

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**VEZİKOÜRETERAL REFLÜSÜ OLAN HASTALARDA
OKSİDATİF STRES ÜRÜNLERİ VE ANTİOKSİDAN
MADDE DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Muhammed İkbāl YETİŞ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet DEMİRCAN**

MALATYA-2015

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**VEZİKOÜRETERAL REFLÜSÜ OLAN HASTALARDA
OKSİDATİF STRES ÜRÜNLERİ VE ANTİOKSİDAN
MADDE DÜZEYLERİ**

**Dr. Muhammed İkbāl YETİŞ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet DEMİRCAN**

**Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi
tarafından 2013/114 proje numarası ile desteklenmiştir.**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama süreci boyunca her zaman ve her konuda bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, desteğini ve ilgisini esirgemeyen, çok değerli hocam anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Mehmet DEMİRCAN'a,

Değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve destek ve ilgilerini daima hissettiğim hocalarım sayın Prof. Dr. Sema UĞURALP ve Prof. Dr. Canan CERAN ÖZCAN'a, tezimin başlangıç aşamasında verdiği destek ve fikirlerden dolayı desteklerini esirgemeyen hocam sayın Prof. Dr. Abdurrahman KARAMAN'a

Hasta temini konusunda yakın ilgilerini gördüğüm sayın Prof. Dr. Yılmaz TABEL'e, biyokimyasal deneylerde birlikte çalıştığımız ve değerli vaktini ayıran sayın Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ ve Uzm. Bio. Fatma ÖZYALIN'a, çalışmamızın istatistiksel değerlendirmesini yapan sayın Prof. Dr. Saim YOLOĞLU'na,

Tez süreci ve uzmanlık eğitimim boyunca bana her konuda desteklerini veren Arş. Gör. Dr. Tuğrul ÇİÇEK ve tüm Çocuk Cerrahisi araştırma görevlisi, hemşire ve diğer çalışanlarına,

Ayrıca tezin yapımına verdikleri destek açısından İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi'ne,

Bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan sevgili anneme, babama, kardeşlerime ve her zaman yanımda olan ve beni her zaman destekleyen hayat arkadaşım, sevgili eşim Elif'e, kızım Yüstra Meryem ve oğlum Muhammed Eren'e çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar, GRAFİKLER ve ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.VEZİKOÜRETERAL REFLÜ.....	3
2.1.1. Vezikoüreteral Reflü Genel Bilgiler.....	3
2.1.2. Embriyoloji.....	8
2.1.3. Anatomi.....	14
2.1.4. Fizyoloji.....	16
2.1.5. Etiyopatogenez.....	18
2.1.6. Sınıflama ve Derecelendirme.....	21
2.1.7. Reflü Nefropatisi.....	22
2.1.8. Klinik.....	28
2.1.9. Görüntüleme Yöntemleri.....	29
2.1.10. Vezikoüreteral Reflü Tedavisi.....	32
2.2.Serbest Oksijen Radikaller ve Oksidatif Sistemler.....	36
2.2.1. Serbest Oksijen Radikalleri Genel Bilgiler.....	36
2.2.2. Malondialdehit (MDA).....	44
2.2.3. Ksantin Oksidaz (XO).....	46
2.3.Antioksidan Savunma Sistemleri.....	47
2.3.1. Antioksidan Savunma Sistemleri Genel Bilgiler.....	47
2.3.2. Süperoksit Dismutaz (SOD).....	49
2.3.3. Myeloperoksidaz (MPO).....	51
2.3.4. Glutatyon (GSH).....	53
3. MATERYAL – METOD.....	57
4. BULGULAR.....	61
5. TARTIŞMA.....	67
6. SONUÇ.....	83
7. ÖZET.....	85

8. SUMMARY.....	87
9. KAYNAKLAR.....	88
10.BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU ÖRNEĞİ.....	99
11.ETİK KURUL ONAY BELGESİ.....	101

TABLolar, GRAFİKLER ve ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1: Vezikoüreteral reflüde cerrahi yöntemler.....	36
Tablo 2: Serbest oksijen radikallerin hücrelerdeki zararlı etkileri.....	39
Tablo 3: Reflü derecelerine göre serum MPO, XO, SOD, GSH ve MDA Değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Deviasyon).....	61
Tablo 4: Düşük ve yüksek derece VUR olan hastaların serum MPO, XO, SOD, GSH ve MDA değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Deviasyon)..	62
Tablo 5: Düşük ve yüksek derece VUR olup DMSA'da skar varlığı tespit edilen hastalarda serum MPO, XO, SOD, GSH ve MDA düzeyleri (Ortalama $\pm$ Standart Deviasyon).....	64
Tablo 6: Düşük ve yüksek derece VUR bulunan hastaların tansiyon değerleri ve serum MPO, XO, SOD, GSH ve MDA değerlerinin karşılaştırılması (Ortalama $\pm$ Standart Deviasyon).....	65
Grafik 1: Reflü derecelerine göre serum MPO, XO, SOD, GSH ve MDA değerlerinin grafiksel olarak analizi.....	62
Grafik 2: Düşük ve yüksek derece VUR olan hastaların serum MPO, XO, SOD, GSH ve MDA değerlerinin grafiksel olarak analizi.....	63
Grafik 3: Düşük ve yüksek derece VUR olup DMSA'da skar varlığı tespit edilen hastalarda serum MPO, XO, SOD, GSH ve MDA düzeyleri grafiksel analizi.....	64
Grafik 4: Düşük ve yüksek derece VUR bulunan hastaların tansiyon değerleri ve serum MPO, XO, SOD, GSH ve MDA değerlerinin grafiksel analizi.....	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Böbreğin intrauterin gelişimi: a) 5 haftalık embriyoda Pronefroz, Mezonefroz, b-c-d-e) Metanefroz gelişimi.....	9
Şekil 2: Böbrek nefron yapısı.....	10
Şekil 3: Ürogenital sinus'ün gelişimi	12
Şekil 4: Üreteral orifislerin normal ve anormal konfigürasyonları. Üst, endoskopik görünüm. Alt, intramural üreterin sagittal kesiti	13
Şekil 5: Üreter orifislerinin endoskopik görünümü: a) Normal, b-c-d) Patolojik	14
Şekil 6: Normal üreterotrigonal kompleks.....	16
Şekil 7: Posterior üretral valv.....	19
Şekil 8: I-Üreterosel II- A-Çift üreter B- Üreterosel.....	20
Şekil 9: Vezikoüreteral reflüde uluslararası sınıflama.....	21
Şekil 10: Piyelonefritik skar patogenezi.....	23
Şekil 11: Radyonüklid sintigrafide reflü dereceleri.....	31
Şekil 12: Serbest oksijen radikali kaynaklı hasar ve oluşan metabolitler....	38
Şekil 13: Böbrekte radikal oksijen türevlerinin muhtemel oluşum mekanizması.....	43
Şekil 14: Ksantin oksidaz sisteminin radikal oluşturma mekanizması.....	47
Şekil 15: Süperoksit dismutaz ve nitrojen monoksitin süperoksit için Yarışması.....	50
Şekil 16: Hidroklorik asit (HCl) oluşum mekanizması.....	52
Şekil 17: Polimorfonükleer lökosit mevcudiyetinde NO kaynaklı oksidanların oluşum yolu.....	53
Şekil 18: Heksozmonofosfat yolu.....	55

SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ

VUR	: Vezikoüreteral Reflü
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
RN	: Reflü Nefropatisi
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
USG	: Ultrasonografi
VSUG	: Voiding Sistoüretrografi
DMSA	: Teknesyum 99-m Dimerkaptosüksinik Asit
MDA	: Malondialdehit
TBARM	: Tiyobarbütirik Asit Reaktif Maddeleri
XO	: Ksantin Oksidaz
XDH	: Ksantin Dehidrogenaz
SOD	: Süperoksit Dismutaz
MPO	: Myeloperoksidaz
GSH	: Glutasyon
GSSH	: Okside Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GST	: Glutasyon S-Transferaz
CAT	: Katalaz
NO	: Nitrik Oksit
HT	: Hipertansiyon
STING	: SubüreterikTeflon İnjesiyonu
PUV	: Posterior Üretral Valv
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezsizliği
MCi	: MiliCurie
VUS	: Voiding Ürosonografi
IVP	: İntravenöz Piyelografi
UNC	: Üreteroneosistomi
CCl4	: Karbontetraklorür
ROT	: Reaktif Oksijen Türevleri

H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
RNA	: Ribonükleik Asit
NAD	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADP	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
FAD	: Flavin Adenin Dinükleotid
I/R	: İskemi-Reperfüzyon
ONOO⁻	: Peroksinitrit
HOCl	: Hidroklorik Asit
O₂⁻	: Süperoksit Radikali
DM	: Diabetes Mellitus
PG	: Prostaglandin
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
IL	: İnterlökin
BHT	: Butylated Hydroxytoluene
BHA	: Butylated Hydroxyanisole
PNL	: Polimorfonükleer Lökosit
NBT	: Nitroblue Tetrazolium

1. GİRİŞ

Vezikoüreteral reflü (VUR) üreterovezikal birleşim yerindeki yetersiz valvüler mekanizmaya bağlı olarak idrarın mesaneden üst üriner trakta doğru “geriye kaçışıdır”. Çocukların yaklaşık %1-3’ünde görülür (3, 17, 18). Tüm dünyada son dönem böbrek yetmezliği olan çocukların %7-17’siyle ilişkilidir (3). Temel olarak, VUR, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ilişkilidir ve ilerleyici renal hasarı için major bir risk faktörüdür. Zira tanıda gecikme, yetersiz tedavi ya da kötü izlem sonucunda; tekrarlayan İYE, hipertansiyon, büyüme gelişme geriliği, reflü nefropatisi (RN), gebelik komplikasyonları ve kronik böbrek yetersizliğine neden olabilmektedir (137). Vezikoüreteral reflü multidisipliner yaklaşımla uygun tedavi ve takip gerektiren bir hastalıktır.

Ülkemizde çocukluk çağı hipertansiyonu ve kronik böbrek yetmezliğinin en önemli sebebi olarak, vezikoüreteral reflü ve onun zemininde gelişen idrar yolu enfeksiyonları gösterilmektedir (4). Şirin ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı araştırmada kronik böbrek yetmezliği (KBY) tanısı ile izlenen çocukların etiyolojisinin %32’sinden reflü nefropatisinin sorumlu olduğu bildirilmiştir (5). Bu hastaların erken tanı alması, etkin tedavinin uygulanması ve düzenli izlenmesi, gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi ve azaltılması açısından oldukça önemlidir (1,2).

Vezikoüreteral reflü tanısı, genellikle mesane kateterizasyonu gibi çocukları rahatsız edici, invaziv tetkiklerle konabilmektedir. Tekrarlayan İYE ile gelen hastalarda kabul edilmiş yöntemler olarak Ultrasonografi (USG), Voiding Sistoüretrogram (VSUG) ve Teknesyum 99-m Dimerkaptosüksinik asit (99-m Tc

DMSA) sintigrasi ile VUR tanısı konulup, böbrekteki skar ve hasar gösterilebilmektedir. Bu nedenle birçok merkez tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE) geçiren hastalarda VUR tanısı koyabilmek için alternatif non-invaziv yöntem arayışını sürdürmektedir.

Prospektif olarak yapılan bu çalışmamızda; VUR'lu çocukların kan serumlarında Malondialdehit (MDA), Ksantin Oksidaz (XO), Süperoksit Dismutaz (SOD), Myeloperoksidaz (MPO) ve Glutasyon (GSH) düzeyleri, VUR derecelerine göre saptanarak VUR tanısı ve takibinde kullanılıp kullanılamayacağının gösterilmesi ve çalışılan parametrelerin böbreklerde skar ve gelişebilecek HT arasındaki herhangi bir ilişkinin olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 VEZİKOÜRETERAL REFLÜ

2.1.1 Vezikoüreteral Reflü Genel Bilgiler

2.1.1.1 Tanım: Vezikoüreteral reflü (VUR), üreterovezikal bileşkede olan, anatomik veya fonksiyonel bozukluk sonucu mesanede bulunan idrarın üreter ve böbreğe geri kaçışıdır. Hastalarda bu geri kaçış asemptomatik seyredebilir ya da tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE), pyelonefrit, renal skar ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) gelişebilir (1).

2.1.1.2 Tarihçe: Vezikoüreteral reflü, antireflü mekanizmanın ilk olarak Galen tarafından ve daha sonra bunun çizimlerle ve hidrodinaminin fiziki kurallarıyla birlikte Leonardo da Vinci tarafından gösterilmiştir. Ancak 19. yüzyıl sonlarına kadar bu konuda bir ilerleme olmamıştır. Vezikoüreteral reflünün tarihi gelişiminde önemli kilometre taşları şöyle sıralanabilir:

- 1883: Semblinow, VUR'u ilk defa tavşan ve köpeklerde deneysel olarak göstermiştir (12)
- 1893: Pozzi, insanlarda VUR'u ilk defa bir nefrektomi sırasında kesik distal üreteral uçtan idrarın gelmesiyle göstermiştir (12).
- 1898: Young ve Wesson, normal üreterovezikal bileşke anatomisinin korunduğu durumların reflü oluşumuna engel olduğunu göstermiştir (12).

- 1903: Sampson, üreteral valvüler mekanizmayı tarif etmiş ve yetersiz valvüler yapının neden olduğu reflünün renal enfeksiyonlara yol açtığını ifade etmiştir (12).
- 1916: Krethschmer, mesane cerrahisinde sistografiyi klinik kullanıma sokmuştur. (12).
- 1929: Gruber, üreterovezikal bileşkenin anatomik yapısını detaylı olarak tanımlamış; VUR'un intravezikal üreter uzunluğuna ve bunu çevreleyen trigonun müsküler gelişimine bağlı olduğunu göstermiştir (12).
- 1952: Hutch, VUR'un modern çağını başlatmış ve paraplejik hastalarda reflü ve kronik pyelonefrit arasındaki ilişkiyi ortaya koymuş ve sebebi açıklanamayan hidronefroz veya tekrarlayan İYE'nin tanısında voiding sistoüretrografi'nin (VSUG) yaygın kullanılmasına yol açmıştır (12).
- 1959: Hodson; Hutch'ın erişkinlerdeki gözlemlerini çocuklara uygulayarak, VUR'un İYE ve renal parankimal skarı olan çocuklarda daha sık olduğunu belirtmiştir (13).
- 1965: Tanagho'nun deneysel çalışmasında üreteral orifisin distalinde trigonal kas yapısının insize edilmesi sonrası VUR oluştuğunu göstermiştir (12, 16).
- 1975: Ransley ve Risdon, submukozal üreteral tünel çatısının rezeksiyonu ile oluşan, üreteri destekleyen kas yapısının zayıflamasının reflüye neden olduğunu göstermiştir (14).
- 1974: King ve arkadaşları, cerrahi tedavi uygulanmamış, VUR'u olan çocuklarda büyüme ile reflünün spontan rezölüsyonunu göstermiştir (12).
- 1979: Smellie ve Normand, antibiyoterapi alan çocuklarda medikal izlem ile düşük renal skar oranını elde edebileceğine dair çalışmalarını yayınlamışlardır (12).
- 1981: Matouschek, ilk defa VUR tedavisinde endoskopik teflon enjeksiyonunu kullanmıştır (12).
- 1984: O'Donnell ve Puri, bu tekniği STING (Subureteric Teflon Injection) prosedürü olarak adlandırmıştır (12).
- 1986: Kiriluta ve ark, mesane adrenerjik sinir liflerinin maturasyonunun reflü ile ilişkisini ortaya koymuştur (12).
- 1993: Atala, insanlarda ilk defa reflüyü laparoskopik teknikle düzeltmiştir (12).

- 1950-1990 yılları arasında VUR'un cerrahi tedavisi ile ilgili pek çok cerrahi yöntem tarif edilmiştir.

Bunlar;

- o Hutch (1952)
- o Politano-Leadbetter (1958)
- o Paquin (1959)
- o Lich-Gregoir (1961)
- o Mathisen (1964)
- o Glenn-Andersen (1967)
- o Hendren tapering (1969)
- o Cohen (1975)
- o Kalicinsky plikasyon (1977)
- o Starr plikasyon (1979)
- o Gil-Vernet (1984)
- o Zaontz, Detrüsofafi (1987) olarak sıralanır (12).

2.1.1.3 Epidemiyoloji – Etyoloji

Vezikoüreteral reflü, çocukluk çağı döneminin önemli ürolojik sorunlarının başında gelir. Vezikoüreteral reflü'nün yaş, cinsiyet, ailesel yatkınlık ve ürolojik anomali birlikteliğiyle prevelansı değişmektedir. İzole olarak sadece VUR görülmekle beraber; posterior uretral valv (PUV), duplike toplayıcı sistem, multistikistik displastik böbrek, prune belly sendromu, ekstrofi vezikal, alt üriner sistem disfonksiyonu ve üreteropelvik bölge darlıkları ile birlikteliği görülebilir (1). Yapılan araştırmalarda VUR sıklığı %0,4-1,8 arasında izlenmiştir (3). Yakın dönemde yapılan bazı çalışmalarda ise; VSUG yapılan hastalarda, hiçbir ürolojik problem geçmişi olmayanlarda VUR oranı %9 iken İYE öyküsü olanlarda bu oran %30 olarak görülmüştür (4).

2.1.1.4 İnsidans

Vezikoüreteral reflü, üriner sistemi etkileyen en yaygın konjenital anomalidir (15). Vezikoüreteral reflü'nün toplumda görülme sıklığı yaklaşık %1-

2'dir (17,18). Çocuklarda yaş büyüdükçe VUR prevalansının azaldığı bilinmektedir (12). Yaş ile birlikte mesanenin büyümesiyle, üreterin mesane duvarı içinde katettiği mesafe arttığından reflü sıklığı giderek azalır. Bu durum çocukluk çağı boyunca herhangi bir yaklaşımda bulunulmasa bile VUR'un düzelme eğiliminde olduğunu düşündürmektedir (15). Vezikoüreteral reflü, üriner enfeksiyon geçiren 1 yaşın altındaki bebeklerinyarısından fazlasında ve 0-4 yaş arası çocukların 1/4'inde saptanmıştır (12, 19). İdrar yolu enfeksiyonu olan daha büyük çocuklarda ise yaklaşık 1/3'inde VUR bildirilmiştir (20, 21). Benzer şekilde yüksek VUR insidansı, İYE olan yenidoğanlarda da rapor edilmiştir (15, 22). Altta yatan herhangi bir ürolojik bozukluğu veya İYE olmayan asemptomatik çocuklarda dahi VUR bildirilmiştir (15,18). Baily R.'nin (23) çalışmasında İYE olmayan çocuklarda VUR insidansının %0,4 – 1,8 olduğu tespit edilmiştir (16,19). Sağlıklı görünen yenidoğanlarla yapılan çalışmada VUR prevalansı %0,8-1,3 olarak bildirilmiştir (14, 15, 24).

Ortalama tanı yaşı, tuvalet eğitimine bağlı olmakla beraber genel olarak 2-3 yaştır (15, 25). Ancak bu rakamlar ırklara ve coğrafi farklılıklara göre değişmektedir (15, 28, 29).

2.1.1.5 Cinsiyet

Yenidoğan döneminde erkek çocuklarda, bebeklik ve okul çağında ise kız çocuklarında görülme ihtimali daha fazladır (12, 26). Yenidoğan döneminde erkek çocuklarda daha sık görülmesinde bu dönemde erkeklerde konjenital infravezikal obstruksiyonların görülmesi en önemli nedendir(12). İleri yaş kızlarda %85 oranında görülür. Bu dönemde İYE geçiren erkek çocuklarda VUR olasılığı fazladır (27). Ancak Chand ve ark., 15,504 hastayla yaptıkları retrospektif bir çalışmada kız çocuklarında erkek çocuklara oranla 2 kat daha fazla VUR sıklığı saptamıştır (5). Özellikle ilk iki yılda ya da antenatal hidronefrozun postnatal takibinde reflü tanısı konulmuşsa, bu hastalar çoğunlukla daha ciddi derecede reflüye sahiptirler (19).

Hayatın ilk birkaç ayında sünnet olmamış bebekler, sünnetli bebeklerden 10 kat daha fazla İYE'ye yakalanmaktadır (28). Aynı yatkınlık reflünün tespit

sıklığını da etkilemektedir. Uluslararası Reflü Çalışması'nda ABD'den katılan çocukların %10'unun, Avrupa'dan katılanlarınsa %24'ünün erkek olduğu rapor edilmiştir (29).

2.1.1.6 Yaş

Vezikoüreteral reflü insidansı yaş küçüldükçe artar. Yapılan çalışmada 1 yaş altında İYE nedeniyle araştırılan çocukların %70'inde VUR saptanmıştır. Bu oran 4 yaşta %25 ve 12 yaşta %15 olarak tespit edilmiştir (30).

Connolly ve ark., VUR insidansını yaşları 0-24 ay olan çocuklarda %46, 25-72 ay olan çocuklarda %33 ve 72 ay üzeri çocuklarda ise %7 olduğunu saptayarak VUR sıklığının yaşla azaldığını rapor etmiştir (31).

2.1.1.7 Irk Dağılımı

Beyaz ırkta VUR daha sık görülmektedir. Beyaz kız çocuklarında reflü görülme sıklığının siyah çocuklara oranla 10 kat fazla olduğu saptanmıştır. Mavi gözlü, sarı saçlı, açık tenli ya da kızıl saçlı çocuklarda VUR riskinin daha fazla olduğu ileri sürülmektedir (32, 33).

2.1.1.8 Ailesel Yatkınlık

Vezikoüreteral reflü genitoüriner sistemin en sık kalıtsal anomalisidir (35). Genitoüriner anomalilerin çoğu gibi VUR'un da multifaktöriyel etiyolojiye sahip olduğu ve genetik komponentinin de bulunduğu düşünülmektedir. Vezikoüreteral reflüsü olan hastaların kardeşlerinde reflü riski normal popülasyona göre daha yüksektir. Genel popülasyonda %1 olan VUR oranı, VUR tanısı alan çocukların kardeşlerinde %25-45 arasında saptanmıştır (34). Bunların büyük çoğunluğu da (%75) asemptomatiktir. Connolly, VUR tanısı alan çocukların asemptomatik kardeşlerinde reflü insidansını %36,5 ve 2 yaş altındaki vakalarda ise bu oranı %45,7 olarak bildirmiştir (31). Vezikoüreteral reflüsü olan hastaların kardeşlerinin VUR dereceleri arasında ilişki olmadığı görülmüştür. Vezikoüreteral reflü, semptomatik kardeşlerde saptandığında ise

genellikle yüksek derecelidir ve renal skarla birlikte (35). Başka çalışmalarda VUR'lu olguların birinci derece yakınlarında VUR görülme oranları %30-50 olarak bildirilmiştir (36). Yapılan bir çalışmada VUR öyküsü olduğu bilinen seçilmiş 23 ebeveyninden oluşan bir grubun 36 çocuğunun 24'ünde (%66) VUR saptanmıştır (37). Başka bir çalışmada, tek yumurta ikizlerinin %80'inde ve çift yumurta ikizlerinin %35'inde VUR tespit edilmesi genetik geçiş ile ilişkisini desteklemektedir (34,38). Vezikoüreteral reflü tanılı annelerin %50-66'sının çocuklarında da VUR saptanmıştır (19).

2.1.2. EMBRİYOLOJİ

2.1.2.1 Nefrik Sistem

Ürogenital sistem farklı işlevlere sahip iki kısımdan oluşur: Üriner sistem ve genital sistem.

Bu sistemler, embriyolojik ve anatomik olarak iç içedir. Her ikisi de karın arka duvarındaki ortak bir mezodermal kabarıklıktan (mezoderm) gelişir. Her iki sistemin boşaltım kanalları da başlangıçta ortak bir boşluğa (kloaka) açılır (12). Mezoderm, alt torasik, lumbal ve sakral bölgelerde kölom boşluğuyla olan ilişkisini ve segmentasyonunu kaybeder. Sonuçta segmenter olmayan mezodermden nefrojenik doku kordonları meydana gelir. Bunlar da, boşaltım tübüllerini ve kölom boşluğunun arka duvarında ürogenital kabartıları meydana getirir. İntrauterin yaşam boyunca, kranialden kaudale doğru, birbirinden farklı üç böbrek sistemi oluşur:

- Pronefroz
- Mezonefroz
- Metanefroz (12).

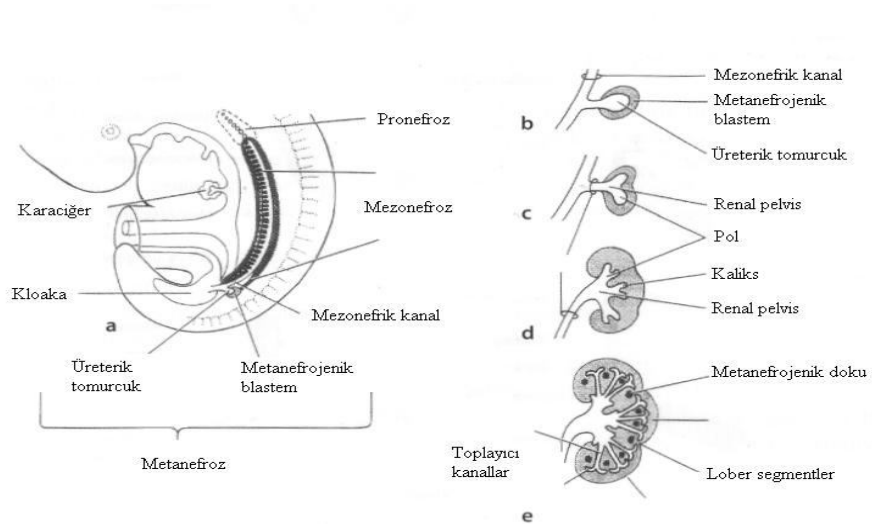
Pronefroz; servikal ve üst torasik bölgelerde segmente olan intermediate mezodermden intrauterin 4. haftanın başlarında oluşan ilk nefrik yapıdır. Altıncı haftada tamamen regrese olarak rudimente hale gelir. İntermediate mezodermin alt torasik, lumbal ve sakral bölgelerde solid ve segmente olmayan bir doku

kitlesi haline gelmesiyle nefrojenik doku kordonları (nefrojenik kord) oluşur. Nefrojenik kordonlardan ise mezonefroz ve metanefroz gelişir (12).

Sistemlerden birincisi olan pronefroz işlevsizdir. İkinci sistem olan mezonefroz ise intrauterin yaşamın erken döneminde kısa süre (4 – 8. Hafta arası) fonksiyon gösterirken, üçüncü sistem olan metanefrozdan ise kalıcı böbrekler gelişir (Şekil 1) (39).

Gelişimin 4. haftasında pronefrik sistemin regresyonu ile beraber mezonefroza ait ilk boşaltım tübülleri gelişmeye başlar. Bu tübüller Bowman kapsülünü oluşturur ve medial uzantılarının ucunda bir glomerül meydana gelir. Kapsül ve glomerül birlikte renal korpuskülü meydana getirir.

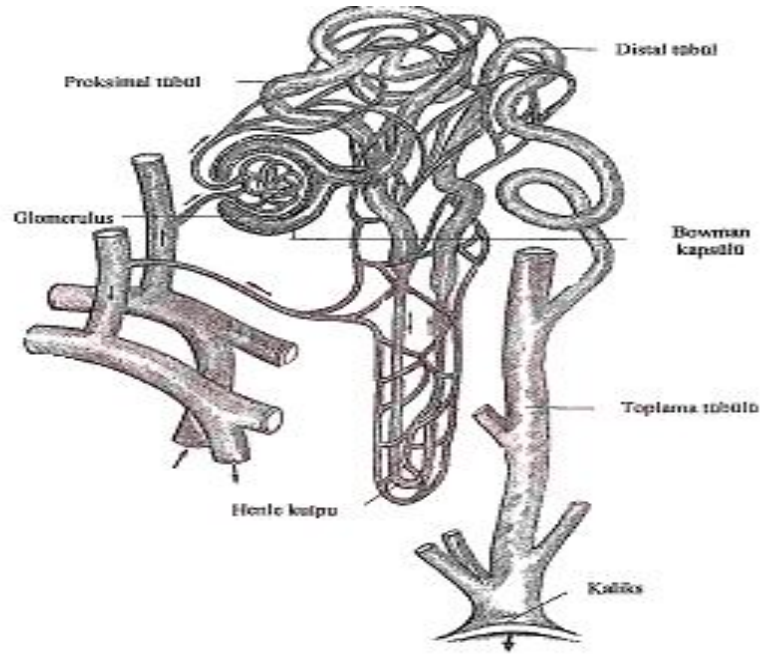
İkinci ayın ortasında, gelişmekte olan gonad da mezonefrozun medialinde yer aldığından, bu iki organ tarafından oluşturulan doku kabarıklığına ürogenital kabartı adı verilir. İkinci ayın sonunda, mezonefroзда kranialdeki tübüller tümüyle kaybolur. Kaudal tübüllerin bir kısmı ve mezonefrik kanal, erkeklerde genital sistemin oluşumunda yer almak üzere sebat ederse de kızlarda tümüyle kaybolur (12).



Şekil 1. Böbreğin intrauterin gelişimi: a) 5 haftalık embriyoda Pronefroz, Mezonefroz, b-c-d-e) Metanefroz gelişimi (39).

Metanefroz veya kalıcı böbrek, 5. haftada belirir ve yaklaşık 4. haftada fonksiyonel hale gelir. Kalıcı böbreğin toplayıcı kanalları, mezonefrik kanalın kloakaya girişine yakın distal kısmında yer alan, bir çıkıntı halindeki üreter tomurcuğundan (metanefrik divertikül) gelişir. Bu tomurcuk metanefrik doku içine penetre olur. Ardından genişleyerek primitif renal pelvisi oluşturur. Gelecekteki ana kaliksleri oluşturmak üzere kranial ve kaudal parçalara ayrılır. Beşinci ayın sonuna doğru minör kaliksler oluşur. Gelişimin daha sonraki evrelerinde, toplayıcı tübüller minör kalikslerin içine doğru toplanarak renal piramitleri oluşturur.

Kalıcı böbrekler iki farklı kökene sahiptir. Üreter tomurcuğundan üreter, renal pelvis, majör ve minör kaliksler, toplayıcı tübülden gelişen toplayıcı sistem oluşurken metanefrik mezodermiden ise Bowman kapsülü, proksimal kıvrıntılı tübül, Henle kulpu, distal kıvrıntılı tübülden oluşan boşaltım sistemi oluşur (Şekil 2) (40).



Şekil 2: Böbrek nefron yapısı (40).

Düz toplayıcı tübüller dallanarak toplayıcı tübüllerin bütün tiplerini meydana getirir. Her bir toplayıcı tübülün ark yapan son kısmı metanefrik mezoderm içindeki mezenşimal hücre kümelerini indükleyerek küçük metanefrik

veziküllerin oluşumuna neden olur. Bu veziküller uzar ve metanefrik tübüleri oluşturur. Metanefrik tübüller glomerül adı verilen kapiller yumaklarıyla birlikte nefron denen boşaltım birimlerini oluşturur. Glomerül ve bowman kapsülü renal cisimcik adını alır. Nefrojeniz yaklaşık 8. haftada başlar. 36. haftaya doğru fetus 2500 g iken glomerüller bütünüyle gelişmiştir (41).

Glomerüler filtrasyon fetal yaşamın 9. haftasında başlar. İdrar oluşumu fetal yaşam boyunca devam eder. Gebeliğin sonunda gelişmiş her bir böbrekte 800.000 ile 1.000.000 adet nefron bulunmaktadır. Prematüre infantlar hariç, doğumda nefron oluşumunun tamamlandığına inanılır. Fakat fonksiyonel olgunlaşma ve glomerüler filtrasyon değeri artışı doğumdan sonra da devam eder. Böbrekler doğumda lobüle görünümündedir (42).

Süt çocukluğu döneminde interstisyel doku artışı ve nefronların proksimal tübüllerin uzamasına bağlı büyümeye devam etmesi ile böbrekler hacimce artar ve bu lobüle görünüm genellikle birinci yılın sonunda kaybolur. Ancak nefronların sayısında bir artış olmaz.

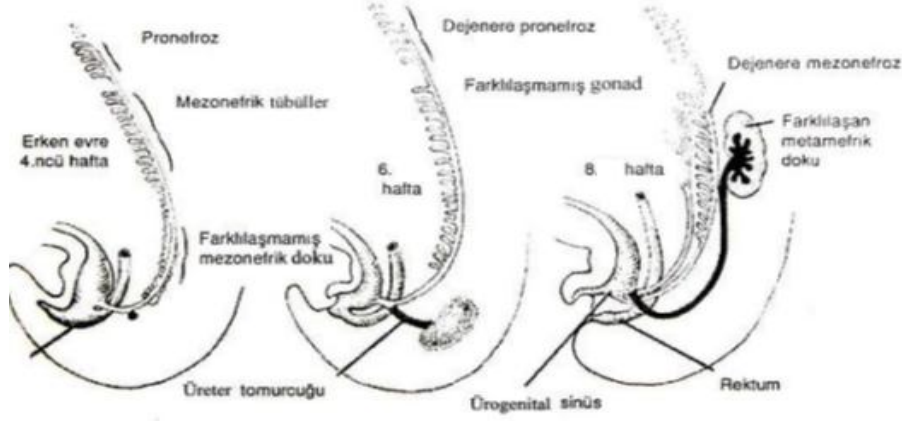
Başlangıçta pelviste olan kalıcı böbreğin yükselmesi ve rotasyonu doğuma kadar sürer. Böylece, T12-L1 vertebra hizasına kadar yükselmiş olur (42).

2.1.2.2 Vezikoüreteral Ünite

Gelişimin 16. günü civarında endodermal kökenli son barsağın (hindgut) kör ucuyla allontoisin başlangıç noktası kaudale doğru genişleyerek kloakayı oluşturur. Kloakanın ürorektal septum ile ventral (ürogenital sinus) ve dorsal (rektum) parçaya bölünmesi 7. haftada tamamlanır. Kloakal membran da önde ürogenital membran, arkada anal membran kalacak şekilde ikiye bölünür.

Mezonefrik kanallar ürogenital sinusa açılır. Üreter tomurcuğunun distalinde bulunan metanefrik kanalın kaudal ucu ürogenital sinus içine absorbe olur. Üreter tomurcuğunun ağzı yukarı ve dış yana göç eder. Primitif ürogenital sinus üç bölümden oluşur. Üst parça mesanedir. İkinci parça daha dar segment

olan pelvik parçadır. Erkeklerde prostatik üretra ve membranöz üretra buradan gelişir. Son parça kalıcı ürogenital sinustur (43) (Şekil 3).

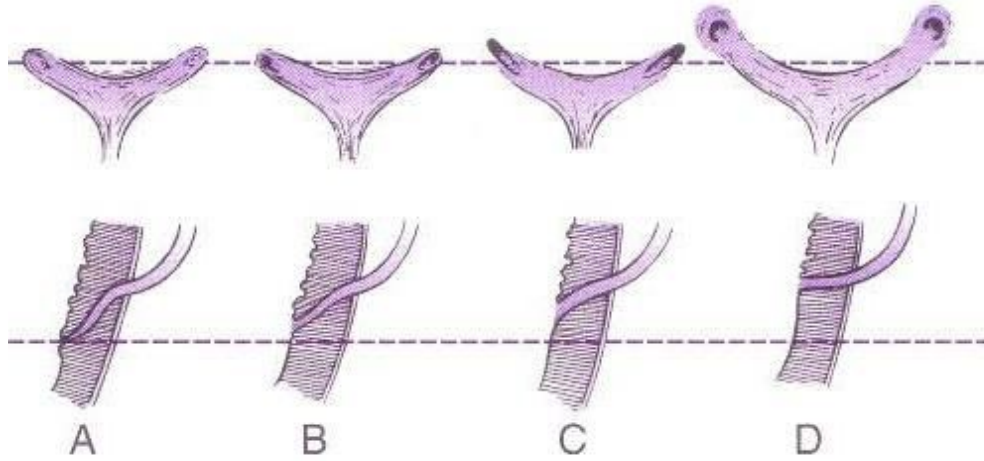


Şekil 3. Ürogenital sinus'un gelişimi (43).

Kloakanın bölünmesi sırasında önceden ürogenital sinuse ağzlaşmış olan mezonefrik kanalların kaudal kısımları (ortak ekskretuar kanal) mesane duvarı içine doğru emilir. Bu yapıdan mesane tabanı ve trigon oluşur (43). Üreter tomurcuğunun olduğu nokta mesane içindeki üreter orifisini oluşturur. Başlangıçta üreter mezonefrik kanalın bir çıkıntısı iken ortak boşaltım kanalının emilmesinden sonra mezonefrik kanaldan mesaneye bağımsız girer. Üreter tomurcuğu ve mezonefrik kanal arasındaki ilişki üreteral orifislerle ilgili konjenital anomalilerin çoğunun mekanizmasını açıklar.

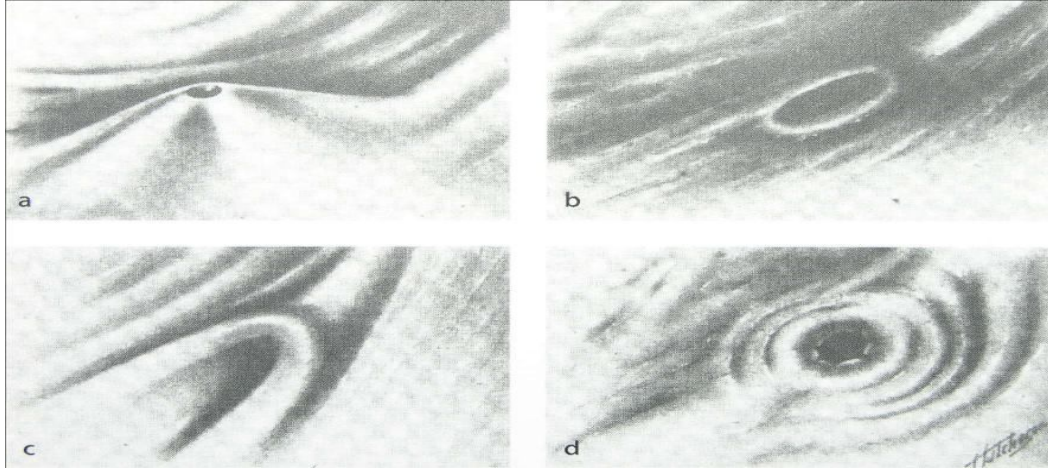
Üreter tomurcuğu mezonefrik kanalın nisbeten sabit bir noktasından çıkar. Üreter tomurcuğunun mezonefrik kanalın daha kaudalinden (distal) yani ürogenital sinusa daha yakın bir noktada çıkması primer VUR ile sonuçlanır (12). Böylece ortak boşaltım kanalı daha kısa olur. Bu kısa ortak kanalın ürogenital sinuse emilmesi üreterin mezonefrik kanaldan ayrıldıktan sonra daha kraniale ve laterale migrasyonuna yol açar. Böylece geniş bir trigon oluşur. Bu trigonal yapı daha kısa bir ortak kanalın emilmesiyle olduğundan daha az mezenkim içerir. Sonuçta normal lokalizasyonuna göre daha lateral ve süperiorda yerleşmiş, trigon fiksasyonu iyi olmayan, kısa bir submukozal tünele sahip üreteral orifisler oluşur (12, 44, 45).

Mackie ve Stephens (1975) VUR'un embriyolojisi ile ilgili teorilerinde, üreterin anormal pozisyonunu, dolayısıyla submukozal üreterin kısalığını üreteral tomurcuğun hatalı bir yerden çıkışına bağlamışlardır (12, 46). Eğer üreter tomurcuğu mezonefritik kanalın daha distalinden kaynaklanırsa üreter orifisi mesane içine daha erken girecek ve migrasyon için daha uzun bir zamana sahip olacaktır. 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-subap (flap valve) mekanizması çalışmayacak ve VUR oluşacaktır (47) (Şekil 4).



Şekil 4. Üreteral orifislerin normal ve anormal konfigürasyonları. Üst, endoskopik görünüm. Alt, intramural üreterin sagittal kesiti (48).

Üreter tomurcuğu normalin daha proksimalinden kaynaklandığında üreter orifisinin mesane içindeki migrasyonu için yeterli süresi olmayacak; üreter orifisi normalden daha medial ve kaudalde yer alacaktır. Gelişecek üreter tomurcuğunun çevresindeki mezenkimal doku birikimi yetersiz olacak 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 (Şekil 5).



Şekil 5. Üreter orifislerinin endoskopik görünümü: a) Normal, b-c-d) Patolojik (49).

2.1.3 ANATOMİ

Vezikoüreteral reflü nedenlerinin daha iyi anlaşılabilme süreci, üreterovezikal bileşim yeri anatomisi çalışmaları ile paralellik gösterir. Üreterovezikal bileşke mezodermal ve endodermal orjine sahip yapılardan oluşur.

2.1.3.1 Mezodermal bileşen

Mezonefrik kanaldan gelişen mezodermal bileşen sempatik sinirler tarafından kontrol edilen 2 bölümden ibarettir: Üreter ve yüzeyel trigon, Waldeyer kılıfı ve derin trigon (12, 47).

2.1.3.1.1 Üreter ve yüzeyel trigon: Üreter idrar iletimini peristaltik kasılma ile sağlar (12). Böbrek kaliksleri, pelvis ve ekstravezikal üreterin düz kas dokusu peristaltik aktiviteye izin veren sarmal liflerden oluşur. Bu lifler mesane duvarına yaklaştıkça uzunlamasına kas lifleri şeklinde yeniden yapılırlar. Üreter mesane duvarını oblik olarak geçer. İntravezikal üreteryalnızca uzunlamasına kas liflerinden oluştuğundan peristaltik aktivite gösteremez. Bu düz kas lifleri üreter orifisine yaklaştıkça diğer üreterden gelen liflerle birleşip kaudale doğru devam ederek mesane boynunu geçer. Kızlarda eksternal üretral meanın hemen iç tarafında, erkeklerde ise verumontanumda son bulurlar.

Oluşan bu yapıya yüzeysel trigon denir (12). Bu nedenle üreterotrigonal kompleks tek bir oluşumdur.

2.1.3.1.2 Waldeyer kılıfı ve derin trigon: Normalde üreter 3 kas tabakasından oluşurken distal üreterin mesaneye yakın bölümünde sirküler ve oblik seyreden kas liflerinde longitudinal dönüşüm olur. Bu üreter segmentinde üreterin sadece longitudinal düz kas liflerinden oluştuğu gözlenir. Histolojik olarak fibromusküler olan bu yapı fibromusküler kılıf veya bunu tanımlayanın ismiyle Waldeyer kılıfı olarak adlandırılır. Waldeyer kılıfı içeride mesane tabanına açılacak şekilde mesane posteriorundan oblik olarak girer. Waldeyer kılıfı mesane içerisinde tübüler yapısı düzleşerek bir kısım detrusör lifleriyle birleşir. Bu değişiklikler diğer üreterde de oluşur. İki yapı mesane tabanında birleşerek uç kısmı mesane boynuna uzanan üçgen şeklinde sonlanır. Bu üçgen şeklindeki yapıya derin trigon denir. Üçgenin üst sınırı iki üreter orifisi arasındadır. Buraya interüreterik ligaman (Merciere bar) denir (Şekil 6).

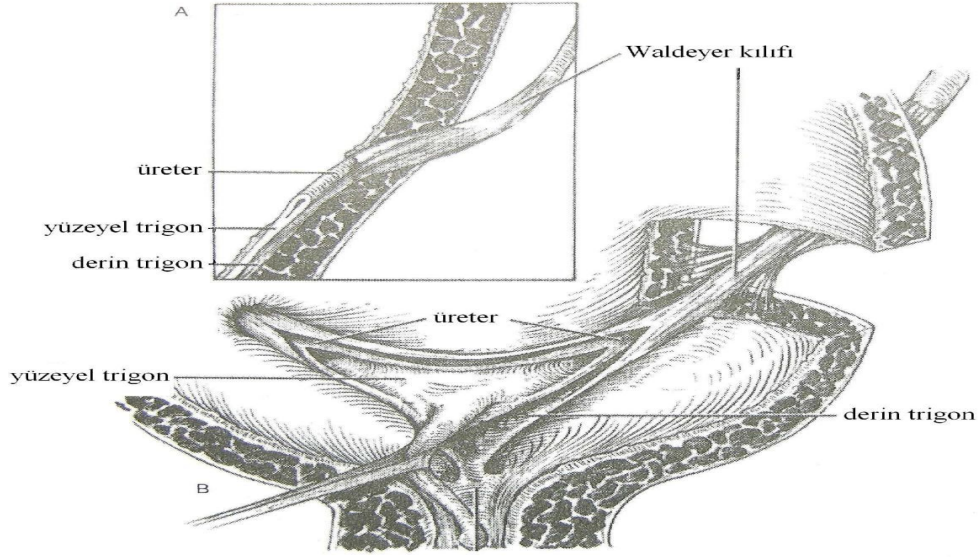
2.1.3.2 Endodermal bileşen: Endodermal komponent parasempatik sinirlerle innerve edilen detrusör kasını oluşturur (26). Bu kasın demetleri çeşitli yönlerde seyreder ve mesane boynunda birleşerek sonlanır. Detrusörün üreterin geçişine izin verdiği bölüme üreteral hiatus adı verilir. Burası mesane duvarının en zayıf bölgesidir. Detrusör kası 3 tabakalı yapı gösterir.

Bunlar;

2.1.3.2.1 İç longitudinal tabaka: Üretrada submukozal olarak devam eder. Kızlarda dış üretral meanın hemen içinde sonlanırken erkeklerde prostatın kaudal ucuna kadar uzanır.

2.1.3.2.2. Orta sirküler tabaka: Ön tarafta kalınlaşarak mesane boynunda sonlanır.

2.1.3.2.3 Dış longitudinal tabaka: Bu kas demetleri kızlarda üretranın dış yüzeyinde sirküler ve spiral yönde organize olurken erkeklerde periferik prostatik dokuya dâhil olarak eksternal üretral sfinkteri oluşturur (12).



Şekil 6. Normal üreterotrigoal kompleks (50).

2.1.4 FİZYOLOJİ

Tanagho (1963) ve Hutch (1972) tarafından yapılan çalışmalar üreterotrigoal yapının özellikle primer reflüde anatomofizyolojik rolünü anlamamıza yardımcı olmuştur (12). Üreterovezikal bileşkede oluşan normal olaylar dizisi şöyledir:

- Üreterin mesane duvarına oblik yönde girişi (Şekil 6).
- Yeterli uzunlukta bir submukozal tünel oluşturacak şekilde mesane içinde seyri: Bu uzunluk, üreterin mesane musküler hiatusundan internal orifise kadar olan bölümünün uzunluğudur (Şekil 6). Distal üreter çapının submukozal üreter uzunluğuna oranı antireflü mekanizmanın etkinliğini belirleyen temel faktördür. Normalde 1/5 olan bu oran VUR tanılı çocuklarda yapılan bir çalışmada 1/1.4 olarak bulunmuştur (51).
- Longitudinal liflerin birleşmesiyle oluşan yüzeyel trigonun işeme anında kontraksiyonuyla üreter orifislerinin mediale çekilmesi.
- Üreterin fiksasyonu için yeterli fibromusküler destek alınması (Waldeyer kılıfı).
- İntravezikal basınç artışı sırasında submukozal üreterin oklüzyonunu sağlayabilmek amacıyla altında yeterli derin trigon ve detrüsör desteği.

- Antegrad yönde üreterin normal peristaltizmi ile idrarın mesane içine boşalması: Diürez sırasında gözlenen aktif üreteral peristaltizm de reflüyü önleyen mekanizmalardan biridir (52).
- Reflünün (normal yönde idrar akımı) mesane içine girmesine izin verecek düşük mesane basıncı.
- Normal anatomik yapının oluşturduğu üreterovezikal bileşkenin, mesanede dolum (10-15 cmH₂O) ya da işeme sırasında (40-100 cmH₂O) artan mesane basıncına bağlı idrarın geriye kaçışına engel olacak tarzda kapanması.
- Bunlara ek olarak sempatik sinir sistemi (T11-12-L1-2), parasempatik sinir sistemi (S2-4) ve duyuşal innervasyonun yeterli fonksiyon görmesi.

Sağlıklı kişilerde üreterovezikal bileşim yerinde idrarın tek yönlü akışına izin veren bu anatomofizyolojik özelliğe kapak-supap etkisi denir. Hem aktif hem de pasif bir olaydır. Üreter içindeki idrar hiatusa yaklaştıkça intravezikal longitudinal kaslar kasılır. Bu kasılmayla üreter orifisi hiatusa doğru çekilerek intravezikal üreter kısaltılmış ve genişletilmiş, böylece de rezistans azaltılmış olur. Genelde 20-35 cmH₂O arasında değişen üreteral peristaltik basınç, 8-12 cmH₂O düzeyinde düşük bir istirahat basıncına sahip mesane içine rahatlıkla boşaltılır.

Üreter relaksasyon sonrası mesane mukozası altındaki normal pozisyona geri döner. İntravezikal üreter, mesane mukozası ve detrusör kası arasında ince ve elastik bir yapı olduğundan koaptasyonu için mesanenin istirahat basıncı yeterli olacaktır. Bu supap etkisi pasif süreçtir. Postmortem incelemelerde reflünün oluşturulamamasıyla gösterilmiştir. İşeme sırasında ise üreterovezikal bileşim yerinin longitudinal kasları orifisi ve submukozal tüneli kapatarak reflüye engel olan kapak-supap etkisinin aktif sürecini göstermiş olur. Üreterovezikal bileşkenin tek yöllü geçişe izin veren bu özelliğinin sürdürülebilmesinde en önemli faktör, intravezikal basınç artışının üreteri detrusör kasına doğru sıkıştırmasıyla üreteral lümenin oklüzyonudur. Bunun için üreteral orifis immobil olmalıdır. Bu da yeterli detrusör desteğini gerektirir. Paraüreteral divertikül intramural üreterin ekstravezikal olarak yer değiştirmesine neden olarak üreterovezikal bileşkenin yetersizliğine ve VUR'a yol açacaktır.

2.1.5 ETYOPATOGENEZ

Tanagho ve Hutch (16) tarafından yapılan çalışmalar sonunda, üreterotrigoal yetersizliğin patofizyolojisi anlaşılabilmiş ve VUR'un etyolojik sınıflandırılması yapılabilmektedir. (12,16).

Vezikoüreteral reflü etyolojisine göre primer ve sekonder olarak sınıflandırılabilir.

2.1.5.1 Primer Vezikoüreteral Reflü

Embriyolojik gelişim sırasında üreterotrigoal bileşimin hatalı gelişimi sonucu oluşan anatomik yapının yani yetersiz valvüler mekanizmanın neden olduğu reflüye primer VUR denir.

Submukozal üreterin longitudinal kas defektinden kaynaklanan doğumsal bir durumdur. Genellikle defekt derecesiyle üreterovezikal bileşke yetersizliğinin derecesi arasında paralellik vardır. Reflü oluşumunda obstrüksiyon ya da nörojenik faktörler rol oynamaz. Üreterovezikal bileşim yerinde aktif ve pasif rol oynayan bu kapak mekanizması, mesane içine giren üreterin oblik olarak submukoza boyunca ilerlemesi ve üreterin longitudinal kas tabakasının detrüsör içinde dağılımı sonucu oluşur (16, 47, 44, 46, 50, 59).

Primer reflülü hastaların trigon ve intravezikal üreter biyopsilerinde düz kas gelişiminde belirgin defekt gösterilmiş; bu tür yapıların kasılabilirliğinin de düşük düzeyde olduğu saptanmıştır. Üreter tomurcuğunun mezonefrik kanalın daha distalinden ya da proksimalinden çıkması da primer VUR ile sonuçlanır (26, 43, 54).

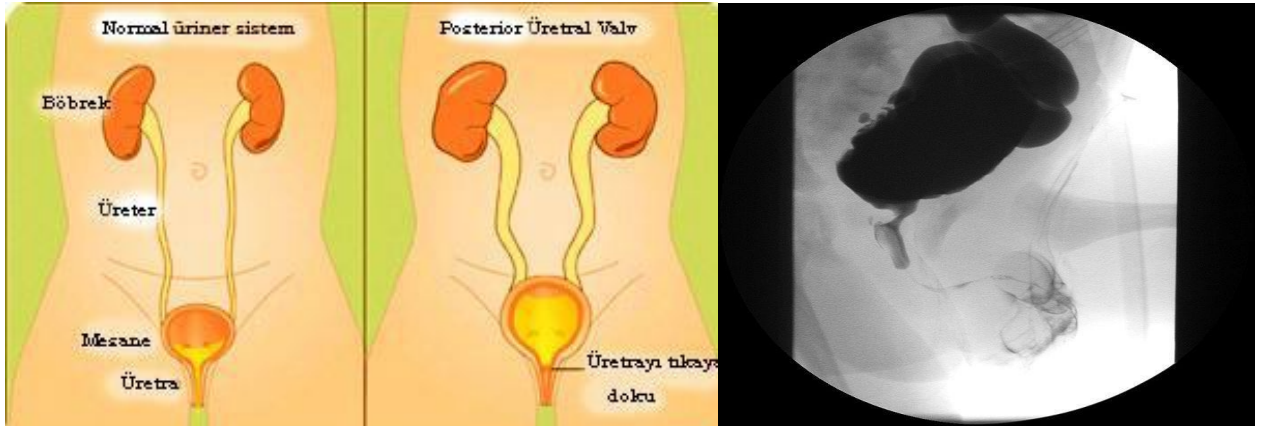
2.1.5.2 Sekonder Vezikoüreteral Reflü

Mesane çıkış obstrüksiyonu veya artmış mesane basıncı sonucu ortaya çıkan VUR tablosuna denir.

Obstrüksiyon anatomik ya da fonksiyonel nedenlere bağlı olabilir. Obstrüksiyonun süresi ve şiddeti, reflünün şiddetini doğrudan etkiler. Her iki cinsiyette de fonksiyonel nedenler daha sık reflüye sebep olurlar.

Fonksiyonel nedenler arasında; nörojenik mesane, non-nörojen nörojenik mesane ve mesane disfonksiyonu gösterilebilir. Bozulmuş mesane dinamiğine sahip her çocuk risk altındadır. Düşük kompliance gösteren mesane veya sfinkter-detrüsor uyumsuzluğu çocuklarda VUR'a zemin hazırlar. Spina bifida ve nörojen mesaneye sahip hastalarda VUR görülme sıklığı artmaktadır (55).

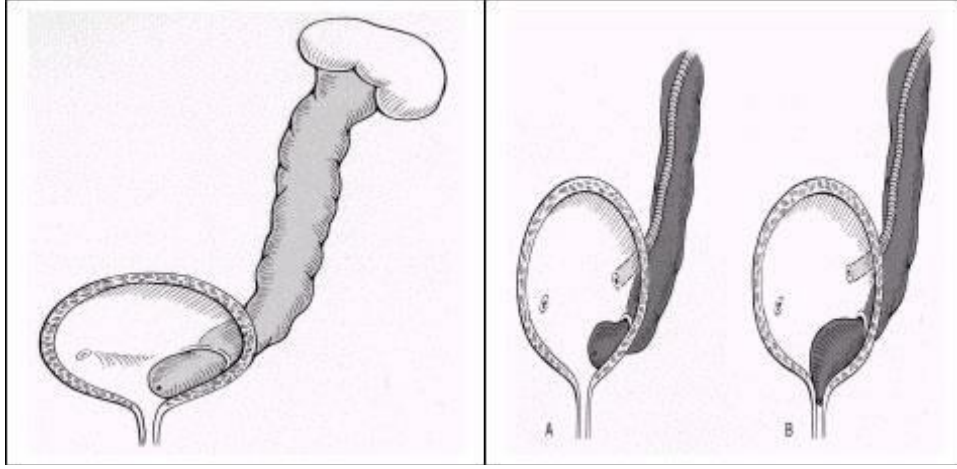
Posterior üretral valv reflünün en sık karşılaşılan anatomik nedenidir (Şekil 7). Erkek çocuklarda posterior üretral valv anatomik nedenlerin %50'sini oluşturmaktadır. Çocukluk çağında erkek çocuklarda en sık görülen infravezikal obstrüksiyon nedenidir.



Şekil 7. Posterior üretral valv (56-57)

Anatomik obstrüksiyon kız çocuklarda oldukça nadirdir. Ancak üreterosel (idrarı boşaltıcı kanal olan üreterin mesane içindeki kısmının adeta

balonlaşması ve idrarın tam olarak mesaneye geçememesi) her iki cinstede mesanedeki trigonun yapısını bozarak VUR'a neden olabilir (Şekil 8).



Şekil 8. I- Üreterosel II- A-Çift üreter B- Üroterosel (58)

Diğer bir sorun ise nörolojik olarak normal olan çocuklarda görülen anormal işeme paterni ve mesane disfonksiyonudur. Mesane disfonksiyonu gösteren hastalarda intravezikal basıncı ve bunun sonucu olarak da VUR sıklığı artar. Koff ve Murtaugh, işeme disfonksiyonu nedeniyle ürodinamik olarak araştırdıkları vakaların %50'sinde VUR bildirmişlerdir (59).

Homsy, VUR tanısı alan hastalarda en sık görülen ürodinamik bozukluğun, inhibe edilemeyen mesane kontraksiyonları olduğunu bildirmiştir (60). Mesane disfonksiyonu sonucu gelişecek olan VUR, mesane boşalımının tam olarak gerçekleştirilememesine, dolum ve boşaltma sırasında mesane basıncının daha da artmasına ve üst üriner sistemin zarar görmesine yol açacaktır (61). Soygür ve arkadaşları, VUR tanısı alan ve eşlik eden ek anomali ve nörolojik problemi olmayan 62 hastanın ürodinamik değerlendirmesi sonucunda vakaların %54'ünde işeme disfonksiyonu bildirmiştir (62). Ayrıca işeme disfonksiyonu bilateral VUR vakalarında unilateral VUR vakalarına göre daha yüksek oranda saptanmıştır. Chandra, ise 35 VUR tanısı alan ve komplike üriner sistem anomali veya nörojen mesanesi olmayan 75 süt çocuğunda yaptığı ürodinamik incelemede vakaların %79'unda işeme disfonksiyonu olduğunu bildirmiştir (63).

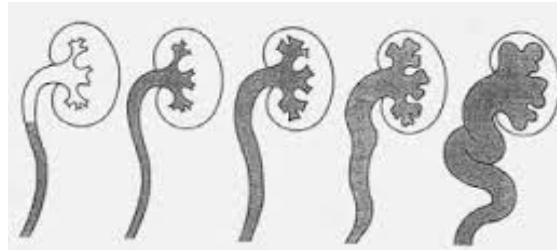
İnsan vücudunda doku ve hücre özelleşmesi, vücut segmentasyonundan sorumlu olan PAX genleri VUR'un genetik geçişinden sorumlu tutulmuştur (32). PAX genleri (transkripsiyonel düzenleyici faktör) ile yapılan çalışmalar, VUR'da otozomal dominant geçişi desteklemektedir (64). PAX-2 özellikle böbrek hücrelerinde eksprese edilir. Üreter, renal pelvis ve toplayıcı sistemin gelişmesini sağlar (65). PAX-2 geni hasara uğratılmış farede metanefritik arrest ve megaüreter gözlenmesi, üreteral gelişim ve VUR'da PAX-2 genlerinin rol oynadığını göstermektedir (66).

2.1.6 SINIFLAMA VE DERECELENDİRME

İlk olarak Hinman, 1962 yılında VSUG bulgularına göre reflüleri, mesanenin doluşu (pasif) ve boşalması sırasında (aktif) oluşan VUR olarak ikiye ayırmıştır (12). “Yüksek basınç” ve “düşük basınç” terimleri mesane dolumu ya da mesane boşalması sırasında oluşan reflüyü tanımlamak için ortaya atılmıştır (50, 53, 54, 67).

Günümüzde düşük basınçta oluşan reflülerin kendiliğinden düzelme ihtimalinin daha zor olduğu (kötü reflü), yüksek basınçta oluşan reflülerin medikal tedavi ile daha kolay kaybolduğu (iyi reflü) kabul edilmektedir.

Voiding sistoüretrografi'de üst üriner sisteme kaçağın derecesi ile ilgili değişik sınıflamalar kullanılmıştır. Uluslararası Reflü Çalışma Komitesi tarafından 1981 yılında VSUG'da üreter ve üst toplayıcı sistemde kontrast maddenin görünümünü temel alarak bugünkü reflü derecelendirmesi standardı sağlanmıştır (38) (Şekil 9).



Şekil 9. Vezikoüreteral reflüde uluslararası sınıflama (38)

2.1.6.1 Vezikoüreteral Reflüde Uluslararası Sınıflama

Evre I: Üretere sınırlı reflü

Evre II: Üreter, renal pelvis ve kalikslere kadar reflü vardır, ancak dilatasyon olmaz ve kaliks forniksleri normaldir.

Evre III: Üreter ve renal pelviste hafif veya orta derecede dilatasyon vardır, ancak kaliks fornikslerinde küntleşme yoktur.

Evre IV: Orta derece dilate ve tortiyöz üreter, orta derece dilate pelvis ve kaliks fornikslerinde keskin açılardan kaybı vardır ancak kalikslerin çoğunda papiller görünüm korunmuştur.

Evre V: Belirgin derece dilate ve tortiyöz üreter, belirgin derece dilate renal pelvis söz konusudur. Kalikslerin çoğunda papiller görünüm kaybolmuştur.

2.1.7 REFLÜ NEFROPATİSİ

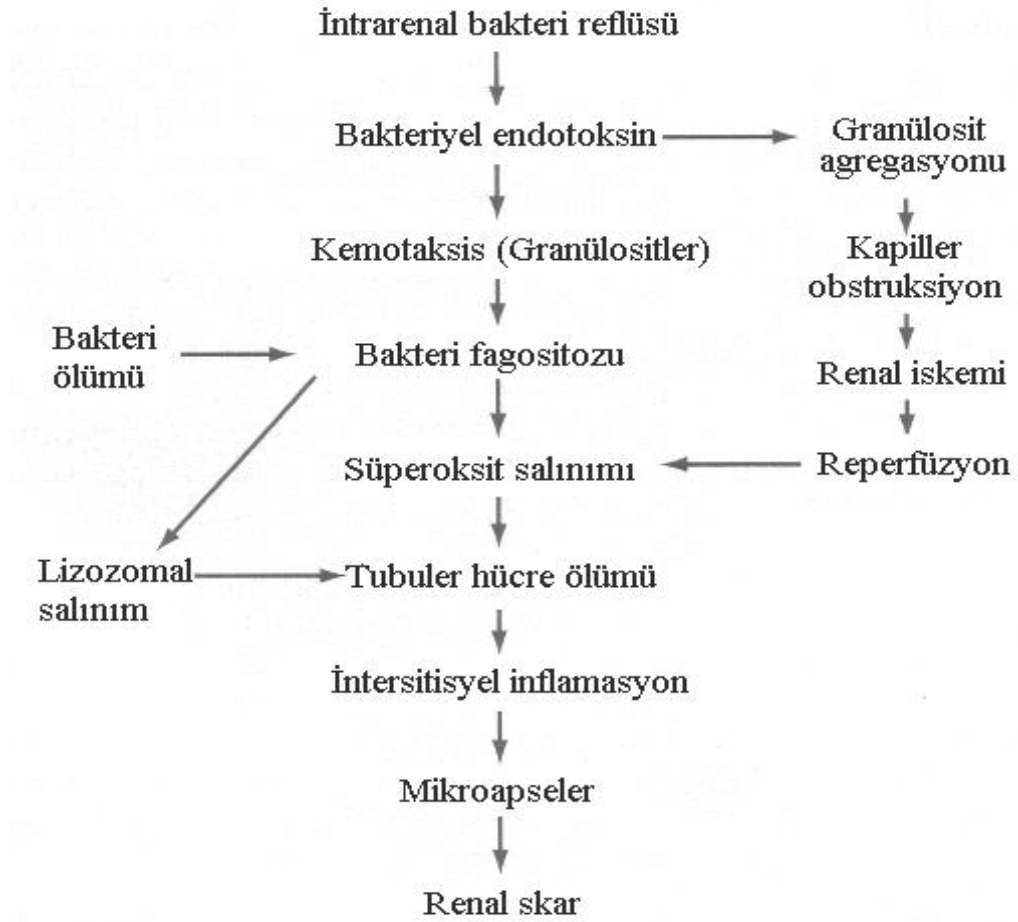
Vezikoüreteral reflünün en önemli uzun dönem komplikasyonu, nefropatidir. Reflü nefropatisi (RN), VUR'a sekonder olarak gelişen renal parankimal skar oluşumunu ve böbrek fonksiyonlarında bozulmayı ifade eder (18). Hastanın yaşı, virulan bakteri suşları, enfeksiyon başlangıcı ile antibiyotik tedavisi başlanması arasındaki süre, VUR derecesi ve intrarenal reflü varlığı, renal skar gelişimini doğrudan etkileyen en temel faktörlerdir.

Hodson, tekrarlayan İYE olan çocuklarda renal skarın önemini ilk tanımlayan kişi olmuş ve renal parankimal skarlı vakaların %97'sinde VUR varlığını göstermiştir (13). Daha sonraki çalışmalarda VUR vakalarının %30-60'ında reflü nefropatisi rapor edilmiştir (68). Reflü nefropatisi terimi böbrekte reflü ile ilişkili bir takım değişiklikleri içermektedir. Bunlar;

1. Renal parankimin fokal incilmesi,
2. Parankimal atrofi ile birlikte yaygın kaliksiyel dilatasyon,
3. Fokal skarlaşma ya da atrofi ile ilişkili olarak bozulmuş böbrek gelişimidir (13, 18).

Renal skarlı çocukların %97'sinde VUR'a ait bulguların saptanması, VUR ile renal skar gelişimi arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermektedir (12). Reflünün derecesiyle RN insidansı arasında direkt bir ilişki vardır. Retrospektif bir çalışmada reflü derecesi ile skar oranları şu şekilde dağılmıştır: Evre I %5, Evre II %6, Evre III %17, Evre IV %25 ve Evre V %50 (69).

Çeşitli teoriler, reflü ve nefropati ilişkisini açıklamaya yardım eder. Ancak multifaktöryel etyoloji, bazı hastalarda muhtemelen buna katkıda bulunur. Vezikoüreteral reflülü çocuklarda skarlaşmanın mevcut iki görüşle açıklamak mümkündür: Birincisi, renal skar gelişimi için VUR ile birlikte enfeksiyonun da olması gerektiğidir (12). Reflüye bağlı bakterinin asendan yolla böbreklere ulaşmasıyla akut piyelonefrit atakları ve buna bağlı piyelonefritik skar gelişebilir (Şekil 10).



Şekil 10. Piyelonefritik skar patogenezi (70)

Ransley ve Risdon, VUR ve enfeksiyonla birlikte renal papillaların yapısının da önemini vurgulamışlardır (12). Papilla konfigürasyonunun da, renal parankimi patojen mikroorganizmalardan koruduğu gösterilmiştir. Düz veya konkav papillalarda konveks papillalara göre intrarenal reflü ihtimali daha yüksektir. Konveks papillaların anatomik yapısı idrarın geriye doğru böbrek medullasındaki toplayıcı kanallara akımını önlemektedir.

Vezikoüreteral reflü tanısı alan süt çocuklarında intrarenal reflü sıklığı %5-15 arasında bildirilmiştir. Süt çocuklarında intrarenal reflünün daha sık görülmesinin nedeninin toplayıcı kanalların göreceli olarak daha geniş olması ve kontrast maddenin renal parankime daha kolay geçmesi olarak düşünülmektedir. İnsan böbreklerinde yapılan morfolojik çalışmalarda vakaların 2/3'ünde intrarenal reflüye yol açacak yapıda renal papillaların olduğu bildirilmiştir (70). Özellikle böbreğin üst ve alt kutuplarındaki papillaların birleşmiş ve düzleşmiş karakterde olduğu ve intrarenal reflü'ye yol açtığı hayvan deneylerinde ve yenidoğanlardaki otopsi çalışmalarında gösterilmiştir (12). Vezikoüreteral reflüde, intrarenal reflü ve enfeksiyon varlığında normal konik özelliği bozulmuş papillaya ait kortikal bölgede pyelonefritik değişiklikler olduğu da gösterilmiştir.

İkinci görüş ise, enfeksiyon olmasa bile reflü ve intrarenal reflü sonucunda böbrekte interstisyel bölgeye kaçan idrarın reflü nefropatisine yol açabileceği veya mesane çıkışı obstrüksiyonu gibi mesane içi basıncın arttığı durumlarda IRR ile tübüler basınç artmaktadır. Bunu efferent arteriyollere kan akımının azalması takip eder. Sonuçta iskemik değişikliklere sekonder interstisyel nefrit oluşmasıdır (74, 190).

Yapılan deneysel çalışmalarda böbrek hasarı patogenezinde radikal oksijen türevlerinin artışının etkisi gösterilmiştir. İskemi sonrası gelişen reperfüzyonda dokularda ROT oluşumu ile iskemi reperfüzyon hasarı meydana gelmektedir.

Üriner enfeksiyonun VUR ile renal skar oluşturması;

1) Böbrek tübüllerini doğrudan etkileyen bir endotoksinle,

2) Kemotaksisle ve

3) Enflamatuar yanıt sırasında endotoksin, kemotaksisle fagositoza yol açan kompleman aktivasyonu ile olabilmektedir (12).

Çeşitli teoriler reflü ve nefropati ilişkisini açıklamaya yardım edebilir. Ancak multifaktöryel etiyoloji bazı hastalarda muhtemelen buna katkıda bulunur.

2.1.7.1 Konjenital (Birincil) Skarlar

Bazı skarlar ya da renal dismorfizm muhtemelen konjenital değişimler üzerinde oluşmaktadır. Böyle bir etiyoloji ihtimali antenatal hastalık tanısı konmuş yenidoğanlarda daha fazladır. Enfeksiyon olmamasına rağmen bu bebeklerde (%30–35), özellikle yüksek dereceli reflü ile birlikte RN daha fazla görölür (71). Erkek bebekler yüksek dereceli reflüye eğilimleri nedeniyle konjenital skara daha yatkındırlar. Tekrarlayan İYE olasılığı düşük olduğundan edinsel skarlaşma ihtimali daha azdır. Bir çalışmada, erkek çocukların %86’sında konjenital skar bildirilirken, tekrarlayan İYE sonucu edinsel skar oluşma olasılığı daha yüksek beklenen kızlarda bu oran sadece %30 olarak bildirilmiştir (72).

2.1.7.2 Steril reflü ve skar

Hodson ve ark. ilk çalışmaları renal skarlanmanın belirgin sebebi olarak steril reflü ve yüksek basınçlı “tulumba” etkisini açığa çıkarmıştır. Yüksek intravezikal basınç, genellikle üst ve alt böbrek pollerinde olmak üzere intrarenal reflüye ve radyolojik görünümü postinfeksiyöz RN’ye benzer interstisyel fibrozise sebep olmuştur (73). Başka bir çalışmada, artmış mesane basınçlarının RN’ne sebep olduğu görüşünü desteklemektedir. Basıncın proksimal yansıması, medulla ve kortekse postglomerüler kan akımında azalmaya neden olmakta ve iskemik hasara yol açmaktadır (74).

2.1.7.3 Postinfeksiyöz skar

Piyelonefrit; sıklıkla VUR'un yokluğunda da meydana gelebilmesine rağmen reflü, böbreğin asendan infeksiyonlarına zemin hazırlar ve patojenlerin invaziv etkilerini artırır. Hastanın yaşı, anatomik yapısı, bakterinin virülansı, hastanın yatkınlığı ve parankimal infeksiyona inflamatuvar yanıtı gibi faktörler de reflü derecesine ek olarak böbrek hasarının ciddiyetini belirler.

Renal parankimal skarlaşma riski yaş küçüldükçe artmaktadır. Bu oran bir yaş altındaki bebeklerde en yüksektir (75). İlk olarak dört yaşından önce ateşli İYE geçiren hastalarda, daha geç geçirenlere göre skarlaşma olasılığı daha fazladır (76). Reflü nefropatisi beş yaşından sonra pek gelişmez (77). Uluslararası Reflü Çalışma Komitesi'nin Avrupa kolu, yeni skarların iki yaş altı çocukların yaklaşık %24'ünde, 2-4 yaş arasındakilerin %10'unda, 5 yaş üzerindekiilerin ise yalnız %5'inde geliştiğini bildirmiştir (78). Berg ve Johansson'un klinik çalışmaları da yaşamın ilk 3 yılındaki çocuk böbreğinin enfeksiyondan zarar görmeye çok duyarlı olduğu görüşünü destekler. İkinci olarak, çoklu enfeksiyon geçirmiş çocuklarla tek bir enfeksiyon geçirmiş olanlar değerlendirildiğinde, skar insidansında farklılık görülmemiştir (79). Postinfeksiyöz skarlanma doğru tedavi edilmeyen her yaştaki çocukta gelişebilir (80).

Reflü nefropatisinin uzun dönemdeki komplikasyonları hipertansiyon, renal fonksiyon bozukluğu, kronik böbrek yetersizliği (KBY) ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)'dir.

2.1.7.4 Hipertansiyon

Çocuk ve genç erişkinlerde hipertansiyonun en sık nedenlerinden biri reflü nefropatisidir. Hipertansiyon için skar oluşumu şarttır. Skarsız reflülerde hipertansiyon oranı genel popülasyondaki kadardır. Oysa skar olanlarda unilateral ise %10, bilateral ise %20 oranında hipertansiyon gelişimi beklenir (81). Jacobson ve ark., yaptıkları bir çalışmada, 27 yıllık izlemde reflü nefropatisine sekonder piyelonefritik skarlı vakalarda hipertansiyon oranını %23

olarak saptamışlardır (82). Smellie, çocukluk çağında semptomatik İYE geçiren olguların 27 yıllık izleminde HT oranını %7,5 olarak bildirmiştir (83). Vallee, ise HT'lu hastaların %4' ünden RN'nin sorumlu olduğunu bildirmiştir (84). Kronik piyelonefrite sekonder gelişen hipertansiyonun renin-angiotensin sistemi ile ilişkili olduğu ve reflü nefropatisi olan çocuklarda renin ölçümü hipertansiyon için belirleyici görülmüştür. Skar gelişen vakalarda VUR düzeltilse bile hipertansiyona olan eğilim değişmediği bildirilmiştir (85).

2.1.7.5 Renal Gelişim Yetersizliği

Reflülü çocuklarda böbrek büyümesi beklenilenin gerisindedir. Burada doğumsal displazilerin de rolü vardır. Ancak böbrek büyümesini geciktiren genellikle pyelonefrite bağlı değişikliklerdir (81). Enfeksiyon kontrol altına alınabilir ve skar gelişimi önlenabilirse böbrekler normal gelişimini yakalayabilir (12, 83). Antibiyotik profilaksisi öncesinde uzun dönem VUR vakalarında renal gelişimin yetersiz kaldığı gözlenmiştir. Ancak üriner enfeksiyon kontrol altına alındığında renal büyümenin normal olarak devam ettiği bilinmektedir.

2.1.7.6 Böbrek Yetersizliği

Böbrek yetersizliği reflü nefropatisinin en ciddi sonuçlarından biridir. Jacobson, RN nedeniyle izlediği hastaların %10'unda SDBY geliştiğini bildirmiştir (82). Vallee, ise KBY'lerin %5'inin RN'e bağlı olduğunu göstermiştir (84). Ancak günümüzde gelişmiş ülkelerde bu oranın azaldığı görülmektedir. Gelişmiş toplumlarda İYE'lerin erken tanınip uygun tedavisi, hastalarda ve indeks vakaların kardeşlerinde VUR açısından ileri araştırmanın yaygın olarak yapılması, uzun süreli profilaksi uygulamaları ile reflü nefropatisi ve buna sekonder uzun dönemdeki komplikasyonlar dramatik olarak azalmıştır. Bu toplumlarda reflü nefropatisinin SDBY etiyolojisinin %1'inden sorumlu olduğunu bildiren yayınlar çıkarken gelişmekte olan toplumlarda bu oranın %15-20 arasında olduğu bildirilmektedir.

Ülkemizde, Şirin ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı araştırmada KBY tanısı ile izlenen çocukların etyolojisinin %32'sinden RN'nin sorumlu olduğu saptanmıştır (86).

2.1.7.7 Büyüme Gelişme Geriliği

Vezikoüreteral reflülü çocuklarda böbrek büyümesindekine benzer şekilde çocuğun büyümesi de etkilenebilir. Bu çocukların düşük persantil gruplarında yer aldığı bildirilmiştir. Cerrahi düzeltme sonrası fiziksel gelişimin arttığına ait veriler de mevcuttur. Özellikle tekrarlayan İYE geçiren VUR'lu çocuklar yaşlıtlarına göre daha küçük kalırlar. Üriner enfeksiyon kontrol altına alındığında normal somatik gelişimi yakalayabilirler (49).

2.1.8 KLİNİK

Vezikoüreteral reflüsü olan hastaların çoğu, başlangıçta İYE'na ait semptomlar ile başvurur. Yenidoğanlarda, semptomlar üriner sisteme özgü olmayabilir. Kilo kaybı veya letarji tek bulgu olabilir. Süt çocukları ve küçük çocuklar ateş, kötü kokulu idrar, sık idrar yapma, dizüri, bulantı, kusma yakınmalarıyla gelebilirler. Şikâyetlerin genelde çok özgün olmaması nedeniyle İYE ve VUR sıklıkla gözden kaçabilmekte, hastaların bu semptomları genelde üst solunum yolu enfeksiyonu, akut otit, akut gastroenterit olarak değerlendirilebilmektedir. Bunun sonucu olarak tanıya kadar geçen süre içinde ciddi renal parankimal hasar gelişebilmektedir (68, 85). Ateş ya da huzursuzlukla gelen bir bebeği ya da çocuğu değerlendirirken idrar kültürü yapılması çok önemlidir.

Ateş, üst üriner sistem tutulumunun göstergesi olabilir ancak bu her zaman güvenilir bir bulgu değildir. Hastada İYE şüphesi varsa idrar kültürü ile enfeksiyonun kanıtlanması gerekir. İdrar yolu enfeksiyonu olan çocukları kapsayan bir çalışmada reflüsü olan çocukların %90'ında ateş görülürken reflüsü olmayanlarda bu oranın %40 olduğu saptanmıştır. Bu nedenle İYE geçiren çocuklar kesinlikle VUR yönünden değerlendirilmelidir (12). Tanı almış çocuklarda VUR sıklığı %30–50 arasında değişmektedir.

Hastanın uygun antibiyotiklerle tedavisinden sonra, VUR için tanısall yaklaşımda çocuğun yaşı, öyküsü, fizik muayene bulgularına göz önüne alınmalıdır. Üst üriner sistemde antenatal dilatasyon gözlenen tüm yenidoğanlar VUR açısından araştırılmalıdır. İdrar yolu enfeksiyonu tanısı alan beş yaş altındaki tüm çocuklara mutlaka ileri araştırma yapılmalıdır. Bir kez İYE geçiren çocukların ikinci kez İYE geçirme riski %60-85'tir. Bu olguların yarısı asemptomatiktir (87). Beş yaş üstü çocuklarda ise geçmişteki İYE hikâyesi, fizik muayene bulguları ve izlemdeki durumuna göre VUR açısından araştırılmasına karar verilmelidir.

Ancak 2011 yılında düzenlenen VUR kılavuzunda, ilk ateşli İYE'nda sadece üriner USG yapılması; eğer USG'de hidronefroz, parankim incelmeleri, yüksek gradeli VUR ya da obstrüktif üropati lehine bulgu izlenmesi veya tekrarlayan İYE görülmesi halinde VSUG yapılması ve ilk yapılan VSUG'de VUR izlenmesi halinde hastaya DMSA yapılması önerilmiştir. Ayrıca Amerikan Üroloji Birliği tarafından 2010 yılında yayınlanan kılavuza göre ise; hastada İYE ile beraber USG'de patolojik bulgular izlenmesi, VSUG'da yüksek dereceli (grade 3-5) VUR görülmesi veya serum kreatinin yüksekliği halinde hastaya DMSA yapılması önerilmiştir (8).

2.1.9 GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

2.1.9.1 Ultrasonografi

Ultrasonografi, çocuklarda üriner sistemin değerlendirilmesi için radyasyon almadan, kolay uygulanabilmesi nedeniyle aileler tarafından da kabul görmüş bir tetkik olarak gösterilmektedir. VUR'un tespitinde USG'nin başarısı %25-45 olarak belirtilmiş ve halen VSUG'un yerini alamamıştır. Her ne kadar birçok çalışma üriner dilatasyonu VUR'un tek bulgusu kabul etse de VUR ile ilişkili ve bakılması gereken birçok USG bulgusu yayınlanmıştır (12).

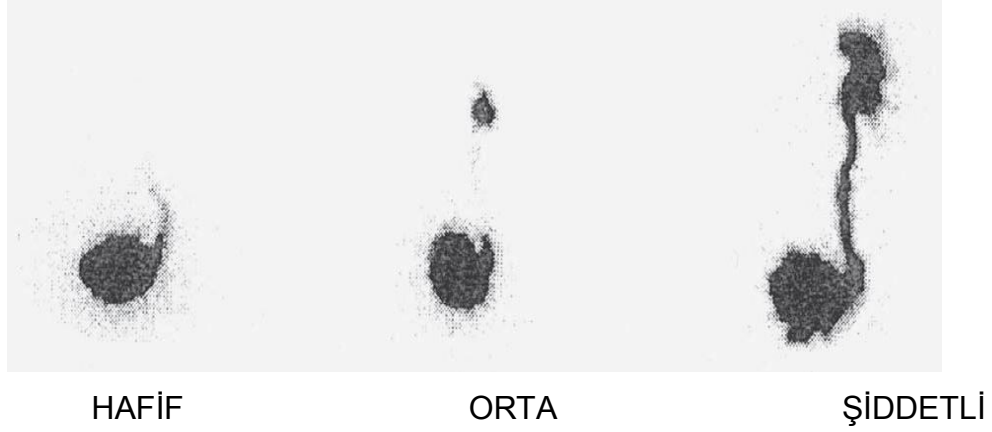
2.1.9.2 Voiding Sistoüretrografi

Vezikoüreteral reflü tanısında altın standart yöntem VSUG'dir (1). Günümüzde VSUG, İYE olan ve reflü şüphesi oluşturan semptomlarla karşımıza çıkan hastalarda, tanı konmasında ve VUR'un seyri sırasında ortaya çıkacak tedavi şeklinin belirlenmesinde en sık başvurulmuş tanı aracıdır. Üretral kateterizasyon gerektiren bir işlem olduğundan invaziv ve ağrılıdır. Bu nedenle çocuk ve ebeveyninde endişe yaratır. Kateterizasyonunu takiben seyreltilmiş kontrast madde 70 cmH₂O basıncı ile mesaneye verilir. Floroskopi altında hastanın mesanesinin dolum ve boşalma fazında spot radyografileri alınarak reflü varlığı incelenir. Tam bir sistogram, aynı zamanda üreterovezikal bileşkenin ve üretranın işeme fazındaki görüntüsü ile işeme sonrası mesane görüntüsünü de içerir. Üretral kateterizasyonla ilişkili rahatsızlık VUR tanısı için başka yöntemler bulma çabalarına yol açmıştır. Amerikan Pediatri Akademisi ve Avrupa Üroloji Birliği kılavuzlarına göre 0-2 yaş arası çocuklarda ilk İYE sonrası VSUG yapılması önerilmektedir (6).

2.1.9.3 Radyonüklid Sintigrafi (RNS)

Radyonüklid sistografi ile direkt radyonüklid sistografi anlaşılır ve VSUG'nin sintigrafik olarak eşdeğeridir. VUR için alternatif bir tanı yöntemidir. VSUG tetkikinden daha az radyasyon içerir. Ancak VSUG kadar anatomik olarak detaylı bilgi veremez. Kateterizasyon işlemi benzer olup invaziv bir yöntemdir.

Radyofarmasötik ajan olarak kullanılan Tc-99m Pertecnetate'in dozu; beş yaş altındaki çocuklarda 1 mCi (miliCurie), beş yaş üstü çocuklarda 2 mCi olarak hazırlanır. NaCl %0,9 içinde 70 cm yükseklikten serbest akım şeklinde üriner kateter aracılığı ile mesaneye verilir. Mesane dolumu ve işeme sırasında gama kamera ile toplanan radyoaktif imajlar bilgisayar ortamında görüntü olarak ortaya konur (Şekil 12).



Şekil 11. Radyonüklid sintigrafide reflü dereceleri (87)

İndirekt RNS, kateterizasyon gerektirmeyen, invazif olmayan ancak duyarlılığı düşük bir diğer sintigrafik yöntemdir. Radyonüklid sintigrafi ile hastaya verilen radyasyon yükü overlere 0,05 mGy, testislere 0,01-0,02 mGy'dir. Bu miktar VSUG ile alınan dozun yaklaşık %1'i kadardır.

2.1.9.4 Voiding Ürosonografi (VUS)

Bazı merkezlerde, VUR tanısında rutin kullanıma girmiş olan VUS iyonize radyasyonun kullanılmadığı, yeni ve alternatif bir tetkiktir. Genel olarak eko-kontrast maddenin transüretral yerleştirilmiş bir kateter ile mesane içine verilip dolum ve işeme fazlarının USG ile "realtime" değerlendirilmesi ve kayıt edilmesi esasına dayanır (20, 85, 88).

2.1.9.5 İntravenöz Piyelografi (İVP)

Vezikoüreteral reflü olgularında VSUG çekildikten sonra böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek ve üst üriner sistemdeki morfolojik değişiklikleri saptamak için İVP çekilebilir. Renal skarı değerlendirmek için DMSA renal sintigrafiye alternatiftir. Ancak renal skarın görüntülenmesi için geçecek süre DMSA renal sintigrafi esnasında geçen süreden daha fazla olacaktır (12).

Renal parankimal atrofi, pelvis renalisteki değişiklikler VUR ile birlikte olabilecek üreteropelvik bileşke darlığı ve üreteral duplikasyon en iyi İVP ile

tanımlanabilir. Günümüzde İVP ile elde edilen bilgileri, USG ve renal sintigrafi yöntemleri ile daha az radyasyon ve daha detaylı olarak elde etmek mümkündür.

2.1.9.6 Sistoskopi

Vezikoüreteral reflü olgularda kullanımı sınırlı bir yöntemidir. En önemli endikasyonu sekonder reflü nedenlerinden infravezikal obstruksiyonları teşhis etmektir. Özellikle erkek çocuklardaki posterior üretral valvin tanı ve tedavisinde kullanılır.

2.1.9.7 Ürodinamik Değerlendirme

Meningomyelosel, sakral agenezi gibi belirgin veya sakral bölgede kılınma, yağ kitlesi gibi okült spinal disrafizmden şüphelenilen reflü olgularda nörojen mesane ayırıcı tanısı için ürodinamik değerlendirme kaçınılmazdır. Ancak bu gruptan daha da önemlisi belirgin nörolojik defekti olmayan reflü olgulardır. Bunların bir kısmında detrüsör instabilitesine ait bulgular; ani işeme hissi (urgency), idrar inkontinansı, “Vincent belirtisi” gibi idrar kaçırmamak için yapılan postür değişiklikleri ve enkoprezis bulunabilir.

Bazı reflü çocuklarda ise mesane irritabilitesi bulguları belirgin değildir ancak ürodinamik değerlendirmede bozukluklar saptanır. Bütün bu nedenlerle günümüzde reflüsü olan çocuklarda ürodinamik değerlendirme sık başvurulmuş bir tetkik haline gelmiştir.

2.1.10 VEZİKOÜRETERAL REFLÜ TEDAVİSİ

Vezikoüreteral reflü olan çocuklarda tedavinin amacı, piyelonefrit ve sonucunda ortaya çıkabilecek yaşamsal öneme sahip renal parankimal hasarı ve VUR’un diğer komplikasyonlarını önlemektir. İki tedavi seçeneği vardır.

2.1.10.1 Medikal Tedavi

Vezikoüreteral reflü'nün zamanla ortadan kalktığı ve komplikasyonlarının ya da morbitidesinin cerrahi olmayan yollarla da önlenebileceği esasına dayanır.

2.1.10.1.1 Antibiyotik profilaksisi

Vezikoüreteral reflülü tüm hastalar için başlangıç tedavisi koruyucu antibiyotikten oluşur. Mevcut bilimsel kanıtlara dayanarak uzun süreli koruyucu antibiyotik tedavisi (2 aydan daha uzun süreli) kullanılmalıdır. Aralıklı antibiyotik tedavisi ile ilgili kontrollü çalışmalar henüz yapılmamıştır (14). Koruyucu antibiyotik tedavisinin mantığı akut piyelonefritle ilişkili morbiditeden kaçınmak ve renal skar oluşumunu önlemektir. Koruyucu antibiyotik tedavisinin dezavantajları ise antimikrobiyal ajanla ilişkili yan etkiler, konakta dirençli organizmaların gelişme olasılığı ve antibiyotik kullanımının toplum üzerindeki sonuçlarıdır. Gece tek doz olarak verilen nitrofurantain (2 mg/kg/gün) ve trimetoprim-sulfametoksazol (2 mg/kg/gün trimetoprim dozu), İYE'dan korunmak için en yaygın olarak kullanılan antimikrobiyal ajanlardır (üroprofilaksi). Trimetoprim-sulfametoksazol ile karşılaştırıldığında İYE'nin tekrarlamasını önlemede nitrofurantoin daha etkili bulunmuştur (14). Ancak nitrofurantoin alan hastalar trimetoprime göre daha yüksek oranda tedaviye devamsızlık gösterirler. Bunun nedeni ilacın başlıca gastrointestinal sistem üzerine olan yan etkileridir. Yenidoğanlar ve 2 aya kadar olan süt çocuklarında koruyucu tedavide genellikle ampisilin (20 mg/kg/gün) tercih edilir. Trimetoprim-sulfametoksazol'den yaşamın ilk iki ayının sonuna kadar kaçınılmalıdır (14).

2.1.10.1.2 İşeme düzeni

Vezikoüreteral reflüsü olan çocuk ideal olarak günde 6 ya da 7 kez kendi isteği ile idrarını yapmalıdır. Stabil olmayan mesanesi olan çocuklarda programlı işeme ile birlikte antikolinerjik tedavi (oxybutynin chloride, hyoscyamine, propantheline bromide) uygulanmalıdır. Kabızlığı olan çocuklarda bu durum ortadan kaldırılmalıdır. Hastanın ayda bir periyodik idrar analizi ve/veya idrar

kültürü ile değerlendirilmesi, komplikasyon gelişiminin önlenmesi açısından yararlı olur (12).

2.1.10.2 Cerrahi tedavi

Bazı durumlarda sürüp giden VUR'un renal parankimal hasara ya da VUR'a bağlı komplikasyonlara yol açtığı ya da açabileceği ve VUR'un ortadan kaldırılması ile bu problemlerin gerçekleşme ihtimalinin en aza indirgenebileceği esaslarına dayanır (12). Vezikoüreteral reflü'deki tedavi yaklaşımları ile ilgili yayınlanmış randomize kontrollü bir grup çalışmanın metaanalizinde tek başına antibiyotik alan grup ile koruyucu antibiyotik ile birlikte cerrahi uygulanan grup, İYE sıklığı ve radyolojik olarak renal büyüme ve parankimal skar oluşumu açısından karşılaştırılmıştır (14). Renal büyüme, yeni skar oluşumu ve ilerleyici renal parankimal hasarlar açısından iki grup arasında fark izlenmemiştir. Amerikan Üroloji Birliği Pediatrik Reflü Kılavuzları'nda akut piyelonefrit sıklığının antibiyotik tedavisi alan grupta cerrahi uygulananlardan 2,5 kat fazla olduğunu bildirmiştir (14). Cerrahi yaklaşım hastaların çoğu için faydası net olmasa da koruyucu antibiyotik içeren herhangi bir yaklaşımın primer VUR sekellerini önleyebilir olduğu sorgulanmaktadır (14).

Cerrahi tedavi uygulanan olgularda başarı oranı çok yüksektir. Cerrahi tekniklerin tümünde başarıyı etkileyen en önemli faktör, reflüyü önleyecek uygun uzunlukta submukozal üreterin oluşturulmasıdır (12). Subüreteral boşluğa hacim verici ajanların endoskopik olarak enjekte edilmesi yöntemleri (STING) VUR için bir tedavi seçeneği olarak önerilmiştir (14). Dextranomer-Hyaluronic Acid Copolymer bu ajanlardan biridir ve Amerikan Gıda ve İlaç Yönetimi (FDA) tarafından klinik kullanım için onaylanmıştır. Bu yöntemle, ilk tedavide VUR'un düzelme oranı yaklaşık %60-70'dir (14). Bazı hastalarda VUR'un düzelmesi için birden fazla tedavi gerekli olabilir. Şuanda endoskopik enjeksiyonun endikasyonları net değildir. II-IV. derece arası reflüsü olan ve ebeveynleri uzun süreli antibiyotik tedavisi kullanmak istemeyen çocuklar için bu işlem önerilebilir (14).

Vezikoüreteral reflü, nöropatik mesaneli çocuklarda yaygın bir problem olup d    k dereceli olgularda intermittan kateterizasyon ve antikolinerjik uygulanmasıyla tedavi edilebilirse de y  ksek dereceli refl  l  olgularda cerrahi tedavi gerekmektedir. Tedavi edilmedikçe    te ikisinde   st   riner sistemde hasar oluşmaktadır. Bu hasta grubunda açık cerrahi ile STING y  ntemlerini kar ıla tıran bir çalışmada açık cerrahi müdahale VUR'un düzelmesinde daha etkin bulunmuştur. Ancak endoskopik bir teknik olmasının avantajlarıyla ilk tedavi seçeneği olarak enjeksiyon y  nteminin kullanılması, bu tekniğin ba arısızlı ı halinde açık cerrahinin uygulanması   nerilmi tir (12).

Klasik Pfannenstiel insizyonu, cerrahi eksplorasyon için kabul g rm    ve kullanılan en yaygın insizyon tekniğidir. Reimplantasyon cerrahisinin başarısını etkileyen en   nemli faktörler, terminal üreterde mevcut olabilecek kıvrımların düzeltilmesi, üreteri çevreleyen fibröz yapı ıklardan temizlenmesi ve üreteri çevreleyen peritonun ve periton içi organların korunmasıdır. Bu işlem yeni intravezikal üreterin uygun boy / genişlik oranına (1/4 veya 1/5) getirilmesinde, üreter dilatasyonunun düzeltilmesinde, etkin üreteral peristaltizmin kazanılmasında ve üreter içindeki rezidüel idrar miktarının azaltılmasında   nem taşımaktadır (12).

 reteroneosistomi (UNC) ameliyatında temel prensipler Tanagho tarafından  u şekilde tanımlanmıştır (12):

- Kas yapısı iyi geli memi  olan üreterin distal 2-3 cm'lik bölümünün diseksiyonu,
- Intravezikal  reterin submukozal pozisyona konulması,
- Yeni  reter orifis duvarının trigonal kas duvarına tespiti.

Vezikoüreteral reflüde, Tanagho'nun yukarıda belirtilen prensipleriyle beraber uygulanan çeşitli cerrahi operasyon teknikleri tanımlanmıştır. Bu teknikler  u şekilde sınıflandırılabilir:

Tablo 1: Vezikoüreteral reflüde cerrahi yöntemler

İNTRAVEZİKAL	EKSTRAVEZİKAL	DUPLİKE SİSTEM	VUR+MEGAÜRETER
Cohen Transtrigonal İlerletme	Detrüsofafi	Her iki üreterin birlikte üreteroneosistostomisi	Hendren Tapering
Politano- Leadbetter	Lich-Gregoir	Üreteroüreteostomi	Starr Plikasyon
Glenn-Andersen	Paquin		Kalicinky Plikasyon
Gil-Vernet			
Hutch			

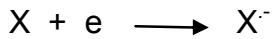
2.2 SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ VE OKSİDAN SİSTEMLER

2.2.1 Serbest Oksijen Radikalleri Genel Bilgiler

Serbest radikaller, tüm canlı hücrelerde üretilen kararsız yapıda bir yada daha fazla eşlenmemiş elektronlarda oluşan yapılardır (Gilbert 2000, Cooper ve ark 2002). Serbest radikal, dış orbitaldeki elektronu eşleştirerek daha kararlı bir yapı haline gelmek için diğer moleküllerle reaksiyona girmektedir.

Organizmadaki serbest radikallerin oluşması 3 yolla gerçeklemektedir:

- 1- Bir atom veya moleküle elektron eklenmesiyle radikal oluşması:



- 2- Bir atom veya molekülün elektron kaybetmesiyle radikal oluşması:



- 3- Bir molekül yapısındaki kovalent bağın yarılmasıyla radikal oluşması:



Bu üç yolla oluşan moleküllerin yörüngelerindeki elektron sayısı, merkezdeki proton sayısına eşit değildir. Bu nedenle, oldukça aktif hale geçen bu ajanlar, negatif-pozitif yük dengesini kurabilmek için, başka yapılardan

elektron almaya veya son yörüngelerindeki eşlenmemiş elektronlarını vermeye çalışırlar (89).

Bu durum kontrollü ve sınırlı olduğu zaman biyolojik anlamda fayda sağlarken, kontrol dışı aşırı oluşmuş reaktifler organizmanın makromoleküler yapılarını etkileyebilir. Bu durumda insan vücudunda telafisi imkânsız olan zararlı sonuçlar ortaya çıkabilir.

2.2.1.1 Serbest Oksijen Radikal Kaynakları

İnsanlar aerobik metabolizmaya sahip oldukları için hayatları boyunca potansiyel serbest radikal üreticisi konumundadırlar. Birçok sistem ve metabolizma üzerine etkili olan serbest radikaller normal metabolik olaylar sırasında ortaya çıkabildikleri gibi çok çeşitli dış etkenlere bağlı olarak da oluşabilirler (De Zwart ve ark. 1999, Fang ve ark. 2002).

2.2.1.1.1 Endojen Kaynaklar

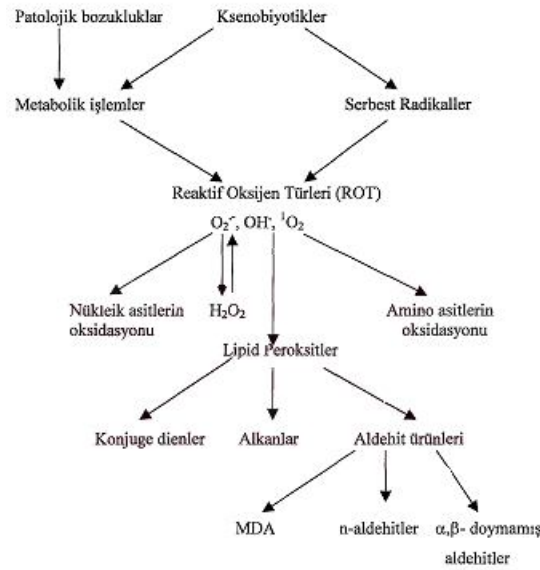
- Organizma ve doku seviyesinde: Stres, egzersiz, kronik hastalıklar, enfeksiyon, gıdalarla alınan antioksidanların alınmasını önleyen durumlar
- Hücresel seviyede (normal metabolik durumlarda):
 - Mitokondriler: Hidrojen peroksit, hidroksil ve süperoksit radikali oluşur.
 - Sitokrom P₄₅₀ enzim sistemi: Karaciğerde detoksifikasyon ve eliminasyonda görevli olan sistemin aktivasyonu sonucu oksidasyon yan ürünler de oluşur.
 - Makrofajlar ve nötrofiller: Sahip oldukları NADPH oksidaz kompleksi sayesinde faal olduklarında, süperoksit radikalleri ve hidrojen peroksit oluştururlar.
 - Peroksizomlar: Yağasitlerinin yıkılmasından sorumlu olan peroksizomlarda yan ürün olarak hidrojen peroksit oluşur.

2.2.1.1.2 Ekzojen Kaynaklar

- Hava kirliliği ve sigara
- UV, ısı ve stres gibi nedenler
- Bazı ilaçlar (doksorubisin, bleomisin, gentamisin vb) ve alkol
- Çeşitli kimyasallar: Asbest, CCl₄
- Diyetle veya ekzojen olarak aşırı alınan eser elementler (Fe, Cu, Hg)

2.2.1.2 Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikaller, aşırı reaktiviteleri nedeniyle canlılarda bulunan her türlü biyomoleküllere zarar verebilirler. Serbest radikallerin zarar verdiği moleküller arasında nükleik asitler, proteinler, serbest aminoasitler, lipoproteinler, karbonhidratlar ve bunlardan türeyen kompleks moleküller sayılabilir (Şekil12) (90, 91).



Şekil 12: Serbest oksijen radikali kaynaklı hasar ve oluşan metabolitler (92)

İç veya dış kaynakların etkisiyle aşırı derecede üretilen radikaller tablo 2'deki hasarlara neden olmaktadır.

Tablo 2: Serbest oksijen radikallerin hücrelerdeki zararlı etkileri

Proteinlere zarar verirler
Enzimleri inaktive ederler
Membran ve serum lipidlerinde peroksidasyon yaparlar
DNA'da hasar yaparlar
Mitokondride aerobik solunumu bozarlar
Litik enzimleri aktive ederler
Hücre yüzeyindeki reseptörlerde değişiklik yaparlar
Hücrenin K ⁺ kaybını arttırırlar
Na-K-ATPaz, CaATPaz gibi hücre iyon taşıma proteinlerini tahrip ederler
Bağ dokusunda harabiyet oluşturlar
Trombosit birikimini arttırırlar
Dokularda fagosit artışına sebep olurlar
Karbonhidratlara etki ederler
Hücre dışı kollajen doku komponentlerini, savunma enzimlerini ve transmitterleri yıkarlar
Kılcal damarların geçirgenliğini bozarlar
Hücre dışı yapıları etkilerler

2.2.1.2.1 Lipidler Üzerine Etkiler

Hücrelerin reaktif oksijen türlerine etkilerine karşı en hassas moleküller lipidlerdir. Serbest radikal, lipid peroksidasyonu oluşturarak kaçış reaksiyonlarına neden olurlar. Bu zincirleme reaksiyon eğer engellenmezse hücre membranını harap eder. Toksik etki, lipid peroksitlerinin düzeyi ölçülerek belirlenir. Doymamış yağasitlerindeki bir hidrojen atomunun çıkması, peroksidasyonun başlamasına yol açar ve böylece yağasit zinciri lipid radikali

özelliğini kazanır. Lipid peroksil radikalleri diğer doymamış yağasitlerine etki ederek yeni radikaller meydana getirir. Diğer yandan da hidrojen atomları alarak hidroperoksitlere dönüşürler. Lipid peroksidasyonu antioksidan tepkimelerle sonlandırılır ya da devam ederek daha ileriye gider. Oluşan lipid peroksitleri ve hidroperoksitler, membran yapısına doğrudan, diğer hücre bileşenlerine ise aldehit üreterek dolaylı olarak zarar verir. Bu da pek çok hastalığın ve doku hasarının oluşmasına yol açar. Membran yapısının bozulması sonucu MDA açığa çıkar (93).

2.2.1.2.2 Proteinler Üzerine Etkileri

Proteinlerin oksidatif strese en duyarlı bölgeleri sülfidril gruplarıdır. Proteinler, radikallerin etkilerine lipitlere oranla daha az hassastır ve aminoasit dizilişlerine bağlı olarak etkilenirler. Özellikle doymamış bağ ve sülfür içeren moleküllerin ROT ile etkileşimleri son derece yüksektir. Bu yüzden yapısında metionin, triptofan, fenil alanin, tirozin, histidin ve sistein gibi aminoasitler bulunduran proteinler, ROT'ne karşı daha hassastırlar. Serbest radikaller, proteinlere zarar vererek yeni immünolojik yapılar meydana getirebilirler. Bu şekilde immünolojik disfonksiyon ya da inflamatuvar süreçlere sebep olurlar (94).

Proteinler üzerine olan serbest radikal hasarı birikmiş ya da belirgin proteinlerin spesifik bölgesi üzerinde yoğunlaşmışsa, hücrenin canlılığı bakımından zararlı etki yapar. Enzimler de protein yapısında oldukları için serbest radikaller enzim aktivitelerinde de değişiklikler meydana getirirler. Hem proteinleride serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin, O_2^- veya H_2O_2 ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olur (Akkuş 1995).

2.2.1.2.3 Karbonhidratlar Üzerine Etkileri

Karbonhidratlar, diğer hücresel yapılara göre daha dayanıklıdır. Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelir. Okzoaldehitler DNA, RNA ve proteinlere

bağlanabilme ve aralarında çapraz bağlar oluşturma özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Kansere ve yaşlanma olaylarında rol oynarlar (Akkuş 1995, Kargın ve Fidancı 2000).

2.2.1.2.4 Nükleik Asitler Üzerine Etkileri

İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller, DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar. Hidroksil radikali, deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girerek değişikliklere yol açar. Aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan H_2O_2 , membranlardan kolayca geçer. Hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarı ve hücre disfonksiyonuna sebep olur. DNA'daki bu değişiklikler çok ağır olduğunda hücre ölür ve uzaklaştırılır. Bu sebeplerden dolayı DNA, serbest radikallerden kolay zarar görebilen önemli bir hedeftir (Cheeseman ve Slater 1993).

2.2.1.2.5 Böbrekte Serbest Radikal Oluşturabilecek Muhtemel Mekanizmalar

Deneysel modellerle yapılan çalışmalarda iskemik, toksik ve immünolojik olarak oluşan böbrek hasarının patogeneğinde birinci neden olarak radikal oksijen türevleri (ROT) gösterilmiştir. Böbrek dokusunda çeşitli etkenler ile oksidatif stresin oluşması, ciddi böbrek bozukluklarına yol açmaktadır. Örneğin, tedavi amaçlı verilen bazı ilaçlar (Gentamisin, sisplatin ve siklosporin A) ROT oluşumunu arttırarak, böbrek dokusunda hasarlanma meydana getirebilmektedir (95, 96).

Radikal oksijen türevleri'nin aşırı üretimi, antioksidan kapasitede azalmayı da beraberinde getirerek toksisiteye neden olmaktadır. Dokularda ROT oluşumu; neden oldukları lipid peroksidasyonuna, dokudaki XDH/XO dönüşüm oranına, dokunun GSH içeriğine, NO düzeyine ve MPO gibi enzimlerin aktivitelerine etkileri ile belirlenebilmektedir. Normal şartlarda proksimal tübül hücreleri O_2^- , H_2O_2 , OH^- radikali ürebilmektedir. İskemi-reperfüzyon (I/R) durumunda veya herhangi bir iç veya dış etki ile bu üretimin

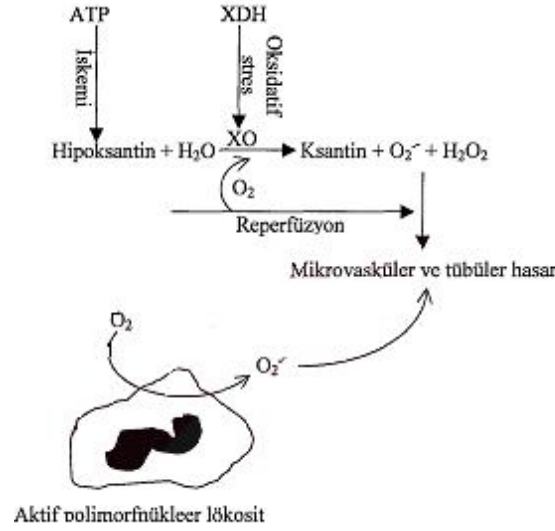
artması, oksidan ve antioksidan dengenin bozulmasıyla sonuçlanmaktadır. İskemi ile oluşan akut böbrek bozukluğu; böbrek kasılması, aşırı tübüler hasar, tübüler sklerozis, glomerüler süzmede bozulma ve glomerüler hasarı kapsayan kompleks bir olay olarak karşımıza çıkmaktadır.

Oksijen radikali, hipertansiyon oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Arteriyel kan basıncındaki akut bir yükselme, arterlerde O_2^- radikali üretimini oldukça arttırmakta ve artan O_2^- radikali ise endotel fonksiyonunu bozabilmektedir. Angiotensin II indüklü hipertansiyonda, patolojik şartlar altında oksijen tüketimi için birincil kaynaklardan olan NADH / NADPH oksidaz sistemi arter duvarlarında aktive olmakta ve O_2^- radikali üretmektedir. Artan O_2^- radikali üretimi, vasküler duvarların şeklini değiştirerek hipertansiyonla sonuçlanan periferel dirençte bir artışa neden olabilmektedir. Renal korteksteki NADH oksidaz aktivitesi dış medullaya benzerken, böbrek papillasından daha yüksektir. O_2^- radikali üretiminin diğer önemli bir kaynağı olan mitokondriyal solunum zincir enzimleri, böbreğin 3 bölgesi arasında en çok dış medulla da aktiftir. Fizyolojik şartlar altında böbrekteki O_2^- radikali başlıca NADH oksidaz ve mitokondriyal enzim sistemi ile üretilmektedir. O_2^- radikali NO ile birleşerek, NO'nun neden olduğu gevşemede bir azalmaya neden olmakta ve bunun sonucunda damar kasılması meydana gelmektedir. Aynı zamanda bu radikal, doğrudan vasküler düz kas hücrelerinin, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu arttırarak da kasılmaya neden olabilmektedir. (97)

Böbrekte gelişen I/R hasarında, reperfüzyon boyunca serbest oksijen radikallerinin salınımı, nötrofil birikimini meydana getirebilmektedir. I/R hasarı sırasında oluşan serbest oksijen radikalleri, hücresel hasarın patogenezinde rol oynayan en önemli faktördür (Şekil 13).

Rhoden ve ark., ratlarda deneysel böbrek I/R hasarı oluşturarak yaptıkları araştırmada, böbrek MDA düzeyinin, I/R grubunda arttığı tesbit edilmiştir. Yine bu araştırmada L-Arginin uygulanan I/R gruplarında, MDA düzeyinde belirgin bir artma olduğu, bu durumun ise $ONOO^-$ (peroksinitrit) üretimindeki artıştan kaynaklandığı bildirilmiştir (98).

Yapılan diğer çalışmalarda; böbrek iskemisinde ATP oranında azalma ve adenozin, inozin ve hipoksantin gibi ATP yıkım ürünlerinde artmanın, XO'ı aktive ederek O_2^- radikal oluşumunu arttırabileceği ve buna bağlı olarak ONOO⁻ kaynaklı böbrek doku hasarlanmaları meydana gelebileceği belirtilmiştir (98, 99).



Şekil 13: Böbrekte radikal oksijen türevlerinin muhtemel oluşum mekanizması (100)

Agustin ve ark., yaptıkları bir I/R hasarı araştırmasında, iskemik rat böbreklerinde lipid peroksidasyonunun arttığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar bu durumun iskemi boyunca XDH'ın, XO'a dönüşümüyle birlikte üretilen ROT'den kaynaklanabileceğini rapor etmişlerdir (100).

Hücre hasarı, adenin metabolitlerinin akışı ve ATP seviyesindeki azalma ile karakterizedir. Daha sonra hücre ayrılması ve hücre parçalanması meydana gelir. İskemi sonrası böbrek hasarında, ROT'nin etkilerini gösterebilmek için oksidan ve antioksidan sistemler üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Örneğin iskemi öncesi ve reperfüzyon sırasında ortama SOD ilavesinin yapılması böbrek fonksiyon bozukluklarını (glomerüler süzme oranının azalması) ve histopatolojik (hücresel nekroz ve tübül tıkanması) böbrek hasarlarını önlemektedir. Bu sonuçlar; böbrek patogenezinde O_2^- radikallerinin rolünü ortaya koymaktadır.

Böbrek hasarının mekanizması, ortamda aşırı O_2^- radikallerinin birikimi, SOD aktivitesinde azalma ve XO aktivitesinde bir artma ile açıklanmaktadır. Böbrekte XDH'nin XO'ya dönüşmesi için yaklaşık olarak 30 dakikalık iskemi yeterli olmaktadır. Böbrek iskemisi boyunca O_2^- radikalının en önemli kaynağının XO olduğu görülmektedir (101).

2.2.2 Malondialdehit (MDA)

Malondialdehit, hücre lipidlerinin okside edilerek yapılarının bozulması sonucu oluşan ana metabolittir ve lipid peroksidasyonu ürünlerinin %40'ını ifade eder. Bu nedenle lipid peroksidasyonu ifade etmekte genellikle MDA yerine tiyobarbitirik asit reaktif maddeleri (TBARM) ifadesi kullanımı daha doğru olur. Ancak yine de, MDA lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Radikal oksijen türevlerinin hücre bileşenlerine oksidatif saldırısıyla ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar, DM, KBY, karaciğer bozuklukları ve romatizmal hastalıkları gibi birçok hastalığı patogenezinde işe karıştığı rapor edilmiştir (102). Oksidatif stresin çeşitli biyolojik indikatörlerindeki artış ve modifikasyonlar, bazen patolojik durumların ortaya konulmasında belirteç olarak kullanılabilmektedir (103).

Hastalıkların organ ve / veya dokuda oluşturduğu membran hasarı, lipid peroksidasyonunu uyarır. Membranların yapı ve fonksiyonları bozulur. Hasarlı dokularda lipid peroksidasyonu sağlıklı dokulardan daha hızlı ilerler. Bu dokularda peroksidasyona yatkınlıktaki artış, antioksidanların inaktivasyonunun ve metal iyonlarının (Fe ve Cu) hücre içinden serbestleşmesinin bir neticesidir (104). O_2^- ve OH radikali, lipid peroksidasyonuna neden olan en önemli radikalleridir. Lipid peroksidasyonu sonucunda, özellikle doymamış yağ asitlerinin çift bağlarının oksidasyonu, membran akışkanlığında azalma, membran salınım fonksiyonlarında düzensizliğe, membran geçirgenliğinde bozulmaya neden olur (14). OH⁻ radikalının doymamış yağ asitlerinden hidrojen çıkarma ile başlattığı tepkimelerin aksine, O_2^- doğrudan doymamış asitleriyle tepkimeye

girerek H₂O₂ oluşumuna neden olur. Birden fazla çift bağ içeren doymamış yağ asitlerinin zarlardaki bolluğu nedeniyle, peroksidasyon membransal değişimlerin önemli sebebidir (105).

Aldehitler, lipid hidroperoksitlerinin yıkımı sırasında oluşurlar ve pek çoğu biyolojik olarak aktiftir. Bunlardan en iyi bilinenleri MDA ve 4-hidroksinonenal'dir (106). Bu maddeler oluşum yerlerinden kolayca diffüze olur ve hücrenin diğer bölümlerinde hasara yol açarlar. Oluşan bu aldehitlerden MDA, membran doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunun işareti olup, lipid peroksidasyonunun en önemli göstergesi kabul edilmektedir (105). Malondialdehit ve 4-hidroksinonenal gibi aldehitlerin biyolojik aktiviteleri, DNA ve proteinlere çapraz bağlanarak bu moleküllerin fonksiyon ve aktivitesini değiştirebilmektedirler. Örneğin MDA, amino ve tiyol gruplarıyla reaksiyona girebilmektedir. Aldehitler oluşturuldukları yerden daha uzak bölgelere gitmede serbest radikallerden çok daha fazla diffüze olarak (107) böylece hücre ödemine, damar geçirgenliğinin bozulmasına, fosfolipaz aktivitesinde değişikliklere neden olabilmekte, araşidonik asitin değişik endoperoksitlerinin ve PG'lerin oluşumunu ve salınımını indükleyebilmektedirler (108). Peroksidasyonla oluşan MDA, membran bileşenlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna neden olur. Bu da deformasyon, iyon transformu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin birikimi gibi intrinsik membran özelliklerini değiştirir. Peroksidasyon ürünleri aterosklerozda ve iskemik veya travmatik beyin hasarının neden olduğu doku hasarının başlamasında önemlidirler. LDL'deki trigliseritler ve membranların fosfolipidleri serbest radikal ataklarına en duyarlı olan makromoleküllerdir (107).

Serbest radikaller tarafından oluşturulan lipid peroksidasyonunun; DM, HT, KBY, ateroskleroz, yaşlanma, kanser, her tür dokunun post iskemik reperfüzyon hasarı, ksenobiyotik toksisitesi, kollagen doku hastalıkları, senil katarakt, çeşitli cilt hastalıkları, çeşitli beyin hastalıkları gibi daha birçok doku ve organı ilgilendiren patolojilerde rol oynadığı saptanmıştır (109). Böbrek karsinogenezis modellerinde, doku hasarında ROT'nin işe karıştığı lipid peroksidasyonundaki artmayla desteklenmiştir.

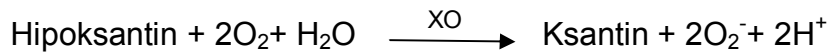
Vezikoüreteral reflü oluşturulan tavşanlarla yapılan bir çalışmada, MDA'nın arttığı izlenmiştir (2). Ayrıca yapılan başka bir çalışmada ise İYE varlığında böbrek dokusunun histopatolojik incelemesinde MDA düzeyinin belirgin olarak arttığı görülmüştür (9).

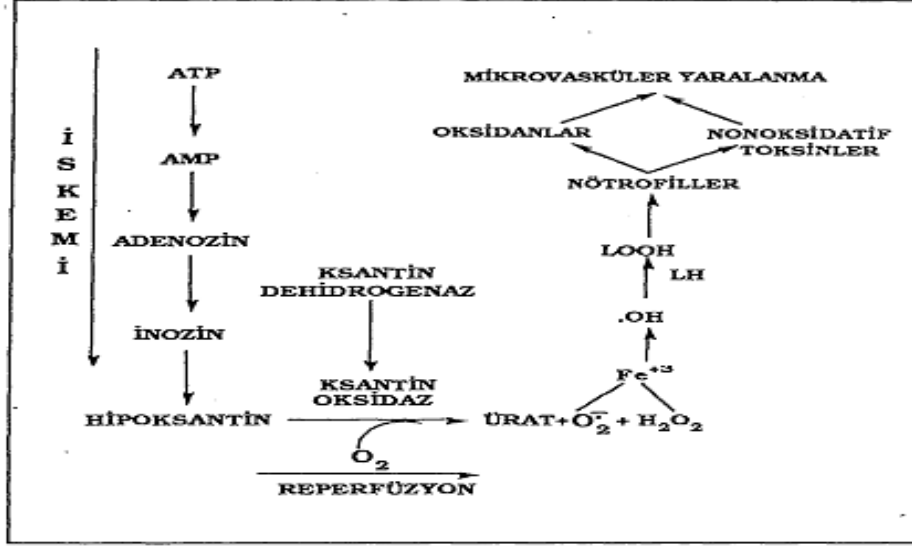
2.2.3 Ksantin Oksidaz (XO)

Ksantin Oksidaz canlı sistemde ROT oluşturan başlıca enzimatik kaynaklardan biridir. XO, purin katabolizmasında bir ara bileşik olan hipoksantini önce ksantine daha sonra da ürik aside okside ederken NAD^+ 'ye elektron transferini gerçekleştiren bir dehidrogenaz enzimi olmasına karşın, dokuda belli stres koşulları altında tiyol gruplarını okside eden ve proteolizise neden olan bir oksidaz enzimine dönüşür. XO'nun faaliyeti sonucunda süperoksit anyonu ve hidroperoksit radikalleri oluşmaktadır. XO'nun beyinde ödem, iskemi, damar geçirgenliğinde değişkenlik gibi oksidatif hasarlara neden olduğu, ayrıca hepatit ve beyin tümörü vakalarında da XO'nun serum düzeylerinin arttığı aktarılmaktadır (110).

Ksantin oksidaz, yapısında molibdenyum, non-hem demir, inorganik sülfid ve FAD içeren bir flavoenzimdir. Bu enzim daha çok kalp, karaciğer ve böbrek hücrelerinde bulunmaktadır. Ayrıca damar endotel hücresi ve intestinal mukozal epitelinde XDH prekürsörü olarak görev almaktadır.

Sitoplazmik bir enzim olan XO, purin metabolizması sırasında oksijenin indirgenmesi ile O_2^- üretir. (111).





Şekil 14: XO sisteminin radikal oluşturma mekanizması (112)

2.3 ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

2.3.1 Antioksidan Savunma Sistemleri Genel Bilgiler

Antioksidanlar, organizmada oksidan ajanları inaktif hale getirerek, onların vereceği zararları önleyen maddelerdir ve 3 farklı yolla etki gösterirler.

- Oluşan radikallerin ortamdan uzaklaştırılması
- Radikal oluşumunun engellenmesi
- Oluşmuş radikallerin girdiği reaksiyonların sonlandırılması (113)

Antioksidanlar endojen kaynaklı veya eksojen kaynaklı olabilirler. Eksojen antioksidanlar, vitaminler, ilaçlar ve gıda antioksidanları olmak üzere sınıflandırılabilirler. Endojen antioksidanlar ise enzim ve enzim olmayanlar olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar.

2.3.1.1 Endojen Antioksidanlar

2.3.1.1.1 Enzimatik Endojen Antioksidanlar: (114, 115, 116)

- 1) Süperoksit dismutaz (SOD)
- 2) Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)
- 3) Glutasyon S-Transferazlar (GST)
- 4) Katalaz (CAT)
- 5) Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi
- 6) Hidroperoksidaz

2.3.1.1.2 Enzim olmayan endojen antioksidanlar: (114, 115, 116)

- 1) Melatonin
- 2) Seruloplazmin
- 3) Transferin
- 4) Miyogloblin
- 5) Hemogloblin
- 6) Ferritin
- 7) Bilirubin
- 8) Glutasyon
- 9) Sistein
- 10) Metiyonin
- 11) Ürat
- 12) Laktoferrin
- 13) Albümin

2.3.1.2 Eksojen Antioksidanlar

Bunların içinde ilaç olarak kullanılan belli başlı antioksidanlar şunlardır:
(114, 115, 116)

- XO inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten)
- NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, diphenylene iodonium)
- Rekombinant süperoksit dismutaz
- Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GSH-Px aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)
- Trolox-C (vitamin E analogu)
- Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin)
- Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)
- Nötrofil adezyon inhibitörleri
- Sitokinler (TNF ve IL-1)
- Demir şelatörleri
- Barbitüratlar

Gıdalardaki eksojen antioksidanlar şunlardır: (114, 115, 116)

- Butylated hydroxytoluene (BHT)
- Butylated hydroxyanisole (BHA)
- Sodium benzoate
- Propylgalate
- Ethoxyquin
- Demir (Fe) - superoxyde dismutase

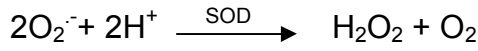
Vitamin eksojen antioksidanlar: (114, 115, 116)

- α - tokoferol (vitamin E)
- β -karoten(vitamin A)¹
- Askorbik asit (vitamin C)
- Folik asit (Folat)

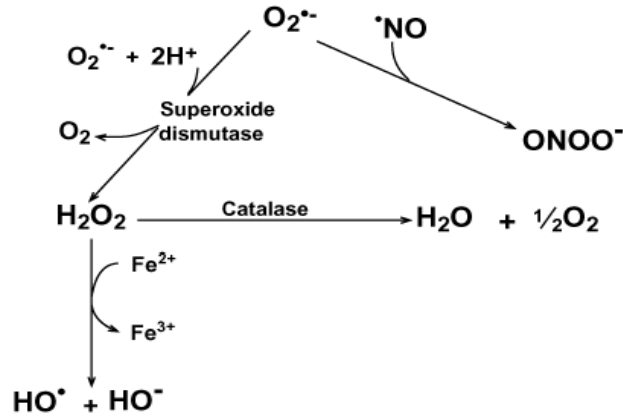
2.3.2 Superoksit Dismutaz (SOD)

Oldukça etkili bir hücre içi antioksidan enzim olan SOD süperoksit radikalinin hidrojen peroksit ve oksijene dönüşümünü katalizler.

İlk olarak 1969 yılında McCord ve Fritovich tarafından tanımlanmıştır (Turrens 1991). Süperoksit radikalinin hidrojen peroksit ve oksijene dönüşümünü sağlar. Spontan reaksiyondan 10.000 kat daha hızlı bir oranda reaksiyonu katalizler (Pippenger ve ark. 1998).



Süperoksit dismutaz enzimi insan vücudunda beşinci en yaygın proteindir ve yapılarında bakır (Cu), çinko (Zn) veya mangan (Mn) içerir (Velioğlu 2000). Ekstrasellüler aktivitesi intrasellüler aktivitesinden çok düşüktür (Akkuş 1995). Bu enzim serbest radikal zararının önlenmesinde ilk basamağı oluşturur. Eğer SOD enzimi yeterince etkin olursa süperoksit radikalinden daha reaktif ve dolayısıyla tehlikeli olan hidroksil radikalinin oluşumu da engellenmiş olur (Pippenger ve ark.1998, Velioğlu 2000).



Şekil 15: Süperoksit dismutaz ve nitrojen monoksitin süperoksit için yarışması (117)

E.Coli enfeksiyonlarında P fimbria ve Lipid A kısımlarının virölans faktörleri, yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır. VUR bulunan hastalarda da bu faktörlerle enfekte idrar üst üriner sisteme yol alır ve pyelonefrit sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmada pyelonefrit mevcut olan hayvanlara verilen SOD ve kortikosteroid sonrasında böbrek dokusunda iyileşmeler izlenmiştir (10).

2.3.3 Myeloperoksidaz (MPO)

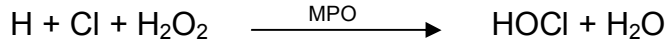
Esas olarak insan polimorfonükleer lökositlerinde (PNL) yaklaşık olarak %5 oranında bulunmaktadır. Ayrıca monositlerde (toplam proteinin ~%1'i) ve doku makrofajlarında varlığı belirlenmiştir. Myeloperoksidaz, PNL ve monositlerin azurofilik granüllerinde depolanmıştır. Hücresel aktivasyon ve degranülasyon süresince fagositik vakuollere salındığı gibi ekstraselüler alana da bırakılmaktadır. Bu hücreler tarafından fagosit edilen bakteriler, bu enzim etkisiyle yok edilirler (118).

Her MPO enzimi ağır alt ünitesine 2 demir bağlayan prostetik gruba sahiptir (119). Bu enzim etkisiyle H_2O_2 , OH^- ve $HOCl$ 'ye dönüşerek antibakteriyel etki meydana getirir (120).

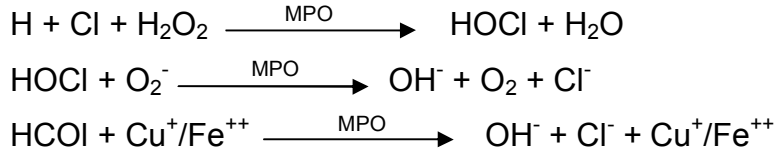
Fagositoz, oksijen toksik ürünlerinin önemli ölçüde katkıda bulunduğu bir olaydır. Bu mekanizmada kullanılan oksijenin tamamı NADPH oksidaz tarafından enzimatik olarak O_2^- radikaline ve daha sonra O_2^- radikali ise SOD tarafından H_2O_2 'ye dönüştürülür. Bu enzimler fagositoz için yetersiz olup, H_2O_2 ve peroksidazlarında desteğiyle fagositoz daha da etkin olmaktadır. Peroksidazlar, H_2O_2 ile birleştikleri zaman mikroorganizmalara karşı vücuttaki en etkin hücresel savunma sistemlerinden birini oluşturmaktadır. Bu amaçla nötrofil ve monositler MPO içermektedirler.

Peroksidazlar, H_2O_2 ile birlikte halojenleri aktive ederek toksik ara ürünlerine çevrilirler. Çoğunlukla bu ara ürün $HOCl$ olarak izlenir. H_2O_2 , bir

halojenle birlikte (Cl^- , Br^- , I^-) nötrofil fagozomlarında bulunan bir enzim olan MPO tarafından HOCl'ye çevrilir (121). Bu reaksiyon aşağıdaki şekilde gerçekleşir.

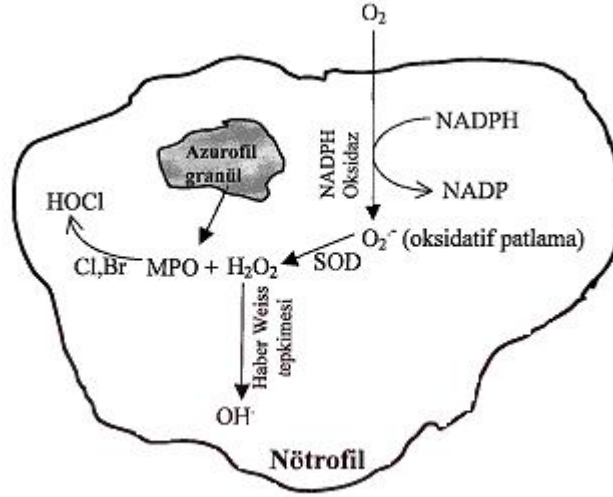


Fagositleri aktive olduğunda, bakterileri öldürmek için yeterli miktarda ROT üretirler. Metabolimalar aşağıdaki gibidir.



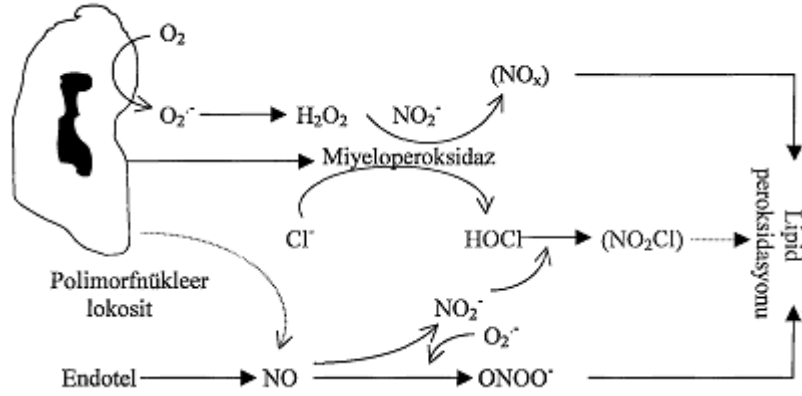
HOCl çok toksiktir ve fagositik hücrelerde sitotoksik etki meydana getirir. Bakteri membranına bağlanarak, DNA replikasyonunu durdurur.

Nötrofiller, metal katalizli Haber-Weiss reaksiyonu ile OH^- radikali üretirler (122). Fagozom içinde başta O_2^- ve OH^- olmak üzere oksijenin bütün reaktif türleri üretilirler. Bu nedenle fagosite edilen partikülün lipid, protein, karbonhidrat ve nükleik asitlerinin yapıları kısa sürede bozulur ve fagozom içerisine salınan lizozomal enzimler tarafından parçalanırlar. Özellikle radikallerin oluşumuna neden olan toksik aldehytler, organik radikaller ve kloraminler fagozom ortamında birikirler. Böylece riskli maddeler yok edilmiş olurlar. Nötrofilin sindirebileceğinden daha fazla maddeye maruz kalması halinde ise oluşan yıkıcı bileşikler ve oksijen metabolitleri hücre dışına çıkarak nötrofil kaynaklı doku hasarını meydana getirir (123).



Şekil 16: Hidroklorik asit (HCl) oluşum mekanizması (122, 124)

Yapılan çalışmalarda MPO'nun NO metabolizmasının başlıca son ürünü olan nitriti kullanabildiği ve lipid peroksidasyonunu başlatabildiği tesbit edilmiştir. Aktive olan polimorfonükleer lökositler hücre dışına MPO salarlar ve reaktif nitrojen türlerinin oluşumuna yol açarak lipid peroksidasyonunu başlatırlar (124, 125) [Şekil 16].



Şekil 17: Polimorfonükleer lökosit mevcudiyetinde NO kaynaklı oksidanların oluşum yolu (124)

Myeloperoxidaz aktivitesi özellikle doku hasarlanmasının olduğu yerlerde çok yüksek seviyelere ulaşır. Yapılan çalışmalarda aterosklerotik lezyonlarda çok yüksek MPO düzeyi tesbit edilmiştir (124, 125, 126).

Bilateral böbrekte I/R hasarı oluşturulan bir araştırmada, iskemi sonrasında 6.saatte böbrek MPO aktivitesinin oldukça yükselmiş olduğu izlenmiştir. Bu durumun böbreğin hasarlanmasını takiben ilk saatlerde o bölgeye aşırı bir nötrofil birikiminden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (127). Bir başka I/R hasarı çalışmasında ise iskemi sonrası MPO düzeyinin belirgin olarak artmış olduğu görülmüştür (128).

2.3.4 Glutasyon (GSH)

Glutasyon; glutamik asid, sistein ve glisinden oluşan, memeli hücrelerinde multiple metabolik fonksiyonları olan, milimolar konsantrasyonda bulunan, intraselüler konsantrasyonu daha fazla olan bir tripeptittir. De Ray-Pailhede tarafından ilk kez 1888'de keşfedildikten sonra 1921'de ilk kez yapısı aydınlatılmıştır. (129)

Önemli bir indirgeyici ajan ve nonenzimatik antioksidan olan GSH, hücrenin oksidoredüksiyon dengesini sürdürüp hücreleri endojen ve ekzojen kaynaklı oksidanların zararlı etkilerinden korumaktadır (Reznick ve ark.1998).

Hücre içi ortamın en önemli antioksidan molekülü olan redükte GSH'un antioksidan savunma sisteminde görev almaktan başka ksenobiyotiklerin zehirsizleştirilmesi, aminoasitlerin transportu, proteinlerdeki sülfidril gruplarının redükte halde tutulması, bazı enzimatik reaksiyonlarda koenzim görevi görmesi gibi birçok fizyolojik fonksiyonlara sahiptir (Reznick ve ark. 1998).

Eritrositlerdeki pentoz fosfat yolu [Heksozmonofosfat yolu (HMY), C1 oksidatif döngüsü, Warburg-Diekens-Höcker döngüsü] okside olmuş GSH'un FAD içeren bir flavoprotein enzimi olan glutasyon redüktaz ile katalize edilerek indirgenmiş glutatona çevirimi için gereken NADPH'ı sağlar. Daha sonra indirgenmiş GSH selenyum elementini içeren bir enzim olan glutasyon peroksidaz tarafından katalizlenen bir tepkime ile H₂O₂'yi eritrositlerden uzaklaştırır (Sözbilir ve Bayşu, 2008; Murray ve ark.1998). Ayrıca Zn, Cd, Hg,

Cu ve Pb gibi ağır metal iyonlarıyla kompleks oluşturarak vücuttan atılmalarını kolaylaştırır (130).

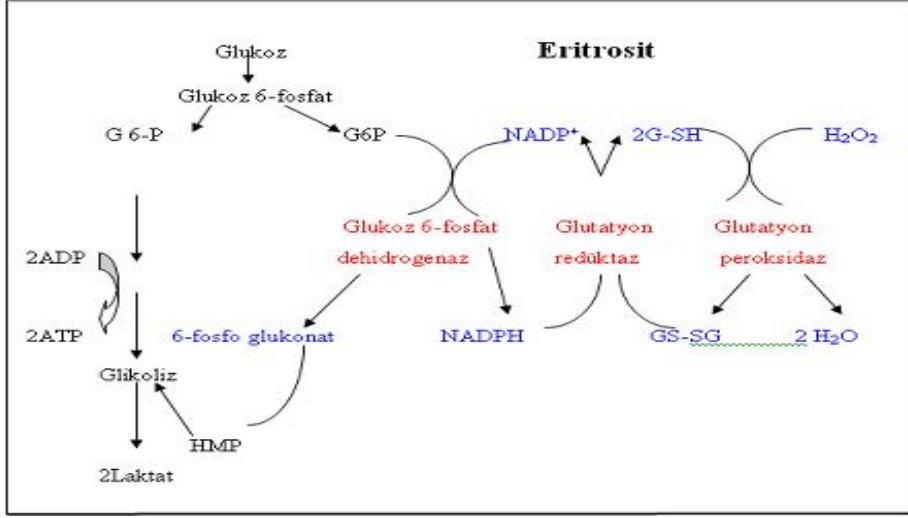
Gama glutamil transpeptidaz membran bağlı transpeptidaz olup, GSH'un hem kullanımında, hem de yıkılımında rol oynamaktadır. Glutasyon intrasellüler olarak sentez edilir. Aminoasitlerin varlığında gama glutamil transpeptidaz tarafından katalizlenen reaksiyonlar meydana gelir ve sonuçta gama glutamil amino asitler oluşur. Sistein en önemli gama glutamil grubunu alan amino asittir. Bu reaksiyon metionin ve glutamin gibi aminoasitlerle de çok aktiftir. Gama glutamil amino asitler hücre içine taşınır ve gama glutamil siklotransferaz ile 5-oxoprolin aminoasidi oluşturur. 5-oxoprolin, 5-oxoprolinazın katalizlediği reaksiyonla glutamata dönüşür (Çavdar ve ark, 1997).

Hücre içine alınan sisteinil-glisin, membran bağlı bir dipeptidaz tarafından sistein ve glisin aminoasitlerini oluşturur. Sentetaz reaksiyonlarıyla sırasıyla gama glutamil sistein ve gama glutamil-sisteinil-glisin (glutasyon, GSH) oluşur ve oluşan GSH, gama glutamil transpeptidaz ile hücre dışına taşınır. Bu reaksiyonların tümüne birden gama glutamil siklusu denir. Bu siklus sırasında 3 ATP yüksek enerjili fosfat bileşiği kullanılarak 3 ADP + 3 Pi oluşur (Çavdar ve ark,1997).

Intrasellüler GSH, selenyum içeren glutasyon peroksidaz tarafından okside glutatyon (GSSH) dönüştürülür. Bu enzim aynı zamanda hidrojen peroksidi ve diğer peroksidlerin indirgenmesini de katalizler. Glutasyon peroksidazın substrat spesifikliğine bağlı olarak iki tipi tanımlanmıştır. Selenyum bağımsız GSH peroksidazın etkisi hidrojen peroksid dışındaki organik hidroperoksitler üzerinedir.

Selenyum bağımlı enzim ise ayrıca hidrojen peroksid üzerine etkilidir. Eritrositlerde (GSH ve GSH peroksidaz varlığında) H_2O_2 'nin redüksiyonu; GSSG redüktaz aktivitesi için gerekli olan NADPH'ları sağlayan pentoz fosfat yoluyla ilişkilidir. Bu önemli reaksiyonlar membran lipidlerini oksidasyona karşı korumaktadır. Biyolojik sistemlerde, superoksid radikali ve H_2O_2 ara madde olarak oluşmaktadır. Bu maddeler organik peroksid oluşumuna yol açarak,

reaktif oksijen türlerini meydana getirir. Bu olayda GSSH sentezini ve salınımını artırır (Konukoğlu ve Akçay, 1995). Eritrositlerde (glutasyon ve glutasyon peroksidaz varlığında) H_2O_2 'nin redüksiyonu GSSG redüktaz aktivitesi için gerekli olan NADPH'ları sağlayan pentoz fosfat yoluyla ilişkisi görülmektedir (Şekil 18) (Altınışik, 2001; Çavdar ve ark, 1997).



Şekil 18: Heksozmonofosfat yolu (Altınışik, 2001)

Proteinlerdeki SH gruplarının korunması ve bazı reaksiyonlarda koenzim olarak görev almasının yanı sıra, amino asitlerin transportunda, protein ve DNA sentezinde de önemli rol oynar. Glutasyon dokularda birbiriyle dengede bulunan, indirgenmiş GSH ve GSSG olmak üzere iki şekilde bulunur. (Reznick ve ark.1998; Aktaş ve ark. 2005).

Organizmada glutasyon dağılımı, karaciğerde %30, böbrekte %34, kalpte %20 ve beyinde %30 oranlarında bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda da yaşlanmayla organlardaki glutasyon düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu vurgulanmıştır (131).

3- MATERYAL ve METOD

3.1. MATERYAL

Bu prospektif klinik çalışma Haziran 2013-Haziran 2014 tarihleri arasında yürütüldü. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 17.09.2014 tarih ve 2014/143 karar numarası ile onay alındı. Hastaların ailelerinden aydınlatılmış gönüllü onam formu alındı.

Çalışmaya ürolojik problemlerle Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı polikliniğine başvuran hastalar değerlendirmeye alındı. Tüm hastaların yaş ortalaması $60,9 \pm 42,5$ ay (2 ay–156 ay) tespit edildi. Hastaların 46'sı kız (%57,5) ve 34'ü erkek (%42,5) olup kız hastaların yaş ortalaması $65,8 \pm 37,5$ ay, erkek hastaların ise yaş ortalaması $54,1 \pm 48,2$ ay olarak izlendi. Çalışmaya VUR haricinde hipertansiyon dışında herhangi bir hastalığı olanlar alınmadı.

Hastalar 5 grup halinde incelemeye alındı. Vezikoüreteral reflü derecelerine göre grade 1, 2, 3, 4 ve 5 olarak ayrıldı. Her bir grupta 16 hastanın kan serumları toplandı. Hastaların hazırlanan formlarda BUN (Kan Üre Nitrojen), Kreaatinin, TİT (Tam İdrar Tetkiki), İK (İdrar Kültürü), Üriner USG (Ultrasonografi), VSUG (Voiding Sistoüretrogram) ve DMSA (Teknesyum 99m-dimerkaptosüksinik asit) sintigrafik bulgular incelendi. Hastaların takibinde hipertansif durumlarının olup olmadığı sorgulandı.

Çalışmamızda VUR'sü olan toplam 80 çocuk hasta incelemeye alındı. Alınan serum örnekleri uygun metotlarla çalışılarak istatistiksel analizleri yapıldı.

Tüm hastaların MPO, XO, SOD, GSH ve MDA değerleri 4 farklı şekilde analiz edildi.

- 1- VUR derecelerine göre hastalar 5 gruba ayrılarak parametreler analiz edildi.
- 2- Hastalar düşük (grade 1, 2, 3) ve yüksek (grade 4, 5) derece VUR olarak iki gruba ayrılarak parametreler analiz edildi.
- 3- Düşük ve yüksek derece VUR olan hastaların DMSA sintigrafileri incelenerek parametreler skar varlığı açısından analiz edildi.
- 4- Düşük ve yüksek derece VUR olan hastaların takiplerindeki tansiyon değerleri incelenerek parametreler hipertansif durum açısından analiz edildi.

Hastalardan periferik yoldan 4 cc kan alındı. Alınan kan örnekleri 1000 g'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Her bir hastadan alınan serumlar 2 adet ependorf tüpüne ayrılarak -80 derecede saklandı.

3.2. METOD

3.2.1. Serum Malondialdehit (MDA) Düzeyinin Ölçümü

Lipid peroksidasyonunun sekonder ürünü olarak meydana gelen MDA, "tiyobarbitürikasit (TBA) reaktivitesi" yöntemi kullanılarak ölçüldü. Bu yöntem MDA'nın tiyobarbitürik asit (TBA) ile 95 °C sıcaklıkta, 45 dakika inkübe edilmesi sonucu oluşan pembe renkli bileşiğin, 532 nm'deki absorbansının ölçümüne dayanır. 1, 1, 3, 3-tetramethoxypropane'nin değişik konsantrasyonları ile hazırlanan standart grafiğinden faydalanılarak MDA düzeyleri (mikromol/L) olarak hesaplanır (132).

3.2.2. Serum GSH Düzeyinin Ölçümü:

Serumdaki GSH konsantrasyonu spektrofotometrik olarak Ellman yöntemiyle ölçüldü. Süpernatandaki sülfidril gruplarının, Ellman ayıracı [5, 5-dithiobis-(2-nitrobenzoik acid)] ileri reaksiyonu sonucu meydana gelen sarı renkli kompleksin 410 nm' deki absorbansının ölçülmesiyle miktar tayini yapıldı. Serum GSH değerleri (mikromol/L) olarak verildi (133).

3.2.3. Serum Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesinin Ölçümü

SOD aktivite analizi, ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksitin, nitroblue tetrazoliumu (NBT) indirgenmesi ile oluşan kompleksin 560 nm'de ölçülmesi esasına dayanan Sun ve arkadaşlarının metoduna göre yapıldı. SOD aktivitesinin birimi (U/L) olarak verildi (134).

3.2.4. Serum Miyeloperoksidaz (MPO) Aktivitesinin Ölçümü

Metodun temel prensibi, MPO'nun ortamdaki H_2O_2 'yi kullanarak o-dianisidini (3,3'-dimetoksibenzidin) oksitlemesi ve bu oksitlenmiş ürünün 460 nm'de verdiği absorbansın ölçülerek MPO aktivitesinin hesaplanması esasına dayanmaktadır. MPO aktivitesinin birimi U/L olarak verildi (135).

3.2.5. Serum Ksantiri oksidaz (XO) Aktivitesinin Ölçümü

Ksantinoksidaz (XO) aktivitesi Prajda ve Weber'in metoduna göre ksantinden ürik asit oluşumu esnasında 293 nm'de absorbans artışının spektrofotometrik olarak ölçümü ile tayin edildi. Ksantin oksidaz (XO) aktivitesinin birimi U/L olarak verildi (136).

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma sonuçları SPSS 17 bilgisayar istatistik çalışma programı ortamına alınarak analizi yapıldı.

Sonuçlar reflü derecelerine göre 5 grupta ve düşük (derece 1, 2, 3) ve yüksek (derece 4, 5) olarak iki farklı karşılaştırma yapılarak değerlendirildi. Sonuçlara Shapiro Wilk normallik testi uygulandı. Normal dağılım göstermemesi ($p<0,05$) üzerine MDA, XO, SOD, GSH ve MPO sonuçları yönünden, 5 grup halinde yapılan analizde Kruskal Wallis ve Connever testleri, iki farklı grup halinde yapılan analizde ise Mann Whitney U testis uygulandı.

Ayrıca hastaların DMSA incelemelerinde skar olup olmaması ve klinik takiplerinde HT varlığı araştırıldı. Skar ve HT durumlarıyla parametreler Pearson Ki-Kare ve Unpaired testleriyle analiz edildi. Tüm analizlerde $p<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

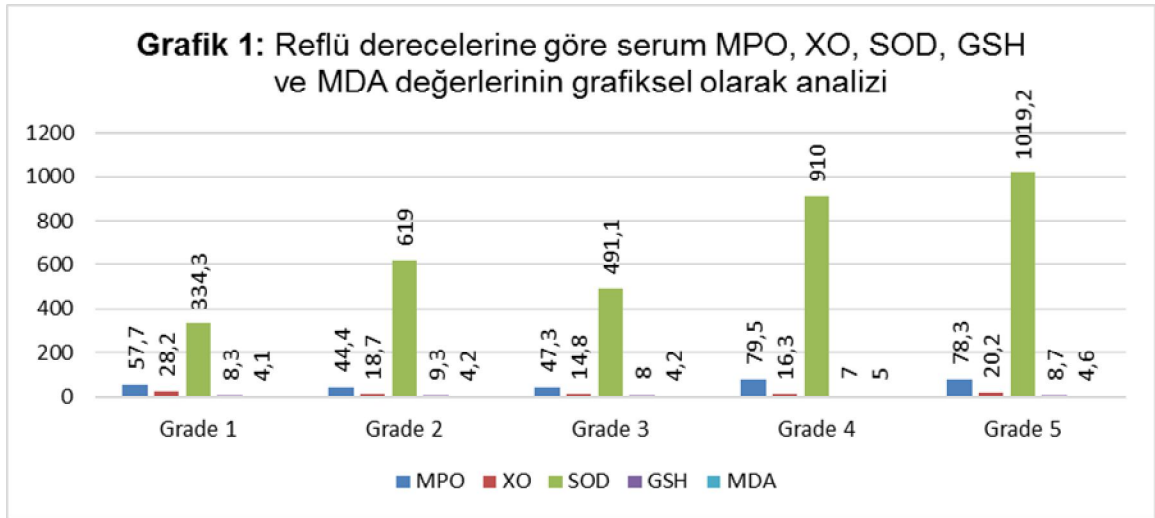
4- BULGULAR

1- Reflü derecelerine göre hastaların serum MPO, XO, SOD, GSH ve MDA değerleri ve grafiksel analizi (Tablo 3, Grafik 1)

Tablo 3: Reflü derecelerine göre serum MPO, XO, SOD, GSH ve MDA değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Deviasyon)

Gruplar	MPO	XO	SOD	GSH	MDA
Grade 1	57,7 $\pm$ 48,8	28,2 $\pm$ 16,7	334,3 $\pm$ 102,2	8,3 $\pm$ 3,1	4,1 $\pm$ 0,7
Grade 2	44,4 $\pm$ 27,7	18,7 $\pm$ 16,0	619,0 $\pm$ 261,9	9,3 $\pm$ 4,9	4,2 $\pm$ 0,7
Grade 3	47,3 $\pm$ 42,7	14,8 $\pm$ 5,1	491,1 $\pm$ 111,7	8,0 $\pm$ 1,2	4,2 $\pm$ 0,4
Grade 4	79,5 $\pm$ 78,2	16,3 $\pm$ 5,0	910,0 $\pm$ 378,5	7,0 $\pm$ 1,1	5,0 $\pm$ 1,1
Grade 5	78,3 $\pm$ 64,3	20,2 $\pm$ 7,1	1019,2 $\pm$ 518,1	8,7 $\pm$ 4,1	4,6 $\pm$ 1,4
P değerleri	P=0,164	P=0,007*	P<0,001*	P=0,147	P=0,083

[MPO (Myeloperoksidaz), XO (Ksantin Oksidaz), SOD (Süperoksid Dismutaz), GSH (Glutatyon), MDA (Malondialdehid)]



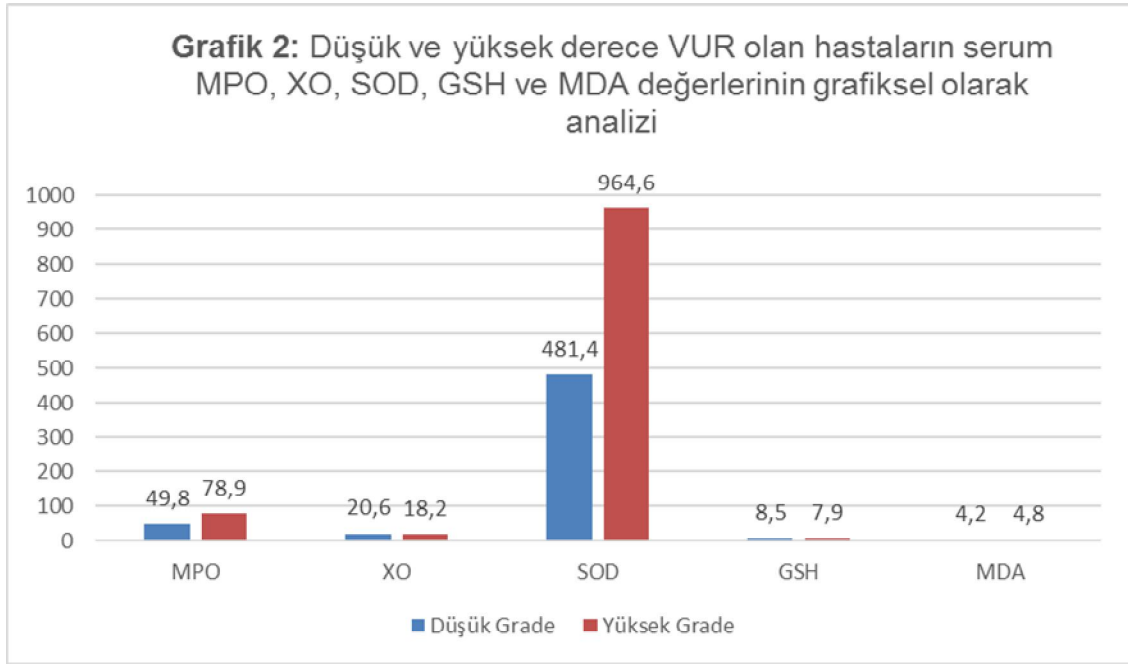
* $P < 0,001$ olan SOD ve $P = 0,007$ olan XO sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması yapıldı. Buna göre;

- Grade 1 VUR olan hastalarla grade 2, 3, 4, ve 5 VUR olan hastalar arasında,
- Grade 2 ve 3 VUR olan hastalarla grade 4 ve 5 VUR olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi.

2- Düşük (grade 1, 2, 3) ve yüksek (grade 4, 5) dereceli VUR grupların serum MPO, XO, SOD, GSH ve MDA değerleri ve grafiksel analizi (Tablo 4, Grafik 2)

Tablo 4: Düşük ve yüksek derece VUR olan hastaların serum MPO, XO, SOD, GSH ve MDA değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Deviasyon)

Gruplar	MPO	XO	SOD	GSH	MDA
Düşük Derece	49,8 $\pm$ 40,2	20,6 $\pm$ 14,5	481,4 $\pm$ 207,5	8,5 $\pm$ 3,4	4,2 $\pm$ 0,6
Yüksek Derece	78,9 $\pm$ 70,4	18,2 $\pm$ 6,4	964,6 $\pm$ 449,8	7,9 $\pm$ 3,1	4,8 $\pm$ 1,3
P değerleri	P=0,029*	P=0,592	P<0,001*	P=0,440	P=0,014*



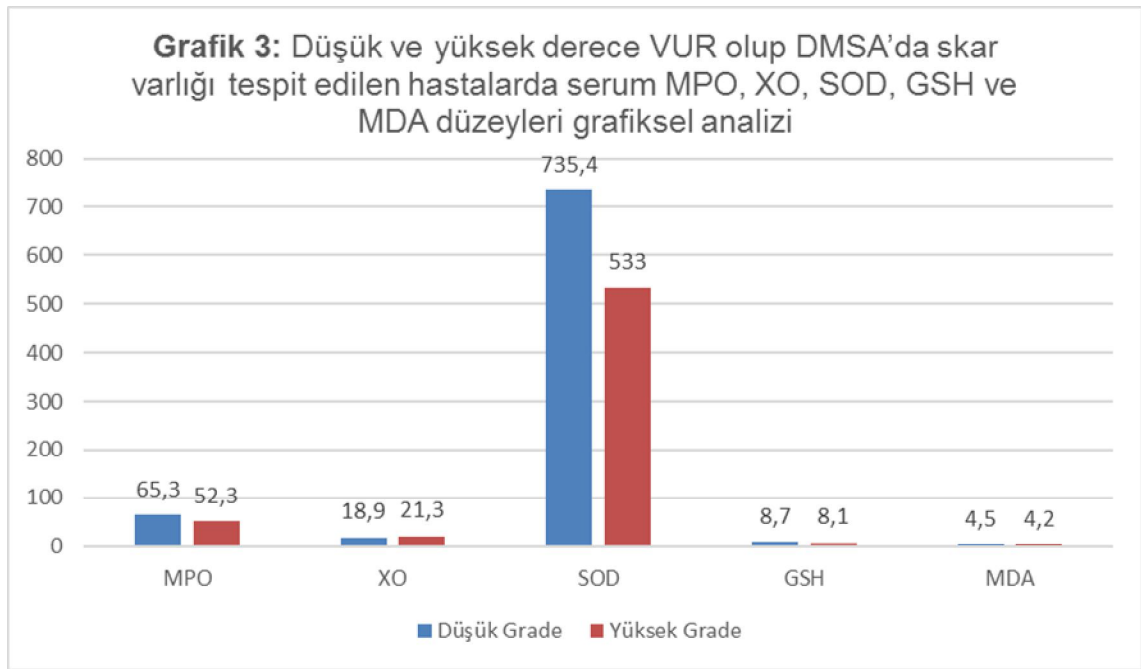
Yapılan analizde düşük ve yüksek derece VUR olan hastalar arasında, $P=0.029$ olan serum MPO, $P<0,001$ olan serum SOD ve $P=0,014$ olan serum MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

3- Düşük ve yüksek derece VUR grupları ve skar ilişkisi: Düşük derece VUR olan toplam 48 hastadan 30'unda (%62,5) skar izlenirken 18 hastada (%37,5) izlenmemiştir. Yüksek derece VUR olan toplam 32 hastadan 26'sında (%81,2) skar izlendiği halde 6 hastada (%18,8) izlenmemiştir. Her iki grup arasında skar oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($P=0,073$).

Öte yandan; MPO, XO, SOD, GSH ve MDA değerlerinin düşük ve yüksek derece VUR bulunan hastalarda skar oluşumu açısından istatistiksel olarak aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 5, Grafik 3).

Tablo 5: Düşük ve yüksek derece VUR olup DMSA’da skar varlığı tespit edilen hastalarda serum MPO, XO, SOD, GSH ve MDA düzeyleri (Ortalama±Standart Deviasyon)

Gruplar	MPO	XO	SOD	GSH	MDA
Düşük Grade	65,3 ± 63,8	18,9 ± 11,5	735,4 ± 409,5	8,7 ± 3,5	4,5 ± 1,1
Yüksek Grade	52,3 ± 28,7	21,3 ± 12,9	533,0 ± 352,8	8,1 ± 3,2	4,2 ± 0,6
P değerleri	P=0,344	P=0,402	P=0,038*	P=0,459	P=0,337



* Düşük ve yüksek derece VUR olan hastalarda skar oluşumu açısından yapılan istatistiksel analizde SOD değerlerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (P=0,038).

Ayrıca yüksek derece reflüsü olanlarda serum GSH aktivitesinde azalma ($P=0,459$) ve serum XO düzeyinde artış ($P=0,402$) izlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi.

4- Düşük ve yüksek derece VUR bulunan hastaların hipertansif durum varlığıyla ve serum MPO, XO, SOD, GSH ve MDA değerlerinin karşılaştırılması ve grafiksel olarak analizi (Tablo 6, Grafik 4).

Düşük ve yüksek derece VUR bulunan hastaların takiplerinde hipertansif durumları açısından yapılan ölçümler sonucunda düşük dereceli VUR olan toplam 48 hastadan 14 hastada (%29,2) HT izlenmiş ve 34 hastada (%70,8) ise HT izlenmemiştir. Yüksek dereceli VUR olan toplam 32 hastadan 13 hastada (%40,6) HT izlenmiş ve 19 hastada (%59,4) ise HT izlenmemiştir.

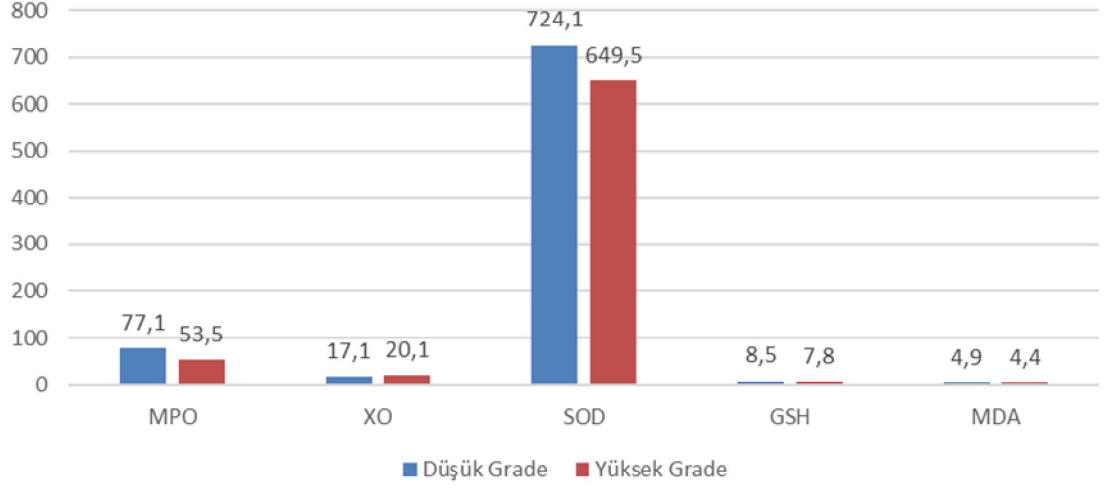
Her iki grup arasında HT oluşumu açısından anlamlı fark izlenmedi ($P=0,288$).

Bu sonuçlara göre, yüksek derece reflüsü olup HT mevcut olan hastalarda serum XO değerinde artış, serum SOD ve GSH aktivitelerinde azalma izlenmiştir (sırayla $P=0,173$, $P=0,437$ ve $P=0,416$) ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Tablo 6: Düşük ve yüksek derece VUR bulunan hastaların hipertansif durum varlığıyla ve serum MPO, XO, SOD, GSH ve MDA değerlerinin karşılaştırılması (Ortalama $\pm$ Standart Deviasyon)

Gruplar	MPO	XO	SOD	GSH	MDA
Grup 1	77,1 $\pm$ 81,8	17,1 $\pm$ 6,2	724,1 $\pm$ 87,0	8,5 $\pm$ 3,2	4,9 $\pm$ 1,3
Grup 2	53,5 $\pm$ 34,5	20,1 $\pm$ 13,8	649,5 $\pm$ 53,8	7,8 $\pm$ 3,3	4,4 $\pm$ 0,8
P değerleri	$P=0,074$	$P=0,173$	$P=0,437$	$P=0,416$	$P=0,682$

Grafik 4: Düşük ve yüksek derece VUR bulunan hastaların hipertansif durum varlığıyla ve serum MPO, XO, SOD, GSH ve MDA değerlerinin grafiksel analizi



5- TARTIŞMA

Vezikoüreteral reflü, üreterovezikal bileşkede olan, anatomik veya fonksiyonel bozukluk sonucu, mesanede bulunan idrarın üreter ve böbreğe geri kaçışdır. Hastalarda bu geri kaçış asemptomatik seyredebilir ya da tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, pyelonefrit, renal skar ve kronik böbrek yetmezliğı gelişebilir (1).

Vezikoüreteral reflü, çocukluk çağı döneminin önemli ürolojik sorunlarının başında gelir. VUR'un yaş, cinsiyet, ailesel yatkınlık ve ürolojik anomali birlikteliğıyle prevelansı değışmektedir. Yapılan araştırmalarda VUR sıklığı %0,4-1,8 arasında izlenmiştir (3). Yakın dönemde yapılan bazı çalışmalarda ise; VSUG yapılan hastalarda, hiçbir ürolojik problem geçmişı olmayanlarda VUR oranı %9 iken İYE öyküsü olanlarda bu oran %30 olarak görülmüştür (4).

Çocuklarda yaş büyüdükçe VUR prevalansının azaldığı bilinmektedir (12). Yaş ile birlikte mesanenin büyümesiyle, üreterin mesane duvarı içinde katettiğı mesafe arttığından reflü sıklığı giderek azalır. Bu durum çocukluk çağı boyunca herhangi bir yaklaşımda bulunulmasa bile VUR'un düzelme eğiliminde olduğunu düşündürmektedir (15).

Yenidoğan döneminde erkek çocuklarda, bebeklik ve okul çağı dönemlerinde ise kız çocuklarında daha sık izlenmektedir (12, 26). Çalışmamıza alınan toplam 80 hastanın %57,5'i kız ve %42,5'i erkek idi. Yaş

ortalaması 60,9±42,5 ay (2 ay–156 ay) olması da diğer yapılan çalışmalara paralel olarak kız çocuklarında daha fazla olmasını açıklamaktadır.

Yenidoğan döneminde erkek çocuklarda daha sık görülmesinde bu dönemde erkeklerde konjenital infravezikal obstruksiyonların görülmesi en önemli nedendir (12). Ancak Chand ve ark., 15,504 hastayla yaptıkları retrospektif bir çalışmada kız çocuklarında erkek çocuklara oranla 2 kat daha fazla VUR sıklığı saptamıştır (5). Özellikle ilk iki yılda ya da antenatal hidronefrozun postnatal takibinde reflü tanısı konulmuşsa, bu hastalar çoğunlukla daha ciddi derecede reflüye sahiptirler (19). Çalışmamızda, yapılan diğer çalışmalara benzer olarak yüksek dereceli reflü olanlarda ortalama yaş daha düşük olarak (56,2±48,1 ay) tespit edilmiştir.

Tanagho ve Hutch (16) tarafından yapılan çalışmalar sonunda, üreterotrigonal yetersizliğin patofizyolojisi anlaşılabilmiştir (12, 16). Renal skar oluşumunda iki temel mekanizma vardır. Bunlardan birisi enfeksiyon ve VUR ile ilişkili postnatal dönemde oluşan kazanılmış skar, diğeri ise anormal metanefrik gelişime bağlı konjenital skardır (156).

Vezikoüreteral reflü'nün en önemli uzun dönem komplikasyonu, nefropatidir. Reflü nefropatisi, VUR'a sekonder olarak gelişen renal parankimal skar oluşumunu ve böbrek fonksiyonlarında bozulmayı ifade eder (18). Hodson, renal parankimal skarlı vakaların %97'sinde VUR varlığını göstermiştir (13). Reflünün derecesiyle RN insidansı arasında direkt bir ilişki vardır. Retrospektif bir çalışmada reflü derecesi ile skar oranları şu şekilde dağılmıştır: Evre I %5, Evre II %6, Evre III %17, Evre IV %25 ve Evre V %50 (69).

Yaptığımız çalışmada düşük dereceli reflü olanlarda skar oranı %37,5 iken yüksek dereceli reflülerde ise %81,2 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçla düşük dereceli reflülerde de skarlaşmanın azımsanmayacak düzeyde olduğu görülmüştür.

Hodson ve Edwards 1960 yılında ilk defa VUR'a bağlı olarak renal skar gelişimi arasındaki ilişkiyi göstermiştir (140). Yeni veya ilerleyici skar oluşumu hemen her zaman geçirilmiş İYE ve en sık da klinik pyelonfritle ilişkilidir (141).

Bebeklerde renal skar oluşumuna katkısı olan bir diğer faktör de bakterinin üriner sisteme erişimine izin verecek ve bakterisidal aktiviteyi düşürecek şekilde immün sistem gelişiminin yetersiz olmasıdır. Son olarak, spesifik olmayan belirti ve bulgulara sahip bebeklerde İYE'lerin tanısı sıklıkla gecikir (141). Tüm bu faktörler hasar ve skar oluşum riskini arttırır. Piyelonefrit atakları ile böbrek skarı görülme sıklığı arasında açık bir ilişki bildirilmiştir (142).

Sonuç olarak yapılan klinik çalışmalarda VUR'da skar oluşumu için en önemli risk faktörleri:

- Geçirilmiş ateşli İYE' nin varlığı ve sıklığı,
- Yüksek dereceli reflü olması (grade IV-V)
- Küçük yaş (<2 yaş: %23,7, 2-4 yaş: %9,8, ≥5 yaş%4,6)olarak belirtilmiştir (76, 143).

Orta ya da ciddi VUR olanlarda intrarenal reflü (İRR) ve bakteriürinin piyelonefritik skar oluşumuna katkısı olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır. Buna rağmen renal yetmezliği olup radyolojik olarak RN olan hastaların en az %30-40'ında İYE hikâyesi yoktur (144). Bu durum, steril reflünün nasıl renal skar oluşturduğunun açıklanması gerekliliğini göstermektedir. Steril reflünün böbrekte skar oluşturabileceği teorisi, intramural üreterin açığa çıkarılması ile reflünün oluşturulduğu deneysel domuz modeline dayanarak, Hodson ve ark. tarafından öne sürülmüştür. Bu çalışmada reflünün güçlendirilmesi için üretra çevresine bir halka yerleştirilerek mesane çıkışında obstrüksiyon oluşturulmuş ve yüksek basınçlı reflü elde edilmiştir. Steril reflüye bağlı böbrek skarlarının, VSUG'de İRR olduğu gösterilen alanlara karşılık gelen alanlarda en yoğun olduğu gösterilmiştir (73).

Böbrek skarı patogeneğinde steril reflünün rolü aleyhindeki kanıtlar Ransley ve Ridson (145) tarafından domuz modeli kullanılarak yapılan çalışmalardan gelmektedir. Bu çalışmada Hodson ve ark (78) uyguladıkları modelde kullanılan yöntemle idrar reflüsü tetiklenmiştir. Bununla birlikte, mesane çıkış obstruksiyonu uygulanmamıştır, yani yüksek basınçlı reflü yoktur. Ransley ve Ridson steril idrar reflüsü olan hayvanlarda skarlaşma bulamamıştır. Bunun yerine primer reflüde olduğu gibi işeme basıncı normal olduğunda skarın sadece VUR ve İRR ile birlikte üriner enfeksiyon bulunduğunda oluştuğunu bulmuşlardır (145).

Piyelonefrit sonrası renal skar oluşumu enfeksiyonu takip eden inflamatuvar cevaba bağlıdır (146). Hayvan deneylerinde akut piyelonefritte kolşisin ile PMNL hareketini inhibe etmekle inflamasyonda azalma ve bakteri sayısında artış gözlenmiştir. İlginç olarak bu hayvanlarda bakteri sayısında artışa rağmen renal skarda azalma gözlenmiştir. Bu bulgu renal skarın bakteriyel invazyondan ziyade lökosit infiltrasyonuna bağlı olduğunu düşündürmektedir (147).

Deneysel piyelonefrit modellerinde erken antibiyotik tedavisiyle böbrekte aktive nötrofillerden salgılanan MPO seviyesinde belirgin düşme, dolayısıyla daha az renal skar geliştiği gösterilmiştir (148). Renal skar oluşumunda oksidatif stresin rolünü destekleyecek nitelikte ratlarda oluşturulan deneysel piyelonefrit modellerinde, melatoninin MDA seviyesini azaltarak renal skar oluşumundan koruduğunu göstermiştir (156).

Matsumoto ve ark (150) ratlarda yaptığı çalışmada süperoksit üretimindeki artışın renal skar ile ilişkili olduğunu ve bu ratların süperoksit dismutaz ile tedavi edilmesi sonrası renal skar oluşumunun önlenebileceğini göstermişlerdir. Son zamanlarda benzer şekilde Sadeghi ve ark (151) ratlarda vitamin E ve allopurinol tedavisinin piyelonefritte renal skar oluşumunu önleyebileceğini tespit etmişlerdir. Tüm bu bilgiler oksidatif stresin renal skar oluşumunda rol aldığını ve antioksidan ilaçlarla renal skar sıklığının azaltılabileceğini göstermektedir.

İnflamatuvar ve metabolik hastalıklar, toksinlere maruziyet, I/R hasarı, karsinogenez, yaşlanma ve ateroskleroz gibi olayların patogeneğinde oksidan hasarın rol aldığı bilinmektedir. Çeşitli nedenlerle ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri; serbest oksijen radikalleri üreten enzimleri (ksantin oksidaz vs) ve/veya ürünlerini (hipoksantin vs) arttırarak, fagositleri ve fosfolipaz, siklooksijenaz ve lipooksijenazı aktive ederek, antioksidanları yok ederek, ortama serbest metal iyonlarını ve Hem proteinlerini salgılatarak ve elektron transport zincirini bozarak doku hasarına neden olmaktadır.

Sonuç olarak lipid, karbonhidrat, proteinler, membranlar, DNA ve bazal membranda oksidan ilişkili değişiklikler hücre ve organ disfonksiyonuna neden olur (152). Glomerülonefrit, vaskulitler, toksik nefropatiler, piyelonefrit, akut böbrek yetmezliği gibi birçok renal hastalıkların en azından bir döneminde oksidan hasar rol oynamaktadır (153).

Dokuların iskekiye uğraması durumunda ATP yapımı azalır. Ortamda yeteri kadar O_2 yoktur. Hücre fonksiyonu bozulmaya başlar. Ancak reperfüzyon ile ortama bol miktarda O_2 gelir ve ksantin oksidazı aktifleştirir. Sonuçta bol miktarda süperoksit (O_2^-) radikali oluşur (182, 183). Hücrede biriken reaktif oksijen metabolitleri (O_2^- , OH^- , $H_2O_2^-$) ile reaktif nitrojen metabolitleri (NO^- , $ONOO^-$) hücresel protein ve lipid yapıları ile reaksiyona girerek lipid peroksidasyonuna ve DNA yapısının bozulmasına yol açar (9, 12, 184, 185, 186). Bakterinin renal parankime inokülasyonu sonucu enflamatuvar mediatörler salınır ve akut enflamatuvar cevap oluşur. Enflamatuvar olay sırasında aktive olmuş fagositik hücreler bakterileri öldürmek için serbest oksijen radikalleri üretirler. Bu olaylar lipid peroksidasyonunu başlatmaktadır. Sonuçta I/R hasarı ile böbrek parankimi zarar görür (187, 188, 189). Enfeksiyon yokluğundaki reflüde de hasar oluşabilmektedir. Mesane çıkışı obstrüksiyonu gibi mesane içi basıncın arttığı durumlarda IRR ile tübüler basınç artmaktadır. Bunu efferent arteriyollere kan akımının azalması takip eder. Sonuçta iskemik değişikliklere sekonder interstisyel nefrit oluşmaktadır (74, 190).

Vezikoüreteral reflü sonucu gelişen RN'nde I/R hasarının etkisini belirlemek için yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda histokimyasal olarak NO

ve iNOS'ın immünoreaktivitesine bakılmış ve ayrıca MDA düzeyleri tespit edilmiştir (9, 12, 185). Membranöz yağasitlerinin otooksidasyonunun son ürünü olan MDA; her dokuda küçük miktarlarda, hücre membranlarının peroksidasyonu esnasında ise bol miktarda yapılır ve I/R hasarının önemli bir belirleyicisidir (9, 12, 185).

Lipid hidroperoksit ürünlerinin oluşumu doymamış yağ asidi gruplarının peroksil radikali bağımlı zincir reaksiyonları sonucu ortaya çıkar. Hidroperoksitler dengesizdirler ve akrolein, 4-hidroksinonenal (HNE) ve malondialdehit veya tiyobarbitürik asit-reaktif maddeler (TBARM) olarak adlandırılan aldehitler gibi daha küçük kararlı bileşiklere parçalanırlar. Aldehitler, lipid hidroperoksitlerinin yıkımı sırasında oluşurlar ve pek çoğu biyolojik olarak aktiftir.

Malondialdehit, hücre lipidlerinin okside edilerek yapılarının bozulması sonucu oluşan ana metabolittir ve lipid peroksidasyonu ürünlerinin %40'ını ifade eder. Radikal oksijen türevlerinin hücre bileşenlerine oksidatif saldırısıyla ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar, DM, KBY, Karaciğer bozuklukları ve romatizmal hastalıkları gibi birçok hastalığın patogeneğinde işe karıştığı rapor edilmiştir (102).

Vezikoüreteral reflü de lipid hidroperoksitlerin metaboliti olan MDA'nın yüksek bulunduğunu gösteren az sayıda çalışmalar mevcuttur. Han ve ark (154) tavşanlarda yaptığı çalışmada hem steril VUR hem de enfekte VUR grubunda böbrek dokusunda MDA seviyelerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulmuştur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, Biçer ve ark (156) tavşanlarda steril VUR oluşturmuş ve bu grupta böbrek MDA seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır. Yapılan diğer bir deneysel çalışmada Okur ve ark (9) tavşanlarda enfekte VUR'da, renal dokuda MDA seviyelerini yüksek bulmuşlardır.

Yapılan bir çalışmada İYE varlığında böbrek dokusunun histopatolojik incelemesinde MDA düzeyinin belirgin olarak arttığı izlemiştir (9). Başka bir çalışmada ise hiperlipidemi ve hiperkolesterolemi oluşturulan farelere verilen

biflavonoid içerikli madde sonucunda MDA düzeyinde düşüş ve SOD ve GPX düzeyinde artış izlenmiştir (11).

Vezikoüreteral reflü oluşturulan tavşanlarla yapılan başka bir çalışmada ise böbrek dokuları 5 grup halinde incelenmiş ve sonuçta kontrol grubu ile kızılçık ve melatonin tedavileri verilen tavşanlarda MDA seviyelerinde düşüş izlenmiş ve skarın engellendiği görülmüştür. Ancak tedavi verilmeyen “sadece VUR” ve “VUR + İYE” oluşturulan hayvanlarda MDA seviyelerinde belirgin artış görülmüştür (2).

Çocuk ve genç erişkinlerde hipertansiyonun en sık nedenlerinden biri reflü nefropatisidir. Hipertansiyon için skar oluşumu şarttır. Skarsız reflülerde hipertansiyon oranı genel popülasyondaki kadardır. Oysa skar olanlarda unilateral ise %10, bilateral ise %20 oranında hipertansiyon gelişimi beklenir (81). Çalışmamızda ise HT oranı düşük derece reflülerde %29,2 iken yüksek derece reflüsü olanlarda %40,6 olarak görülmüştür. Bu sonucun yapılan çalışmalara bakıldığında yüksek olarak izlenmesinin nedeni ise skarlaşma oranlarının çalışmamızda daha yüksek olarak izlenmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çocuklarda VUR, HT ve renal yetmezlik gelişiminde risk faktörü olan reflü nefropatisi ile sonuçlanabilir (192). Yapılan çalışmada VUR şiddetinin artmasıyla birlikte renal skar ve HT paralel bir şekilde artış göstermektedir. Hipertansiyon olan her hastada renal skar varlığı gösterilmiş ancak renal skar olan hastaların da yaklaşık olarak %25’inde HT varlığı tespit edilmiş (191).

Safra asitleri, özefagus kanseri gelişiminde sorumlu tutulan başlıca nedenler arasında yer almaktadır. Safra tuzları özefagus squamöz hücrede %50 oranında canlılığı azalmaktadır. 2011 yılında yapılan bir çalışmada duodeno-gastroözefageal reflü ve sonrasında gelişen barret özefagus, reflü özefajit, özefagus adenokanser ve özefagus squamöz hücreli kanser gelişen hastalar incelenmiştir. Çalışmada tedavi edilmeyen barret epitel ve özefagus squamöz hücrelerinde MnSOD düzeyinin azaldığı ancak safra tuzu maruziyeti

sonrasında özefagus squamöz kanser hücrelerinde MnSOD miktarında artış olduğu izlenmiştir (139).

Barret özefagus, GÖRH'nin bir komplikasyonu ve özefagus adenokanseri'nin premalign lezyonudur. Oksidatif stres ürünleri adenokanser gelişiminde öne sürülen sebeplerin başında gelmektedir. Oksidatif stres ürünleri, reflü özefajit, kronik inflamasyon ve bazı organ kanserlerinin patogeneğinde kritik rol oynamaktadır. Reaktif oksijen ürünleri, protein ve hücre membranlarında DNA hasarı meydana getirerek süperoksid ve hidroksil radikalleri üzerinden malign transformasyonu gerçekleştirmektedir. Glutasyon ve SOD oksidatif stres defans sisteminde majör rol oynamaktadır. SOD toksik bileşiklere daha az etkili olmakla birlikte GSH ise elektrofilik bileşikler, oksidatif ve ksenobiyotikleri detoksifiye etmekte daha etkilidir. Oksidatif stresin barret epiteli gelişimi ve malign transformasyon oluşumu patogeneğinde önemli rol oynadığı görülmüştür. Yapılan çalışmada GÖRH'na bağlı gelişebilecek özefajit, barret özefagus, displazi ve karsinom gibi durumlarda GSH'ın azaldığı ve MPO ile SOD'ın arttığı görülmüştür (160).

Mide fundusu ve pilor bölgelerine yapılan ligasyon sonrasında reflü oluşturulan ratlarda, dokuda MDA'nın belirgin düzeyde arttığı ve kan GSH ile doku SOD düzeylerinde azalma olduğu izlenmiştir. Aprepitant, selektif, yüksek afiniteli substance P/nörokinin 1 reseptör antagonistidir. Dopamin, serotonin ve kortikosteroid reseptörlerine afinitesi olmayıp postoperatif ve kemoterapi tedavisi sonrası gelişen bulantı-kusmalarda kullanılan bir ajandır. Pantoprazol, ülser ve Zollinger-Ellison sendromu gibi mide asidi sonrası gelişen hastalıkların tedavisinde aktif olarak kullanılmaktadır. Bu tedavilerin tekli ve kombinasyon olarak verilmeleri sonrasında, kombinasyonda daha belirgin olmak üzere MDA değerinin düştüğü ve SOD ve GSH değerlerinin arttığı görülmüştür (161).

Karbon tetra klorür (CCl₄), karaciğere toksik etkileri olduğu bilinen bir maddedir. 2014 yılında yapılan bir çalışmada farelerde CCl₄ maruziyeti sonrası gelişen karaciğer hasarlanmasında hepatoprotektif ve antifibrojenik etkisi bilinen Melaleuca Styphelioides'in etkisi gözlemlenmiştir. Çalışmada CCl₄ maruziyetiyle farelerde kontrol grubuna göre, MDA'da belirgin artış ve başlıca

SOD ve GSH olmak üzere antioksidan maddelerde belirgin azalma olmuştur. Melaleuca Styphelioides maddesinin verilmesiyle MDA düzeyinin azalarak kontrol grubuyla aynı seviyede olduğu ve SOD ve GSH'ın da arttığı görülmüştür (171).

Çeşitli toksik maddelerin organlarda oksidan maddeler üzerinden hasar oluşturduğu bilinmektedir. Özellikle paraquat üzerinden yapılan çalışmalarda, paraquat maruziyeti olan ratlarda XO aktivitesi ve MDA düzeylerinde belirgin artış olduğu ve antioksidan maddelerden SOD ve CAT aktivitelerinde de düşüş meydana geldiği gösterilmiştir (157). Chang ve ark yaptığı çalışmada paraquat verilen ratlarda, MDA düzeyinin arttığı ve SOD aktivitesinin belirgin azaldığı izlenmiştir (158). Kitazawa ve ark yaptıkları çalışmada ise XO inhibitörleri olan Tungsten ve Allopurinol'ün, ratlarda paraquat toksikasyonunda oksijenin toksik etkilerini azalttığı görülmüştür (159).

Cadmium, sigara içerisinde de bulunan ve toksik etkisi çok yüksek maddelerdendir. Hücresel düzeydeki etkileri incelenirken nefrotoksik özelliği tam olarak anlaşılamamıştır. İlk akla gelen durum oksidatif stres üzerinden olabileceğidir. Yapılan çalışmalarda NO, lipid peroksidasyonu ve serbest oksijen radikal düzeylerinin arttığı ve CAT, SOD ve GSH düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmada GSH ve lipoik asidin cadmium nedeniyle hasarlanan rat böbreklerindeki MDA ve XO düzeylerinde belirgin düşüş yaptığı izlenmiştir (172).

Böbreklerde I/R kaynaklı hasarı erken dönemde engellemede, IL-10 ve IL-12 blokajı tedavileri kıyaslanması amaçlı yapılan çalışmada; iskemi sonrası 45-60 dakikada reperfüzyon oluşturulmasıyla TNF- α değerinin, dokuda 2 katına çıktığı IL-10 tedavisi ile TNF- α değerinin düştüğü ve IL-12 blokajı sonrasında da TNF- α salınımının azaldığı izlenmiştir. İskemi-reperfüzyon hasarı sonrasında MDA'nın arttığı, GSH düzeyinin ve SOD ve CAT aktivitelerinin azaldığı görülmüştür. IL-10 tedavisi sonrasında MDA düzeyinin azaldığı, GSH düşüşünün önlendiği, SOD ve CAT düzeylerinin arttığı izlenmiştir. IL-12 blokajı

ile ise sadece SOD miktarındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (162).

Travma, majör karaciğer rezeksiyonu, hemorajik şok, karaciğer transplantasyonu gibi nedenler sonrasında I/R hasarı meydana gelebilmektedir. Yapılan çalışmada bu durumlardaki oksidatif stres ürünleri ve antioksidan madde düzeyleri üzerine immünmodülatör özellikli Leflunomid'in etkinliği incelenmiştir. I/R hasarı sonrasında MDA ve XO'da artış ve SOD ve CAT değerlerinde azalma izlenmiştir. Ratlara intraperitoneal olarak verilen Leflunomid tedavisi sonrasında MDA ve XO değerlerinde azalma ve SOD ve CAT değerlerinde belirgin artış izlenmiş. Ayrıca bu çalışmada leflunomid'in I/R hasarı sonrasında gelişen lökosit infiltrasyonu ve aktivasyonuna bağlı olarak MPO düzeyindeki artışı engellediği görülmüştür.

Yanık, çocukluk çağı travmalarının önemli bir nedenidir. Ratlarda yapılan yanık modelinde insülinin tedavi etkinliği açısından yapılan çalışmada kalp ve böbrek dokularındaki MPO, GSH, XO ve MDA değerleri incelenmiş. Bu çalışmada yanıklı dokularda MDA, XO ve MPO aktivitelerinin arttığı görülmüş. Yanık erken döneminde düşük doz insülin verilen ratlarda ise MDA, XO ve MPO düzeylerinin düştüğü ve SOD, CAT ve GSH düzeylerinin arttığı görülmüş. Düşük doz insülin tedavisinin erken dönemde özellikle kalp ve böbrek üzerine lipid peroksidasyonu sebebiyle gelişebilecek serbest oksijen radikallerinin etkilerini daha aza indireceği düşünülmüştür (164).

İlaç kaynaklı birçok serbest oksijen radikallerinin etkileri ve antioksidan madde düzeyleri araştırılmıştır. Bunlardan biri ise intravenöz anestezi madde olan propofolün antioksidan etkileridir. Turnike kaynaklı I/R hasarı oluşturulan ratlarda, kan ve dokuda SOD düzeyinin I/R oluşturulanlarda sham ve I/R+propofol gruplarına göre yüksek izlenmiş. Ayrıca histopatolojik incelemede ise dokuda dejenerasyon ve inflamasyonun düşük düzeyde olduğu görülmüş. Yapılan iki çalışmada propofolün plazma MDA düzeyini etkilemediği gösterilmiş (165,166).

Günümüzde sık kullanılmakta olan aminoglikozid grubu antibiyotiklerden gentamisin'in terapötik dozlarda kullanımı sonrası nefrotoksisite gelişebilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmada gentamisin kaynaklı nefrotoksisite sonrasında ratlarda oksidatif stres, inflamasyon ve apoptozis'in arttığı görülmüştür. Özellikle sistemik yolla verilen (intraperitoneal) yüksek doz gentamisin tedavisi sonrası, ratlarda lipid peroksidasyonunda artış olduğu buna bağlı olarak MDA düzeyinde ve inflamasyondaki artışa bağlı olarak MPO düzeyinde artış izlenmiştir. İncelenen rat serumlarında SOD, CAT ve GSH düzeyleri ve aktivitelerinde düşüş görülmüştür (173).

Oksidatif stres ürünleri ve antioksidan sistemle ilgili yapılan diğer bir araştırma konusu ise tümör hastalarındaki mekanizmalarıdır. Geniş çaplı etkinliği ve belirgin yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlı olan sisplatinin, önde gelen yan etkileri nefrotoksisite, hepatotoksisite, nörotoksisite, ototoksisite, kemik iliği depresyonu, bulantı-kusma vb şeklindedir (167). Sisplatin özellikle insan böbrek hücrelerinde biriken, reaktif oksijen ürünlerinde artış ve antioksidan enzimlerde azalmaya sebep olmaktadır (Saad et al. 2009, Yousef et al. 2009). Sisplatin tümör varlığı gibi bazı patolojik durumlarda reaktif oksijen türevlerinin artışıyla DNA hasarı ve P53 aktivasyonunu tetikleyerek nefrotoksisiteyi oluşturmaktadır (Taguchi et al. 2005, Jiang et al. 2007). Sisplatin, oluşturduğu nefrotoksisite sırasında böbrek dokusunda XO, NO ve MDA düzeylerinde artış izlenirken CAT, SOD ve GSH düzeylerinde düşüş meydana gelmektedir. Yapılan çalışmalarda verilen bazı bitkisel ürünlerin (Quersetin, Hesperidin gibi) etkisiyle antioksidan madde (SOD, GPX, CAT, GST) düzeylerinde artış, GSH düşüşünün engellenmesi, böbrek dokusunda MPO aktivitesi ve oksidatif stres ürünlerinin (MDA, NO, XO) azaldığı görülmüştür (167, 168,169).

Diyabet önemli sağlık sorunlarının başında gelmektedir. DM'de böbrek hasarı oksidatif stres ürünleri, lipid peroksidasyonu, inflamatuvar olaylar gibi nedenlerden kaynaklanmaktadır. Sitagliptin yeni sınıf antidiyabetik ajanlardandır. Yapılan çalışmada I/R hasarı oluşturularak böbrek hasarı meydana getirilen ve bazılarında da DM oluşturulan ratlarda, böbrek dokularında MDA ve XO düzeyleri ile MPO aktivitesinde belirgin artış ve

antioksidan maddelerde (SOD, CAT, GSH) azalma izlenmiş. Ancak antidiyabetik ajan verilmesi sonrasında lipid peroksidasyonu, XO aktivitesi ve artmış MPO aktivitesinde düşmeler oluşmaktadır. Ayrıca tedavi sonrasında GSH, SOD ve CAT düzeylerinde belirgin artış görülmüştür.

Diyabetik nefropati (DN) DM'un ciddi ve önde gelen komplikasyonlarından olup son dönem böbrek hastalığının önemli nedenlerindendir. DM hastalarının yaklaşık 1/3'ini etkileyen, morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır (174, 175, 176). Daha önceki yapılan çalışmalarda DM hastalarında karaciğer, kalp ve kas-iskelet sisteminde XO aktivitesinde artış izlenmiştir (177, 178, 179, 180). Yapılan bu çalışmada ise oksidatif DNA hasarı ve lipid peroksidasyonu ve bunlara bağlı olarak DN oluşturulan ratlarda oksidatif stres belirteçlerinden XO'nun artmış olduğu görülmüştür (181).

Böbrek iskemisi; böbrek transplantasyonu, kısmi nefrektomi, kardiyopulmoner bypass, sepsis, vezikoüreteral reflü, reflü nefropatisi, çeşitli ürolojik girişimler ve hidronefroz gibi çeşitli klinik durumlarda görülebilir. İskemi-reperfüzyon sırasında; mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun değişmesi, ATP'nin azalması, hücre içi Ca^{+2} artışı ve hücre iskeleti ile membran fosfolipidlerinin bozulmasına öncülük eden proteaz ve fosfatazların aktive olması sonucu aşırı miktarda serbest oksijen radikalleri (SOR) oluşarak, oksidatif strese neden olur (193). İskemi sırasında küçük oranda serbest radikal oluşmaktaysa da, reperfüzyon döneminde dokunun yeniden oksijenlenmesinin ardından çok daha büyük miktarda serbest radikal oluşmakta ve bunlar da lipid peroksidasyona yol açarak hasarı arttırmaktadırlar. Dokularda, oksidatif hasara karşı enzimatik ve non-enzimatik antioksidan mekanizmalar vardır.

Non-enzimatik endojen antioksidanların en önemlilerinden biri glutatyon (GSH)'dur (194, 195). GSH'nin, hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil (OH^-), süperoksit (O_2^-), alkoksil (RO^-) radikalleri ile direkt olarak etkileşime girerek hücreyi serbest radikallere karşı koruduğu bilinmektedir (196).

Yaptığımız çalışmamıza başlarken yapılan literatür taramasında oksidatif stres ürünleri ve antioksidan maddelerin incelemesinde bazı kaynakların dokuyu bazı kaynakların ise kan serumunu kullandıkları görülmüştür. 2015 yılında yapılan bir çalışmada MDA, GSH, SOD, CAT, Vitamin C ve E'nin özellikle kan analizlerinde dokudaki redoks değişikliklerini daha iyi yansıttığı belirtilmiştir (163).

Çalışmamızda MPO, 5 grup olarak yapılan karşılaştırmada özellikle grup 4 ve 5'te ilk 3 gruba göre belirgin olarak yüksek izlenmiştir. 5 grup halindeki sonuçlara paralel olarak, düşük ve yüksek grade VUR olarak iki grup halinde yapılan incelemede, yüksek grade VUR olan hastalarda MPO değerleri artmış olarak izlenmiştir. Bu durumun nötrofillere spesifik bir enzim olan MPO'nun plazmada yüksek düzeyde bulunması, yüksek grade VUR olan hastalarda oksidatif hasar oluşturabilen aktif nötrofillerin ve monositlerin varlığını yansıtabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda örnek alındığı dönemde idrar kültürlerinin steril olması ve başka bir enfeksiyon durum varlığı olmadığından nötrofil ve monositleri aktive edecek enfeksiyon varlığı dışlanmıştır. Dolayısıyla tespit edilen artmış MPO düzeylerinin reflüye bağlı oluşan interstisyel mononükleer hücre artışı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Daha önceki yapılan bir araştırmada domuzlarda ve tavşanlarda oluşturulan deneysel steril reflü modellerinde histolojik olarak böbreklerde skar dokusu olmasa bile interstisyel mononükleer hücre infiltrasyonu olduğu gösterilmiştir (154, 155).

Ayrıca skar gelişimi ve HT oluşumu açısından, yapılan incelemede daha çok enfeksiyonlara sekonder gelişebilecek olan nötrofil infiltrasyonuna bağlı serumlardaki MPO değerlerindeki yükselmeyi göremedik. Bu durumun skarlaşma sonucu dokulardaki harabiyete bağlı olarak nötrofil cevabı ve göçündeki yetersizliğe bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda MDA düzeyleri incelendiğinde; 5 grup halinde hastalar ayrıldığında önceki yapılan çalışmalarda da görülen lipid peroksidasyonu sonrasında oluşan artış, grade 4 ve 5'teki hastalarda MDA değerlerinde izlenmiştir. Ancak istatistiksel olarak anlamlılık görülmemiştir. Düşük ve yüksek derece VUR olarak hastalar iki grup halinde incelemeye alındığında yüksek

derece VUR olan grupta MDA düzeyleri artmış olarak izlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür.

Önceki yapılan çalışmalara bakıldığında İYE oluşturulan ve VUR meydana getirilen hastalarda MDA değerlerinde yükseklik görülmesine benzer olarak çalışmamızda da reflüsü olan hastaların tümünde belli düzeylerde yükselmiş MDA değerleri saptanmıştır. Yüksek derece VUR mevcut olan hastalarda literatürlerdeki çalışmalara benzer olarak MDA düzeylerinin yüksek izlenmesi bu grupta I/R hasarı ve oluşan peroksidasyon reaksiyonlarına sekonder olarak artış olduğunun bulgusu olarak değerlendirilmiştir. Yapılan literatür incelemesinde, MDA'nın, reflüsü olanlarda yükseldiğine dair bilgiler mevcut olmasına karşın, bu hastalarda HT ve skar oluşumu ile serum MDA düzeyindeki değişikliklerle ilgili herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Yapılan diğer organlardaki çalışmalara bakıldığında, lipid peroksidasyonu sonrası artış gösteren MDA değerinin çalışmamızdaki renal skar ve HT mevcut olan hastalarda yükseldiği izlenmiş ancak yüksek derece reflüsü olanlarda daha fazla bir artış olması beklenirken bu durum görülememiştir.

Çalışmada SOD değerleri de diğer parametreler gibi öncelikle 5 grup halinde karşılaştırıldı. Grup 4 ve 5'te belirgin olarak serumda artmış olarak izlendi. Buna paralel olarak yapılan düşük ve yüksek grade reflü incelemesinde de yüksek dereceli reflüsü olanlarda serum SOD düzeylerinin daha fazla miktarda artmış olarak izlenmiştir. Her iki incelemede de istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür.

Diğer bir parametre olan XO, I/R hasarı sonrasında gelişen mekanizmada ortama yoğun O₂ gelmesi sonrasında hızlı bir şekilde aktif hale gelmektedir. XO değerlerinde grup 1 ve 5'te diğer gruplara göre daha fazla bir artış görülmüş olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmuştur. Yapılan iki grup halindeki karşılaştırma olan düşük ve yüksek grade VUR incelemesinde, yüksek dereceli VUR olanlarda serum XO düzeyi yapılan diğer organ çalışmalarında özellikle dokunun daha fazla oksidatif stres maruziyetinde daha fazla artması beklenirken azalmış olarak izlendi.

Yaptığımız çalışmamızda skar mevcut olan hastalarda, serum SOD aktivitesinin düştüğü ve XO aktivitesinin arttığı izlenmiştir. SOD değerlerindeki belirgin düşüş, diğer organ çalışmalarında da I/R hasarındaki artışa paralel olarak arttığı görüldü. Bu bulgular önceki yapılan çalışmalarda da belirtildiği gibi özellikle I/R hasarına bağlı olarak gelişen renal skardaki değerlerle benzerlik göstermektedir.

Vezikoüreteral reflü sonrasında skarlaşmaya bağlı olarak RN ve sonrasında da I/R hasarı meydana gelmektedir (156). Çalışma yapılırken alınan hastaların büyük bir kısmı İYE geçirmiş hastalardı. Yapılan önceki çalışmalara bakıldığında I/R hasarında serum SOD düzeyinde azalma ve XO düzeyinde artış beklenmektedir. VUR derecesine göre yapılan analizlerde uyumsuzluk olması, renal skar mevcut olan hastalarda serum SOD düzeyinde azalma ve XO aktivitesinde artış meydana gelmesi, skar gelişimi olan hastalarda SOD ve XO düzeylerinin daha anlamlı olduğunu düşündürmüştür.

Ayrıca yaptığımız analizde ve daha önceki yapılan çalışmalarda (156), skarlaşmaya paralel olarak HT varlığının arttığı ve serum SOD ve XO değerlerindeki skar mevcut olan hastalardakine benzer olarak beklenildiği gibi yüksek grade reflü mevcut olan hastalarda serum SOD değerlerinde düşüş ve XO değerinde artış izlenmiştir.

Çalışmamızda GSH düzeylerinin 5 grup halindeki incelemesinde XO değerlerine benzer olarak diğer organ çalışmalarındaki oksidatif ürünlere maruziyet sonrasındakilere benzer olarak daha fazla enfekte yada steril idrarla maruziyeti olan yüksek dereceli gruplarda artış beklenirken uyumsuz bir dağılım görülmüştür.

Düşük ve yüksek derece VUR olarak hastalar iki grup halinde incelemeye alındığında önceki çalışmalara benzer olarak oksidatif ürünlerde artış oluşturacak ve mekanizmayı tetiklemesi beklenen daha fazla enfekte yada steril idrarla maruziyeti olan yüksek grade reflü mevcut olan hastalarda diğer organ çalışmalarına bakıldığında beklenildiği gibi serum GSH aktivitesi düşük olarak izlenmiştir.

Ayrıca skar gelişimi ve HT oluşumu açısından, serum GSH düzeyleri incelemesinde, I/R sonrası oluşan hasarlanmaya bağlı olarak diğer çalışmalarda ve özellikle DM oluşturulan ve DN geliştirilen ratlarla yapılan çalışma incelendiğinde benzer ve beklenildiği gibi serum GSH düzeyleri yüksek derece reflüsü olan ve skar ve HT mevcut hasta grubunda daha düşük olarak izlenmiştir.

6- SONUÇLAR

- 1- Vezikoüreteral reflüye bağlı gelişen reflü nefropatisinde, İYE kadar iskemi-reperfüzyon hasarında, oksidatif stres ürünlerinin artması ve antioksidan madde düzeylerindeki azalmanın da, etkili olduğu görülmüştür.
- 2- Daha önceki çalışmalarla benzer olarak özellikle 2 yaş altı ve antenatal hidronefroz tanılı hastalarda yüksek derece reflü (grade 4 ve 5) ve skar gelişimi daha fazla izlendiği belirlenmiştir.
- 3- Özellikle antenatal hidronefroz tanısı olan bebeklerde postnatal 4 hafta içinde sintigrafik inceleme yapılmasından kaçınılmaktadır. Bu hasta grubunda, oksidan ve antioksidan madde düzeylerine bakılarak skar açısından fikir edinilebileceği öngörülmüştür.
- 4- Antioksidan madde düzeylerinin yüksek derece reflüsü olan hastalarda düşük olduğu, bu hastalara tedavi amaçlı antioksidan vitamin desteği açısından farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 5- Vezikoüreteral reflüsü olan hastaların takibinde kullanılan sintigrafik incelemelerle skar değişikliğinin, serum oksidan ve antioksidan madde düzeylerinin izlemiyle yapılabileceği düşünülmüş bu durumlar açısından daha uzun süreli ileri çalışmaların faydalı olabileceği düşünülmüştür.
- 6- Yaptığımız çalışmada düşük derece reflüsü olan hastalarda da azımsanmayacak düzeyde renal skar ve HT mevcut olması nedeniyle uygun tetkikler yapılarak, hastalarda gelişebilecek problemlerin daha erken fark edilmesini sağlayacaktır.

- 7- Özellikle MPO düzeyinin İYE sonucu gelişen nötrofil infiltrasyonu ile ilgili olması nedeniyle, hastalara profilaksi verilmesinin, önceki çalışmalarda göz önüne alındığında önemi tekrar anlaşılmıştır.

7. ÖZET

Vezikoüreteral reflü, çocukluk çağında görülen önemli ürolojik problemlerdendir. Vezikoüreteral reflü'nün en önemli uzun dönem komplikasyonu nefropatidir. Reflü nefropatisi, renal parenkimal skar oluşumu ve böbrek fonksiyonlarında bozulmayı ifade eder ve çocuklarda hipertansiyon ve böbrek yetmezliğinin önemli bir nedenidir. Gelişmiş ülkelerde son dönem böbrek yetmezliği etyolojisinin %5-12'sinden reflü nefropatisi'nin sorumlu olduğu gösterilmiştir.

Vezikoüreteral reflüsü bulunan çocuklarda, böbrek hasarı açısından, kısa sürede sonuç alınması ve gelişebilecek komplikasyonların önüne geçilmesi için etkili yöntemler gerekmektedir. Reflüsü bulunan çocuklarda, skar mevcudiyeti ve takibi açısından yapılan sintigrafik incelemelerde radyoaktif ışınlara maruziyet vardır. Özellikle antenatal hidronefroz tespit edilen bebeklerde erken dönemde sintigrafik incelemenin kısıtlı olması ve takibinde sık aralıklarla yapılamamasından dolayı hastalara sintigrafik incelemelere alternatif ve yardımcı olacak yöntemlere ihtiyaç vardır.

Vezikoüreteral reflüsü olan hastalarda, renal skar gelişimi açısından iki farklı mekanizma rol oynamaktadır. Bunlar enfeksiyon ve iskemi-reperfüzyon hasarıdır. Skar oluşumunun mekanizmalarının incelendiği çeşitli çalışmalarda, enfeksiyon sonucu gelişen skar mekanizmasında özellikle MPO ve MDA rol oynamakla birlikte diğer organlarda yapılan çalışmalarda iskemi-reperfüzyonla

oluşan hasarda ise MPO, MDA, XO, GSH ve SOD düzeylerinin etkili olduğu gösterilmiştir.

Bu klinik prospektif çalışmada, VUR'u olan çocukların takip ve tedavisinde serum oksidan ve antioksidan madde düzeylerinin kullanılabilirliğini göstermeyi amaçladık.

Bu çalışmada Haziran 2013 - Haziran 2014 tarihleri arasında toplam 80 hastanın serumları toplandı. Bu hastalar reflü derecelerine göre 5 grup halinde ve her bir grupta 16 hasta olacak şekilde belirlendi. Hastaların yaş ortalamaları, cinsiyete göre yaş dağılımı, renal skar ve HT olup olmaması durumları değerlendirildi. Tüm hastaların TİT, İK, USG, VSUG ve Tc 99m DMSA tetkikleri ile alınan serumlardan MPO, XO, SOD, GSH ve MDA düzeyleri incelendi.

Çalışmamızda reflü nefropatisinde görülen böbrek parankim hasarındaki oksidatif stres ürünleri ve antioksidanların, VUR derecesine göre dağılımı, DMSA incelemelerinden elde edilen renal skar düzeyleri ve hastalarda HT gelişimi ile kıyaslayarak reflüsü olan hastalardaki düzeyleri incelendi. Tüm sonuçlar SPSS 17 bilgisayar istatistik programı kullanılarak analiz edildi.

Vezikoüreteral reflüsü bulunan hastalarda çalışılan parametreler, reflü sonrası enfeksiyon ve I/R hasarı sonucunda bu hastalarda MDA, MPO ve XO düzeylerinin arttığı ve SOD ve GSH düzeylerinde azalma olduğu görüldü. Reflü dereceleriyle oksidan ve antioksidan düzeyleriyle ilgili yapılan analizde özellikle yüksek derece reflüsü olan hastalarda MPO, MDA ve SOD düzeylerinde artış ve XO ve GSH düzeylerinde azalma izlenmiştir.

Ayrıca oksidan ve antioksidan düzeyleri renal skar ve HT'u olan hastalarda incelendiğinde, renal skarı ve HT varlığı açısından yüksek derece reflülü hastalarda SOD ve GSH düzeylerinde azalma ve XO düzeyinde artış izlenmiştir.

8. SUMMARY

Vesicoureteral reflux (VUR) is one of the important urological problems during the childhood. The most important long-term complication of the VUR is the “reflux nephropathy” which has got the renal parenchymal scar formation and the deterioration of the renal functions, and it is an important cause of the hypertension and the renal failure among children, as well. It has been shown that the reflux nephropathy was responsible for the 5-12% of the renal failure’s causes in developed countries.

In regard to renal destruction, we need to have adequate and effective methods in order to quick results and to prevent any complications to occur, among children with VUR. Children with VUR are always being exposed to radioactive x-rays during the scintigraphic evaluations performed to understand for the existence and to follow-up of the scars especially, for the babies who were detected to have antenatal hydronephrosis, since scintigraphic evaluations are limited and it is impossible to perform them infrequent manners to follow up, we need to have alternative and another useful methods which could be replaced by scintigraphic exam.

There are two different mechanisms which play role in renal scar formation in patients with VUR. These are the infection and the ischemia-reperfusion damage. In different studies searching for the mechanisms of the scar formation, it has been proved that MPO and MDA has a role a scar formation developing due to infections. On the other hand, MPO, MDA, XO, GSH, and SOD levels were also effective. Researchers

about the damage occurring due to ischemia-reperfusion in other organs have showed that MPO, MDA, XO, GSH and SOD levels were the effectors.

In this clinical prospective study, our aim is to show if serum oxidant and antioxidant substance levels could be used for follow up and treatment of the children with VUR.

For this purpose, serum specimens of 80 patients were collected between June 2013 and June 2014. Patients were divided into five groups according to their degree of reflux, each group was consist of 16 patients. We considered as parameters included average of ages, age division between genders, whether the patients already have had scars and hypertension. Complete urine analysis, urine culture, USG, VCUG, Tc99M DMSA tests were done and MPO, XO, SOD, GSH and MDA levels as the parameters were measured from the serum specimens in all patients.

We investigated the levels of the oxidative stress products and the antioxidants and development of renal parenchymal damage due to reflux nephropathy. We compared them to the dispersion of renal scar levels which were obtain from the DMSA scintigraphic exam and development of hypertension in patients with reflux. All results were analyzed by using SPSS 17 computer statistic program.

MDA, MPO and XO levels were increased and SOD, GSH levels were decreased because of development of infection and ischemia-reperfusion damage after reflux. By analyzing the reflux levels and the oxidant and antioxidant levels, we found that patients with high degree of reflux have got an increase in MPO, MDA, SOD levels and a decrease in XO and GSH levels.

Furthermore, by investigating the oxidant and antioxidant levels of the patients with renal scar and hypertension, we found that SOD, GSH levels were decreased and XO levels were increased in patients with high degree of reflux.

9- KAYNAKLAR

- 1- Aviva E Weinberg, Michael H Hsieh, Department Of Urology Stanford University, School Of Medicine, Stanford, CA, USA Current Management of Vesicoureteral Reflux in Pediatric Patients: a review. Pediatric Health, Medicine and Therapeutics 2013;4 1–12
- 2- Chang Hee Han, Soo Hwan Kim, Sung Hak Kang, Ok Ran Shin, Hae Kyung Leet, Hee Jeong Kim, Yong-Hyun Cho. Protective effects of cranberries on infection-induced oxidative renal damage in a rabbit model of vesicoureteric reflux. BJU Int. 2007 Nov;100(5):1172-5
- 3- Bailey R. Vesicoureteral Reflux in Healthy infants and children. In: Hudson J, Kincaid-Smith P, editors. Reflux Nephropathy. New York: Masson; 1979: 59-61
- 4- Sargent MA. What is The Normal Prevalence of Vesicoureteral Reflux? Pediatr Radiol. 2000; 30: 587-593
- 5- Chand DH, Rhoades T, Poe SA, Kraus S, Strife CF,. Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. J urol. 2003;1770: 1548-1550
- 6- Tekgul S, Riedmiller H, Hoebeke P, et al. EUA guidelines on vesicouretral reflux in children. Eur Urol, 2012;62: 534-542
- 7- Roberts KB. Urinary tract infection: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. Pediatrics. 2011;128:595-610
- 8- Peters CA, Skoog SJ, Arant BS Jr, et al. Summary of the AUA guideline on management of primary vesicoureteral reflux in children. J Urol. 2010;184:1134-1144
- 9- Okur H, Köse O, Kula M, Oztürk F, Muhtaroğlu S, Sümerkan B. The role of infection and free oxygen radical damage in reflux nephropathy: an experimental study. J Urol. 2003 May; 169(5): 1874-7.
- 10- Roberts JA. Etiology and pathophysiology of pyelonephritis. Am J Kidney Dis. 1991 Jan; 17(1): 1-9.
- 11- Ye Y1, Xing HT, Guo Y, Indian J. Hypolipidemic effect of a novel biflavonoid from shells of Camellia oleifera (Abel.) Exp Biol. 2013 Jun;51(6):458-63..
- 12- Yıldırım İ, Dayanç M. Vezikoüreteral Reflü. In: Dayanç M (Editör) Güncel Çocuk Ürolojisi. Ankara: Atlas Kitapçılık; 2004.s.145-46
- 13- Hodson CJ, The radiologic diagnosis of pyelonephritis. Proc R Soc Med 1959;52: 669-672
- 14- Ransley PG, Riston RA. Renal papillary morphology and intrarenal reflux in the young pig. Urol Res 1975; 3: 105-109.
- 15- Kher K, Schnaper HW, Makker S (Çeviri: A. Anarat, A. Noyan, K. Beyazıt). Kher K, Schnaper HW, Makker S (Editörler). Klinik pediatrik nefroloji, İdrar yolu enfeksiyonu. Adana: Güneş Tıp Kitabevi: s.557-675.
- 16- Tanagho EA, Hutch JA, Meyers FH, Rambo ON Jr. Primary vesicoureteral reflux: Experimental studies of its etiology. J Urol 1965; 93: 165-176
- 17- Burger RH, Smith C. Hereditary and familial vesicoureteral reflux. J Urol 1971; 106:845-51.

- 18- Ransley PG. Vesicoureteric reflux: Continuing surgical dilemma. *Urology* 1978; 12: 246-55.
- 19- Shapiro E, Elder JS. The office management of recurrent urinary tract infection and vesicoureteral reflux children. *Urol Clin North Am* 1998; 25(4): 725-34.
- 20- Elder JS. Commentary: Importance of antenatal diagnosis of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992; 148: 1750-1754.
- 21- Orellana P, Baquedano P, Rangajan V. Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2004; 19 (10): 1122-1126
- 22- Cleper R, Krause I, Einstein B. Prevalence of vesicoureteral reflux in neonatal urinary tract infection. *Clin Pediatr (Phila)* 2004; 43: 619-625.
- 23- Baily RR. Relationship of vesicoureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1973; 1: 132-41.
- 24- Hiraoka H, Hori C, Tsukahara H. Vesicoureteral reflux in male and female neonates as detected by ultrasonography. *Kidney Int* 1999; 55: 1486-90.
- 25- Elder JS. Vesicoureteral reflux. *American Urological Association* 2000; 10 (6): 579-85.
- 26- Ring E, Petritsch P, Riccabona M, Haim-Kuttig M, Vilits P, Rauchenwald M. Primary vesicoureteral reflux in infant with a dilated fetal urinary tract. *Eur J Pediatr* 1993; 152:523-5
- 27- Shopner CE. Vesicoureteral reflux: Five year re-evaluation. *Radiology* 1970; 95: 637.
- 28- Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK. The characteristic of primary vesicoureteral reflux in male and female infants with prenatal hydronephrosis. *Br J Urol* 1997; 80: 319-27.
- 29- Weiss R, Duckett J, Spitzer A. Characteristics of entry in children with severe primary vesicoureteral reflux recruited for a multicenter international therapeutic trial comparing medical and surgical management *J Urol* 1992 b;148:1644-9.
- 30- Burge D, Griffiths M, Malone P, et al. Fetal vesicoureteral reflux: Outcome following conservative postnatal management. *J Urol* 1992;148:1473-1475.
- 31- Connolly LP, Treves ST, Connolly SA. Vesicoureteral reflux in children: incidence and severity in siblings. *J Urol* 1997; 157:2287-90.
- 32- Ander A.H. VUR. *Klinik Gelişim*. 2005.
- 33- Kunin CM. Urinary tract infections in children. *Hosp Prac* 1976: 11-91.
- 34- Kaefer M, Curran M, Treves ST. Sibling vesicoureteral reflux in multiple gestation births. *Pediatrics* 2000; 105: 800-4.
- 35- Puri P, Cascio S, Lakshmandass G, Colhoun E. Urinary tract infection and renal damage in sibling vesicoureteral reflux. *J Urol* 1998; 160:1028-30.
- 36- Briggs CE, Guo C-y, Schoettler C, Rosoklija I et al. A genome scan in affected sib-pairs with familial vesicoureteral reflux identifies a locus on chromosome 5. *European Journal of Human Genetics* 2010; 18: 245–250.
- 37- Noe HN. The long-term results of prospective sibling reflux screening. *J Urol* 1992; 148 (5 Pt 2): 1739-42.
- 38- Ander H, Şanlı Ö (Çeviri: Anafarta K, Yaman Ö). Vezikoüreteral reflü ve megaüreter. *Campbell Üroloji Güneş Kitabevi*, 2005: 2053-116.
- 39- Becker W, Meller J, Zappel H, Leenen A, Seseke F. Imaging in pediatric urology. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2003:1-67.

- 40- M.C. Wood, Structure and function of the human body, J.B Lippincott company, Philadelphia, 1995, 230
- 41- Osathanondh V, Potter EL. Pathogenesis of polycystic kidneys. Survey of results of microdissection. Arch Pathol 1964; 77: 510-2.
- 42- Sadler TW. Ürogenital sistem. (Çeviri C. Başaklar). Langman'ın Medikal Embriyoloji, 7. baskı. Bölüm 15. Ankara: Palme Yayıncılık; 1996.s.260-97.
- 43- Tanagho EA. Embryology of the genitourinary system. In: Tanagho EA, McAninch JW (Eds). Smith's General Urology, 14. edition. Chapter 2. Connecticut: Appleton & Lange, 1995: 17-30.
- 44- Caldamone AA. Embryology. In: Sant GR (Ed). Pathophysiologic Principles of Urology Blackwell Science Company. Instructional/Postgraduate and AM/PM Course Handouts. Annual report. 2001; (1): 177-220.
- 45- Harrison R. On the possibility and utility of washing out the pelvis of the kidney and ureters through the bladder. Lancet 1888; 1: 463.
- 46- Ander AH. Temel Üroloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 1998; 18: 28-33.
- 47- Mackie GG, Stephens FD. Duplex kidneys: a correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifices. J Urol 1975; 114:274-80.
- 48- Behrman ER, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004: p: 1785-1790.
- 49- Günaydın C. Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarında vezikoüreteral reflü ve renal skar sıklığı. İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği; 2008.
- 50- Tanagho EA, Pugh RC. The anatomy and function of the ureterovesical junction. Br J Urol 1963; 35: 151-65.
- 51- Paquin AJ Jr. Ureterovesical anastomosis. The description and evaluation of a technique. J Urol 1959; 82: 573-83.
- 52- Ekman H, Jacobsson B, Kock NG. High diuresis: A factor in preventing vesicoureteral reflux. J Urol 1966; 95: 511-5.
- 53- Stephens FD, Lenaghan D. The anatomical basis and dynamics of vesicoureteral reflux. J Urol 1962; 87: 669-80.
- 54- Arena F, Romeo C, Cruccetti A. Fetal vesicoureteral reflux: neonatal findings and followup study. Pediatr Med Chir 2001; 23: 31-4.
- 55- Bauer SB, Colodny AH, Retik AB. The management of vesicoureteral reflux in children with myelodysplasia. J Urol 1982;128:102-5.
- 56- Medlibes's online medical library.MCC of congenital urethral obstruction; 2010.
- 57- Wikipedia free encyclopedia. Subvesikale Obstruktion durch Urethralklappe. Tomograph at de. wikipedia [serial online]. 2008.
- 58- Soygur T. Ureterosel. Çocuklarda görülen konjenital üriner ve genital sistem anomalileri.
- 59- Koff SA, Murtagh DS. The uninhibited bladder in children: effect of treatment on recurrence of urinary infection and on vesicoureteral reflux resolution. J Urol 1983; 130: 1138-1141.
- 60- Homsy YL, Nsouli I, Hamburger B. Effects of oxybutinin on vesicoureteral reflux in children. J Urol 1985; 134: 1168-71.
- 61- Koff SA. Relationship between dysfunctional voiding and reflux. J Urol 1992;148:1703-5.

- 62- Soygür T, Arıkan N, Yeşili Ç, Göğüş O. Relationship among pediatric voiding dysfunction and vesicoureteral reflux and renal scars. *Urology* 1999; 54: 905-8
- 63- Chandra M, Maddix H. Urodynamic dysfunction in infants with vesicoureteral reflux. *J. Pediatr* 2000;136:754-9.
- 64- Noe HN, Wyatt RJ, Peeden JN. The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child. *J Urol* 1992; 148: 1869-71.
- 65- Keller SA, Jones JM, Boyle A. Kidney and retinal defects (Krd), a transgene induced mutation with a deletion of mouse chromosome 19 that includes the Pax 2 locus. *Genomics* 1994; 23: 309-20.
- 66- Torres M, Gomez-Pardo E, Dressler GR, Gruss P. Pax2 controls multiple steps of urogenital development. *Development* 1995;121:4057-4065.
- 67- Smellie JM, Normand ICS, Katz G. Children with urinary infection: a comparison of those with and those without vesicoureteric reflux. *Kidney Int* 1981; 20: 717-22
- 68- Ginsburg CM, McCracken GH. Urinary tract infection in young infants. *Pediatrics* 1992; 69: 409-12.
- 69- Skoog SJ, Belman AB, Majd M. A nonsurgical approach to the management of primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 1987; 138: 941-6.
- 70- Tamminen TE, Kaprio EA. The relation of the shape of renal papillae and of collecting duct openings to intrarenal reflux. *Br J Urol* 1977; 49: 345-54.
- 71- Najmaldin A, Burge DM, Atwell JD. Fetal vesicoureteral reflux. *Br J Urol* 1990; 65: 403-6.
- 72- Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *J Pediatr* 2000; 136: 30-4.
- 73- Hodson J, Maling TMJ, McManamon PJ, Lewis MG. The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radiol Suppl* 1975; 13: 1-26.
- 74- Mendoza J, Roberts J. Effects of sterile high pressure vesicoureteral reflux on the monkey. *J Urol* 1992; 148:1721-5.
- 75- Winberg J. Commentary: progressive renal damage from infection with or without reflux. *J Urol* 1992;148:1733-4.
- 76- Smellie JM, Ransley PG, Normand ICS, Prescond N, Edwards D. Development of new renal scars: A collaborative study. *Br Med J* 1985; 290: 1957-60.
- 77- Rolleston GL, Maling TMJ, Hodson CJ. Intrarenal reflux and the scarred kidney. *Arch Dis Child* 1974; 49: 531-9.
- 78- Obling H, Claesson J, Ebel KD, Seppanen U, Smellie JM, Tamminen MöbiusT, et al. Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: The International Reflux Study in Children (European branch). *J Urol* 1992; 148:1653-6.
- 79- Berg UB, Johansson SB. Age as a main determinant of renal function damage in urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1982; 58: 963-9.
- 80- Benador D, Benador N, Slosman D, Mermillod B, Girardin E. Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis? *Lancet* 1997; 349: 17-9.
- 81- Sheldon CA, Wacksman J. Vesicoureteral reflux. *Pediatr Rev* 1995; 16: 22-7.

- 82- 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* 1989; 299: 703-6
- 83- Smellie JM, Edwards D, Normand IC, Prescod N. Effect of vesicoureteric reflux on renal growth in children with urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1981; 56: 593-600.
- 84- Vallee JP, Vallee PD, Greenfield SP, Wan J, Springate J. Contemporary incidence of morbidity related to vesicoureteral reflux. *Urology* 1999; 53: 812-5.
- 85- Jack S. Urinary tract infections. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. W.B. Saunders comp. Philadelphia 16 th edition. 2000; 1621-5.
- 86- Şirin A, Emre S, Alpay H. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol*, 9: 549-552, 1995.
- 87- Ünver T, Alpay H, Karaaslan Bıyıklı N. Comparison of direct radionuclide cystography and voiding cystourethrography in detecting vesicoureteral reflux. *Pediatrics International* 2006 (48): 287–91.
- 88- Bagga A. Urinary tract infections: evaluation and treatment. *Indian Pediatr* 2001 Jul; 68 (3): 40-5.
- 89- Sözmén EY. Yaşlanma Biyokimyası. In: Onat T, Emerk K, Sözmén EY. *İnsan Biyokimyası*. Ankara: Palme Yayıncılık, 2002: 665-674.
- 90- B Halliwell and J.M.C. Gutteridge. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview, *method Enzymol.* 186 (1990) 1-85
- 91- B Halliwell and J.M.C. Gutteridge. Oxygen toxicity, oxygen radicals, Transition metals and disease, *Biochem J.*, 219 (1984) 1-14
- 92- L.L. Zwart, J.H.N. Meerman, J.N.M. Commandeur, N.P.E. Vermeulen. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans, *Free Radical Bio. Med.*, 26 (1999) 202-206
- 93- Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Ann Rev Nutr* 1996; 16: 33.
- 94- Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 72: 653-669.
- 95- E Özbek, Y Türköz, E Şahna, M Özbek, B. Mızrak. The protective effect of caffeic acid phenethyl ester on the gentamicin nephrotoxicity, *Int. Med. J. Washington* 7 (2000) 215-217
- 96- R Rodrigo and G. Rivera. Renal damage mediated by oxidative stress: a hypothesis of protective effects of red wine, *Free Radical Biol. Med.*, 33 (2002) 409-422
- 97- T.G. McKelvey, M.E. Hömllwarth, D.N. Granger, T.D. Engerson, U. Landler, H.P. Jones. Mechanisms of conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase in ischemic rat liver and kidney, *Am. J. Phys.*, 254 (1988) 753-760
- 98- E.L. Rhoden, M.I. Lucas, L.P. Lima, C.R. Rhoden, C.A.V. Souto. Effects of L-arginine on the kidney levels on malondialdehyde in rats to renal ischaemia-reperfusion, *BJU. Int.*, 88 (2001) 273-277
- 99- S. Watanabe, Y. Yoshimura, T. Fukui. Contribution of glutathione peroxidase and nitric oxide to potassium bromate-induced oxidative stress and kidney damage in mice, *J. Health Sci.*, 47 (2001) 565-570

- 100- A.J. Augustin, J. Lutz. İntestinal hepatic and renal production of thiobarbituric acid reactive substances and myeloperoxidase activity after temporary aortic occlusion and reperfusion, *Life Sci.*, 49 (1991) 961-968
- 101- L. Baud, R. Ardaillou. İnvolvement of reactive oxygen species in kidney damage, *Brit. Med. Bull.*, 49 (1993) 621-629
- 102- M. Sare, D. Hamamcı, İ. Yılmaz, M. Birincioğlu, B.B. Menten, M. Özmen, Ö. Yesilada. Effects of carbondioxide pneumoperitoneum on free radical formation in lung and liver tissues, *Surg.Endosc.*, 16 (2002) 188-192
- 103- W. Wasowicz, J. Neve, A. Peretz. Optimized steps in fluorometric determination of thiobarbituric acid-reactive substances in serum: importance of extraction pH and influence of sample preservation and storage, *Clin. Chem.*, 39 (1993) 2522-2526
- 104- A.seven, G. Candan. Radikal ve lipid peroksid düzeyini artıran etkenler, *Biyokimya Dergisi*, XX (1995) 43-56
- 105- F.T. Slater. Free radical mechanisms in tissue injury, *Biochem. J.*, 222 (1984) 1-15
- 106- J.M. Lawrance, B. Adrienne. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients, *FASEB. J.*, 1 (1987) 441-445
- 107- H.R. Gr,ff,ths, L.Moller, G. Bartosz, A. Bast, C.B. Freddari, A. Collins, M. Cooke, S. Coolen, et al., *Biomarkers, Mol. Aspect. Med.*, 23 (2002) 101-208
- 108- A.P. Southorn, G. Powis. Free radicals in medicine, I. Chemical natüre and biologic reactions, *Mayo Clin. Proc.* 63 (1988) 381-389
- 109- S. Doğanay, Y. Türköz, C. Evreklioğlu, H. Er, et al. Use of caffeic acid phenthyl ester to prevent sodium pre-selenite-induced cataract in rat eyes, *J. Cataract Restract. Surg.*, 28 (2002) 1457-1462
- 110- Koca N. Karadeniz F. Serbest Radikal Oluşum Mekanizmaları Ve Vücuttaki Antioksidan Savunma Sistemleri, Ankara Üniversitesi, Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Dergisi. Sayı 16, 2003; 32-37.
- 111- Suyanı E. Deneysel Böbrek İskemi - Reperfüzyon Hasarında Everolimus'un Oksidan - Antioksidan Sistem Ve Renal Histoloji Üzerine Etkileri. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara-2006.
- 112- Granger DN: Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol* 255: 1269-1275, 1988.
- 113- Elgün S. Enzimler. In: Elgün S, ed. *Tıbbi Biyokimya*. Ankara: Art Ofset Matbaacılık, 2004: 160-162.
- 114- Slater TF. Free radical mechanisms in tissue injury. *J Biochem* 1984; 222:1-15.
- 115- Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik etkileri. 1. Baskı Konya: Mimoza Yayınları. 1995:3-95
- 116- Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Hastalıkların patogenezi ve tedavisinde reaktif oksijen partikülleri ve antioksidanlar. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi / Office Journal of the Turkish Association* 1997; 3-4: 96-101.
- 117- Heinrich, Peter; Georg Löffler; Petro E. Petrides (2006). *Biochemie und Pathobiochemie (Springer-Lehrbuch) (German Edition)*. Berlin: Springer. pp. 123. ISBN 3-540-32680-4.
- 118- P.C. Andrews, N.I. Krinsky. Human myeloperoxidase and hemimyeloperoxidase, *Method Enzymol.*, 132 (1986) 369-370

- 119- Rayaman P. (2010). Sağlıklı ve hasta polimorf nüveli lökositlerinde miyeloperoksidaz ve hücre içi öldürme aktivitesinin ilişkisi ve bazı ilaçların miyeloperoksidaz aktivitesi üzerine etkisinin araştırılması. M. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul (Danışman: Prof. Dr. Adile Çevikbaş)
- 120- S.J. Klebanoff, A.M. Waltersdorff, H. Rosen. Antimicrobial activity of myeloperoxidase, *Method Enzymol.*, 105 (1984) 39-403
- 121- M. Markert, P.C. Andrews, B.M. Babior. Measurement of O_2^- production by human neutrophils., *Method Enzymol.*, 105 (1984) 358-365
- 122- A.J. Kettle, C.C. Winterbourn, Superoxide dependent hydroxylation by myeloperoxidase. *J. Biol. Chem.*, 269 (1994) 17146-17151
- 123- R.A. Clark, D.W. Pearson. Inactivation of transferrin iron binding capacity by the neutrophil myeloperoxidase system, *J. Biol. Chem.*, 264 (1989) 9420-9427
- 124- S.L. Hazen, R. Zhang, Z. Shen, W.Wu, E.A. Podrez, J.C. MacPherson, D. Schmitt, et al., Formation of nitric oxide-derived oxidants by myeloperoxidase in monocytes, *Circ. Res.*, 85 (1999) 950-958
- 125- I.C. Davis, S. Zhu, J.B. Sampson, J.P. Crow, S. Matalon. Inhibition of human surfactant protein o function by oxidation intermediates of nitrite, *Free Radical. Biol. Med.*, 33 (2002) 1703-1713
- 126- A.C. Carr, M.R. McCall, B. Frei. Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species reaction pathways and antioxidant protection, *Arterioscl. Throm. Vas. Biol.*, 20 (2000) 1716-1723
- 127- P. Williams, H. Lopez, B. Deborah, C. Christine, E. Alan, H. Rod. Characterization of renal ischemia-reperfusion injury rat, *J. Pharmacol. Toxicol. Meth.*, 37 (1997) 1-7
- 128- N. Sucu, A. Unlu, L. Tamer, B. Aytaçoğlu, B. Coşkun, R. Bilgen, B. Ercan, A. Gul, et al. Effects of trimetazidin on tissue damage in kidney after hindlimb ischemia-reperfusion, *Pharmacol. Res.*, 46 (2002) 345-349
- 129- Brittain T. Tottle B. Glutathione in the red blood cells of embryonic mice, *Comp. Biochem. Physiol.*, 83 (1986) 843-846
- 130- M.J. Mathy, A. Ronald. Oxygen free radicals and glutathione in hepatic ischemia-reperfusion injury, *J. Surg. Res.* 50 (1991) 398-402
- 131- M. E. İnal, E. Sunal, G. Kanbak. Age related changes in the glutathione redox system, *Cell Biochem. Func.*, 20 (2002) 61-66
- 132- A. El- R. Hammouda, M.M. Khalil, A. Salem. Lipid peroxidation products in pleural fluid for separation of transudates and exudates. *Clin Chem* 1995; 41. 1314-5
- 133- G.L. Ellman. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959; 82: 70-77
- 134- Y. Sun, L.W. Oberley, Y.A. Li. Simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988; 34: 497-500
- 135- P.P. Bradley, D.A. Priebat, R.D. Christensen, et al. Measurement of cutaneous inflammation: Estimation of neutrophil content with an enzyme marker. *J Invest Dermatol*, 78: 206-9, 1982
- 136- N. Prajda, G. Weber, Malign transformation-linked imbalance: Decreased XO activity in hepatomas. *FEBS Lett* 1975; 59: 245-249
- 137- R. Mathews, T.K. Mattao. Vesicoureteral reflux. In: D.F. Geary, F. Schaefer (Eds). *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Philadelphia: 2008.p. 549-59.

- 138- R.B. Scott, K.S. Reddy, K. Husain, E.C. Schlorff, L.P. Rybak and S.M. Somani, Dose response ethanol on antioxidant defense system of liver, lung and kidney in rat, *Pathophysiology*, 7 (2000) 25-32
- 139- Suzanne C. Schiffman, M.D., Yan Li, Ph. D., Deyi Xiao, M.D., Xuanshe Li, M.S., Harini S. Aiyer, Ph.D. and Robert C. G. Martin, M.D., Ph.D. The resistance of esophageal adenocarcinoma to bile salt insult is associated with manganese superoxide dismutase expression, *J of Surg. Research* 171, 623-630, 2011
- 140- Hodson CJ, Edwards D. Chronic pyelonephritis and vesicoureteral reflux. *Clin Radiol* 1960; 11: 219-231
- 141- Rusthon HG. The evaluation of acute pyelonephritis and renal scarring with technetium 99m-dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy: evolving concepts and future directions. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 108-120
- 142- Jakobsson B, Berg U, Svensson L. Renal scarring after acute pyelonephritis. *Arch Dis Child* 1994; 70: 111-115
- 143- Caione P, Ciofetta G, Collura G et al. Renal damage in vesicoureteric reflux. *BJU Int* 2004; 93: 591-595
- 144- Rushton HG. Vesicoureteral reflux and scarring In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds), *Pediatric Nephrology* (5 th ed). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2004; pp1027-1048.
- 145- Ransley PG, Risdon RA, Godley ML. High pressure sterile vesicoureteral reflux and renal scarring: an experimental study of the pig and mini-pig. *Contrib Nephrol* 1984; 39: 320-343
- 146- Glauser MP, Lyons JM, Braude AI. Prevention of chronic experimental pyelonephritis by suppression of acute suppuration. *J Clin Invest* 1978; 61: 403-407
- 147- Bille J, Glauser MP. Protection against chronic pyelonephritis of acute suppuration: effect of colchicine and neutropenia. *J Infect Dis* 1982; 146: 220-226
- 148- Meylan PR, Markert M, Bille J et al. Relationship between neutrophil mediated oxidative injury during acute experimental pyelonephritis and chronic renal scarring. *Infection and Immunity* 1989; 57: 2196-2202.
- 149- Imamoğlu M, Cay A, Cobanoglu U, et al. Effects of melatonin on suppression of renal scarring in experimental model of pyelonephritis. *Urology* 2006; 67: 1315-1319.
- 150- Matsumoto T, Mizunoe Y, Ogata N. Role of superoxide in renal scarring following infection by mannose-sensitive piliated bacteria. *Urol Res* 1991; 19: 229-233.
- 151- Sadeghi Z, Kajbafzadeh AM, Tajik P et al. Vitamin E administration at the onset of fever prevents renal scarring in acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1503–1510
- 152- Halliwell B, Cross CE. Oxygen-derived species: their relation to human disease and environmental stress. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 10: 5-12.
- 153- Andreoli SP. Reactive oxygen molecules, oxidant injury and renal disease. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 733-742.
- 154- Han CH, Kim SH, Kang SH et al. Protective effects of cranberries on infection-induced oxidative renal damage in a rabbit model of vesico-ureteric reflux. *BJU Int* 2007; 100: 1172-1175.

- 155- Paltiel HJ, Mulkern RV, Perez-Atayde A et al. Effect of chronic, low pressure, sterile vesicoureteral reflux on renal growth and function in a porcine model: A radiologic and pathologic study. *Radiology* 2000; 217:507–515
- 156- Biçer Ş, Yurtçu M, Köylü Ö ve ark. Vezikoüreteral reflüde reflü nefropatisine melatoninin etkisi. *Genel Tıp Dergisi* 2009; 19: 161-167
- 157- Juanwen Z, Guocai L, Ying Z. The significance of serum xhantine oxidase and antioxidant markers in acute paraquat poisoning in humans. *Clin Biochem* 2011; 44: 221-225
- 158- Chang X, Shao C, Wu Q, Huang M, Zhou Z. Pyrrolidine dithiocarbamate attenuates paraquat-induced lung injury in rats. *J Biomed Biotechnol* 2009; 619: 487-494
- 159- Kitazawa Y, Matsubara M, Takayema N, Tanaka T. The role of xhantine oxidase in paraquat intoxication. *Arch Biochem Biophys* 1991; 288: 220-224
- 160- Eeto I.T Sihvo, Jukka T. Salminen, Tuomo K. Rantanen, O. Juhani Ramo, Markku Ahotupa. Oxidative stress has a role in malignant transformation in barrett's oesophagus. *Int J. Cancer.* 2002; 102: 551-555
- 161- Kamleshwar S, Prince R, Arun K, Mukesh K, Gaurav K. Effect of monotherapy and combination therapy of pantoprazole and aprepitant in gastric esophageal reflux disease in albino rats. *The Scien World J.* 2014; Article ID 183147, 7
- 162- Tülay K, Mustafa S, Ahmet K, Gökhan A and Osman Nuri D. Which is more effective in the prevention of renal ischemia-reperfusion-induced oxidative injury in the early period in mice: IL-10 or anti IL-12, *Clin Biocehm* 2004; 37: 50-55
- 163- Nikos V. Margaritelis, Aristidis S. Veskoukis, Vassilis Paschalis, Ioannis S. Vrabas, Konstantina Dipla and al. Blood reflects tissue oxidative stress: a systematic review. 2015 Informa UK DOI: 13. 3109/1354750X.2014. 1002807
- 164- Wang W, Jiang HM, Li WR, Zuo L, Tao L, Yu X. Efficxts of low-dose insulin on oxidation-reduction in rat organs after majör burns. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2013; 12; 93 (42): 3394-3397
- 165- Ozkan F, Senayli Y, Ozyurt H, Erkorkmaz U, Bostan B. Antioxidant effects of propofol on tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury: an experimental study. *J of Surg Res* 2012; 176: 601-607
- 166- Aldemir O, Celebi H, Cevik C, et al. The effect of propofol or halothane on free radical production after tourniquet induced ischmeia-reperfusion injury during knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 1221
- 167- Mokhtar I. Yosuef, Hend M Hussien. Cisplatin-induced renal toxicity via TNF- α , IL-6, tumor supressor P53, DNA damage, xhantine oxidase, histological changes, oxidative stress and nitric oxide in rats: Protective effect of ginseng. *Food and Chem Toxicol.* 2015; 78: 17-25
- 168- Omar Abdulhakeem Almaghrabi. Molecular and biochmeical invastigations on the effect of quercetin on oxidative stress induced by cisplatin in rat kidney. *Saudi J of Biol Scien.* 2015; 22: 227-231
- 169- Bidya D. Sahu, Madhusudana K., Jeevana G. Sindhura, Ramakrishna S. Hesperidin attenuates cisplatin-induced acute renal injury by decreasing oxidative stress, inflammation and DNA damage. 2013; 20: 453-460

- 170- J. Vaghasiya, N. Sheth, Y. Bhalodia, R. Manek. Sitagliptin protects renal ischaemia-reperfusion induced renal damage in diabetes. 2011; 166: 46-54
- 171- Al-Sayed E, El-Lakkany NM, Seif El-Din SH, Sabra AN, Hammam OA. Hepatoprotective and antioxidant activity of *Melaleuca styphelioides* on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice. *Pharm Biol.* 2014; 52 (12):1581-90
- 172- Veljkovic AR, Nikolic RS, Kocic GM, Pavlovic DD, Cvetkovic TP, Sokolovic DT, Jevtovic TM, Basic JT, Laketic DM, Marinkovic MR, Stojanovic SR, Djordjevic BS, Krsmanovic MM. Protective effects of glutathione and lipoic acid against cadmium-induced oxidative stress in rat's kidney. *Ren Fail.* 2012; 34 (10): 1281-1287
- 173- Kandemir FM, Ozkaraca M, Yildirim BA, Hanedan B, Kirbas A, Kilic K, Aktas E, Benzer F. Rutin attenuates gentamicin-induced renal damage by reducing oxidative stress, inflammation, apoptosis, and autophagy in rats. *Ren Fail.* 2015 Jan 23: 1-8.
- 174- Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment. 2005; 28: 164-176
- 175- Stanton RC. Clinical challenges in diagnosis and management of diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: S3-S21
- 176- Ritz E, Zeng XX, Rychlik I. Clinical manifestation and natural history of diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol.* 2011; 170: 19-27
- 177- Bravard A, Bonnard C, Durand A, Chauvin MA, Favier R, Vidal H, Rieusset J. Inhibition of xanthine oxidase reduces hyperglycemia-induced oxidative stress and improves mitochondrial alterations in skeletal muscle of diabetic mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 300: E581–E591
- 178- Desco MC, Asensi M, Marquez R, Martinez-Valls J, Vento M, Pallardo FV, Sastre J, Vina J. Xanthine oxidase is involved in free radical production in type 1 diabetes: protection by allopurinol. *Diabetes.* 2002; 51: 1118–1124
- 179- Rajesh M, Mukhopadhyay P, Batkai S, Mukhopadhyay B, Patel V, Hasko G, Szabo C, Mabley JG, Liaudet L, Pacher P. Xanthine oxidase inhibitor allopurinol attenuates the development of diabetic cardiomyopathy. *J Cell Mol Med.* 2009; 13: 2330–2341
- 180- Romagnoli M, Gomez-Cabrera MC, Perrelli MG, Biasi F, Pallardó FV, Sastre J, Poli G, Viña J. Xanthine oxidase-induced oxidative stress causes activation of NF-kappaB and inflammation in the liver of type I diabetic rats. *Free Radic Biol Med.* 2010; 49: 171–177
- 181- Tabak O, Gelisgen R, Erman H, Erdenen F, Muderrisoglu C, Aral H, Uzun H. Oxidative lipid, protein, and DNA damage as oxidative stress markers in vascular complications of diabetes mellitus. *Clin Invest Med.* 2011; 34: E163–E171
- 182- Ferrari R, Ceconi C, Curello S. Oxygen-mediated myocardial damage during ischaemia and reperfusion: Role of the cellular defences against oxygentoxicity. *J Mol Cell Cardiol* 1985; 17: 337-345.
- 183- Ak A, Oto A. Oksijen serbest radikalleri ve kalp hastalıkları. *T Klin Kardiyoloji* 1988; 1: 35-9.
- 184- Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *Surg Clin North Am* 1992;72: 65-83.
- 185- Chertin B, Rolle U, Farkas A, Puri P. The role of nitric oxide in reflux nephropathy. *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 630-34.

- 186-** Rodriguez-Reynosos S, Leal C, Portilla-de Buen E, Castillo JC, Ramos-Solano F. Melatonin ameliorates renal ischemia/reperfusion injury. *J Surg Res* 2004; 116: 242-7.
- 187-** Başaklar AC. Vezikoüreteral reflü. İçinde: Başaklar AC, editör. *Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları*. Ankara: Palme Yayıncılık; 2006. p.1289-33.
- 188-** Border JR. Multiple systems organ failure. *Ann Surg* 1992;216:111-16.
- 189-** Bone CR. Sepsis, the sepsis syndrome multiorgan failure: A plea for comparable definitions. *Ann Intern Med*. 1991;114:332-33.
- 190-** Kamer SA. Vesicoureteral reflux. In: Belman AB, King LR, Kramer SA, editorler. *Clinical Pediatric Urology*. London: Martin Dunitz Ltd; 2004. p.659-801
- 191-** K. Fidan, Y. Kandur, B. Buyukkaragoz, U.O. Akdemir, O. Soylemzoglu. Hypertansion in pediatric patients with renal ascarring in association with VUR. *Ped Urology*. 2013 Jan;81(1):173-7
- 192-** Sergen MA. What is the normal prevalence of VUR? *Pediatr Radiol*. 2000; 30: 587-593
- 193-** N. Aydoğdu, K. Kaymak, Ö. Yalçın. Ratlarda böbrek iskemi reperfüzyon hasarında N-Asetilsistein'in etkileri. *Fırat Tıp Dergisi* 2005; 10(4): 151-155
- 194-** Meister A, Anderson ME. Glutathione. *Annu Rev Biochem* 1983; 52: 711-760
- 195-** Slusser SO, Grottyhann LW, Martin LF, Scaduto RC. Glutathione catabolism by the ischemic rat kidney. *Am J Physiol* 1990; 258(6): 1546-1553
- 196-** Nath KA, Norby SM. Reactive oxygen species and acute renal failure. *Am J Med* 2000; 109: 655-678.

10. BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Üreterin mesaneye giriş açısı, yeri ve mesane duvarı içindeki uzunluğu pasif bir fizyolojik kapak (valv) mekanizması oluşturmaktadır. Bu mekanizma idrarın mesaneye rahatça akmasına izin verirken, işeme sırasında mesane içi basınç artmasına rağmen idrarın böbreklere doğru kaçışını engellemektedir.

Yetersiz kapak mekanizmasına bağlı olarak idraryapma esnasında idrarın mesaneden böbreklere kaçışı vezikoüreteral reflü olarak adlandırılır.

Sağlıklı küçük çocuklarda vezikoüreteral reflü sıklığı % 1-3 civarındadır. İdrar yolu enfeksiyonu tanısı alan çocuklarda ise % 12-50'dir. Günümüzde üreterovezikal bileşke anatomisinin kalıtsal geçiş gösterdiği ve reflünün ailevi özellikleri bilinmektedir. Vezikoüreteral reflülü hastaların kardeşlerinin incelendiği bir çalışmada % 36,5 oranında vezikoüreteral reflü saptanmış ve bunların % 4,7'sinde böbrek hasarı olduğu belirlenmiştir. Yeni doğan döneminde erkeklerde daha sık görülen vezikoüreteral reflü, ileri yaşlarda kızlarda daha sık izlenir.

Yapılacak olan bu çalışmada hastalardan rutin yapılacak olan kan tahlillerinden ayrılacak serumdan kandaki bazı madde düzeyleri incelenecektir.

Aşağıda imzası bulunan ben, "Vezikoüreteral Reflüsü Olan Hastalarda Oksidatif Stres Ürünleri ve Antioksidan Madde Düzeyleri" adlı tıbbi uygulamayla yapılması planlanan klinik çalışma hakkında, Dr. Mehmet DEMİRCAN'dan tam olarak bilgi aldığımı beyan ederim.

Bu tıbbi çalışmanın etik açısından Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun kurallarına uygun olarak incelendiği ve insanlara uygulanmasının sakıncalı olmayacağı bana anlatıldı.

Ayrıca bana, bu çalışmanın tıbbi olarak geçerli olduğu ve en son bilimsel yöntemlere uygun olarak yapılacağı bildirildi. Bunun açık bir çalışma olduğu bana anlatıldı.

Beni muayene eden doktora, daha önceki ve şu andaki tüm hastalıklarımı ve şu anda yapılan araştırmayı bildiğimi teyit ederim. Son dört haftadır herhangi bir çalışmada yer almadım.

Aşağıda imzası bulunan doktordan bu bilgileri aldıktan sonra ben, yapılması planlanan çalışmanın özelliklerini ve sonuçlarını (muhtemelen geçici yan etkiler de dahil) anlıyorum.

Bana verilen bu bilgiler temelinde, istediğim herhangi bir zaman, hiç bir sakınca olmadan, çalışmadan çekilebileceğimi teyit ediyorum.

Hastanın Adı, Soyadı / İmzası:

Hastanın doğum tarihi:

Hastanın veli/vasisinin Adı, Soyadı / İmzası:

Doktorun İmzası:

Tarih:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Vezikoüreteral Reflüsü Olan Hastalarda Oksidatif Stres Ürünleri ve Antioksidan Madde Düzeyleri.
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2014/143

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İnönü Üniversitesi Merkez Kampüsü, 44280, Malatya, Türkiye
	TELEFON	+90 422 341 06 60 / 1219
	FAKS	+90 422 341 00 36
	E-POSTA	inu.dhek@inonu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mehmet DEMİRCAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi AD			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MALATYA			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlensel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Rıfat KARLIDAĞ
İmza:



Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Vezikoüreteral Reflüsü Olan Hastalarda Oksidatif Stres Ürünleri ve Antioksidan Madde Düzeyleri.
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2014/143

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2014/143	Tarih: 17.09.2014			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacının/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Rıfat KARLIDAĞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Rıfat KARLIDAĞ	Psikiyatri	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Metin GENÇ	Halk Sağlığı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Saim YOLOĞLU	Biyoistatistik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Türkan TOĞAL	Anesteziyoloji ve Rea.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN	İç Hastalıkları	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Seda TAŞDEMİR	Tıbbi Farmakoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Derya DOĞAN	Çocuk Sağlığı ve Hast.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Özden KAMIŞLI	Nöroloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU	Onkoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Rıfat KARLIDAĞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Vezikoüreteral Reflüsü Olan Hastalarda Oksidatif Stres Ürünleri ve Antioksidan Madde Düzeyleri.
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2014/143

Doç. Dr. Ergül ALÇIN	Fizyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	Edi
Yrd. Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ	Tıp Tarihi ve Etik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	Edi
Dr. Mahmut Barkın AKGÜL	Tıp Doktoru	Halk Sağlığı Müdürlüğü	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Edi
Metin TAY	Eczacı	Serbest Eczacı	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Edi
Zafer ERGÜZEL	Hukuk	İnönü Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	Katılımcı
Hasan KONAN	Sivil Üye	MSD Ltd. Şti.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	Katılımcı

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Rıfat KARLIDAĞ
İmza:



Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.