

VEZİKOÜRETERAL REFLÜDE (VUR) BÖBREK PARANKİMAL HASAR GÖSTERGESİ OLARAK İDRARDA N-ASETİL β -D-GLUKOZAMİNİDAZ (NAG) SEVİYELERİ

URINARY N-ACETYL β -D-GLYCOSAMINIDASE (NAG) LEVELS AS A PARAMETER OF RENAL PARENCHYMAL INJURY IN VESICoureTERAL REFLUX (VUR)

Şebnem KÖSEBALABAN*, Ali AYYILDIZ**, Sema Nur AYYILDIZ*, Emre HURİ*

* SSK Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, ANKARA

** S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, ANKARA

ABSTRACT

Introduction: Vesicoureteral reflux is the retrograde flow of the urine towards the kidneys. Renal injury occurs particularly because of reflux and infections. The relationship between renal parenchymal injury and reflux is well-known. The common reason of chronic renal failure in children and adult, the rate of 24%, is the vesicoureteral reflux. However, the rate of 90% of the hypertension among this population of patient, is due to the renal insufficiency, and also the reflux nephropathy is determined in the rate of 50% of them. In urological practice, creatinine clearance, blood urine nitrogen (BUN) and the protein levels of the urine are used to evaluate the failure of the renal function due to the reflux and the urinary infection. But the proteinuria has been confirmed at the late period of the renal insufficiency.

Increased urine protein level is a good, but late indicator of the renal parenchymal injury. Increased excretion of the low molecular weight proteins and renal tubular enzymes indicate early tubular injury. N-Acetyl β -D-Glycosaminidase is a lysosomal enzyme which indicates early tubular injury. In this study, we researched the relationship between the levels of NAG and NAG excretion rate in urine and renal parenchymal injury in patients who had urinary infection history.

Materials and Methods: 55 children with urinary infections and 13 healthy children, who addressed to the outpatient Nephrology Department of the SSK Ankara Pediatric Hospital, have been assessed. For every children routine urine analysis, urine culture, renal ultrasonography, intravenous pyelography, voiding cystourethrography and renal scintigraphy with Tc^{99m} dimercaptosuccinic acid (DMSA) were performed. In urine specimens, the levels of NAG, albumin, and creatinin have been determined. The study group has been evaluated as urinary infection free status at least 3 months (for this reason urine NAG, BM and LDH levels have been not effected) if infection determined only the trimethoprime- sulphametaxazole has been used however, the proteinuria and the hypertension have not confirmed.

Results: 28 of 55 patients who have urinary infections history had VUR. 14 of 28 patients had renal scar. 7 of 27 patients without VUR had renal scar. Patients with renal scarring have been graded. The excretion of NAG in urine, not changed during the day so the spot urine evaluation has been performed. However, the NAG value has been divided to creatinine to decrease the effect of the diuresis. In all patients mean urinary NAG/creatinin ratio was higher than the control group ($p<0.05$). In patients with renal scar with or without VUR urinary NAG/creatinin ratio was significantly higher than the patients without scar or the control group ($p<0.05$). Between VUR (+) and VUR (-) patients who have not renal scar, had NAG/creatinine ratio which was not statistically significant ($p>0.05$).

Conclusion: We concluded that increased NAG levels in urinary tract infections may be an early finding for renal parenchymal injury. The excretion of the enzyme and microprotein have been not affected by the VUR or the degree of VUR without the present of the renal scar.

Key words: VUR, NAG, Renal scar

ÖZET

Veziköüreteral reflü idrarın böbreğe doğru geri akımıdır. Böbrek parankimal hasar, reflü ve enfeksiyonlar sebebiyle oluşur. Böbrek parankimal hasar ve reflü arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. İdrarda artmış protein, böbrek parankimal hasarı gösteren iyi, fakat geç bir bulgudur. Küçük moleküler ağırlıklı proteinler ve böbrek tübüler enzimlerin atılımının artışı erken tübüler hasarlanmayı gösterir. N-Asetil β -D-Glukozaminidaz erken tübüler hasarlanmayı gösteren lizozomal bir enzimdir. Bu çalışmada idrar yolu enfeksiyonu öyküsü olan hastalarda idrarda NAG atılımı ölçümü ve idrar NAG seviyesinin böbrek parankimal hasarlanmayla ilişkisi araştırıldı.

Çalışmaya SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Nefroloji Kliniği'ne idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle başvuran 55 çocuk ve sağlıklı 13 çocuk alındı. Her çocuğa tam idrar analizi, idrar kültürü, böbrek ultrasonografi, intravenöz piyelografi, voiding sistoureterografi ve Tc^{99m} dimerkaptosüksinik asit (DMSA) ile böbrek sintigrafisi yapıldı. Ayrıca idrar örneklerinde NAG, β_2 -mikroglobulin (BM), laktat dehidrogenaz (LDH), albumin ve kreatinin düzeyleri çalışıldı. Geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu öyküsü olan 55 hastanın 28'inde VUR saptandı. 28 hastanın 14'ünde de böbrek skarı vardı. Vezikoüreteral reflüsü olmayan 27 hastanın 7'sinde böbrek skarı saptandı. Böbrek skarı vakaları derecelendirildi.

Tüm hasta gruplarında ortalama idrar NAG/kreatinin değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). Vezikoüreteral reflüsü olan veya olmayan, böbrek skarı olan hastaların idrar NAG/kreatinin değerleri, skarı olmayan hastalar ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). Böbrek skarı olmayan hastalar arasında VUR (+) ve VUR (-) hastaların ortalama NAG/kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç olarak, idrar yolu enfeksiyonlarında artmış idrar NAG düzeyinin böbrek hasarlanmayı gösteren erken bir bulgu olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: VUR, NAG, Böbrek skarı

GİRİŞ

Vezikoüreteral reflü (VUR) idrarın düşük veya yüksek basınçlı, enfekte veya steril olarak böbreğe doğru geri akımıdır. Böbrek hasar reflü ve enfeksiyonlar sebebiyle oluşur. Reflü nefropatisi, VUR nedeniyle gelişen böbrek skarları gösteren radyolojik bir terimdir. Böbrek parankimal hasar ve reflü arasındaki ilişki iyi bilinmemektedir¹⁻³. Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklar ve genç yetişkinlerin %24'ünde altta yatan sebep VUR'dur. Yine bu yaş grubunda saptanan hipertansiyonun %90'ı böbrek nedenlidir ve bunların %50'si de reflü nefropatisi sonucu oluşmaktadır². Klinikte, bu kadar önemli olan reflü ve idrar yolu enfeksiyonlarına (İYE) bağlı olarak gelişen böbrek fonksiyon bozukluklarının değerlendirilmesinde genellikle kreatinin klirensi, kan üre nitrojeni (BUN), idrarda protein düzeyleri kullanılır. Ancak proteinüri ortaya çıktığında genellikle geç kalınmıştır³. İdrarda albumin dışında daha düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (örneğin; beta-2 mikroglobulin, alfa-1 mikroglobulin, v.s.) veya proksimal tübül hücrelerden salınan yüksek molekül ağırlıklı bazı enzimlerin [N-asetil beta-D-glukozaminidaz (NAG), laktik dehidrogenaz (LDH), lizozim, v.s.] atılımının artışı erken tübül hasarlanmayı gösterir⁴.

N-asetil beta-D-glukozaminidaz proksimal tüplerin epitelinde bulunan lizozomal bir enzim olup molekül ağırlığı 140.000 daltondur. Mukopolisakkaridlerle glikoproteinlerin yıkımında yer aldığı bilinmektedir. Diürezden nispeten az etkilenebilir bu enzimin klinik önemini artırır⁵⁻⁷. 450.000 dalton molekül ağırlığında olan LDH'da sağlam glomerüllerden geçemeyen bir enzim

olup bu yüzden idrardaki miktarları böbrek tübül hücrelerden kaynaklanır⁸.

Beta-2 mikroglobulin 11.800 dalton ağırlığında düşük molekül ağırlıklı bir protein olup glomerüllerden tamamıyla filtre edildiğinden idrarda artmış atılımı proksimal tübüllerde fonksiyon bozukluğunu gösterir⁹.

Bu çalışma idrarda BM, LDH ve NAG atılımının böbrek skarı, VUR varlığı ve VUR derecesi ile olan ilişkisini belirlemek ve erken tübül fonksiyon bozukluğunu noninvaziv olarak gösterebilecek bu parametrelerin reflü nefropatisinin seyri hakkında ne kadar bilgi verebileceğini araştırmak amacıyla yapıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Nefroloji Polikliniği'ne İYE nedeniyle başvuran 55 olgu alındı. Olguların yaşları 2,5-14 (ortalama $7,53\pm3,07$) arasında idi. İdrarda mikroprotein ve tübül enzimlerin atılımı özellikle ilk 3 ayda böbrek hasarından daha çok immatürite ile ilgili olarak yüksek bulunabilir. Aperia ve arkadaşları BM atılımının artan postnatal yaşla doğru orantılı olarak daha düşük saptamışlar ve böbrek immatürasyon nedeniyle yaşamın ilk 40 haftasında BM atılımında değişiklikler olabileceğini göstermişlerdir^{10,11}. Bu nedenden dolayı çalışmamızda böbrek matürasyonun etkisini en aza indirebilmek amacıyla 2 yaş üzerindeki hastalar seçildi. Tüm olguların 5'i erkek (%9), 50'si kızdı (%91). Geçirilmiş İYE öyküsü nedeniyle seçilen 55 olgunun 28'inde (%50) VUR mevcuttu. VUR olan olguların 5'i (%17,1) erkek, 23'ü (%83) kızdı. Olguların 7'sinde (%25) VUR

iki taraflıydı. VUR olan olguların 14'ünde (%50) böbrek skarı vardı. Skar olan olguların 2'si grade 5, 5'i grade 4, 7'si grade 3 VUR; skar olmayan olguların ise 2'si grade 4, 4'ü grade 3, 6'sı grade 2, 2'si grade 1 VUR idi. VUR olmayan 27 olgunun ise 7'sinde (%25) böbrek skarı saptandı (Tablo 1). Değerlendirmeye alınırken tüm olgular 3 ana gruba ayrıldı:

- 1- Böbrek skarına göre,
- 2- VUR ve böbrek skarına göre,
- 3- VUR'u olan hastalarda VUR derecesine göre (Tablo 2).

Geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu öyküsü olan olgular (n=55)			
Vezikoüreteral Reflü (+) (n=28)		Vezikoüreteral Reflü (-) (n=27)	
Böbrek Skarı (+) (n=14) Grade III (n=7) Grade IV (n=5) Grade V (n=2)	Böbrek Skarı (-) (n=14) Grade I (n=2) Grade II (n=6) Grade III (n=4) Grade IV (n=2)	Böbrek Skarı (+) (n=7)	Böbrek Skarı (-) (n=20)

Tablo 1. Geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu öyküsü olan olgular

1) Böbrek skarına göre,

- Grup 1.** Böbrek skarı olan 21 olgu
Grup 2. Böbrek skarı olmayan 34 olgu
Grup 3. Kontrol grubunu oluşturan 13 sağlıklı olgu

2) VUR ve böbrek skarına göre,

- Grup 1.** Hem VUR hem de böbrek skarı olan 14 olgu
Grup 2. VUR ve böbrek skarı olmayan 20 olgu
Grup 3. VUR'u olmayan, böbrek skarı olan 7 olgu
Grup 4. VUR'u olan, böbrek skarı olmayan 14 olgu
Grup 5. Kontrol grubunu oluşturan 13 sağlıklı olgu

3) VUR'u olan hastalarda VUR derecesine göre,

- Grup 1.** Grade 1, 2 VUR'u olan, böbrek skarı olmayan 8 olgu
Grup 2. Grade 3, 4, 5 VUR'u olan 20 olgu
Grup 3. Grade 3, 4, 5 VUR'u ve böbrek skarı olan 14 olgu
Grup 4. Grade 3, 4, 5 VUR'u olan, böbrek skarı olmayan 6 olgu
Grup 5. Kontrol grubunu oluşturan 13 sağlıklı olgu

Tablo 2. Değerlendirilmeye alınan tüm olguların ayrıldığı 3 ana grup (Grade 1, 2'de VUR'u olup böbrek skarı olan olgularımız yoktur.).

Kontrol grubu olarak seçilen 13 sağlıklı çocuğun 8'i (%61) erkek, 5'i (%39) kızdı. Yaşları 4-12 (ortalama 7,54±2,18) arasında değişiyordu.

Olguların seçiminde en az 3 aydır İYE olmamasına (bu nedenle enfeksiyonlara bağlı gelişebilecek idrar NAG, BM ve LDH yükseklikleri sonuçlarımızı etkilememiştir), profilaktik antibiyotik olarak kullanılan trimetoprim-sülfametaksazol dışında ilaç kullanmıyor olmasına, konvansiyonel yöntemlerle saptanan proteinüri ve hipertansiyonun olmamasına dikkat edildi. Aminoglikozitlerin idrarda mikroproteinüriye ve enzimüriye neden olduğu bilinmektedir¹². Tüm olguların serum üre, kreatinin, elektrolit ve karaciğer fonksiyon testleri normaldi.

Tam idrar tetkiki ve kültürü için orta akım idrar örneği veya steril idrar toplama torbaları ile alınan idrar kullanıldı. İdrar yolları enfeksiyonu tanısı idrar sedimentinde lökosit saptanmasıyla ve bir kültürde bakteri üremesi ile konuldu.

Çalışmamızda diürezin etkisini en aza indirebilmek amacıyla NAG, LDH ve BM'nin idrar düzeyleri idrar kreatinini ile orantılaşarak değerlendirilmeye alındı. İdrardaki NAG atılımı gün içinde büyük değişiklikler göstermediği için spot idrar kullanılmıştır, kreatinine orantılaştırılarak da diürezin etkisi en aza indirilmiştir. Fakat LDH için bunu söylemek mümkün değildir. Bu nedenle çalışmamızda LDH ölçümleri 24 saatlik idrar örneklerinde yapılmıştır.

İdrar BM düzeyi IMX cihazında mikro partikül enzim immünoassay (MEIA) yöntemi ile çalışıldı¹³. BM, hem pH 5.5 hem de pH>6.5 olan idrarda stabil olmadığından idrar örneklerinin pH sı 0,5 N sodyum hidroksit ile pH=6'ya getirildi. İdrar normalde miksiyon öncesinde mesanede en az 2 saat beklediğinden ısı ve zamana bağlı olarak BM kaybı göz önünde bulunduruldu.

İdrar LDH tayininde Sclavo Diagnostica firmasının LDH-P Uni-UV kiti kullanıldı¹⁴. Spot idrarda NAG aktivitesinin ölçümünde 3-kresolsulfoftalein (MCP-NAG) yöntemi kullanıldı⁷. Substrat olarak kullanılan MCP-NAG, NAG ile hidrolize edilerek açığa çıkan 3-kresolsulfoftalein'in absorbansı 505 nm'de ölçüldü. Ölçümler için Boehringer Mannheim Co tarafından deneysel amaçlı hazırlanan kit seçildi. Değerler U/L olarak ifade edildi. İdrarda kreatinin ölçümü Stanbio firmasının UV-kinetik kiti kullanılarak Jaffe yöntemi ile ölçüldü¹⁵. İdrarda protein ölçümü Coomassia Brilliant Blue G-250 boyası kullanılarak yapıldı¹⁶.

	Olgu Sayısı (n)	β_2 -MG/Kre (μ g/mg)	LDH/Kre (U/mg)	NAG/Kre (U/mg)
Grup 1 Skar (+)	21	0,1966 $\pm$ 0,0363	0,0687 $\pm$ 0,0386	0,0153 $\pm$ 0,0019
Grup 2 Skar (-)	34	0,1147 $\pm$ 0,0114	0,0211 $\pm$ 0,0026	0,0092 $\pm$ 0,0010
Grup 3 Skar (Kontrol)	13	0,0760 $\pm$ 0,0085	0,0030 $\pm$ 0,0030	0,0042 $\pm$ 0,0008

Tablo 3. Gruplardaki BM/Kreatinin, LDH/Kre ve NAG/Kre değerleri

	Grup 1 Skar (+)	Grup 2 Skar (-)	Grup 3 Skar (Kontrol)
Grup 1 Skar (+)	-	p<0,01, p<0,001	p<0,01, p<0,001
Grup 2 Skar (-)	p<0,01, p<0,001	-	p<0,05, p<0,001

Tablo 4. Gruplar arası β_2 -MG/Kreatinin, NAG/Kreatinin değerlerinin istatistiksel önem dereceleri

Olgu gruplarının istatistiksel önem karşılaştırılmasında Duncan tek yönlü varyans analizi yöntemi kullanıldı.

BULGULAR

BM/kreatinin, LDH/kreatinin ve NAG/kreatinin değerleri Tablo 3’de, olguların böbrek skarına göre grup 1, grup 2 ve kontrol grubunun karşılaştırılması ve istatistiksel önem dereceleri Tablo 4’te gösterilmiştir.

Böbrek skarı olan olgularla skarı olmayan olgular ve kontrol grubu arasında idrarda BM atılımı yönünden istatistiksel olarak önemli derecede fark saptandı ve skar olan grupta BM/kreatinin oranının önemli derecede yüksek olduğu görüldü (p<0,01).

Olgular idrarda LDH atılımı açısından LDH/kreatinin oranları kullanılarak karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanamadı (p>0,05).

Olgular idrarda NAG atılımı açısından NAG/kreatinin oranları kullanılarak karşılaştırıldığında böbrek skarı olmayan olgularla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001) ve skarı olan grupta idrarda NAG/kreatinin oranının anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p<0,001).

VUR ve skar durumuna göre gruplardaki BM/kreatinin, LDH/kreatinin, NAG/kreatinin değerleri Tablo 5’te gösterilmiştir. Olguların VUR ve böbrek skarına göre karşılaştırılmasında idrarda BM atılımı açısından karşılaştırıldığında hem VUR hem de böbrek skarı olan olgularda idrarda BM atılımı kontrol grubundan ve VUR olsun veya olmasın böbrek skarı olmayan gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,05).

LDH atılımı açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p>0,05).

VUR olsun olmasın böbrek skarı olan olgular idrarda NAG atılımı yönünden kontrol grubundan ve VUR olsun veya olmasın böbrek skarı olmayan gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı idi (p<0,01). Hem VUR hem de böbrek skarı olan grupla, VUR olmayıp böbrek skarı olan grup arasındaki fark anlamlı değildi (p>0,05).

VUR olan hastalarda VUR derecesine göre olgular idrarda BM atılımı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p>0,05).

İdrarda LDH atılımı açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p>0,05).

Olgular idrarda NAG atılımı açısından karşılaştırıldığında; grade 3, 4, 5. derecede VUR olup böbrek skarı olan olgularda idrarda NAG atılımı grade 3, 4, 5. derecede VUR olup böbrek skarı olmayan olgulara ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,001) (Tablo 6).

	Olgu Sayısı (n)	BM/Kre (μ g/mg)	LDH/Kre (U/mg)	NAG/Kre (U/mg)
Grup 1 V (+) S (+)	14	0,2039 $\pm$ 0,0528	0,0788 $\pm$ 0,0546	0,0147 $\pm$ 0,0024
Grup 2 V (-) S (-)	20	0,1023 $\pm$ 0,0126	0,0189 $\pm$ 0,0039	0,0089 $\pm$ 0,0013
Grup 3 V (-) S (+)	7	0,1022 $\pm$ 0,0323	0,0452 $\pm$ 0,0248	0,0035 $\pm$ 0,0054
Grup 4 V (+) S (-)	14	0,1020 $\pm$ 0,0192	0,0183 $\pm$ 0,0029	0,0072 $\pm$ 0,0020
Grup 5 (Kontrol)	13	0,0760 $\pm$ 0,0085	0,0190 $\pm$ 0,0030	0,0042 $\pm$ 0,0008

Tablo 5. Gruplardaki BM/Kreatinin, LDH/Kre ve NAG/Kre değerleri

	Grup 2 V (-) S (-)	Grup 3 V (-) S (+)	Grup 4 V (+) S (-)	Grup 5 (Kontrol)
Grup 1 V (+) S (+)	p<0,05, p<0,001	p>0,05, p>0,05	p<0,05, p<0,001	p<0,05, p<0,001
Grup 2 V (-) S (-)	-	p>0,05, p>0,05	p>0,05, p>0,05	p>0,05, p>0,05
Grup 3 V (-) S (+)	p<0,05, p<0,001	-	p<0,05, p<0,001	p>0,05, p>0,05
Grup 4 V (+) S (-)	p>0,05, p>0,05	p>0,05, p>0,05	-	p>0,05, p>0,05

Tablo 6. Gruplar arası BM/Kreatinin, NAG/Kreatinin değerlerinin istatistiksel önem dereceleri

TARTIŞMA

Vezikoüreteral reflünün böbrek fonksiyonları ve böbrek gelişimi üzerine etkileri konusunda pek çok çalışma vardır¹⁷. VUR'da iki taraflı skar ve hipertansiyonu olanlarda, kronik böbrek yetmezliği görülme ihtimali yüksektir. Bu risk Bailey'e göre %30'dur. Ancak daha geniş serilerde ve Goonasekera ve arkadaşlarının çalışmalarında %10 civarındadır. Transplant uygulanmış hastalarda bu oran %10-13 arasındadır. Reflü nefropatili çocuklarda protein mevcudiyeti KBY riskinin yüksek olduğunu göstermektedir^{2,16,17}.

Reflü nefropatisinin uzun dönem komplikasyonu olarak hipertansiyon (HT) gelişebilir. Geç adölesan veya genç erişkin dönemlerde klinik bulgular verir. HT gelişimi için skar oluşumu şarttır. Skarsız reflülerde hipertansiyon oranı genel popülasyondaki kadardır. Oysa skar olanlarda tek taraflı ise %10, iki taraflı ise %20 oranında HT gelişimi beklenebilir¹⁷.

Primer VUR çocuklarda %0.1-1 oranında gözükmemektedir ve İYE'li çocuklarda %12-50 oranında gözükmemektedir¹⁸⁻²⁰. Çoğu medikal tedavi ve yakın takip ile zamanla %80 oranında kaybolur^{21,22}. VUR tanısının geç konulması böbrek skarı riskini ve böbrek skarının yaşla birlikte artması olasılığını artırır²²⁻²⁴. Takiplerde %5-58 arasında yeni skarlar gelişmektedir²⁵⁻²⁷. Skar etkisi ile VUR'un derecesi arasında ilişki vardır^{28,29}. Tekrarlayan İYE ve piyelonefrit atakları böbrek skarını tetiklemektedirler^{30,31}. Sonradan gelişen skarlaşma, İYE ile birlikte akut piyelonefrit atakları ve VUR varlığında, böbrek içi reflü ile papillalar yoluyla böbreğin toplayıcı sisteminde oluşmaktadır³². Bunun sonucu immün ve inflamatuvar yanıt gelişir, sonuç olarak interstisiyel hasar ve etkilenen böbreğin segmentinde skar dokusu gelişir³³. Dahası obstrükte sistemin skarlaşması steril reflü ile daha da artar³⁴.

Ohta ve arkadaşlarının 1990 yılında yaptıkları bir çalışmada grade 4 ve 5 VUR'da idrarda

BM %76, NAG %92 olduğunu ve böbrek hasarının erken gösterilmesinde NAG'ın önemli bir belirteç olduğunu göstermişlerdir³⁵. Carr ve arkadaşları, böbrek tübül enzim olan NAG'ın reflü olmayan grupta ve reflülü grupta artmış olduğunu saptamışlardır. Böbrek içi reflülü 2 hastada ise NAG değerlerini çok yüksek bulmuşlardır. Bu da böbrek içi hasarın çok yüksek olduğu olgularda NAG değerinin çok yükseldiği ve bu nedenden dolayı da böbrek içi reflünün en fazla skara neden olduğu kanısına varmışlardır³⁶.

Kominska ise erken parankim hasarında önemli ve erken belirtecin BM olduğunu ve VUR'lu tekrarlayan üreter enfeksiyonlu çocuklarda yükseldiğini bildirmiştir³⁷. Miyakita da tübül hasarın basit bir belirleyicisi olan idrarda NAG çalışmışlar, reflüsü olmayanlar ile grade 3, grade 4, grade 5 reflüyü karşılaştırmışlar ve grade 4 ve 5 reflüde anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamışlardır³⁸. Yajina ve arkadaşları NAG ve BM'yi hidronefrozu ve nefrolitiazisli hastalarda çalışmışlar, NAG daha anlamlı olmak üzere hem NAG hem de BM'i yüksek bulmuşlardır⁵. Yasumato ve arkadaşları ise NAG ve BM'nin böbrek fonksiyon bozukluğu derecesiyle ilişkili olarak artmış olduğunu bildirmişlerdir⁶.

Çalışmamızda da benzer şekilde böbrek skarı olmayan sadece geçirilmiş İYE öyküsü olan ve böbrek fonksiyonları normal olan olgularda idrarda NAG atılımı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. BM ve LDH atılımı skar olmayan olgularda kontrol grubundan farklı değildi. Bu da NAG'nin reflü nefropatisinde daha duyarlı bir parametre olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda grade 1, 2. derecede VUR olup böbrek skarı olmayan olgularla grade 3, 4, 5. derecede VUR olup böbrek skarı olmayan olgular arasında BM, LDH, ve NAG atılımı yönünden farklılık yoktu. Bu da reflü nefropatisi gelişiminde VUR derecesinin etkisiz olabileceği görü-

şüne destek vermektedir. Fakat ileri derecede reflülerde nefropatinin daha sık olduğu gözlemlenmektedir. Bu hasarlanmanın, daha sık geçirilmiş semptomatik veya asemptomatik enfeksiyonlardan veya böbrek içi reflüden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. İleri derecede VUR'da bile enfeksiyonlar kontrol altına alınarak böbrek skarı gelişiminin önlenebileceği ileri sürülmektedir.

Sonuç olarak, erken tübüler hasarın bir bulgusu olan mikroproteinüri (beta2-MG) ve enzimüri (NAG) büyük oranda böbrek skarı ile ilişkili göstergelerdir ve NAG, BM'den daha anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). VUR varlığı veya derecesi böbrek skarının olmadığı durumda enzim ve mikroprotein atılımını etkilememektedir.

KAYNAKLAR

- 1- **MJ Gelfand, BL Koch, GG Cordero, A Salmanzadeh, Gartside PS:** Vesikoureteral Reflux: Subpopulations of patients defined by clinical variables. *Pediatr Radiol* 30: 121-124, 2000.
- 2- **Goonasekara CDA, Dillon MJ:** Hypertension in reflux nephropathy, *BJU Int* 83: (supp) 3: 1-12, 1999.
- 3- **Arant BSJ:** Vesicoureteric reflux and renal injury. *Am J Kidney Dis* 17: 491-511, 1991.
- 4- **Zhang Y, Bailey RR:** Along term follow up of adults with reflux nephropathy. *NZ Med J*, 108: 142-144, 1995.
- 5- **Yajima I, Nishimura T, Yoshida at al:** Influences of percutaneous nephrolithotomy on renal function, an observation using the NAG-index and beta-2 microglobulin as indices (Abstract), *Hinyokika Kiyo* 33: 662-8, 1987.
- 6- **Yasumato R, Tanako S, Kawashima H at al:** Studies of enzymuria and proteinuria: Report 2; Relationship between glomerular filtration rate and urinary enzymuria and proteinuria (Abstract), *Hinyokika Kiyo* 35: 1125-8, 1989.
- 7- **Price RG:** The role of NAG (N-acetyl- β -D glukozaminidase) in the diagnosis of the kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. *Clin Nephrol* 38: 514-519, 1992.
- 8- **Mc Comb RB:** The measurement of lactate dehydrogenase. In: *Clinical and analytical concepts in enzymology*. HA Hamburger, Ed. Skokie, IL, Collage of American Pathologists, pp 157-171, 1983.
- 9- **Evrin PE, Wibell L:** The serum levels and urinary excretion of β 2-microglobulin in apparently healthy subjects, *Scand J Clin Lab Invest* 29: 69, 1972.
- 10- **Aperia A, Broberger U:** Beta 2-microglobuline, an indicator of renal tubular maturation and dysfunction in the newborn. *Acta Paediatr Scand* 68: 669-76, 1979.
- 11- **Aperia A, Wikstad I, Broberger O:** Increased fractional excretion of phosphate and beta 2-microglobulin in unilateral renal disease. *Acta Paediatr Scand* 72: 889-94, 1983.
- 12- **Obatomi DK, Plummer DT:** Renal damage caused by gentamicin: A study of the effect in vitro using isolated rat proximal tubular fragments. *Toxicol Lett* 75: 75-83, 1995.
- 13- **IMX System, β 2-Microglobulin Kullanım Kılavuzu:** Manufactured for Abbott laboratories diagnostics division, Abbott Park, IL 60064, 1993.
- 14- **Weisschoor HD:** Rec. CSCC (DGKC). *J Clin Chem* 8: 658, 1970.
- 15- **Bower ID:** Kinetic serum creatinine assay: The role of various factors in determining specificity. *Clin Chem* 26: 551-54, 1980.
- 16- **Lott JA, Stephan UA, Pritchard KA Jr:** Evaluation of the coomassie brilliant blue G-250 method for urinary protein. *Clin Chem* 29: 1946-50, 1983.
- 17- **Bailey RR:** The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1: 132-41, 1973.
- 18- **Smellie JM, Normand C:** Reflux nephropathy in childhood. In Hodson J, Kincaid-Smith P eds. *Reflux Nephropathy*. New York: Masson Publishing Co Inc, 14-20, 1979.
- 19- **Burger HR:** A theory on the nature of transmission of congenital vesicoureteral reflux. *L Urol* 107: 328-34, 1972.
- 20- **Wein AJ, Shoenberg HW:** A review of 402 girls with recurrent urinary infections. *J Urol* 107: 328-34, 1972.
- 21- **Edwards D, Normand ICS, Prescod N at al:** Disappearance of vesicoureteric reflux during long-term prophylaxis of urinary tract infection in children. *Br Med J* 2: 285-88, 1977.
- 22- **Kincaid-Smith P, Becker G:** Reflux nephropathy and chronic atropic pyelonephritis: A review. *J Infect Dis* 138: 774-80, 1978.
- 23- **Smellie JM, Edwards D, Hunter N at al:** Vesicoureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int* 8: 65-72, 1975.
- 24- **Bourchier D, Abbott GD, Maling TMJ:** Radiological abnormalities in infants with urinary tract infections. *Arch Dis Child* 59: 620-24, 1984.
- 25- **Pylkkanen J, Vilska J, Koskimies O:** The value of level diagnosis of childhood urinary tract infection in predicting renal injury. *Acta Paediatr Scand* 70: 879-83, 1981.
- 26- **Smellie JM, Edwards D, Normand ICS:** The effect of vesico-ureteric reflux on renal growth in children with urinary tract infection. *Arch Dis*

- Child 56: 593-600, 1981.
- 27- **Winberg J:** Urinary tract infections in infants and children. In Edelman CMJ, ed. Paediatric Kidney Disease. Boston: Little, Brown, 1121-44, 1978.
 - 28- **Dwoskin JY, Perlmutter AD:** Vesicoureteral reflux in children: A computerized review. J Urol 109: 888-90, 1973.
 - 29- **Zhang Y, Bailey RR:** A long-term follow up of adults with reflux nephropathy. N Z Med J 108: 142-44, 1995.
 - 30- **Smellie JM, Poulton A, Prescod NP:** Retrospective study of children with renal scarring associated with reflux and urinary infection. Br Med J 308: 1193-6, 1994.
 - 31- **Martinell J, Claesson I, Lidin Janson G, at al:** Urinary infection, reflux and renal scarring in females continuously followed for 13-38 years. Pediatr Nephrol 9: 131-6, 1995.
 - 32- **Ransley PG, Risdon RA:** Renal papillary morphology in infants and young children. Urol Res 3: 111-3, 1975.
 - 33- **Cotran RS:** Nephrology forum. Glomerulosclerosis in reflux nephropathy. Kidney Int 21: 528-34, 1982.
 - 34- **Hodson CJ, Maling TM, McManamon PJ at al:** The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). Br J Radiol 48: 1-26, 1975.
 - 35- **Ohta S, Konda R, Sakurai K at al:** Evaluation of renal function in children with primary VUR up to two years old (Abstract). Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 81: 583-8, 1990.
 - 36- **Carr MC, Peters CA, Retik AB at al:** Urinary levels of renal tubular enzyme N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in relation to grade of vesicoureteral reflux. J Urol 146: 654-6, 1991.
 - 37- **Kominska A, Jung A, Olszewski S at al:** Beta-2 microglobulinuria in children with vesico-ureteral reflux and recurrent urinary tract infections (Abstract). Pol Merkuriusz Lek 8: 240-1, 2000.
 - 38- **Miyakita H, Puri P:** Urinary levels of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase: A simple marker for predicting tubular damage in higher grades of vesicoureteric reflux. Eur Urol 25: 135-7, 1994.