kullanılan rutin incelemeler, çoğunlukla serum üre, kreatinin, elektrolitler, total protein ve albumin düzeyleri ile kan gazı tayini ve tam idrar tahlilidir. Bunlar arasında özellikle serum üre ve kreatinin düzeyleri glomerüler fonksiyonlar hakkında bilgi verir. Kreatinin vücut kas kitlesine bağlı olarak gün içerisinde sabit miktarda üretilir, glomerülden tamamen süzülür, tübüllerde sekresyon ve absorpsiyonu göz ardı edilecek kadar azdır. Bu özellikleri ile vücutta üretimi beslenme koşulları ile dahi değişen, tübüllerde sekresyonu ve reabsorpsiyonu olan üreye göre glomerüler fonksiyonun daha iyi bir göstergesidir.

Katyonik, non-glikozile, düşük ağırlıklı bir sistein proteinaz olan sistatin-C tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilir. Vücut sıvılarında ölçülebilen, glomerülden serbestçe süzülebilen bu protein, proksimal tübüler hücreler tarafından nerdeyse tamamen katabolize edilir. Sistatin-C seviyesini etkileyen çok fazla faktör olmamakla birlikte en önemli faktör yaştır. Sistatin-C düzeyi doğumdan sonra düşmeye başlar ve 1.5 yaşında plato seviyesine ulaşır. Renal glomerüler fonksiyonların göstergesi olarak kreatinin kadar etkili, hatta kreatinine üstün olduğu gösterilmiştir[29-31]. İdrarda artmış sistatin-C düzeyi ise proksimal tübülde yeterince katabolize edilemediğine, dolayısı ile tübülopatinin varlığına işaret eder[32].

Tam idrar tahlilinde proteinüri saptanması (klinik olarak belirgin proteinüri) glomerüler bir hastalığın belirtisi olabileceği gibi içeriğine ve miktarına bağlı olarak renal tübüler hastalığa da işaret edebilir. Ayırıcı tanı için 24 saatlik idrarda toplam protein miktarı ve idrardaki proteinin spesifik proteinüri açısından analizi gerekebilir. Glomerüler proteinüride albuminin β2-mikroglobuline oranı daha fazlayken, tübüler proteinüride albumin filtrasyonunun azlığına bağlı olarak bu oran daha düşük olacaktır[29,33,34].

2.2.2. Tübüler fonksiyonların değerlendirilmesi

Tübüler fonksiyonlar idrarın içeriğinin belirlenmesi, vücut sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesinin sağlanmasında önemli yer tutar. Proksimal tübül çoğunlukla sodyum, potasyum, fosfat, bikarbonat, kalsiyum ve proteinlerin reabsorbsiyonundan sorumluyken, idrar asidifikasyon ve konsantrasyonu distal tübülde gerçekleşir [28,35].

2.2.2.1. Proksimal tübül

Proksimal tübül enzimatik aktivitenin, bikarbonat, glukoz, fosfat, aminoasit ve protein transportunun en fazla olduğu bölümdür.

Glukozüri: Ultrafiltrata geçen glukoz kandaki glukoza eşittir. Bu glukozun tama yakını proksimal tübül hücreleri tarafından reabsorbe ve metabolize edilir. Kan şekeri diyabetik sınırlarda olmadığı, glukoz eşiğinin altında kaldığı sürece glukoz hücreler tarafından tamamen metabolize olacağı için spot idrar testinde glukoz görülmez[36]. Hiperglisemide ise hücrelerin glukoz reseptörleri doymuş olacağından idrarda glukoz atılımına rastlanır. Kan şekeri normalken spot idrarda glukozun pozitif saptanması proksimal tübül hücrelerinin glukoz geri emiliminde problem olduğunu gösterir.

***Fosfat ve bikarbonat*:** Her ikisi de proksimal tübül hücreleri tarafından tama yakın emilen fosfat ve bikarbonatın idrarda atılımları proksimal tübül hasarında artar. Fraksiyone fosfat ve bikarbonat atılımlarının hesaplanması ile proksimal tübül fonksiyonları hakkından kabaca bir fikir edilinebilir[34,35].

$$\textit{Fraksiyone fosfat ekskresyonu} = \frac{\textit{idrarda fosfat X plazmada kreatinin}}{\textit{plazmada fosfat X idrarda kreatinin}} \; \textit{X100}$$

Aynı formül fosfat yerine bikarbonat değeleri için de uyarlanabilir. Distal renal tübüler asidozda bikarbonat atılımı normal (<%15) sınırlarda iken proksimal tübüler asidozda bu miktar belirgin artmış olarak hesaplanır. Yine aynı şekilde artmış fosfat atılımı proksimal tübül hücrelerinin hasarına işaret eder[35].

***Proteinüri*:** Glomerüler bazal membrandan proteinlerin geçisi çoğunlukla boyuta ve molekülün elektrik yüküne bağlıdır. Fizyolojik koşullarda bir miktar küçük molekül ağırlıklı protein ultrafiltrata geçer. Bunların önemli bir kısmı proksimal tübülden geri emilir. Bazal membran negatif yüklüyken, nötr veya pozitif yüklü olan moleküller negatif yüklü moleküllere göre ultrafiltrata daha kolay geçer. Albumin 69kd moleküler ağırlıktadır ve negatif yüklüdür. Neredeyse tamamen glomerüler bazal membran tarafından tutulur, ultrafiltrata %0.1'inden daha azı geçer[37].

Proteinürinin glomerüler ve tübüler olmak üzere iki kaynağı vardır. Glomerüler proteinüride bazal membran hasarı olduğu için fazla miktarda ve küçük moleküllerin yanı sıra büyük moleküllü proteinler de ultrafiltrata geçer. Proksimal tübülüsün geri emilim kapasitesi aşılır ve protein idrarla atılır. Tübüler proteinüride ise glomerülden süzülen fizyolojik miktardaki protein, proksimal tübülde reabsorbe olamadığı için idrara geçer [29,33,34,37,38].

Proteinürinin tam miktarını belirleyebilmek için 24 saatlik idrarda protein içeriğinin hesaplanması gerekir. Ancak bu işlem özellikle küçük ve hastane yatışı olmayan, kontaminasyon nedeni ile sonda uygulamasından kaçınılan çocuklarda oldukça zor bir yöntemdir ve kullanışlı değildir. Yirmi dört saatlik idrar toplanamayan durumlarda, özellikle renal fonksiyonları normal veya hafif azalmış olgularda, spot idrar testindeki protein/kreatinin oranı da proteinürinin değerlendirilmesinde yeterli olur[37,38].

Normal şartlar altında günlük albumin ekskresyonu 5-10mg/gün ve idrar albumin/kreatinin oranı 0-29mg albumin/g kreatinindir. 300mg/gün'ün altındaki idrar albumin miktarı standart idrar tahlil çubukları ile saptanamaz. Mikroalbuminüri idrarda albumin düzeyinin persistan olarak 30-299mg/g kreatinin (30-300mg/gün olarak belirten kaynaklar da vardır) düzeyinde yüksek saptanmasıdır. Mikroalbumin (MA) kelimesindeki "mikro" daha ufak boyuttaki bir albumin molekülünün varlığına değil, idrarda saptanabilecek daha küçük miktarda ama yine de patolojik albumin miktarına işaret eder. Belirgin proteinüri ortaya çıkmadan önce böbrek hasarının en önemli

göstergesidir. 24 saatlik idrarda albumin düzeyi bakılabileceği gibi spot idrarda ölçülecek albumin/kreatinin oranının hesaplanması çok daha pratik bir yöntemdir[39-41].

Glomerüllerden serbestçe geçen, normalde proksimal tübülde tamamen reabsorbe edilmesini beklediğimiz ancak tübüler hasarda idrarda saptanabilecek proteinler arasında enzimler (lizozim, N-asetil-β-D-glukozaminidaz, vb), bazı peptid yapılı hormonlar (insulin, glokagon, adrenokortikotropik hormon, büyüme hormonu, vb), immunoproteinler (β2-mikroglobulin, α1-mikroglobulin, immünglobulin hafif zincirler, vb) ve retinol bağlayıcı protein (retinol-binding protein – RBP) gibi taşıyıcı proteinler yer alır[37,38,43-45].

Beta 2-mikroglobulin (β2M): İdrardaki düşük molekül ağırlıklı proteinler arasında ilk ve en çok incelenen β2M, HLA kompleksinin bir parçasıdır ve tüm çekirdekli hücrelerde bulunur. 11600kd boyutunda, glomerüler bir proteindir. Renal patolojilerde idrarda bol miktarda saptanabildiği gibi başta lenfoid maligniteler olmak üzere neoplastik hastalıklarda veya insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonlarında da artmış saptanabilir. Tübüler proteinüriye spesifik olmasına karşın en önemli dezavantajı asit pH'da(<6) yıkılmasıdır[37,43,46].

Retinol bağlayıcı protein (RBP): Karaciğerde salgılanan, A vitamininin taşınmasından sorumlu düşük molekül ağılıklı bir protein olan RBP tübüler proteinüriye spesifiktir. Plazma konsantrasyonu malnutrisyonda azalır. Çoğunluğu (%95) prealbumine bağlı olarak dolaşımda bulunduğu için glomerülden süzülen yalnızca bağlanmamış %5'lik kısmıdır. Asit pH'ya dirençlidir, tübüler bozukluklarda idrarda erkenden ve hızla yükselir (NAG'a göre 10 kat daha hızlı). Bu özellikleri ile β2M ve NAG'a üstün bir renal tübüler patoloji göstergesi olduğu söylenebilir[37,43,46].

Enzimüri: İdrarda saptanabilen enzimlerin iki kaynağı vardır: glomerüler filtrasyon ve tübül hücreleri. Fizyolojik koşullarda glomerüllerden süzülebilecek proteinlerin moleküler ağırlığı 68-70kd'dan daha düşük olmalıdır. Bu nedenle, glomerüler proteinüri olmaksızın daha yüksek molekül ağırlıklı bir enzim idrarda saptanıyorsa bu enzimin tübüler kaynaklı olduğu düşünülebilir. Tübüler hasar göstergesi olarak kullanılan ve idrarda ölçümleri yapılan enzimler alanin aminopeptidaz (AAP) ve alkalen fosfataz (ALP) gibi fırçamsı kenar enzimleri, laktat dehidrogenaz (LDH) gibi sitoplazmik enzimler, N-asetil-β-D-glukozaminidaz (NAG), arilsülfataz, asid α-

glukozidaz ve lizozim gibi lizozomal enzimlerdir. Bunlar yüksek molekül ağırlıklıdır, glomerülden serbestçe geçemezler. Isı, idrar pH'sı, enzim inhibitörlerinin veya ilaç moleküllerinin varlığı enzim miktarını ve aktivitesini değiştirebilir[27,47].

N-asetil-β-D-glukozaminidaz (NAG): Tüm nefron hücrelerinde yer almakla birlikte en yoğun olarak proksimal tübül hücrelerinde bulunur, karbonhidrat içeren makromoleküllerin intrasellüler yıkılımına katkıda bulunur. 130-140kd gibi yüksek bir molekül ağırlığına sahip olduğu için glomerülden geçemez, idrarda saptanması için mutlaka tübül hücrelerinden atılması gerekir. Atılımında diurnal varyasyon yoktur, pH ve ısıya çok duyarlı değildir. İdrarda artmış NAG aktivitesi tübüler hasarın etkin bir göstergesidir[34,47-49].

2.2.2.2. Distal tübül

Distal tübül idrarın konsantre edildiği ve idrar asidifikasyonunun sağlandığı yerdir.

İdrar konsantrasyon kabiliyetinin normal olduğunu kanıtlamak için idrar dansitesinin 1015'ten veya idrar ozmolaritesinin 600mOsm/L'den fazla olduğunun gösterilmesi yeterlidir. Metabolik asidoz varken idrar pH'sı alkali ise bu idrara yeterince proton salgılanamadığını dolayısı ile idrar asidifikasyonunda problem olduğunu gösterir. Herhangi bir zamanda (tercihen sabah erken) elde edilen idrar örneğinde pH 5.4 veya altıda ise distal tübül asidifikasyonunun yeterli olduğu söylenebilir[34,35].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Polikliniği'nden opere PUV tanısı ile izlenen, yaşları 1-18 yıl arasında olan, Schwartz formülüne[50,51] göre hesaplanan GFR'leri 90ml/dk/1.73m^2'nin üzerinde bulunan 26 erkek hasta dahil edildi. Anabilim dalımız Sağlam Çocuk Polikliniği, Genel Poliklinik ve Adölesan Polikliniği'nden izlenen, yaş dağılımı hasta grubuna benzer, sağlıklı 27 erkek çocuk da kontrol grubunu oluşturdu.

Hastaların dosyaları incelenerek demografik özellikleri, kullanmakta oldukları ilaçlar kaydedildi. Üriner sistem USG'leri ve renal kortikal yapılarının son durumunu değerlendirmek üzere, güncel statik böbrek sintigrafileri (dimerkaptosüksinik asit – DMSA sintigrafisi) incelendi. Parankimal hasarı (kontur düzensizliği ve/veya incelme) olan ve olmayan hastalar ayrıldı.

Tüm hastalardan ve kontrol grubundan sabah açlık venöz kan örnekleri ile idrar örnekleri alındı. İdrar örnekleri, idrar kontrolü olan ve TAK uygulamayan hastalarda ve sağlıklı kontrollarda sabah ilk idrardan alındı. Henüz idrar kontrolü olmayan hastalara sabah 08:00'da kolektör takıldı ve toplanan örnekler çalışıldı. TAK uygulayan hastalarda yine sabah ilk idrar örnekleri, son kateterizasyondan en az 4-6 saat sonra alındı.

Venöz kan örneklerinde pH ve bikarbonat (HCO_3), üre, kreatinin, Na, K, Cl, Ca, P, sistatin-C düzeyleri çalışıldı. İdrar öreklerinde rutin idrar incelemesi, dansite, ozmolarite, pH, Na, K, Cl, Ca, P, kreatininin yanı sıra proksimal tübül hasarı açısından NAG, proksimal tübül fonksiyon değerlendirmesi açısından mikroalbuminüri, β2M, RBP çalışıldı; tübüler fosfat reabsorbsiyonu ve NAG/kreatinin, MA/kreatinin ile kalsiyum/kreatinin oranları hesaplandı.

Kan örneklerinde pH ve bikarbonat (HCO_3), üre, kreatinin, Na, K, Cl, Ca, P; idrar örneklerinde ise rutin idrar tahlili, dansite, ozmolarite, pH, Na, K, Cl, Ca, P, kreatininin, örnekler bekletilmeden çalışıldı. Aynı örneklerden serum ve idrar ayrıldı ve -70°C'de donduruldu. En geç 1 ay sonra bu örnekler oda ısısında eritilerek serum sistatin-C, idrar RBP, β2M ve MA düzeyleri ölçüldü.

İdrar ve kan elektrolitleri, idrarda mikroalbumin, üre, kreatinin, total protein, albumin düzeyleri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Biyokimya Laboratuvarı'nda Roche Hitachi Otoanalizörde, kan pH ve bikarbonat düzeyleri Cobas b 221 kan gazı analizöründe, idrar pH, protein ve glukozu Labumat Urised tam otomatik idrar analizöründe; serum ve idrar sistatin-C, idrar RBP ve β2M anabilim dalımız İmmünoloji Laboratuvarı'nda Siemens BN II nefelometrede; NAG anabilim dalımız Metabolizma Laboratuvarı'nda Secomam S750 spektrofotometrede, idrar ozmolariteleri Knauer semi-micro ozmometre cihazında çalışıldı.

Spot idrarda tübüler fosfat reabsorbsiyonunun (TPR) hesaplanmasında

$$\textit{Tübüler fosfat reabsorbsiyonu} = (1 - \frac{\textit{idrarda fosfat} X \textit{plazmada kreatinin}}{\textit{plazmada fosfat} X \textit{idrarda kreatinin}}) X100$$

formülü kullanıldı. Sonuçlar yüzde (%) olarak ifade edildi.

Hasta ve kontrol grupları değişik serum ve idrar parametreleri açısından karşılaştırıldı. Ayrıca, hastalar DMSA sintigrafisi ile renal kortikal hasar saptananlar ve saptanmayanlar olarak ikiye ayrılarak bu iki grup arasında ve renal kortikal patolojisi olmayan hastalarla kontrol grubu arasında da karşılaştırmalar yapıldı. Sonuçların kıyaslanması ve istatistiksel anlamlılıklarının değerlendirilmesi için SPSS sürüm 15.0 kullanıldı. Hasta ve kontrol gruplarının olgu sayısı 30'un altında olduğu ve parametreler normal dağılıma uymadığından, ortalama karşılaştırma testlerinde non-parametrik bir test olan Mann-Whitney U testi seçildi. Anlamlılık sınırı olarak hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında $p<0,05$ olarak kabul edildi.

İdrar konsantrasyon yeterliliği idrar ozmolaritesinin 600mOsm/L ve üzerinde, idrar dansitesinin de 1015 ve üzerinde bulunması olarak ayrı ayrı değerlendirildi. Bu değerlendirmelere göre hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında çapraz tablolama (cross-tabulation) ve Pearson'ın ki-kare testi kullanıldı.

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (proje no:17929). İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alınmıştır (onay tarihi: 09.05.2011, sayı:16372).

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya Nefroloji Polikliniğimizden opere PUV tanısı ile izlenen ve GFR'leri 90ml/dk/1.73m^2'nin üzerinde olan 26 erkek hasta dahil edildi. Olguların yaşları 1,3 ile 18,9 yıl arasında değişmekteydi (ort±SD: 7,0±4,9 yıl). Kontrol grubuna Sağlam Çocuk Polikliniği, Genel Poliklinik ve Adölesan Polikliniği'nden izlenen, üriner sistem yakınmaları olmayan ve tetkiklerinde üriner sisteme ait patoloji saptanmayan 27 erkek çocuk alındı. Kontrol grubundaki çocukların yaşları 1,3 ve 17,2 yıl arasında idi (ort±SD: 8,6±4,0 yıl). Hasta ve kontrol grubundaki olguların yaş ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu (p=0,126).

Hasta grubunda hiçbir çocuğun boy ve ağırlığı 3 persantilin altında değildi. Hastaların PUV cerrahi tedavilerinin üzerinden en az 6 ay geçmişti.

Çalışmamız sırasında örneklerin alındığı dönemde çalışma grubundaki 10 hasta (%38) ilaç kullanmıyordu, 8 hasta (%31) sadece profilaktik dozda antibiyotik almaktaydı (3 hasta trimetoprim-sulfametoksazol, 3 hasta sefiksim ve 2 hasta nitrofurantoin). Üç hasta (%12) yalnızca oksibutinin kullanırken, 4 hasta (%15) hem profilaksi (2 hasta trimetoprim-sulfametoksazol, 2 hasta sefiksim) hem oksibutinin kullanmaktaydı. Bir hasta (%4) profilaktik dozda sefiksim ve tolterodin kullanıyordu.

4.2. Serum Sistatin-C düzeyi

Renal glomerüler fonksiyon değerlendirmesinde kullanılan serum sistatin-C düzeyi hasta ve kontrol gruplarında farklı değildi (Tablo 2).

4.3. Kan elektrolitleri

Serum elektrolit düzeyleri tüm olgularda normal referans değerleri arasındaydı (Na: 135-145 mmol/L, K: 3,4-5 mmol/L, Cl: 95-112mmol/L, Ca: 8,4-10,8mg/dL, P: 2,7-5,5 mg/dL). P, Cl ve K düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında arada fark bulunmadı. Hasta ve kontrol grubunda sırasıyla P için ort±SD: 4,7±0,8 ve 4,9±0,7, p=0,618; Cl için ort±SD: 103,4±3,5 ve 103,3±2,3, p=0,744; K için ort±SD: 4,5±0,6 ve 4,4±05, p=0,762 hesaplandı.

4.4. Kan pH ve HCO_3 düzeyleri

Hasta ile kontrol gruplarının venöz kan pH değerleri karşılaştırıldığında, anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunda 1 olguda HCO_3 düzeyi 18,3mmol/L, 6 hastada ise 20-22mmol/L arasındaydı. Diğer hastalarda 22mmol/L'nin üzerinde bulundu. Hasta grubunun HCO_3 değerleri kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük saptandı (Tablo 2).

4.5. Rutin İdrar İncelemesi

Hasta ve kontrol grubundaki hiçbir olgunun idrar örneğinin rutin analizör incelemesinde protein ve glukoz pozitifliği saptanmadı. Hiç bir hastada idrar yolu enfeksiyonu düşündürecek lökosit esteraz veya nitrit pozitifliği yoktu.

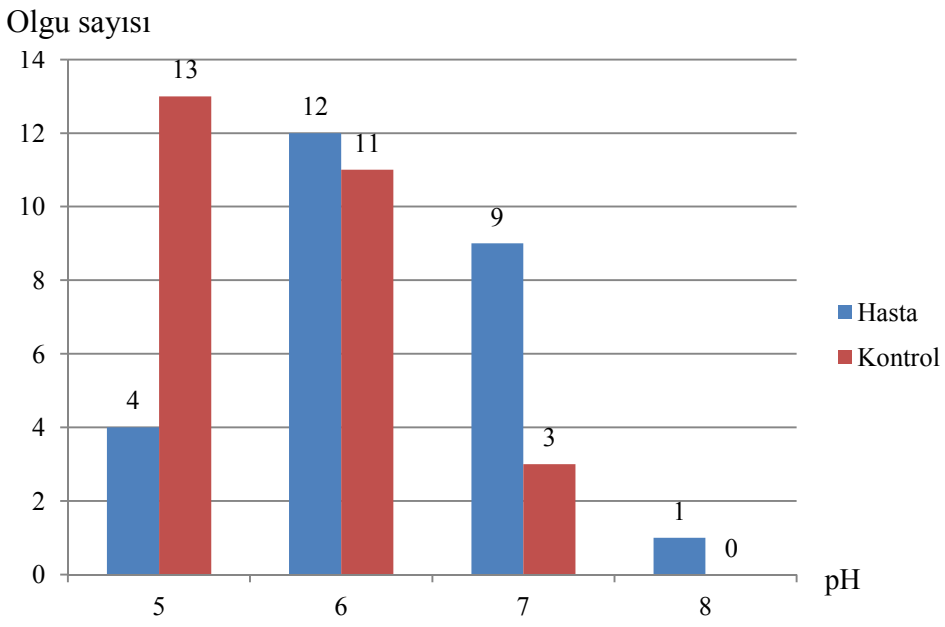
4.6. İdrar Konsantrasyonu

İdrar ozmolariteleri karşılaştırıldığında, hasta grubunun değerlerinin ortalaması kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktü (Tablo 2). Kontrol grubunda idrar ozmolaritesinin 600mOsm/L ve üstünde bulunanların oranı hastalara göre anlamlı olarak yüksekti (sırası ile %74 ve %31, p=0,002). Çalışma grubunda idrar ozmolaritesi 600mOsm/L'nin altında olma riski sağlamlara göre 6,4 kat daha fazlaydı (GA: 1,94-21,29).

Hasta grubu ile kontrol grubunun idrar dansiteleri karşılaştırıldığında hasta grubunun idrar dansitelerinin anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (Tablo 2). Kontrol grubunda idrar dansitesi 1015 ve üstünde olanların oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (sırası ile %63 ve %35, p=0,039). Çalışma grubunda idrar dansitesi 1015'in altında olma riski sağlamlara göre 3,2 kat daha fazlaydı (GA: 1,044-9,879).

4.7. İdrar Asidifikasyonu (pH)

Hasta grubu ile kontrol grubunun idrar pH'ları kıyaslandığında hastalarda idrar pH ortalamasının anlamlı olarak daha yüksek (daha alkali) olduğu saptandı (Tablo 2). Hasta ve kontrol grubunun pH dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Hasta ve kontrol grubunun idrar pH dağılımı

4.8. İdrarda Mikroalbumin

Hem hasta hem de kontrol grubundaki tüm olgularda idrardaki MA/kreatinin oranı normalin üst sınırı olarak belirtilen 30mg/g kreatininin altında bulundu. Ancak hasta grubunun idrar MA/kreatinin oranları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 2).

4.9. İdrarda NAG

İdrarda NAG atılımı açısından hasta ve kontrol grubunun NAG/kreatinin oranları karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

4.10. İdrarda RBP ve β2M

Nefelometril değerlendirmelerde idrarda RBP düzeyleri hasta ve kontrol grubundaki tüm olgular için normalin üst sınırı altında olarak belirtilen değerlerin[46] altında bulundu; β2M düzeyi ise yalnızca hasta grubundaki 2 olguda (%8) referans değerlerden[46] yüksekti.

4.11. Tübüler Fosfat Reabsorpsiyonu

Tübüler fosfat reabsorbsiyonu hasta ve kontrol grubundaki tüm olgularda %90'ın üzerinde ve yaş gruplarına göre verilen normal sınırlar[52] içerisindeydi.

4.12. İdrarda Ca/kreatinin Oranı

İdrarda Ca atılımı açısından hasta ve kontrol grubunun Ca/kreatinin oranları karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta grubu ve kontrol grubunun sonuçlarının karşılaştırılması

Parametreler	**Çalışma grubu Ortalama ± SD**	**Kontrol grubu Ortalama ± SD**	**P değeri**
Kan/serum			
Sistatin-C (mg/L)	0,74±0,29	0,70±0,13	0,599
pH	7,37±0,06	7,37±0,03	0,530
HCO_3 (mmol/L)	23,2 ±2,1	24,3±2	0,041
İdrar			
Ozmolarite (mOsm/L)	515±216	721±198	0,001
Dansite	1011±5	1016±7	0,011
pH	6,3±0,8	5,6±0,7	0,003
NAG/kreatinin (U/mg kreatinin)	35,1±31,2	39,9±11,91*	0,656
MA/kreatinin (mg/g kreatinin)	20,4±8,3*	8±2,4*	0,022
Ca/kreatinin (mg/mg kreatinin)	0,1±0,01*	0,1±0,02*	0,695

MA: mikroalbumin, NAG: N-asetil-β-D-glukozaminidaz
*Ortalama±SE

4.13. DMSA Bulguları Normal Olarak Değerlendirilen ve Renal Kortikal Patoloji Saptanan Hastaların Karşılaştırılması

Hasta grubundaki 12 olgunun (%46,2) DMSA sintigrafisinde renal kortikal patoloji saptanmadı. Onbir hastada (%42,3) unilateral kortikal incelme ve/veya kontur düzensizliği mevcuttu. Üç hastada (%11,5) ise fonksiyone tek böbrek vardı (unilateral nefrektomi veya nonfonksiyone böbrek nedeni ile). Hiçbir hastada iki taraflı kortikal patoloji görülmedi.

Hasta grubu içerisindeki, güncel DMSA sintigrafisinde renal kortikal hasarı olmayan 12 hasta ile renal kortikal düzensizlik saptanmış olan 11 hastanın parametreleri karşılaştırıldı. DMSA sintgrafisinde tek fonksiyone böbreği olan 3 hasta karşılaştırılmaya dahil edilmedi.

Renal kortikal patoloji bulunan ve bulunmayan hastaların serum sistatin-C, pH, HCO_3 düzeyleri ile idrar ozmolarite, dansite, pH, MA/kreatinin, NAG/kreatinin, Ca/kreatinin düzeyleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Bu parametrelerin hiçbiri için grupların karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Sintigrafisi normal olan hastaların kan HCO_3, idrar dansitesi ve ozmolaritesi, MA/kreatinin parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Bu hastaların idrar ozmolarite değerleri ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı (sırası ile ort±SD: 548±229 ve 721±198, p=0,021). İdrar MA/kreatinin oranları normal DMSA'lı hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (Ort±SE: 16,1±3,7 ve 8,0±2,4, p=0,023). Grupların idrar dansiteleri, pH ve kan HCO_3 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Hasta ve kontrol grubu için sırası ile idrar dansitesi ort±SD: 1011±5 ve 1016±7, p=0,077; idrar pH ort±SD: 6,1±0,9 ve 5,6±0,7, p=0,123; kan HCO_3 ort±SD: 23,6±2,1 ve 24,3±2,0, p=0,230).

Tablo 3. Normal DMSA ve skarlı böbreği olan hastaların sonuçlarının karşılaştırılması

Parametreler	**Normal DMSA Ortalama ± SD**	**Skar (+) Ortalama ± SD**	**p değeri**
Kan/serum			
Sistatin-C (mg/L)	0,74±0,23	0,81±0,28	0,666
pH	7,38±0,02	7,36±0,08	0,925
HCO_3(mmol/L)	23,6±2,1	22,5±2,2	0,371
İdrar			
Ozmolarite (mOsm/L)	548±229	420±144	0,096
Dansite	1011±5	1009±5	0,245
pH	6,1±0,9	6,6±0,5	0,063
NAG/kreatinin (U/mg kreatinin)	43,8±42,2	27,76±14,22	0,622
MA/kreatinin (mg/g kreatinin)	16,1±12,9	27,8±19,5*	0,295
Ca/kreatinin (mg/mg kreatinin)	0,09±0,07	0,06±0,05	0,325

MA: mikroalbumin, NAG: N-asetil-β-D-glukozaminidaz
*Ortalama±SE

5. TARTIŞMA

Posterior üretral valv, 1/2500-1/4000 erkek çocukta görülen bir doğumsal üriner sistem anomalisidir. Genel olarak çocukluk çağında mesane çıkımı obstrüksiyonunun en sık sebebidir[5,10]. Valv hayatın erken dönemlerinde operasyonla ortadan kaldırılsa bile hastaların önemli bir kısmında mesane hastalığı ve böbrek parankim hasarı sürer. Klinikte, işeme bozuklukları ve kronik böbrek yetmezliği ortaya çıkabilir; SDBY'ne gidiş %20-40 oranında bildirilmektedir[1,3,5,8,11,20].

Opere PUV'lu hastaların uzun dönemdeki izlemlerinde ve prognozun belirlenmesinde çoğunlukla glomerüler fonksiyonlar (serum üre, kreatinin düzeyleri), mesane fonksiyonları (kontinans durumu) ve görüntüleme bulguları (dilatasyon, VUR, dikkate alınmıştır[3,4,5,8,10,20,24-26,53-56]. Bu hastalarda tübüler fonksiyon parametrelerini irdeleyen araştırmalar sınırlı sayıdadır ve bunların pek çoğunda hastaların önemli bir kısmında glomerüler fonksiyon bozukluğu da mevcuttur [4,21,57-59]. Araştırmamızın amacı glomerüler fonksiyonları korunmuş olan PUV'lu çocuklarda olası tübüler fonksiyon bozukluklarının ortaya çıkarılmasıdır.

5.1. Glomerüler Fonksiyonlar

Araştırmamıza Schwartz formülüne[50,51] göre hesaplanan GFR'leri 90ml/dk/1.73m^2'nin üzerinde olan hastalar alındı. Bu hastalarda glomerül fonksiyonlarını irdelemek üzere ayrıca serum sistatin-C düzeyleri de ölçüldü. Serum sistatin-C düzeyi glomerül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kreatinine göre daha üstün veya en azından eş değer bir parametre olarak belirtilmiştir. Sistatin-C düzeyi kreatininde olduğu gibi kas kitlesinden etkilenmez. Yenidoğan döneminde yüksektir; daha sonra hızla düşüşe geçer ve 1,5 yaşında kararlı bir düzeye ulaşır[30,31]. Hasta ve kontrol grubumuzda ölçülen serum sistatin-C düzeyleri yaşa uygun normal referans değerleri[30] içinde bulundu. Ayrıca, hasta ve kontrol gruplarının ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Bu bulgular ile hasta grubumuzun glomerüler fonksiyonlarının normal olduğunu söyleyebiliriz.

5.2. Tübüler Fonksiyonlar

5.2.1. Proksimal tübüler fonksiyonlar

Proksimal tübüler disfonksiyon bikarbonatüri, fosfatüri, glukozüri ve proteinüri ile karakterizedir. Proteinüri, albumin, düşük molekül ağırlıklı proteinler (RBP, β2M) ve tübüler enzimlerden (NAG) oluşur([32,43,44,46,48,49,60,61]). Bu çalışmada proksimal tübüler fonksiyonların değerlendirilmesi için idrarda glukozüri, fosfatüri, proteinüri araştırıldı. Glukozüriye rutin idrar incelemesinde bakıldı. Fosfatüri açısından TPR hesaplandı. Tübüler proteinürinin irdelenmesi için, rutin idrar tahlilinde proteinüri dışında, spot idrarda MA, RBP, β2M, NAG çalışıldı. MA/kreatinin ve NAG/kreatinin değerleri hesaplandı.

Sonuçta, hastaların hiçbirinde glukozüri ve hiperfosfatüri saptanmadı. RBP, β2M ve NAG/kreatinin düzeyleri tüm olgularda normal referans değerler arasındaydı. Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında bu parametreler açısından anlamlı fark bulunmadı. Obstruktif üropatilerde özellikle üreteropelvik bileşke darlıklarında idrarda β2M ve NAG miktarının arttığını ifade eden çalışmalar mevcuttur[62-63]. Postnatal hayatta PUV'lu hastalarda bu parametreleri inceleyen bir araştırma bulunamadı. Ancak, antenatal girişim planlanan PUV olgularında, prognoz değerlendirmesi ve olgu seçimi için fetal idrarda β2M düzeyinin incelendiği çalışmalar mevcuttur[64,65].

Çalışmamızda idrar MA/kreatinin oranları tüm olgularda normal referans sınırları[39] içinde saptandı. Buna karşılık hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında hastalardaki düzeyin anlamlı yüksek olduğu görüldü.

Genel anlamda proteinüri, glomerüler veya tübüler kaynaklı olabilir. Tübüler proteinüri özellikle düşük molekül ağırlıklı proteinleri içerir ve genellikle az miktardadır[37]. PUV'lu hastalarda proteinüriyi araştıran az sayıda çalışma vardır. Roth ve arkadaşları[3] inceledikleri 10 hastadan 9'unda (%90) belirgin proteinüri saptamışlardır. Bu 10 hastanın 7'sinde SDBY mevcuttur. Bu durumda proteinürinin glomerüler veya tübüler kaynaklı olduğunu söylemek mümkün değildir. Miklovicova ve arkadaşları[4] ise PUV'lu hastalarda 24 saatlik idrarda proteinüri miktarını ölçmüşler ve %5 hastada anlamlı proteinüri saptamışlardır. Bu hastaların serum kreatinin değerleri normal referans aralığında olmakla birlikte bir kısmının GFR düzeyleri

90ml/dk/1.73m^2'nin altındadır ve serum sistatin-C düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Araştırmamızda glomerüler fonksiyonları normal olan, idrar analizöründe proteinüri saptanmayan hastalarda kontrollere göre artmış MA/kreatinin oranı minimal düzeyde bir proksimal tübülüs fonksiyon bozukluğu olarak yorumlanabilir.

5.2.2. Distal tübüler fonksiyonlar

Posterior üretral valvin fizyopatoloji mekanizmalarından biri olan mesane çıkımındaki obstrüksiyon ve retrograd akıma bağlı fetal dönemde nefron oluşumunda ortaya çıkan bozukluklar göz önüne alındığında, bu retrograd akımdan ve basınç yükünden ilk etkilenecek bölümün distal tübül olacağı düşünülebilir[1,5,11,21]. Distal tübülün en önemli fonksiyonları idrarın konsantre edilmesi ve asidifikasyonudur[34,35]. Bu nedenle hastalarımızda distal tübül fonksiyon bozukluğunu ortaya çıkarabilmek amacıyla olguların venöz kan örneklerinde pH ve HCO_3 düzeyleri ile, idrar örneklerinde pH ve ozmolarite ölçüldü.

Literatürde PUV'lu hastalarda distal renal tübüler asidoz (dRTA) Sharma ve arkadaşları[57-59] tarafından detaylı olarak araştırılmıştır. Bu araştırıcıların çalışma gruplarını preoperatif veya postoperatif erken dönemdeki (ortalama 2 ay) hastalar oluşturmaktadır. Yazarlar, 22 olguyu kapsayan serilerinde, serum kreatinin düzeyleri normal sınırlarda olan olguların 16'sında (%73) dRTA saptamışlar ve distal renal tübüler fonksiyon bozukluğunun ortalama 18 ay süreyle izlenen hastalarda belirgin nefropatinin ortaya çıkışının belirleyicisi olduğunu ileri sürmüşlerdir[58]. Diğer bir çalışmalarında ise GFR'si 90ml/dk/1,73m^2'nin üzerinde bulunan olgularda cerrahi girişimi izleyen erken dönemde saptanan komplet veya inkomplet (amonyum klorid yüklenmesi ile indüklenen metabolik asidoz varlığı) dRTA'nın büyümeyi etkilediğini göstermişlerdir. Bu araştırıcıların serilerindeki dRTA'lı hastaların %18'inde boy SDS'si 2'nin altında bulunmuştur.

Literatürde araştırmamıza benzer şekilde glomerüler fonksiyonu normal olan PUV'lu olguların uzun dönem izleminde dRTA incelenmemiştir. Çalışmamızda hasta grubu ve kontrol grubundaki olguların kan pH seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. Ancak, hastaların 7'sinde (%27) kan HCO_3 düzeyi 22mmol/L'nin altındaydı. Bunlardan sadece birinde 20mmol/L'nin altında değer saptandı. Hasta

grubunun HCO_3 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da istatistiksel anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. Hasta grubunda idrar pH'larının ortalaması da kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Ancak hiçbir hastada komplet dRTA tanısı konulamadı[66].

Bulgularımız bu hasta grubunda belirgin asidoz saptanmamakla birlikte distal tübülüs fonksiyonlarının etkilendiğini ve bu hastalarda asidifikasyon defekti olduğunu düşündürmektedir.

İdrar ozmolaritesini PUV'lu hastalarda tübüler fonksiyonu değerlendirmek için bir tarama testi olarak kullanan çalışmalar bulunmakla birlikte, idrar ozmolaritesi çoğunlukla antenatal girişim öncesi fetal idrarda bakılmış ve prognostik faktör olarak kullanılmıştır[64,65]. Dinneen ve arkadaşları[21] PUV'lu hastalarda operasyon sonrası persistan poliüri ve böbreğin konsantrasyon yeteneğini inceledikleri çalışmalarında 24 saatlik idrarda ozmolalite ve maksimum konsantrasyonu değerlendirmek için vazopressin indüksiyonu kullanmışlardır. GFR değerleri 60ml/dk/1.73m2'nin altında bulunan hastaları da kapsayan bu çalışmada olguların %60'ında konsantrasyon kapasitesinde azalma ve poliüri saptamışlardır.

Çalışmamızda hasta grubundaki olguların idrar ozmolarite ve dansitelerinin ortalamalarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. Hasta grubunda idrar ozmolaritesi 600mOsm/L ve üzerinde olan olguların oranı %31 iken kontrol grubunda bu oran %74 olarak hesaplandı. Yine hasta grubunda idrar ozmolaritesi 1015 ve üzerinde olan olguların oranı %35 iken bu oran kontrol grubundaki çocuklar için %63 bulundu.

Bu bulgular PUV tanılı hastalarda geç postoperatif dönemde, GFR 90 ml/dk/1.73m^2 üzerinde bulunsa ve serum sistatinC düzeyi normal sınırlarda olsa bile, böbreklerin idrarı yoğunlaştırma yeteneklerinin yetersiz olduğunu göstermektedir. Bu nedenle olgularda poliüri olasılığı akılda tutulmalı ve mesane boşalımının değerlendirilmesinde bu nokta dikkate alınmalıdır.

Distal renal tübüler asidozda hiperkalsiüri ortaya çıkabilir; alkali idrar ve hipositratüri ile birlikte üriner sistemde taş oluşumu ve nefrokalsinoza yol açabilir[67]. Araştırmamızdaki hastalarda üriner sistem taşı veya nefrokalsinoz saptanmadı, olguların hiçbirinde artmış idrar Ca/kreatinin oranı mevcut değildi. Hasta ve kontrol grupları

arasında da idrarda kalsiyum atılımı açısından fark bulunmadı. Bu bulgular, yüksek idrar pH'sına karşın glomerüler fonksiyonları korunmuş PUV' lu hastaların üriner sistem taşı ve nefrokalsinozis açısından yüksek risk taşımadıklarını göstermektedir.

5.2.3. Böbrek parenkim hasarı saptanan ve saptanmayan hastaların karşılaştırılması

Görüntülenebilen renal parenkimal hasarın tübüler fonksiyonlar ile ilişkili olup olmadığını göstermek için DMSA sintigrafisi normal olan opere PUV'lu hastalar ile kortikal düzensizlik saptanmış olan hastaların sonuçları karşılaştırıldı. Karşılaştırmalı analizler sonucunda DMSA sintigrafisi normal olan hastalarla sintigrafide kortikal patoloji saptanan hastaların parametreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Renal kortikal görüntüsü normal olarak değerlendirilen olgular sağlıklı kontrollarla karşılaştırıldığında bu hastalarda idrar ozmolaritesi düşük, MA/kreatinin değerleri ise yüksekti. Bu bulgularla, renal kortikal görüntülemeleri normal de olsa, PUV tanılı hastalarda valv'in ortadan kaldırılmasında uzun süre sonra bile fonksiyonel tübüler bozuklukların sürdüğü gösterildi.

5.3. Araştırmanın zayıf yönleri

Bu çalışmada hastaların hiçbirinde belirgin asidoz saptanmamakla birlikte, bir kısmında kan bikarbonat düzeyleri 20- 22 mmol/L arasında bulundu. Ayrıca, hastaların ortalama kan bikarbonat düzeyleri kontrol grubuna göre düşük, idrar pH değerleri ise yüksekti. Bu araştırma kesitsel bir gözlem çalışması olarak planlanmış ve hastalara herhangi bir girişim yapılması öngörülmemişti. Ancak, distal tübülün asidifikasyon kapazitesini amonyum klorür yüklemesi yaparak incelemek daha kesin veriler elde etmek açısından yararlı olabilirdi.

Çalışmada, hastaların idrar ozmolaritesinin tek bir örnekte ölçülmüş olmasının (aynı koşullarda idrar örneği alınan sağlıklı çocuklara göre anlamlı fark saptanmış olsa bile) yetersiz olduğu düşünülebilir. Farklı günlerde ve günün farklı saatlerindeki idrar örneklerinde ölçümler tekrarlanabilmiş olsaydı, muhtemelen istatistiksel anlamlılık daha da belirgin hale gelecekti.

5.4. Sonuç

Bu çalışmada, GFR'leri 90 ml/dk/1.73m2 düzeyinin üzerinde olan PUV tanısı almış, geç postoperatif dönemdeki hastaların distal tübüler fonksiyonlarında yetersizlik olduğu gösterildi. Bu olguların izleminde, serum üre, kreatinin düzeyleri referans sınırları içinde ve hatta renal kortikal görüntülemeleri normal bulunsa bile, asidoz eğiliminde olabilecekleri ve idrarın yeterince konsantre edilemediği hatırlanmalıdır. Mesane boşaltımının değerlendirmesinde poliüri varlığı göz ardı edilmemelidir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Glomerül fonksiyonları korunmuş opere PUV'lu hastaların incelendiği ve sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığı çalışmamızda, enzimüri, glukozüri ve hiperfosfatüri açısından yapılan tetkiklerde belirgin proksimal tübülopati düşündürecek bir bulgu saptanmadı.
2. İdrarda MA/kreatinin düzeyleri her ne kadar hem hasta hem de sağlıklı kontrol grubundaki tüm olgularda normal sınırlarda bulunmuş olsa da, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Bu bulgu minimal bir proksimal tübüler fonksiyon bozukluğu olarak yorumlandı.
3. Hastaların hiçbirinde distal renal tübüler asidoz tanımlamasına uyan laboratuar bulgusu yoktu. Ancak, kan HCO_3 düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük, idrar pH'sı ise yüksek bulundu. Bu bulgular hastalarda distal tübülde asidifikasyon bozukluğu olduğunu düşündürdü.
4. Hasta grubunda idrar ozmolaritesi ve dansitesisağlıklı çocuklara göre düşüktü. Bu bulgu, glomerüler fonksiyonları normal hastalarda da böbreklerin idrarı konsantre etme yeteneğinin bozulmuş olduğunu gösterdi.
5. DMSA sintigrafisinde renal kortikal hasar saptanan hastalarla, korteks görüntülemesi normal bulunanların tübüler fonksiyonları arasında anlamlı fark saptanmadı. Parankimal görüntülemesi normal bulunan olgularda da tübüler disfonksiyon saptandı.
6. Opere edilmiş PUV'lu hastaların uzun dönemdeki izlemlerinde, renal kortikal hasarı bulunmayan ve glomerüler fonksiyonları korunmuş olgularda da tübüler disfonksiyon olabileceği göz önünde tutulmalıdır. Bu hastalar asidoza eğilimlidir ve idrar konsantasyonları yetersizdir.

7. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada glomerüler fonksiyonları korunmuş ve kronik böbrek yetmezliği sürecine girmemiş opere posterior üretral valv (PUV)'li hastaların renal tübüler fonksiyonlarının incelenmesi ve olası tübüler fonksiyon bozukluklarının saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Polikliniği'nden opere PUV tanısı ile izlenen, yaşları 1-18 yıl arasında, GFR'leri 90ml/dk/1.73m^2'nin üzerinde bulunan 26 erkek hasta ve anabilim dalımız Sağlam Çocuk Polikliniği, Genel Poliklinik ve Adölesan Polikliniği'nden izlenen, yaş dağılımı hasta grubuna benzer, sağlıklı 27 erkek çocuk dahil edildi. Olgulardan kan ve idrar örnekleri alındı. Venöz kan örneklerinde pH ve HCO_3, üre, kreatinin, Na, K, Cl, Ca, P, sistatin-C düzeyleri ölçüldü. İdrar öreklerinde rutin idrar incelemesi, dansite, ozmolarite, pH, Na, K, Cl, Ca, P, kreatininin, NAG, mikroalbumin, β2M, RBP çalışıldı; TPR, NAG/kreatinin, MA/kreatinin ve Ca/kreatinin oranları hesaplandı. Sonuçlar Mann-Whitney U, çapraz tablolama ve Pearson'ın ki-kare testleri kullanılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: İdrarda enzimüri, glukozüri, hiperfosfatüri ve hiperkalsiüri açısından yapılan tetkiklerde tübülopati lehine anlamlı sonuç saptanmadı. Mikroalbumin/kreatinin oranları tüm olgularda normal sınırlarda bulunmakla birlikte hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,022). Hasta grubunda distal tübülopati açısından bakılan kan HCO_3, idrar dansitesi, idrar ozmolaritesi anlamlı düşük, idar pH'sı da anlamlı yüksekti (sırasıyla p=0,041, p=0,011, p=0,001 ve p=0,003). DMSA sintigrafisi normal olan ve renal kortikal hasar saptanan hastaların parametreleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. DMSA'sı normal olan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında idrar ozmolariteleri anlamlı olarak düşük, idrar MA/kreatinin oranları anlamlı olarak yüksek saptandı (sırası ile p=0,022 ve p=0,023).

Sonuç: Hastalarımızın glomerül fonksiyonları korunmuş olsa bile tetkik sonuçları distal tübülopati açısından anlamlıdır. Opere PUV'lu hastaların izleminde glomerüler fonksiyon ve rutin idar tetkiklerinin yanısıra tübüler parametrelere de bakılmalıdır.

8. ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate renal tubular functions and detect possible tubular patologies in patients who underwent operation for posterior urethral valve whose glomerular functions were preserved above chronic kidney insufficiency level.

Material and Method: Twenty-six male patients aged between 1 and 18, who were followed by the Nephrology Clinic in Istanbul University Department of Pediatrics, whose glomerular filtration rates were above 90ml/dk/1.73m^2 were included in our study. Twenty-seven healthy boys who were followed by our department's Healthy Child Clinc, General Pediatrics Clinic and Adolescent Clinic, with similar age distribution, constituted the control group. Venous blood and urine samples were taken. In venous blood samples levels of pH and HCO_3, urea, creatinine, Na, K, Cl, Ca, P, systatin-C were measured. In urine samples tests for routine urine analysis, density, osmolarity, pH, Na, K, Cl, Ca, P, creatininine, NAG, microalbumin, β2M, RBP were applied. Tubular reabsorbtion of phosphate, MA/creatinine, NAG/creatinine and Ca/creatinine ratios were calculated.

Findings: There was no significant result for tubulopathy in the analyses for enzymuria, glucosuria, hyperphospaturia and hypercalciuria. Although MA/creatinine ratios were within the normal limits for all cases, the patients's ratios were significantly higher when compared to the control group (p=0,022). Blood HCO_3, urine density, urine osmolarity tests for the evaluation of distal tubulopathy were significantly lower (p=0,041, p=0,011 and p=0,001, respectively) and urine pH levels were significantly higher (p=0,003) in the study group. When the parameters of patients with normal DMSA scintigraphies and who have scintigraphically detected renal cortical irregularities were compared, there was no statistically significant difference. However, when the parameters of the patients with normal DMSA scintigraphies were compared to the control group, urine osmolarities were significantly lower (p=0,022) and urine MA/creatinine ratios were significantly higher (p=0,023).

Results: Even though the glomerüler functions of our patients were preserved, the test results are significant for distal tubulopathy. It should be remembered that, while following patient who underwent operation for PUV, even though these patients have preserved glomerüler functions, tubular parameters should also be evaluated.

9. KAYNAKLAR

1. **Doğan H, Tekgül S.** Posteriyor üretral valv hastalığı. *Türk Uroloji Dergisi* **2005**;31: 64-73.

2. **Belloli G, Battaglino F, Mercurella A, et al.** Evolution of upper urinary tract and renal function in patients with posterior urethral valves. *Pediatr Surg Int* **1996**;11:339-343.

3. **Roth KS, Carter Jr H, Chan JCM.** Obstructive nephropathy in children: long-term progression after relief of posterior urethral valve. *Pediatrics* **2010**;107:1004-1010.

4. **Miklovicova D, Cervenova O, Cernianska A, et al.** Long-term follow-up of renal function in patients after surgery for obstructive uropathy. *Pediatr Nephrol* **2008**;23:937-945.

5. **Cainone P, Nappo S**. Posterior urethral valves. Puri P, Höllwarth M (eds). *Pediatric Surgery,* Heidelberg: Springer, **2009**: 863-879.

6. **Casale AJ.** Early urethral surgery for posterior urethral valves. *Urol Clin North Am* **1990**;17:361-372.

7. **Edmund T, Gonzales Jr.** Posterior urethral valves and other urethral anomalies. Walsh PC, Retik AB, Vaughan D, Wein AJ (eds) *Campbell's Urology* 8th ed*,* New York: Elsevier Science, **2008**:2207-2225.

8. **Elder JS.** Obstruction of the urinary tract. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BT (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics* 18th ed, Philadelphia: Saunders Elsevier, **2007**:2234-2243.

9. **Becker A, Baum M.** Obstructive uropathy. *Early Hum Dev* **2006**;82:15-22.

10. **Sudarsanan B, Nasir AA, Puzhankara R, et al.** Posterior urethral valves: a single center experience over 7 years. *Pediatr Surg Int* **2009**;25:283-287.

11. **Kajbafzadeh A.** Congenital urethral anomalies in boys. Part I:Posterior urethral valves. *Urology Journal* **2005**;2:59-78.

12. **Young HH (ed).** *Practice of Urology,* Philadelphia: WB Saunders, **1926**:92.

13. **Kim KM, Kogan BA, Massad CA, et al.** Collagen and elastin in the normal fetal bladder. *J Urol* **1991**;146:528-531.

14. **Tekgul S, Yoshino K, Bagli D, et al.** Collagen types I and III localization by in situ hybridization and immunohistochemistry in the partially obstructed young rabbit bladder. *J Urol* **1996**;156:582-586.

15. **Elbadawi A, Meyer S, Malkowicz SB, et al.** Effects of short-term partial bladder outlet obstruction on the rabbit detrussor: An ultrastructural study. *Neurourol Urodyn* **1989**;8: 89-97.

16. **Gosling JA.** Modification of bladder structure in response to outflow obstruction and aging. *Eur Urol* **1997**;32 (Suppl 1): 9-14.

17. **Gilpin SA, Gosling JA, Barnard RJ, et al.** Morphological end morphometric studies of the human obstructed trabeculated urinary bladder. *Br J Urol* **1985;**57: 525-529.

18. **Coşkun A, Baykara M, Turan C, et al.** Bilateral perirenal üriner ekstravazasyon ve asit: posteriyor üretral valve bağlı nadir bir komplikasyon. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* **2002**;8:447-449.

19. **Williams CR, Perez LM, Joseph DB.** Accuracy of renal-bladder ultrasonography as a screening method to suggest posterior urethral valves. *J Urol* **2001**;165:2245-2247.

20. **Pereira PL, Espinosa L, Martinez Urrutina MJ, et al.** Posterior urethral valves: prognostic factors. *BJU International* **2003**;91:687-690.

21. **Dinneen MD, Duffy PG, Barratt TM, et al.** Persistent polyuria after posterior urethral valves. *British Journal of Urology* **1995**;75:236-240.

22. **Akdogan B, Dogan HS, Keskin S, et al.** Significance of age-specific creatinine levels at presentation in posterior urethral valve patients, *Journal of Pediatric Urology* **2006**;2:446-452.

23. **Tietjen DN, Gloor JM, Husmann DA.** Proximal urinary diversion in the management of posterior urethral valves: is it necessary? *Journal of Urology* **1997**;158:1008-1010.

24. **Karmarkar SJ.** Long-term results of surgery for posterior urethral valves: a review. *Pediatr Surg Int* **2001**;17:8-10.

25. **Lal R, Bhatnagar V, Mitra DK.** Long-term prognosis of renal function in boys treated for posterior urethral valves. *Eur J Pediatr Surg* **1999**;9:307-311.

26. **Parkhouse HF, Barratt TM, Dillon MJ, et al.** Long-term outcome of boys with posterior urethral valves. *British Journal of Urology* **1988**;62:59-62.

27. **Davis ID, Avner ED.** Glomerular disease Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BT (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* 18th ed, Philadelphia: Saunders Elsevier, **2007**:2163-2167.

28. **Dell KM, Avner ED.** Tubular funtion. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BT (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* 18th ed, Philadelphia: Saunders Elsevier, **2007**:2196.

29. **Gowda S, Desai PB, Kulkarni SS, et al.** Markers of renal function tests. *North American Journal of Medical Sciences* **2010**;2:170-173.

30. **Zaffanello M, Franchini M, Vassilios F.** Is serum cystatin-C a suitable marker of renal function in children? *Ann Clin Lab Sci* **2007**;37:233 – 240.

31. **Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G.** Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* **2002**;40: 221–226.

32. **Conti M, Moutereau S, Zater M, et al.** Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. *Clin Chem Lab Med* **2006**;44:288–291.

33. **Peterson PA, Evrin PE, Berggard I.** Differentiation of glomerular, tubular, and normal proteinuria: determination of urinary excretion of β-microglobulin, albumin, and total protein. *J Clin Invest* **1969**;48:1189.

34. **Skinner R, Pearson ADJ, Coulthard MG, et al.** Assessment of chemotherapy-associated nephrotoxicity in children with cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **1996**;28:81-92.

35. **Bagga A, Bajpai A, Menon S.** Approach to renal tubular disorders. *Indian Journal of Pediatrics* **2005**;72:771-776.

36. **Dönmez O, Köse H.** Çocuklarda renal glukozüri. *Güncel Pediatri* **2004**;2,134-136.

37. **Waller KV, Ward KM, Mahan JD, et al.** Current concepts in proteinuria. *Clin Chem* **1989**;35:755-765.

38. **Garg S, Gupta AK, Rohtgi A, et al.** Evaluation of random urine sample protein-creatinine ratio as an index of quantitative proteinuria. *JK Science* **2004**; 6:134-137.

39. **Toto RD.** Microalbuminuria: definition, detection, and clinical significance. *The Journal of Clinical Hypertension* **2004**;6:2-7.

40. **Bakris GL.** Microalbuminuria: What is it? Why is it important? What should be done about it? *The Journal of Clinical Hypertension* **2001**;3:99-102.

41. **Chugh A, Bakris GL.** Microalbuminuria: What is it? Why is it important? What should be done about it? An update. *The Journal of Clinical Hypertension* **2007**;9:196-200.

42. **Maack T, Johnson V, Kau ST, et al.** Reanl filtration, transport, and metabolism of low-molecular-weight proteins: a review. *Kidney International* **1979**;16:251-270.

43. **Tomlinson PA.** Low molecular weight proteins in children with renal disease. *Pediatr Nephrol* **1992**;6:565-571.

44. **Akerström B, Lögdberg L, Berggard T, et al.** α1-microglobulin: a yellow-brown lipocalin. *Biochim Biophys Acta* **2000**;1482:172-184.

45. **Yu H, Yanagisawa Y, Forbes MA, et al.** Alpha-1-microglobulin: an indicator protein for renal tubular function. *J Clin Pathol* **1983**;36:253-259.

46. **Bernard AM, Vyskocil AA, Mahieu P, et al.** Assessment of urinary retinol-binding protein as an index of proximal tubular injury. *Clin Chem* **1987**;33:775-779.

47. **Turecky L, Uhlikova E.** Diagnostic significance of urinary enzymes in nephrology. *Bratisl Lek Listy* **2003**;104:27–31.

48. **Uslu S.** Enzimüri ve mikroproteinin önemi. *Türk Klinik Biyokimya Derg* **2005**;3:125-141.

49. **Skalova S.** The diagnostic role of urinary N-asetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) activity in the detection of renal tubular impairment. *Acta Medica* **2005**;48:75-80.

50. **Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann Jr. CM, et al.** A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* **1976**;58:259-263.

51. **Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A.** The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatric Clinics of North America* **1987**;34:571-590.

52. **Kruse K, Kracht U, Göpfert G.** Renal threshold phosphate concentration. *Archives of Disease in Childhood* **1982**;57:217-223.

53. **Drozdz D, Drozdz M, Gretz N, et al.** Progression to end-stage renal disease in children with posterior urethral valves. *Pediatr Nephrol* **1998**;12:630-636.

54. **Chatterjee SK, Banerjee S, Basak D, et al.** Posterior urethral valves: the scenario in a developing center. *Pediatr Surg Int* **2001**;17:2-7.

55. **Oliveira EA, Rabelo EAS, Pereira AK, et al.** Prognostic factors in prenatally-detected posterior urethral valves: a multivariate analysis. *Pediatr Surg Int* **2002**;18:662-667.

56. **Kousidis G, Thomas DFM, Morgan H, et al.** The long-term outcome of prenatally detected posterior urethral valves: a 10 to 23-year follow-up study. *BJU International* **2008**;102:1020-1024.

57. **Sharma AP, Sharma RK, Kapoor R, et al.** Incomplete distal renal tubular acidosis affects growth in children. *Nephrol Dial Transplant* **2007**;22:2879-2885.

58. **Sharma AP, Sharma RK, Kapoor R, et al.** Prognostic significance of distal renal tubular acidosis in posterior urethral valve. *Pediatr Nephrol* **2001**;16:581-585.

59. **Sharma AP, Sharma RK, Kapoor R, et al.** Prognostic factors for persistent distal renal tubular acidosis after surgery for posterior urethral valve. *American Journal of Kidney Diseases* **2001**;38:488-493.

60. **Herget-Rosenthal S, van Wijk JAE, Bröcker-Preuss M, et al.** Increased urinary cystatin C reflects structural and functional renal tubular impairment independent of glomerular filtration rate. *Clinical Biochemistry* **2007**;40:946-951.

61. **Bernard A, Vyskocyl A, Mahieu P, et al.** Effect of renal insufficiency on the concentration of free retinol-binding protein in urine and serum. *Clin Chim Acta* **1988**;171:85-93.

62. **Bartoli F, Penza R, Aceto G, et al.** Urinary epidermal growth factor, monocytechemotactic protein-1, and β2-microglobulin in children with ureteropelvic junction obstruction. *J Pediatr Surg* **2011**;46:530-536.

63. **Carr MC, Peters CA, Retik AB, et al.** Urinary levels of renal tubular enzyme N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in unilateral obstructive uropathy. *J Urol* **1994**;151:442-445.

64. **Salam, MA.** Posterior urethral valve: Outcome of antenatal intervention. *International Journal of Urology* **2006**;13:1317-1322.

65. **Belarmino JM, Kogan BA.** Management of neonatal hydronephrosis. *Early Human Development* **2006**;82:9-14.

66. **Rodriguez-Soriano J.** Renal tubular acidosis In: Edelmann CM, Bernstein J, Meadow SR, Spitzer A, Travis L (eds) *Pediatric kidney disease* Boston: Little, Brown and Co **1992**:1737-1776.

67. **Buckalew VM Jr.** Nephrocalcinosis in renal tubular acidosis. *Journal of Urology* **1989**;141:731-737.