



T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**NÖROPATİK MESANE DİSFONKSİYONU OLAN
ÇOCUKLARDA BÖBREK HASARI TESPİTİNDE
İDRAR RENALAZ DÜZEYLERİNİN ANLAMLILIĞI**

Dr. Gürkan ERKOÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Eylül, 2023
İSTANBUL



**T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**NÖROPATİK MESANE DİSFONKSİYONU OLAN
ÇOCUKLARDA BÖBREK HASARI TESPİTİNDE
İDRAR RENALAZ DÜZEYLERİNİN ANLAMLILIĞI**

Dr. Gürkan ERKOÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şeyhmus Kerem ÖZEL**

**Eylül, 2023
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği'nde asistan hekim olan Dr. Gürkan ERKOÇ'un hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “NÖROPATİK MESANE DİSFONKSİYONU OLAN ÇOCUKLARDA BÖBREK HASARI TESPİTİNDE İDRAR RENALAZ DÜZEYİNİN ANLAMLILIĞI” başlıklı uzmanlık tezi başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Ş. Kerem ÖZEL

Çocuk Cerrahisi ABD

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

.....

Üyeler:

Prof. Dr. Çiğdem ULUKAYA DURAKBAŞA

Çocuk Cerrahisi ABD

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

.....

Dr. Öğr. Üyesi Ali İhsan ANADOLULU

Çocuk Cerrahisi ABD

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

.....

Tez Savunma Tarihi: / / 2023

YAZAR BİLDİRİMİ

“NÖROPATİK MESANE DİSFONKSİYONU OLAN ÇOCUKLARDA BÖBREK HASARI TESPİTİNDE İDRAR RENALAZ DÜZEYİNİN ANLAMLILIĞI” isimli uzmanlık tezinde Dr. Gürkan ERKOÇ,

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Eylül, 2023

Dr. Gürkan ERKOÇ

İmza:

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Prof. Dr. Şeyhmus Kerem ÖZEL katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen laboratuvar malzemeleri üreticileri ile çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Gürkan ERKOÇ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve eğiticiliğine hayran kaldığım, disiplinli ve düzenle çalışma anlayışına saygı duyduğum, en kötü günlerimde manevi desteğini hep hissettiğim, ne zaman kapısını çalsam dertleşebildiğim, sevgili tez danışmanım, değerli hocam, Prof. Dr. Şeyhmus Kerem Özel'e;

Eğitim sürecimde çalışma şansı yakaladığım, her konuda bilgi ve tecrübesinden yararlandığım, hoşgörüsünü örnek aldığım değerli hocam anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Çiğdem Ulukaya Durakbaşı'ya; cerrah olma yolunda ilerlerken bana sonsuz güven duyduklarını hissettiğim, hem usta çırak, hem de abla-abi kardeş olarak çalıştığım, Uzm. Dr. Neslihan Gülçin, Uzm. Dr. Arzu Canmemiş, Doç. Dr. Meltem Çağlar, Doç. Dr. Murat Mutuş, Dr. Öğr. Üyesi Ali İhsan Anadolu, Uzm. Dr. Ersan Uzun, Doç. Dr. Burhan Aksu ve Uzm. Dr. Cesim Irsi'ye;

Şu anda uzman olarak çalışan, mütevaziliğini ve çalışma azmini her zaman örnek aldığım, desteğini hep hissettiğim, asistanlığa ilk başladığım yıllarda bana sonsuz anlayış gösteren kıdemlim Uzm. Dr. Erdem Özatman'a ve beraber çalışma şansı yakaladığım tüm kıdemlilerime;

Uzun ve zor bir süreç olan asistanlık dönemimde, birlikte çalışmaktan her zaman onur duyduğum, Uzm. Dr. Deniz UĞURLU, Uzm. Dr. Sinem Aydöner, Dr. Ahmet Pirim, Dr. Furkan Ersoy'a, Dr. Arzu Asadzade, Dr. R. Büşra Erdoğan, Dr. Gökçe Akyol ve Dr. Berfin Aydın'a,

Hoşgörü ve sevgiyle çalışmaktan mutluluk duyduğum, başta Sedef Çağlar Güleç olmak üzere, bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım emektar ameliyathane ve servis hemşirelerimize, sevgili Cem Yatkın'a ve yardımcı sağlık personellerimize;

Her zaman güvenini hissettiğim, en kötü günlerimin üstesinden, desteği ve sevgisi sayesinde geldiğim, zorlu asistanlık sürecinde hayatımı kolaylaştıran, her zaman anlayışına hayran kaldığım, iyi ki hayatımda dediğim eşim Fatma'ya;

Doktor olmamda ve bu günlere gelmemde çok büyük emekleri olan, bana inanan ve her daim benimle gurur duyan aileme, anneme, babama, abime

Son olarak ta tez konusu olarak bu fikri veren Doç. Dr. Mehmet Saraç'a çok teşekkür ediyorum.



İÇİNDEKİLER

ONAY	i
YAZAR BİLDİRİMİ	ii
BİLGİLENDİRME	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. NÖROJEN MESANE	2
2.1.1. Normal İşeme Fizyolojisi	2
2.1.2. Nörojen Mesane Patofizyolojisi.....	3
2.2. NÖROJEN MESANE ETİYOLOJİSİ	3
2.3.NÖRAL TÜP DEFECTLERİ	4
2.3.1 Embriyoloji	4
2.3.2. Spinal Disrafizm Tipleri	5
2.3.2.1. Spina Bifida Aperta.....	5
2.3.2.2. Spina Bifida Okulta.....	5
2.3.3. Epidemiyoloji.....	6
2.3.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	6
2.3.5. Tanı	7
2.3.6. Spina Bifidada Doğum Sonrası Takip	7
2.3.7. Ürodinami	8
2.4. NÖROJEN MESANE TEDAVİSİ	9
2.5. RENAL FONKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ	10
2.6. ÜST ÜRİNER SİSTEM HASARI	11
2.6.1. Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonu ve Renal Skar.....	11
2.6.2. Nörojen Mesanede Renal Skar Risk Faktörleri.....	11
2.6.3. Renal Parankimal Skar Tanısı	12
2.7. RENALAZ	12

3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	16
3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI	16
3.2. DEMOGRAFİK VERİLER VE DİĞER PARAMETRELER.....	17
3.3. LABORATUVAR YÖNTEMLERİ	18
3.4. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	18
3.4. RENALAZIN ÖLÇÜMÜ	19
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	20
4. BULGULAR.....	22
4.1. DEMOGRAFİK VERİLER.....	22
4.2. GFR VE RENALAZ	23
4.3. BİYOKİMYA PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	24
4.4. TAM İDRAR TAHLİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	24
4.5. SPİNA BİFİNA TİPİ VE SEVİYESİ	25
4.6. BÖBREK SKARI RİSK FAKTÖRLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	26
4.7. ÜRODİNAMİ SONUÇLARI	28
4.8. DMSA'DA SKAR OLAN VE DMSA'DA SKAR OLMAYAN GRUP.....	29
4.9. DMSA SKAR OLAN GRUP VE KONTROL GRUBU	30
4.10. RENELAZ İLE DİĞER PARAMETRELER ARASINDAKİ KORELASYONUN İNCELENMESİ.....	32
4.11. DMSA'DA SKAR ORANI İLE RENALAZ İLİŞKİSİ	32
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ	45
7. KAYNAKÇA	47
EKLER	52
Ek 1: Çalışmaya Katılan Hastalardan Alınan Onam Formu	52
EK 2: Etik Kurul Onayı	54
EK 3: Orijinallik Beyan Formu	56

KISALTMALAR

MMC	Miyelomeningosel
VUR.....	Vezikoüreteral Reflü
TAK	Temiz Aralıklı Kataterizasyon
DMSA.....	Teknesyumla İşaretlenmiş Dimerkaptosüksinik Asit
PİM.....	Pontin İşeme Merkezi
DSD	Dissinerjik Detrüsör
NMD.....	Nörojen Mesane Disfonksiyonu
SB	Spina Bifida
MR.....	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NTD.....	Nöral Tüp Defekti
AFP.....	Alfa Fetoprotein
USG	Ultrasonografi
ISUG.....	İşeme Sistoürografisi
PMR.....	Postmiksiyonel Rezüdü
EMG	Elektromiyografi
AAD	Aşırı Aktif Detrüsör
AED.....	Az Etkin Detrüsör
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
CYS C.....	Sistatin C
İYE	İdrar yolu enfeksiyonu
FAD	Flavin Dinükleotid
NAD	Nikotinaminoadenin Dinükleotid
KBH.....	Kronik Böbrek Hastalığı

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1:	Nörojen mesane etiyojisi.....	4
Tablo 2.2:	Nörojen mesane disfonksiyonu olan hastaların takibi.....	8
Tablo 4.1:	Demografik veriler	22
Tablo 4.2:	GFR ve renalazın değerlendirilmesi.....	23
Tablo 4.3:	Biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması	24
Tablo 4.4:	İdrarda çalışılan tetkik sonuçları ile renal skar ilişkisi	24
Tablo 4.5:	Spina bifida tipi ve seviyesinin renal skar ile ilişkisi	25
Tablo 4.6:	Temiz aralıklı kataterizasyon ve renal skar ilişkisi.....	26
Tablo 4.7:	Antikolinerjik ve profilaksi için ilaç kullanımının renal skar ile ilişkisi	26
Tablo 4.8:	İYE ve renal skar ilişkisi.....	27
Tablo 4.9:	VUR ve Hidronefrozun renal skar ile ilişkisi.....	28
Tablo 4.10:	Ürodinami sonuçlarının karşılaştırılması.....	28
Tablo 4.11:	Youden indeksi	29
Tablo 4.12:	Youden indeksi	30
Tablo 4.13:	ROC eğrisinin ölçüt değerleri ve koordinatları	31
Tablo 4.14:	Renalaz ile diğer parametreler arasındaki korelasyonun incelenmesi.....	32
Tablo 4.15:	DMSA'da hasar yüzdesi.....	32
Tablo 4.16:	ROC eğrisinin ölçüt değerleri ve koordinatları	33

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1:	Detrusor-sfinkterin inervasyonunun şematik görünümü.....	2
Şekil 2.2:	Spinal disrafizm tipleri.....	5
Şekil 4.1:	DMSA'da skar olan ve olmayan grup arasındaki ROC eğrisi	29
Şekil 4.2:	DMSA'da skar olan ve kontrol grubu grubu arasında ROC eğrisi.....	30
Şekil 4.3:	Renalaz ROC eğrisi	32



ÖZET

NÖROPATİK MESANE DİSFONKSİYONU OLAN ÇOCUKLARDA BÖBREK HASARI TESPİTİNDE İDRAR RENALAZ DÜZEYLERİNİN ANLAMLILIĞI

Nörojen mesane, periferik ya da merkezi sinir sistemindeki lezyona bağlı olarak mesanenin normal fizyolojik fonksiyonunda herhangi bir değişiklik olarak tanımlanır. Çocuklarda nörojenik mesanenin en sık nedeni spina bifida ve en sık tipi ise lumbosakral miyelomeningoseldir (MMC). Nöral tüp defektleri dünya çapında 1000 doğumda 0,5-2 oranında görülen, doğuştan kalp kusurlarından sonra ikinci en yaygın doğum kusurudur. Bu hastalarda böbreklerde skar gelişebilir ve bu süreç böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Üst üriner sistem hasarını değerlendirmek için teknesyumla işaretlenmiş dimerkaptosülsinik asit (DMSA) yapılır. Bu çalışmada, üst üriner sistem hasarı tespit etmek için invaziv olmayan bir test alternatifi olarak idrar renalaz tayininin değerlendirilmesi amaçlandı.

Bu çalışma, Ocak 2023 – Haziran 2023 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi polikliniğinde takip ve tedavi edilen 3-18 yaş arası nörojen mesane disfonksiyonu olan spina bifidalı hastalar çalışma grubu olarak dahil edilerek prospektif olarak yapıldı. Spina bifidaya bağlı nörojen mesane disfonksiyonu olup son 1 yıl içinde yapılan DMSA’da skar saptanan hastalar 1. Çalışma grubu olarak, skar olmayan hastalar ise 2. çalışma grubu olarak ayrıldı. Sonuçların karşılaştırılması ve güvenilir bir şekilde değerlendirmesi için, muayene veya günübirlik cerrahi işlem için başvuran sağlıklı çocuklar kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubundaki hastaların demografik bilgileri ile boy, tartı, hipertansiyon, spina bifida seviyesi ve tipi, GFR, üre, kreatinin, CRP, beta-2 mikroglobulin, idrarda kreatinin, idrarda mikroalbumin, tam idrar tahlili, idrar kültürü, DMSA’da skar varlığı, antikolinerjik ve profilaktik ilaç kullanımı, İYE ve piyelonefrit öyküsü, TAK kullanımı, ürodinami parametreleri, hidronefroz ve VUR

öyküsü gibi tıbbi bilgileri retrospektif olarak hastane veri tabanı ve hasta dosyalarından elde edilerek kayıt edildi. Kontrol grubundaki hastalarında demografik bilgileri ile boy, tartı, GFR, üre, kreatinin, CRP, tam idrar tahlili, idrar kültürü gibi tıbbi bilgileri retrospektif olarak hastane veri tabanı ve hasta dosyalarından elde edilerek kayıt edildi. Çalışmaya alınan tüm hastalardan idrarda renalaz çalışmak için fazladan bir tüp idrar alındı. İdrarda renalaz düzeyi idrar örneklerinden ELİSA yöntemiyle ng/ml cinsinden ölçüldü. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen bağımsız 2 grup sürekli değişken arasındaki farklılık Mann Whitney U testi ile incelendi. Anlamlı bulunan parametreler için Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney u testi Post Hoc test olarak uygulandı. Renalazın DMSA skarını tahmin etmedeki başarısı ROC analizi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlendi. Bu çalışmanın etik kurul onayı, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 25/01/2023 tarihli 2023/0013 sayılı kararı ile alındı.

Çalışmaya toplam 3-18 yaş arası 81 hasta dahil edildi. Bu hastaların 30'u DMSA'da skar olan, 30'u DMSA'da skar olmayan ve 21 kontrol grubu şeklindeydi Skar olan ve olmayan grubun %43,3 kız, %56,7'si erkekti. Kontrol grubunda %47,6 kız, %52,4 erkek hasta vardı. Yaş ortalamaları skar olan grupta $10\pm4,2$, skar olmayan grupta $9\pm3,6$ ve kontrol grubunda $8,7\pm2,9$ yılı. Gruplar arasında cinsiyet, yaş, tartı, VKİ açısından istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi. İdrarda mikroalbumin değeri DMSA'da skar olan grupta ortalama $64,1\pm137,3$, DMSA'da skar olmayan grupta $12,7\pm23,8$ ölçüldü. İdrarda mikroalbumin değeri DMSA'da skar olan grupta, olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu (**p=0,005**). TAK başlama yaşı DMSA'da skar olmayan grupta olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (**p=0,018**). DMSA'da skar olan grupta olmayan gruba göre daha yüksek oranda son 2 yılda yılda ikiden fazla İYE görüldü (**p=0,004**). DMSA'da skar olan grupta olmayan gruba göre daha yüksek oranda akut piyelonefrit görüldü (**p=0,001**). Ortalama renalaz değeri DMSA'da skar olan grupta $179,5\pm39,8$, DMSA'da skar olmayan grupta $164,3\pm41,6$ ve kontrol grubunda $143,4\pm37,2$ ölçüldü. Yapılan Post-Hoc değerlendirmeye göre idrarda renalaz düzeyi kontrol grubu ile DMSA'da skar olan grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0,013**). Renalaz düzeyi, kontrol grubu ile DMSA'da skar olmayan, DMSA'da skar olan ve olmayanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi (**p=0,270**, **p=0,612**). İdrar renalazının DMSA'da skar olan grup ve kontrol grubu arasında skar olan grubu tahmin etmede kesim noktası 197,75 ng/ml olarak hesaplandı (**p=0,001**). DMSA'da skar olan grupta idrar renalaz düzeyinin 284 ng/ml'den fazla olması, tek taraflı böbrek fonksiyonun %36,35'den düşük olduğunu gösterebileceği bulundu.

Sonuç olarak, nörojen mesaneli hastalarda rutin olarak idrar renalazının ölçülmesi böbreklerde renal skar gelişen hastaları saptamada kullanılabileceği düşünüldü. Renalaz yeni tanımlanmış bir enzimdir, hakkında birçok çalışma olsa da, literatür bilgisi azdır. Bu nedenle idrar renalazının anlamlılığını değerlendiren daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Daha fazla sayıda nörojen mesaneli hastalarda yapılacak çalışmalar sonuçlara daha fazla bilgi sağlayacaktır.

Anahtar Kelimer: Renalaz, nörojen mesane, spina bifida



ABSTRACT

SIGNIFICANCE OF URINARY RENALASE LEVELS IN THE DETECTION OF KIDNEY DAMAGE IN CHILDREN WITH NEUROPATHIC BLADDER DYSFUNCTION

Neurogenic bladder is defined as any alteration in the normal physiological function of the bladder due to a lesion in the peripheral or central nervous system. In children, the most common cause of neurogenic bladder is spina bifida, with the most common type being lumbosacral myelomeningocele (MMC). Neural tube defects are the second most common congenital birth defect worldwide, occurring in 0.5-2 per 1000 live births, following congenital heart defects. In these patients, kidney scarring can develop, and this process can progress to kidney failure. Technetium-labeled dimercaptosuccinic acid (DMSA) is performed to assess upper urinary tract damage. This study aimed to evaluate the role of renal scans as a non-invasive alternative test for detecting upper urinary tract damage.

This study was conducted prospectively by including spina bifida patients with neurogenic bladder dysfunction between the ages of 3-18 years who were followed and treated in Istanbul Medeniyet University Faculty of Medicine Pediatric Surgery outpatient clinic between January 2023 and June 2023 as the study group. Patients with neurogenic bladder dysfunction due to spina bifida who had a scar on DMSA performed within the last 1 year were divided into study group 1 and patients without scar were divided into study group 2. For comparison and reliable evaluation of the results, healthy children presenting for examination or day surgery were included as a control group. Demographic data of the patients in the study group, height, weight, hypertension, level and type of spina bifida, GFR, urea, creatinine, CRP, beta-2 microglobulin, creatinine in urine, microalbumin in urine,

complete urinalysis, urine culture, presence of scar on DMSA, Medical information including anticholinergic and prophylactic drug use, history of UTI and pyelonephritis, use of TAC, urodynamic parameters, history of hydronephrosis and VUR were retrospectively obtained from the hospital database and patient files. In the control group, demographic information and medical information such as height, weight, GFR, urea, creatinine, CRP, complete urinalysis, urine culture were obtained retrospectively from the hospital database and patient files. An extra tube of urine was collected from all patients included in the study to study renalase in urine. The level of renalase in urine was measured by ELISA method in ng/ml in urine samples. The difference between 2 independent groups of continuous variables that did not conform to normal distribution was analysed by Mann Whitney U test. Bonferroni corrected Mann Whitney u test was applied as Post Hoc test for the significant parameters. The success of renalase in predicting DMSA scar was analysed by ROC analysis. Statistical significance level was set as 0.05. Ethics committee approval of this study was obtained with the decision of Istanbul Medeniyet University Faculty of Medicine Ethics Committee dated 25/01/2023 and numbered 2023/0013.

A total of 81 patients aged 3-18 years were included in the study. Of these patients, 30 patients with DMSA scars, 30 patients without DMSA scars and 21 control group. 43.3% of the group with and without scars were girls and 56.7% were boys. In the control group, 47.6% were female and 52.4% were male. The mean ages were 10 ± 4.2 years in the group with scar, 9 ± 3.6 years in the group without scar and 8.7 ± 2.9 years in the control group. There was no statistically significant difference between the groups in terms of gender, age, weight and BMI. The mean urinary microalbumin value was 64.1 ± 137.3 in the group with DMSA scar and 12.7 ± 23.8 in the group without DMSA scar. Urinary microalbumin value was found to be statistically significantly higher in the group with DMSA scar compared to the group without DMSA scar (**p=0.005**). The age at initiation of TAC was statistically significantly higher in the group without DMSA scar compared to the group with DMSA scar (**p=0,018**). The rate of more than two UTIs per year in the last 2 years was higher in the group with DMSA scar compared to the group without DMSA scar (**p=0.004**). Acute pyelonephritis was observed at a higher rate in the group with DMSA scar compared to the group without DMSA scar (**p=0.001**). Mean renalase value was 179.5 ± 39.8 in the group with DMSA scar, 164.3 ± 41.6 in the group without DMSA scar and 143.4 ± 37.2 in the control group. According to the post-hoc evaluation, the difference in renalase level in urine between the control group and the group with DMSA scar was statistically significant (**p=0.013**). The difference in renalase level between the control group and the group without scar on DMSA, with and without scar on DMSA was not statistically significant (**p=0,270, p=0,612**). The cut-off

point for predicting the difference between the group with DMSA scar and the control group in urine renalase was 197.75 ng/ml (**p=0.001**). It was found that a urinary renalase level of more than 284 ng/ml in the group with scar on DMSA may indicate that unilateral renal function was lower than 36.35%.

Routine measurement of urinary renalase in patients with neurogenic bladder was thought to be used to detect patients with renal scarring. Renalase is a newly detected enzyme and although there are many studies about it, the literature is scarce. Therefore, more studies evaluating the significance of urinary renalase are needed. Further studies in a larger number of patients with neurogenic bladder will provide more information to the results.

Keywords: Renalase, neurogenic bladder, spina bifida



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nörojen mesane, periferik ya da merkezi sinir sistemindeki lezyona bağlı olarak mesanenin normal fizyolojik fonksiyonunda herhangi bir değişiklik olarak tanımlanır. Çocuklarda nörojen mesanenin en sık nedeni spina bifida ve en sık tipi ise lumbosakral miyelomeningoseldir (MMC). Nöral tüp defektleri dünya çapında 1000 doğumda 0,5-2 oranında görülen, doğuştan kalp kusurlarından sonra ikinci en yaygın doğum kusurudur(1). Nörojen mesane etiyolojisinde omurilik tümörleri veya travma gibi nedenler çocuklarda daha az sıklıkla görülür. Nörojen mesanesi olan hastalarda idrar kaçırma, idrar yolu enfeksiyonu, vezikoureteral reflü (VUR) görülebilir. Bu hastalarda böbreklerde skar gelişebilir ve bu süreç böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilir.

Nörojen mesane disfonksiyonu, inkontinans sorun olmadan daha önce ciddi ve geri dönüşümsüz böbrek hasarına neden olabilir. Bu nedenle, ilk olarak riskli hastaları erken tanımak ve yeterli tedaviye başlamak önemlidir. Standart tedavi temiz aralıklı kataterizasyon (TAK) ve antikolinerjiklerdir. Bu tedavilere doğru zamanda başlamak mesane duvar değişikliklerini ve böbrek hasarının önleyebilir. Tedavinin temel amacı idrar yolu enfeksiyonunun önlenmesi, sonunda böbrek fonksiyonlarının korunmasını sağlamaktır.

Yenidoğan bebeğin takibinde üriner sistem ultrasonografisi, atık idrar ölçümü, serum kreatinin değeri ölçümü ve ürodinami yapılır. Üst üriner sistem hasarını değerlendirmek için teknesyumla işaretlenmiş dimerkaptosüksinik asit sintigrafisi (DMSA) yapılır. Nörojen mesaneli çocukların takibindeki asıl hedef, renal skar gelişimini önleyerek böbrek fonksiyonlarının korunması ve kronik böbrek hastalığı gelişmesini engellemektir. Çocukların yaklaşık %30'u böbrek hastalığı kanıtı ile doğar. Bu nedenle, böbrek fonksiyonunun doğru ölçülmesi önemlidir. Günümüzde renal skar gelişimini göstermek için kullanılan altın standart yöntem olan DMSA, invaziv bir tanı yöntemidir.

DMSA sintigrafisinin zayıf yönleri olarak, iyonize radyasyon içermesi, intravenöz girişim gerekmesi, yüksek maliyeti sayılabilir. Bu gibi nedenlerle renal skarın saptanmasında kullanılmak üzere daha kullanışlı ve invaziv olmayan yeni belirteçlere ihtiyaç vardır. Bu çalışmada, üst üriner sistem hasarı tespit etmek için invaziv olmayan bir test alternatifi olarak idrar renalaz tayininin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

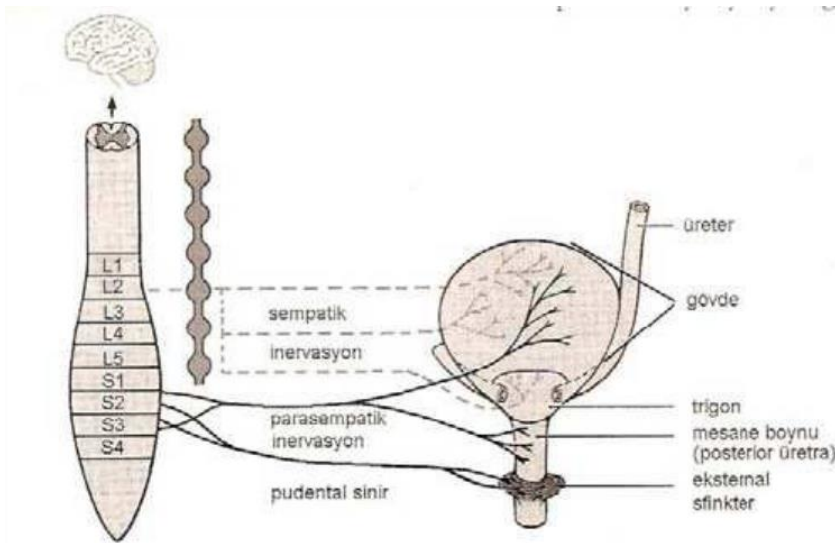
2.1. NÖROJEN MESANE

2.1.1. Normal İşeme Fizyolojisi

Mesane merkezi ve periferik sinir sistemi kontrolünde çalışan, böbreklerden gelen idrarın depolanması ve boşaltılmasına sağlayan bir organdır.

Mesanenin dolması, mesane kontraksiyonlarının inhibisyonu ve sfinkter tonusunun artışı ile olur. Mesane doluluğa eriştiğinde, mesane duvarındaki afferent siniler yoluyla işeme merkezi uyarılır. İşemenin düzenlenmesi sakral parasempatik (pelvik sinir), torakolomber sempatikler (hipogastrik sinir) ve sakral somatik sinirler (pudental sinir) yoluyla olur.

Sempatik sinir sistemi, T10-L2' den köken alan hipogastrik sinir ile mesane boynundaki α_1 ve detrüördeki β_3 adrenerjik reseptörleri aktive ederek mesaneyi gevşetir(2). Mesanenin parasempatik sinir sistemi aktivasyonu S2-S4'ten kaynaklanan pelvik sinirler aracılığıyla olur, bu esas olarak M3 kolinerjik reseptörü uyararak mesanenin boşalmasını sağlar(2). Ayrıca boşaltım aşamasında, S2-S4'den köken alan pudental sinir de mesanenin gevşemesini uyarır(2).



Şekil 2.1: Detrusor-sfinkterin inervasyonunun şematik görünümü

Pontin işeme merkezi (PİM) ponsta bulunur ve supraspinal kontrolle detrüörün kasılmasına ve iç üretral sfinkterin gevşemesine izin verir(3). İşemenin inhibisyonu frontal korteksten sağlanır. İdrar çıkışı için uygun bir ortam olmadığında PİM'in inhibisyonu devam eder. İşeme için uygun bir zaman ve yer algılanırsa, frontal korteks inhibisyonu ortadan kalkar. İşeme başladıktan sonra, işeme refleksi detrüör kasının işeme ve mesanenin boşaltılmasına izin vermek için kasmaya devam eder(4).

2.1.2. Nörojen Mesane Patofizyolojisi

İdrarın depolanması ve tamamen boşaltılması için detrüör kası, mesane boynu ve çizgili dış sfinkter koordineli olarak çalışır. Normal şartlarda, boş ve dolu mesane arasındaki mesane dolum basıncındaki değişiklik 10–15 cm H₂O' dan azdır. Erkekler için normal işeme basınçları 50-80 cm H₂O, kadınlar için 40-65 cm H₂O arasındadır(5).

Detrüör kasının ve dış sfinkterlerin düzensiz uyarılması mesane fonksiyonlarını olumsuz etkileyerek mesane içinde basınç artışına neden olur. Dolum basıncı 40 cm H₂O'yu aştığında glomerüler filtrasyon hızı düşer, pyelokaliksiyel ve üretral drenaj bozularak obstrüktif hidronefroza, vezikoüreteral reflüye yol açabilir(5,6). Mesane basıncının 40 cm H₂O'dan fazla yükselmesi, üst üriner sistem disfonksiyonu ve sonunda da böbrek yetmezliği açısından risk yaratır(5).

Dış sfinkterin gevşemek yerine kasıldığı durum detrüör sfinkter dissinerjisi (DSD) olarak tanımlanır ve mesane basıncında artışa neden olabilir. Mesanede kalıntı idrar tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, transmural enflamasyon ve fibrozis aracılığıyla mesaneye verilen hasarı şiddetlendirebilir. Nörolojik kökenli olarak mesane bu değişiklikler olduğu bu duruma nörojen mesane ya da nörojenik mesane disfonksiyonu denir.

2.2. NÖROJEN MESANE ETİYOLOJİSİ

Nörojen mesane, mesane innervasyonunu etkileyen çok sayıda farklı nörolojik süreç sonucunda gelişebilir. Bunlar arasında, başta spina bifida (SB) olmak üzere, travma ya da nörolojik hastalıklar bulunur.

Çocuklarda nörojen mesane disfonksiyonun (NMD), en yaygın nedeni miyelomeningoseldir ve nöral tüp defektleri vakaların %90'ından sorumludur(7). Travma, transvers miyelit, omurilik tümörleri gibi nedenler daha az sıklıkla görülür.

Miyelomeningosel, genel popülasyonda 0,3-4,5/1000 doğumda bir görülmektedir. Spina bifida ülkemizde yaklaşık binde 1,5-3 arasında sıklıkla görülen doğumsal bir anomalidir(8,9).

Tablo 2.1: Nörojen mesane etiyojisi (10)

Nedenler	Sıklık
Spina bifida Açık-Miyelodisplazi Kapalı-Okült disfarmizim Lipom, Lipomeningosel, Diastometamiyeli (split kord), Kalın filum terminale, Anterior meningosel	%85 %8
Sakral agenezi (Anal atrezi %40)	%1
Merkezi Sinir Sistemi Olayları Serebral palsi Spinal kord yaralanması Tümörler	%3 %1

2.3.NÖRAL TÜP DEFEKTLERİ

Spina bifida, nöral tüpün tam olarak gelişmemesinden kaynaklanan konjenital bir anomalidir. Spina bifida okülta ve spina bifida aperta olarak iki alt gruba ayrılabilir. Spina bifida okülta, gizli bir vertebral defekt ve minimal nöronal tutulum içeren nöral tüp defektlerinin en hafif şeklidir. Genellikle bel bölgesinde ciltte kıllanma, şişlik, renk değişikliği gibi durumlar olmakla beraber ana özelliği defektin üzerinin cilt ile kaplı olmasıdır. Spina bifida aperta, nöral dokuların meningosel ve miyelomeningosel gibi dış ortamla iletişim haline olduğu ve bir cilt defektinin de eşlik ettiği bir kusur anlamına gelir.

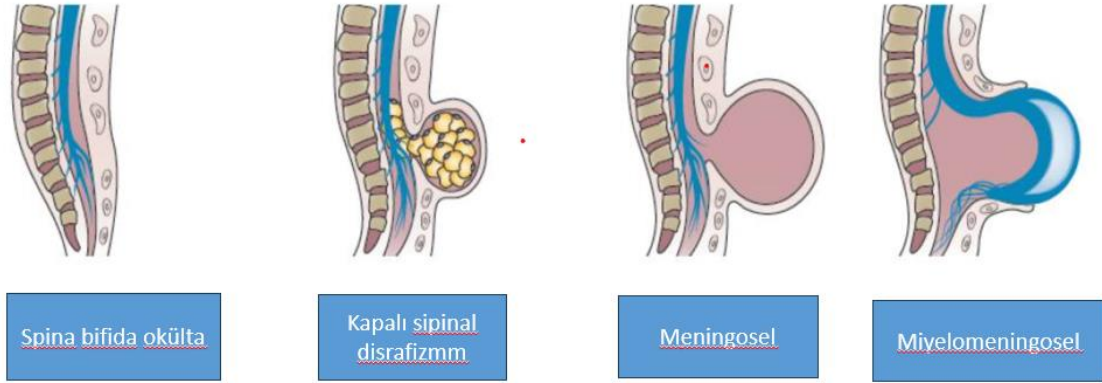
2.3.1 Embriyoloji

Omurga ve omuriliğin gelişimi 3 embriyolojik aşamaya ayrılabilir(11). Bunlar gastrulasyon, birincil nörolasyon ve sekonder nörolasyondur.

Spina bifida, antenatal dönemde spinal kordun oluşumu sırasından meydana gelen defektlerden oluşur. Spina bifida, gestasyonel hayatın 22. ile 28. günleri arasında meydana gelmektedir. Gebeliğin 4. gestasyonel haftasında nöral katlantılar orta hatta birleşerek nöral tüpü oluşturur, buna primer nörolasyon denmektedir. Bu aşamada defekt oluşursa spina bifida aperta meydana gelir. Distal spinal kordun ve kauda ekuinanın oluşumuna sekonder nörolasyon denmektedir. Bu aşamadaki defekt sonucunda ise spina bifida okülta meydana gelir(12).

2.3.2. Spinal Disrafizm Tipleri

Spinal disrafizmler, anormal sinir dokularının bir cilt defekti yoluyla açığa çıktığı açık spinal disrafizmler ve altta yatan malformasyonun bir cilt ile kaplı olduğu kapalı spinal disrafizmler olarak ayrılır. Kapalı disrafizmlerin %50'sinde anormal bir kutanöz doğum lekesi vardır(11). Bu nedenle, " spina bifida okulta " teriminin kullanılması, altta yatan anormalliğin herhangi bir dış belirtecinin tamamen yokluğunu gösterir.



Şekil 2.2: Spinal disrafizm tipleri. (13)

2.3.2.1. Spina Bifida Aperta

Spina bifida aperta, dünya çapında merkezi sinir sisteminin en yaygın malformasyonudur. Miyelomeningoel vakaların yaklaşık %99'unda görülür. Hem nöral yapılar hem de meninksler vertebradaki ve derideki defekten çıkıntı yapar. Vakaları çoğu lumbosakral bölgededir(11).

Diğer bir tipi miyeloseldir. Miyeloselde, miyelomeningoselden farklı olarak nöral plak cilt seviyesinde sonlanır ve sağlıklı bir cilt dokusu vardır. Tip II Chiari malformasyonu gibi serebral anormallikler, %100'e kadar açık spina bifida ile ilişkilidir(14).

2.3.2.2. Spina Bifida Okulta

Spinal disrafizmin nispeten daha nadir formudur. Hafif bir form olarak genel popülasyonun %20' sinde görülebilir(15). Sıklıkla hipertrikoz, kapiller hemanjiyomlar, deri altı lipomlar veya dermal sinüs gibi kutanöz lezyonlar görülür. Başlangıçta nörolojik disfonksiyon genellikle bulunmaz. İlerleyen dönemlerde spinal korddaki yapışıklıklara bağlı olarak nörolojik semptomlar ortaya çıkabilir. Erken dönemde teşhisi yaygın değildir, çocuk yürümeye başladığında nörolojik semptomlar belirginleşebilir.

Lipomiyelomeningosel ve lipomiyelosel, kapalı spinal disrafizerin %16'sını ve intraspinal lipomların %75'ini oluşturur(16). Spina bifida okült tanısında altın standart manyetik rezonans görüntülemesidir (MRG). Ameliyat genellikle nörolojik defisitlerin ilerlemesi veya dermal sinüsün devam eden enflamasyonu nedeniyle tekrarlayan menenjit durumunda yapılır.

2.3.3. Epidemiyoloji

Nöral tüp defektlerinin (NTD) görülme sıklığı etnik köken, cinsiyet, coğrafya ve ülkelere göre farklılık göstermektedir. NTD'lerin prevalansı, çeşitli programlar ve artan fetal tarama ile son yıllarda azalmıştır. Sıklığı beyaz ırkta siyahlardan, kadınlarda erkeklerden daha yüksektir(17). NTD oranları, tek bir ülke içinde bile konuma göre değişkenlik gösterebilir(18).

Spina bifida insidansının dünyada ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 1000 doğumda yaklaşık 0,5 olduğu tahmin edilmektedir(19). Avrupa kıtasında ise 1000 canlı doğumda 0,1-0,6 oranında bildirilmiştir(20).

Türkiye'de spina bifida prevalansı, düzenli bir sağlık kayıt sisteminin olmaması, sağlık kuruluşu dışında doğum olması gibi nedenlerle net bilinmemektedir. İzmir'de yapılan bir çalışmada SB insidansı 1,5/1000 olarak bulunmuştur(21). SB oranı kuzey ve doğu bölgelerinde daha yüksek, batı bölgelerinde daha azdır(9). Etkilenen bir gebelikten sonra tekrarlama riskinin yaklaşık %3-8 oranında arttığı ve etkilenen çocuk sayısı arttıkça riskin kötüleştiği bildirilmiştir(22).

2.3.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Spina bifidanın etiyolojisi çok faktörlüdür. Çevresel, maternal ve genetik faktörleri içerir. Çevresel faktörler arasında; radyasyon, böcek ilaçları, organik çözücüler ve teratojenler bulunur. Maternal faktörler arasında ise; düzensiz anne beslenmesi, düşük folik asit takviyesi, alkol içme, sigara içme, antikonvülzan kullanımı gibi nedenler bulunur. Miyelomeningosel vakalarının büyük kısmı sporadiktir. Kardeşlerinden birinde spina bifida olması, risk faktörünü 20 ila 50 kat artırır. Etkilenmiş bir hamilelikten sonra nüks riski yaklaşık %3'dür(13). Spina bifidalı bazı hastalarda, amino asidin spesifik genetik mutasyonları bildirilmiştir(23).

En yaygın çevresel neden folik asit eksikliğidir. Tüm dünyada spina bifida prevalansını %28 oranında azaltan folat takviyesi programları uygulanmıştır. Folik asit takviyesi nöral tüp defekti riskini %71 oranında azaltır(24).

2.3.5. Tanı

Spina bifidanın antenatal tanısı için maternal alfa fetoprotein (AFP) tespiti kullanılır. Gebeliğin ilk üç ayında miyelomeningosel tanısı konulabilir. Ultrasonografi (USG) non-invaziv, güvenli bir testtir ancak etkinliği azdır. Ancak USG ile birlikte AFP düzeyi kullanıldığında duyarlılık %80, özgüllük %99 bulunmuştur(25).

2.3.6. Spina Bifidada Doğum Sonrası Takip

Nörojen mesaneli hastalarının çoğunun üst üriner sistemi doğumda normaldir. Eğer uygun tedavi edilmezse, idrar yolu enfeksiyonları ve mesane basınçlarındaki artış 3 yıl içinde %58'e varan oranda üst üriner sistemi bozabilir(5).

Bebek doğduktan sonra ürodinami testi yapmak en iyisidir, ancak spinal enfeksiyon riski nedeniyle bu yapılamaz. Miyelomeningoselli yenidoğanlar, ileri tetkik edilmeden önce stabilize edilmeli ve ameliyat planlanmalıdır. Postnatal 1. Günde spinal lezyonun kapanması, nörojen mesane prognozunu iyileştirmektedir(26).

Hastalara fizik muayene yapılmalı, üre ve kreatinin değerleri, idrar tahlili, böbrek ve mesane USG'si planlanmalıdır. Açık spina bifidası olan hastalarda, spontan veya valsalva manevrası ile işedikten sonra USG veya katater ile rezidüel idrar ölçümü yapılır. Bu çocuğun mesanesini ne kadar boşaltabildiğini gösterir(27). USG'de hidronefroz varlığı, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları varlığında işeme sistoürografisi çekilerek (ISUG) VUR araştırılmalıdır(10).

Dimerkaptosüksinik asit (DMSA) böbrek taraması, herhangi bir konjenital böbrek anomalisini göstermek ve ilerleyen takiplerde referans oluşturması için 3.ayda önerilir(28). Nörojen mesane disfonksiyonu takibinde altın standart ürodinamik incelemedir. Ürodinami fonksiyon bozukluklarını ortaya koyan ve böbrek fonksiyonları açısından risk faktörlerinin tanımlanmasına yardımcı bir basınç akım çalışmasıdır(29).

Bu çalışmalar alt ve üst üriner sistemin radyolojik görünümü hakkında ve sonraki değerlendirmelerdeki bulgularla karşılaştırılabilecek bilgileri sağlar. Bu sayede mesane ve böbrek fonksiyonunda bozulmasına neden olan erken belirtiler saptanabilir.

Tablo 2.2: Nörojen mesane disfonksiyonu olan hastaların takibi (10)

Yenidoğan Döneminde	Fizik muayene, üre, kreatinin, tam idrar tahlili, idrar kültürü, üriner sistem USG
3 Aylıkken	Fizik muayene, üre, kreatinin, tam idrar tahlili, idrar kültürü, üriner sistem USG, Ürodinami, DMSA
1 Yaşına Kadar	6 ayda bir fizik muayene, üre, kreatinin, tam idrar tahlili, idrar kültürü 6 ayda bir üriner sistem USG ve ürodinami Gerekirse VCUG
1-5 Yaş arası	6 ayda bir fizik muayene Senelik üre, kreatinin, tam idrar tahlili, idrar kültürü Senelik üriner sistem USG ve ürodinami ile bu yaş aralığında DMSA Lüzum halinde VCUG
5 yaş – Ergenlik	Senelik fizik muayene, üre, kreatinin, tam idrar tahlili, idrar kültürü Gerekli hallerde senelik, nöroürolojik olarak hasta stabil ise 2 yılda bir ürodinami Senelik üriner sistem USG, gereğinde DMSA ve VCUG
Ergenlik-18 Yaş	Senelik fizik muayene, üre, kreatinin, tam idrar tahlili, idrar kültürü 2 yılda bir ürodinami Senelik üriner sistem USG, gereğinde DMSA ve VCUG

2.3.7. Ürodinami

Ürodinami, bebeklerde ve çocuklarda alt üriner sistemin fonksiyonu hakkında çok önemli bilgiler sağlar. Ürodinaminin nörojen mesaneli hastalarda erken uygulanması, üst üriner sistem bozulması açısından riskli olan hastaların tespitine ve tedavinin erken başlanmasına yardımcı olmuştur(30). Nörojen mesanenin etiyolojisi ne olursa olsun tedavinin hedefleri, üst üriner sistemi korumak için idrarı tamamen boşaltabilen, yeterli boyutta, uyumlu mesane sağlamaktır.

Spina bifidanın takibinde ürodinami için iki temel yaklaşım benimsenmiştir; bir grup ürodinamiye düzenli aralıklarla kullanırken diğer grup ise semptom ortaya çıkması halinde kullanmaktadır(31). Spina Bifida Merkezimizde genel olarak proaktif ekolu içinde, mesane ve böbrek fonksiyonları açısından kötü prognostik faktörlerin erken tespit ve tedavisi amaçlanmaktadır.

Ürodinamide mesane kapasitesi, kontraktilite, komplians, rezüdüel idrar hacmi, boşaltma yeteneği ve kontinans derecesi ölçülür. Karın içi ve mesane içi basınçları ölçmek için üretral ve rektal kataterler kullanılır. Detrüsör basıncı, karın içi basınçtan mesane içi basıncın çıkarılması ile hesaplanır. Mesane içindeki katater sayesinde postmiksiyonel rezüdü (PMR) ölçülebilir. Pelvik kasların ve eksternal sfinkterin elektromiyografisi perineye yerleştirilen elektromiyografi (EMG) elektrotları sayesinde ölçülür. EMG, detrüsör kasılmaları ile sfinkter arasındaki ilişkiyi ortaya koyar(25).

Mesaneyi Doldurma Aşaması

Dolum aşamasında; detrüör aktivitesi, duyu, komplians ve mesane kapasitesi hakkında detaylı bilgi elde edilir(32). Bu aşamada infüzyon hızı yaşa göre beklenen mesane kapasitesinin %10'una ayarlanmalıdır(25).

Beklenen mesane hacmini hesaplamak için en sık kullanılan formüller;

2 yaş altında mesane hacmi: 7 x kg

2 yaş üstünde mesane hacmi: (yaş+1) x 30

Detrüör aktivitesi normal, aşırı aktif veya az aktif olarak adlandırılabilir(33). Doldurma sırasındaki herhangi bir detrüör aktivitesi patolojik kabul edilir. Detrüör aşırı aktivitesi (AAD), dolum aşamasında başlangıca göre 15 cm H₂O' dan yüksek istemsiz detrüör kasılmalarını tanımlar(29). Az etkin detrüör (AED) ise, dolum aşamasında detrüörde herhangi bir kasılma gözlenmemesi olarak tanımlanır. Çocuklarda kompliansa bakılırken sayısal değerlerden daha çok dolum eğrisine bakmak önemlidir(34). Sızdırma basıncı, herhangi bir detrusor kasılması gözlenmediği durumda mesaneden ilk sızdırmanın başladığı basıncı tanımlar. Sızdırma basıncı genellikle AED'de kullanılır. AAD'de olan sızdırma halinde ise bu basınç, maksimal detrüör basıncı olarak tanımlanır. Maksimum detrüör basıncı AAD'de kullanılır.

Mesane kompliansı, dolum aşamasında mesane duvarındaki gerilebilirliği ölçer.

Mesane kompliansı;

C: $\Delta V/\Delta P$ formülüyle hesaplanır ve değeri ml/cmH₂O şeklinde belirtilir.

(C: komplians, V:hacim, P:basınç)

İşeme Aşaması

İşeme fazında maksimum akım hızı, ortalama akım hızı, işeme süresi, işenen hacim hesaplanır. EMG ile değerlendirilen pelvik taban kaslarında disfonksiyonel işemelerde aralıklı, nörojen mesanelerde sürekli kasılma görülebilir. Detrüör sfinkter dissinerjisi; işeme esnasında detrüör kasılırken üretral sfinkterinde beklenen gevşemenin oluşmaması olarak adlandırılır ve EMG'de artış olarak yansır. Nöropatik olmayan uyumsuzluk ise disfonksiyonel işeme olarak adlandırılır.

2.4. NÖROJEN MESANE TEDAVİSİ

Tedavinin temel amacı, nörojen mesaneye katkıda bulunan alt üriner sistem anormalliklerini belirlemek, üst üriner sistemi korumak ve kontinansı sağlamaktır(25). Spina

bifidalı bebeklerin çoğunda yüksek detrusör basıncı, yüksek sızıntı noktası basıncı ve DSD olur. Bu durum geri dönüşümsüz böbrek hasarına neden olabildiği için tedaviye olabildiğince erken başlanmalıdır.

Mevcut tedavi seçenekleri medikal ve cerrahi tedavidir. Temiz aralıklı kataterizasyon ve ilaçlar birinci basamak tedavi şekilleridir. Yetersiz durumlarda üreteral reimplantasyon, üriner diversiyon, mesane boynu cerrahisi, mesane büyütme ameliyatları gerekebilir(35).

Tedaviye yaklaşım seçenekleri proaktif yaklaşım ve bekleme yaklaşımı şeklinde ikiye ayrılabilir. Proaktif yaklaşım erken ve sık laboratuvar tahlilleri, görüntüleme, ürodinami çalışmaları, TAK'a erken başlanması ve farmokoterapiyi içerir. Bekle-gör yaklaşımında ise, tedaviye başlamadan önce laboratuvara ve görüntülemelere öncelik verilir.

Proaktif mesane tedavisi, üst üriner sistemin bozulma insidansını ve cerrahi müdahale ihtiyacını önemli ölçüde azaltır(36). Bu nedenle, proaktif nöroürolojik tedavinin mümkün olduğunca erken, ideal olarak doğum gününden itibaren başlatılması önerilir(37). Bekle-gör yaklaşımında, ilk olarak üriner sistem USG tamamlanır. Eğer hidronefroz saptanmazsa tedavi başlanmaz. Bu yaklaşımı savunanlar, TAK'ın neden olduğu idrar yolu enfeksiyonu riskini önlediği, antikolinerjik ilaçların yan etkisini önlediğini ve maliyetin düşürüldüğü savunurlar(38).

2.5. RENAL FONKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Spina bifidalı hastalar kronik böbrek hastalığı geliştirme açısından yüksek risk altındadır. Çocuklarda tahmini glomerüler filtrasyon (eGFR) hızı 2 yaşından sonra yetişkinliğe kadar sabittir. Serum kreatinin eGFR'yi tahmin etmek için kullanılır. Kreatinin, kas kütlelerinin yıkım ile oluşur, tübüllerden az miktarda sekrete edilir ve idrardan atılır. Toplam kas kütlelerinde azalma olan spina bifida hastalarında serum kreatinin GFR'yi doğru yansıtmayabilir(39).

Sistatin C (Cys C), GFR'yi tahmin etmek için kullanılan alternatif bir filtrasyon belirtecidir. Cys C, kas kütlelerinden, boydan ve vücut kitle indeksinden bağımsızdır ve kas kütlesi düşük olan hastalarda daha güvenilir GFR sağlar(40). İnülin glomerüllerde serbestçe filtre edilir, böbrek tübülleri tarafından salgılanmaz ve emilmez, böbrek tarafından atılımı sırasında değişmez(41). Ancak bu molekül kolayca ölçülmediği için modern uygulamada kullanılmamaktadır.

2.6. ÜST ÜRİNER SİSTEM HASARI

Renal skar, geri dönüşümsüz renal parankim hasarı olarak adlandırılır. Çocuklarda renal skarın en sık nedenlerinden biri idrar yolu enfeksiyonudur (İYE).

Renal skar için billinen risk faktörleri küçük yaşta İYE, İYE tedavisinde gecikme, VUR varlığı ve derecesi, konağın defans faktörleri ve genetik yatkınlıktır. VUR ve piyelonefrit varlığı renal skar açısından primer risk faktörüdür(42).

2.6.1. Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonu ve Renal Skar

Çocukluk çağında en sok görülen bakteriyel enfeksiyon İYE'dir. Çok küçük bebeklerde, İYE semptomları birçok yönden daha büyük hastalardan farklıdır. Çoğu enfeksiyona Escherichia coli neden olur(43).

Sistit (alt idrar yolu enfeksiyonu): Dizüri, boğaz ağrısı, sık idrara çıkma, kötü kokulu idrar, idrar kaçırma, hematüri ve suprapubik ağrı gibi semptomlarla birlikte idrar kesesi mukozasının iltihaplanmasıdır.

Piyelonefrit (üst üriner sistem enfeksiyonu): Ateş (≥ 38 °C) dahil semptomlarla renal pelvis ve parankimin diffüz piyojenik enfeksiyonudur.

Asemptomatik bakteriüri: Üriner sistem enfeksiyonunu gösteren şikayeti ve kliniği olmayan çocuklarda bakteriüri saptanmasıdır.

Semptomatik İYE: Tahriş edici işeme semptomları, suprapubik ağrı (sistit), ateş ve halsizlik (piyelonefrit) gibi semptomların olmasını içerir.

Anlamlı bakteriüri: Gerçek bir enfeksiyon sonucu olan bakteriüriyi tanımlar.

İdrar analizinde lökosit esteraz ve nitrit pozitifliği İYE için oldukça duyarlıdır. Lökosit esteraz ve nitrit negatifliği ise İYE'yi dışlamak için oldukça spesifiktir.

Nörojen mesaneli hastalarda İYE ve ürosepsis olma ihtimali yüksektir. MMC'li hastaların 15 aylıkken en az bir kez İYE geçirdiği tahmin edilmektedir. İYE semptomları olmadan nörojen mesaneli hastalarda pozitif idrar kültürü görülebilir. Yapılan bir çalışmada nörojen mesaneli TAK ile tedavi edilen çocuklarda asemptomatik bakteriürinin haftalarca devam ettiği gösterilmiştir(44).

2.6.2. Nörojen Mesanede Renal Skar Risk Faktörleri

Alt üriner sistem disfonksiyonu olan hastaların %5-50'sinde böbrek skarlaşması görülür. Ürodinamide saptanan detrüsör sfinkter dissinerjisi, maksimum mesane basıncının

40'ın üzerinde olması, mesane kompliyansının azalması üst üriner sistem hasarı için risk faktörleridir(45). Ülkemizde yapılan bir çalışmada geç başvurunun böbrek skarını arttırdığı, kadın cinsiyetin bağımsız bir faktör olduğu ve ürodinamide aşırı aktif detrüsör saptanmasının bir uyarı işareti olduğu gösterilmiştir(46).

Bu hasta grubunda ateşli İYE öyküsü ile renal skar arasındaki ilişki gösterilmiştir. Hidronefroz ve VUR varlığı da böbrekte skar oluşması ile ilgilidir. Önerilen tedavilere uyumsuzluğun renal skar oluşumunda önemli bir faktör olabileceği gösterilmiştir.

2.6.3. Renal Parankimal Skar Tanısı

Tc-99m DMSA böbrek taraması, böbreklerin işlevini, boyutunu, şeklini, konumunu, homojenliğini ve yoğunluğunu değerlendiren bir tanısal görüntüleme incelemesidir. Renal parankimin değerlendirilmesi, diferansiyel renal fonksiyon hakkında fikir vermesi ve renal hasarın gösterilmesinde temel yöntemdir. Böbrek skarlaşması ve akut piyelonefritte böbrek parankim fonksiyonunun gösterilmesinde altın standart yöntem olarak kabul edilir(47).

Genellikle hasta hazırlığı gerekmez, nadiren küçük çocuklarda sedasyon gerebilir. Tc-99m DMSA intravenöz verildiğinde glomerüllerden filtre olur, proksimal tübüller tarafından tutulur, bölgesel kan akışını ve renal korteks fonksiyonunu yansıtır. Enjeksiyondan 2 saat sonra enjekte edilen maddenin %40-%65'i renal kortekste toplanır ve en iyi kaliteli görüntüler çekilebilir. Radyofarmasötik enjeksiyonundan yaklaşık 2-3 saat sonra işeme sonrası görüntüleme yapılır. Görüntüler posterior ve bilateral oblik pozisyonda alınır. Rutin değerlendirmelerin çoğunda, sadece posterior görünümde sayılan diferansiyel fonksiyon yeterlidir(47). DMSA'nın bir böbrekteki tutulumu anterior ve posterior görüntülerin geometrik ortalaması alınarak semikantitatif olarak hesaplanır ve böbreklerin toplam renal fonksiyonuna katkısı verilir. Normal değer, bir böbrek için en düşük %45 olmalıdır(48). Normal böbreklerde DMSA renal kortekste tutulur ve homojen olarak dağılır.

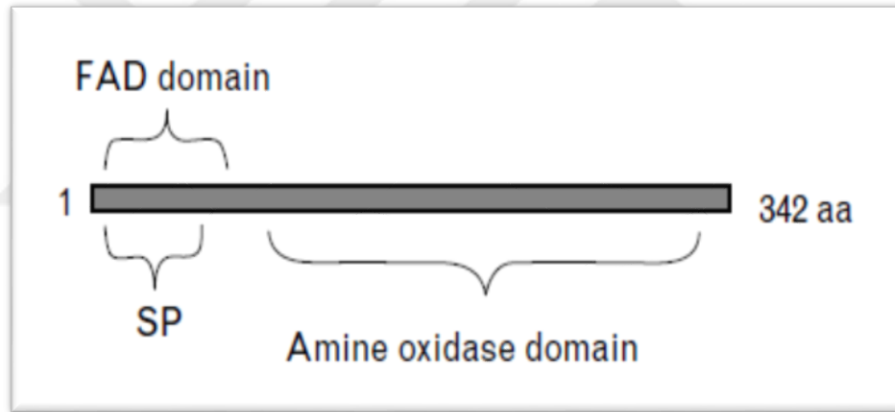
Bir böbreğin bağıl işlevinde azalma (iki böbrek arasındaki %10'dan fazla fark) ve/veya renal kortekste izleyici alımının azalması veya olmaması, normal renal korteksin bozulmasına veya girintisine neden oluyorsa, bir DMSA çalışması anormal kabul edilir(49).

2.7. RENALAZ

Renalaz enzimi 2005 yılında yılında Yale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilimdalı'nda görevli Xu ve arkadaşları tarafından böbreğin endokrin işlevi ve biyolojik rollerini araştırırken bulunmuştur(50). Renalaz, böbrek tarafından salgılanır ve katekolaminleri metabolize eder. İnsanlarda renalaz geni en fazla böbrekte sentezlenir, ancak

kalpte, iskelet kasında ve ince bağırsakta da bulunabilir (50). Renalaz glomerüller, mezangial hücreler, podositler ve esas olarak tübül epitel hücreleri dahil olmak üzere böbrekte eksprese edilir. Renalaz kanda ve idrarda Western blot veya ELISA ile ölçülebilir. Renalaz seviyesi böbrek fonksiyonu, renal perfüzyon ve katekolamin düzeyleri ile düzenlenir.

Renalaz, flavin dinükleotid (FAD) ve nikotinoaminoadenin dinükleotid (NAD) kofaktörlerinin varlığında katekolaminleri inaktive eder(51)Renalaz enzimini kodlayan gen 10. kromozomun q23.33 bölgesinde bulunur. 342 aminoasitten oluşan renalaz enzimi amin oksidaz, FAD bağlayıcı bölge ve sinyal peptit olmak üzere üç fonksiyonel parçadan oluşur(52). Renalazın insanlarda dokuya özgü spesifik özellik gösteren 7 izoformu vardır (h-renalaz 1-7)(53). Xu ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada, son dönem böbrek hastalarındaki renalazın plazma konsantrasyonun sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında azaldığını bulmuşlardır(50). İnsan idrarındaki doğal renalaz fonksiyonel olarak aktiftir ve enzimatik aktiviteyi korur.



Şekil 2.3. Renalazı Yapısı

Dolaşımdaki prorenalaz, yüksek katekolamin seviyeleri veya kan basıncındaki artışla aktive olur. Prorenalazın amin oksidaz aktivitesi yoktur. Renalaz dolaşımdaki dopamin, epinefrin ve norepinefrinin metabolize eder. Renalaz ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda, eksikliğin kan basıncını arttırdığı ve rekombinant renalaz uygulanmasının kan basıncını düşürdüğü bildirilmiştir(54).

Renalazın, enzimatik özelliklerinden bağımsız olarak sitokin olan bir sinyal molekülü olduğu bulunmuştur ve antiapoptotik rol oynadığı bilinmektedir. Antiapoptotik faktörlerin salgılanmasını arttırarak ve Caspase-3 aracılı apoptotik yolu azaltarak apoptozu önlemektedir(53).

Sonuç olarak renalaz, sitokin ve anomeraz olarak işlev görebilen ~38 kDa flavin-adenin dinükleotid (FAD) alanı içeren bir proteindir. Esas olarak böbreklerde salgılandığı hipotansif bir etkiye sahip olduğu ve sempatik tonusu düzenleyerek kan basıncını kontrol edebildiği rapor edilmiştir. Ayrıca renalaz genindeki fonksiyonel yanlış polimorfizm gibi genetik varyasyonların kardiyovasküler ve renal sistemler üzerinde etkileri vardır ve potansiyel olarak kardiyometabolik bozukluk riskini artırabilir. Yıllar boyunca yapılan çalışmalar renalazın diyabet, bozulmuş lipid metabolizması ve kanser gibi çeşitli hastalık durumlarında rol oynayan anahtar proteinlerden biri olduğunu göstermiştir. Renalaz takviyesi hipertansiyon tedavisinde faydalı olabilirken, renalaz sinyalleşmesinin inhibisyonu kanserli tümörleri olan hastalar için faydalı olabilir(55).

Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda yüksek katekolamin düzeylerinin hipertansiyon ve kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Renalaz dolaşıma inaktif olarak salınır, kan basıncındaki değişiklikler ve plazma katekolaminleri ile aktif hale gelir. Aktif enzim, dolaşımdaki katekolaminleri bozar ve kan basıncında önemli bir düşüşe neden olur. Renalaz yolundaki anormallikler, KBH ve hipertansiyonun hayvan modellerinde saptanmıştır. Renalazın kan basıncını ve kardiyovasküler fonksiyonu düzenlemede önemli bir rol oynadığı ve renalaz yolundaki anormalliklerin KBH'li hastalarda gözlenen artmış kardiyovasküler risklere katkıda bulunduğu düşünülmüştür(56).

Hemodiyaliz olan son dönem böbrek yetmezliği hastalarında ve 5/6 nefrektomi uygulanmış sıçanlarda kan seviyeleri belirgin şekilde azaldığından, böbreğin dolaşımdaki renalazın ana kaynağı olduğu düşünülmektedir(57).

Çocuklarda idrar renalazının normal değerlerini ölçmeyi amaçlayan bir çalışmada 3 yıllık aralıklarla altı yaş grubuna ayrılan 157 sağlıklı çocuk ve ergenden değerlendirildi. En yüksek değerler en küçük çocuklarda (0,1-2,9 yaş) bulundu ve yaşla birlikte renalaz idrar konsantrasyonunda azalma gözlemlendi(58).

Bazı deneysel çalışmalarda, böbrek yetmezliği olan farelerde serum renalaz düzeylerinin düşük olduğu tespit edilmiştir ve renalaz verilmesi ile kan basıncını normalleştiği, miyokard fibrozisinin, sol ventrikül hipertrofisinin ve böbrek hasarının azaltır azaldığı tespit edilmiştir. İnsanlarda, serum renalaz konsantrasyonu böbrek fonksiyonu ile ters orantılıdır ve en yüksek konsantrasyonu son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda bulunur(59). Glomerülopatili çocuklarda yapılan bir çalışmada, renalazın glomerüler filtrasyon hızı, lipidler ve proteinüri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(60).

KBH'lerde renal interstisyel fibrozisin ilerlemesi, böbrek fonksiyonunun kademeli olarak bozulmasına ve sonuçta son dönem böbrek hastalığına yol açar. Farelerde yapılan deneysel bir çalışmada renalazın renal interstisyel fibrozisi önlediği gösterilmiştir(61).

Literatürde renalazın nörojen mesanede gelişen skar ile ilişkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır. Yapılan araştırmalar sonucunda renalazın böbrek tarafından salgılandığı, kandaki ve idrardaki renalaz düzeyinin böbrek fonksiyonuyla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda bu bilgiler göz önüne alındığında nörojen mesanede gelişen renal skarın idrar renalaz düzeyleri ile noninvaziv olarak tespit edilebilirliğinin araştırılması amaçlanmaktadır. Bu çalışmadan elde edilecek sonuçlarla renal skar tayininde göreceli olarak invaziv bir yöntem olan DMSA sintigrafisine bu yöntemin alternatif olup olmayacağı da değerlendirilebilecektir.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Ocak 2023 – Haziran 2023 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi polikliniğinde takip ve tedavi edilen 3-18 yaş arası nöropatik mesane disfonksiyonu olan spina bifidalı hastalar çalışma grubu olarak dahil edilerek prospektif olarak yapıldı. Sonuçların karşılaştırılması ve güvenilir bir şekilde değerlendirmesi için, muayene veya günübirlik cerrahi işlem için başvuran sağlıklı çocuklar kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Etik kurul onayı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 25/01/2023 tarihli 2023/0013 sayılı kararı ile alındı.

3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI

Spina bifidaya bağlı nörojen mesane disfonksiyonu olup son 1 yıl içinde yapılan DMSA'da skar saptanan hastalar 1. Çalışma grubu olarak, skar olmayan hastalar ise 2. çalışma grubu olarak ayrıldı. Çocuk cerrahisi polikliniğine günübirlik cerrahi işlem veya kontrol için başvuran hastalar ise kontrol grubu olarak ayrıldı.

Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan aydınlatılmış gönüllü onam formu alındı.

DMSA'da skar olan grup (1.çalışma grubu, n=30): Spina bifidaya bağlı nörojen mesane disfonksiyonu olan, son çekilen DMSA'da tek taraflı renal skar saptanan 3-18 yaş arası erkek ve kız hastalar.

DMSA'da skar olmayan grup (2.çalışma grubu, n=30): Spina bifidaya bağlı nörojen mesane disfonksiyonu olan, son çekilen DMSA'da skar saptanmayan 3-18 yaş arası erkek ve kız hastalar.

Kontrol grubu (n=21): Çocuk cerrahisi polikliniğine günübirlik cerrahi işlem veya kontrol için başvuran 3-18 yaş arası erkek ve kız hastalar.

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- Spina bifidalı çocuk hastalar

- 3-18 yaş arası kız ve erkek hastalar
- Gruplara göre tek taraflı renal skarı olan ya da olmayan hastalar
- Yakın tarihli DMSA sintigrafisi olan hastalar
- Katılımcıların çalışmaya katılmaya onay vermesi

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Renal skar tespit edilmeyip GFR düşük olan hastalar
- 3 yaş altı hasta grubu
- Tekrarlayan semptomatik İYE olup renal skarı olmayan hastalar
- Renal skarı olmayıp, alınan TİT de asemptomatik iken >50 lökosit olması
- Katılımcıların çalışmaya katılmayı kabul etmemesi

3.2. DEMOGRAFİK VERİLER VE DİĞER PARAMETRELER

Çalışmaya dahil edilen nörojen mesaneli hastaların demografik verileri, özgeçmişleri, fizik muayene bulguları incelendi. Hastaların kayıtlı anamnez notlarından ve dosyalarından spina bifida tipi ve seviyesi kaydedildi.

Hastaların boy ve tartı değerleri ailelerden sözel olarak öğrenildi. Vücut kitle indeksi (VKİ) hastanın boyunun metre cinsinden, kilogram cinsinden ağırlığının karesine bölünmesiyle hesaplandı. Hastaların tamamı nefrolojide takipliydi ve düzenli tansiyon ölçümü yapılmaktaydı. Hipertansiyon varlığı sözel olarak sorgulandı.

GFR son serum kreatinin değeri kullanılarak Schwartz formülü ile hesaplandı. Schwartz formülü; $eGFR = 0,413 \times \text{boy (cm)} / \text{Serum kreatinin (mg/dl)}$ (enzimatik yöntem) olarak hesaplandı.

DMSA'da skar oluşumuna etki edebilecek faktörleri değerlendirmek amacıyla hastaların, antikolinergik ilaç kullanımı, profilaksi için ilaç kullanımı, İYE ve piyelonefrit öyküsü, TAK kullanımı, ürodinami parametreleri değerlendirildi.

İYE, son iki yılda 2'den fazla olan ve 2 yaş öncesi 2'den fazla semptomatik İYE olmak üzere sınıflandırıldı. İYE ve pyelonefrit öyküsü hastalardan sözel olarak öğrenildi. Günde 4'den fazla TAK yapan hastalar, TAK yapıyor olarak kabul edildi. TAK başlama yaşı, ay olarak kayıt edildi.

Spina bifidalı hastaların son ürodinami raporları incelenerek; mesane kapastesi, kompliyansı, kontraktilite, maksimum detrüsör basıncı, sızdırma basıncı, işeme basıncı, PMR ve DSD kaydedildi. Kontraktilite az etkin detrüsör (AED), aşırı aktif detrüsör (AAD) ve normal olarak sınıflandırıldı.

3.3. LABORATUVAR YÖNTEMLERİ

Hastaların son alınan kan tahlillerinden üre, kreatinin, crp sonuçları kaydedildi. Renal tübüler fonksiyonu göstermek amacıyla beta-2 mikroglobulin, idrarda kreatinin, idrarda mikroalbumin değerleri çalışıldı. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubundaki sağlıklı hastalardan beta-2 mikroglobulin, idrarda mikroalbumin ve idrarda kreatinin rutin testler arasında olmadığı için çalışılmadı.

Tam idrar tahlili ve idrar kültürü idrarda renalaz çalışmak için çalışmaya alınan hastalardan aynı anda çalışıldı ve idrarda renalaz için fazladan bir tüp idrar alındı.

Tekrarlayan semptomatik idrar yolu enfeksiyonu geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmedi. İdrar kültüründe üreme olup İYE semptomu olmayan hastalar asemptomatik bakteriüri olarak değerlendirildi. TAK yapan ve tam idrar tahlilinde anlamlı lökosit görülen ama semptomu olmayan hastalar aktif idrar yolu enfeksiyonu yok olarak değerlendirildi ve çalışmaya alındı. Tam idrar tahlilinden enfeksiyonu göstermek amacıyla lökosit sayısı, nitrit pozitifliği, lökosit esteraz pozitifliği kaydedildi. İdrarda renalaz düzeyinin idrarın dansitesinden etkilenme olasılığını dışlamak için idrar dansitelerine bakıldı.

İdrarda renalaz düzeyi hastalardan poliklinik kontrolleri sırasında alınan idrar örneklerinden ELİSA yöntemiyle ng/ml cinsinden ölçüldü. İdrarda kreatinin/renalaz oranı ng/mg olarak ifade edildi.

3.4. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Nörojen mesaneli DMSA’da skar olan ve olmayan hastalarda skar gelişimi açısından risk faktörlerini değerlendirmek amacıyla USG’de hidronefroz ve VUR varlığı karşılaştırıldı.

USG verilerine hastaların poliklinik anamnez notları, hastanemiz veri tabanı ve E-nabızdan bakıldı. USG’de hidronefroz olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı.

VUR öyküsüne, hastaların poliklinik anamnez notlarından bakıldı. VUR açısından not olmayan hastalar sözel olarak sorgulandı ve İSUG çekilmeyen hastalar reflü yok olarak kabul edildi. İşeme sistoürografisi sonuçları reflü olan ve olmayan hastalar şeklinde not

edildi. ISUG sonuçları Uluslararası Reflü Çalışma Grubu derecelendirme sistemine göre gruplandırıldı;

1. derece: Kontrast madde üreteri doldurur. Fakat renal pelviste kontrast madde ve üreterde dilatasyon yoktur.
2. derece: Kontrast madde renal pelvise ulaşmıştır. Ancak toplayıcı sistemde dilatasyon yoktur.
3. derece: Üreter ve renal pelviste dilatasyon vardır. Ancak kaliksler küntleşmemiştir.
4. derece: Üreterlerde dilatasyon torsiyon vardır. Aynı zamanda pelvikaliksyel genişleme ve küntleşme vardır.
5. derece: Üreterler belirgin tortioze, renal pelvis ve kaliksler oldukça dilatedir.

DMSA'da bir böbreğin normal değeri %45-%55 arasında kabul edildi. DMSA'da tek taraflı skarı olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bunun nedeni ise çift taraflı renal skar durumunda ölçülen bölünmüş renal fonksiyonun total renal fonksiyon içinden alınması ve renal fonksiyon azalmasının düzeyinin çift taraflı skar olan hastalarda tespit edilmesindeki güçlüğüdür. Normal böbreklerde DMSA renal kortekste tutulur ve homojen olarak dağılır.

DMSA'da skar olarak;

- Bir böbreğin bağıl işlevinde azalma (iki böbrek arasındaki %10'dan fazla fark) %45'den fonksiyon göstermesi,
- Renal kortekste radyofarmöstüğün alınımının azalması veya olmaması,
- Renal kontur düzeninde bozulma, kortikal incelme, düzleşme, ovoid veya kama şeklinde olması skar olarak kabul edildi.

3.4. RENALAZİN ÖLÇÜMÜ

Tüm gruptaki idrar örnekleri Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Biyokimya laboratuvarında -20° C'de saklandı. Çalışmada Sunred Biological Human Renalase (RNLS) ELISA Kit 96 well plate 2-8° C 6 aya kadar saklanabilen kit kullanıldı. Kit temin edildikten sonra Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Biyokimya laboratuvarında 2-8° C'de 1 ay saklandı.

İdrar örnekleri alındıktan sonra 20 dakika 2000-3000 rpm hızında santrifüjlendi. Örnek sayısı tamamlanınca idrar örnekleri çalışmadan 1 gün önce +4 dereceli buz dolabına

konuldu. Çalışma günü, kitler ve örnekler buzdolabından çıkartılarak oda sıcaklığına getirilene kadar beklenildi ve aynı gün çalışıldı.

Önce kör kuyucuklara Kromojen A ve B solüsyonu eklendi. Standart kuyucuklara standart Streptavidin-HRP 50µl eklendi. Test kuyucuklarında numuneden 40µl eklendi ve ardından RNLS-antikoru 10µl hem de Streptavidin-HRP 50µl eklendi. Daha sonra kapatılarak hafifçe çalkalandı ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. Numuneler damıtılmış suyla 30 kat seyreltildi. Her kuyuya kromojen solüsyonu A 50µl, ardından kromojen solüsyonu B 50µl eklendikten sonra, ışıktan uzakta 37°C'de 10 dakika inkübe edildi. Reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa Stop Solution 50µl eklendi ve mavi rengin sarıya döndüğü görüldü. Ardından 15 dakika içinde 450 nm dalga boyunda optik yoğunluğu ölçüldü. Standartların konsantrasyonuna ve karşılık gelen optik yoğunluğu değerlerine göre, standart eğri doğrusal regresyon denklemini hesaplandı ve ardından ilgili numunenin konsantrasyonunu hesaplamak için numunenin optik yoğunluğu değerlerini regresyon denklemine uygulandı.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli değişkenleri tanımlamak için deskriptif istatistikler kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun olan parametreler için ortalama+standart sapma, normal dağılıma uygun olmayan parametreler için medyan (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma uygunluk gösteren bağımsız 2 grup sürekli değişken arasındaki farklılık Student t testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen bağımsız 2 grup sürekli değişken arasındaki farklılık Mann Whitney U testi ile incelenmiştir.

Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile incelenmiştir (veya uygun yerlerde Yates Süreklilik düzeltmesi). Normal dağılıma uygunluk göstermeyen ikiden fazla gruptaki sürekli değişkenler arasındaki ilişki Kruskal Wallis testi ile incelenmiştir. Anlamlı bulunan parametreler için Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney u testi Post Hoc test olarak uygulanmıştır.

Normal dağılıma uygunluk gösteren iki sürekli değişken arasındaki korelasyon Pearson Korelasyon katsayısı ile, normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki sürekli değişken arasındaki korelasyon Spearman Rho Korelasyon Katsayısı ile incelenmiştir.

Renalazın DMSA skarını tahmin etmedeki başarısı ROC analizi ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir. Analizler MedCalc Statistical

Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium;
<http://www.medcalc.org>; 2013) Programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmaya toplam 3-18 yaş arası 81 hasta dahil edildi. Bu hastaların 30'u DMSA'da skar olan, 30'u DMSA'da skar olmayan ve 21 kontrol grubu şeklindeydi. Skar olan grubun %43,3 kız, %56,7'si erkekti. Skar olmayan grup ise aynı şekilde %43,3 kız, %56,7'si erkek hastadan oluştu. Kontrol grubunda %47,6 kız, %52,4 erkek hasta vardı. Yaş ortalamaları skar olan grupta $10\pm4,2$, skar olmayan grupta $9\pm3,6$ ve kontrol grubunda $8,7\pm2,9$ yılı. Ağırlık ortalaması skar olan grupta 25 kg, skar olmayan grupta 25 kg ve kontrol grubunda 30 kg'dı. Vücut kitle endeks (VKİ) ortalaması skar olan grupta $19\pm6,4$, skar olmayan grupta $18,5\pm5,8$ ve kontrol grubunda $16,8\pm2,5$ 'du. Çalışmaya katılan sadece bir hasta hipertansiyon nedeniyle ilaç kullanmaktaydı. Hastaların demografik verileri Tablo 4.1'de özetlendi.

Tablo 4.1: Demografik veriler

	DMSA'da Skar Olan (N=30)	DMSA'da Skar Olmayan (N=30)	Kontrol Grubu (N=21)	P
Cinsiyet / N (%)				0,944 ¹
Erkek	17 (56,7)	17 (56,7)	11 (52,4)	
Kadın	13 (43,3)	13 (43,3)	10 (47,6)	
Yaş (ay)				0,578 ²
Ort $\pm$ SS	119,8 $\pm$ 50,2	107,4 $\pm$ 43,4	104,9 $\pm$ 34,3	
Med(min-max)	107,5(42-208)	100(50-216)	100(48-166)	
Yaş (yıl)				0,578 ²
Ort $\pm$ SS	10 $\pm$ 4,2	9 $\pm$ 3,6	8,7 $\pm$ 2,9	
Med(min-max)	9(3,5-17,3)	8,3(4,2-18)	8,3(4-13,8)	
Tartı (kg)				0,522 ²
Ort $\pm$ SS	31 $\pm$ 16,5	29,8 $\pm$ 16,3	32,7 $\pm$ 13,3	
Med(min-max)	25(12-71)	25(12-80)	30(13-68)	
Boy (cm)				0,109 ²
Ort $\pm$ SS	125,1 $\pm$ 26,1	123,3 $\pm$ 19,8	136,6 $\pm$ 22,2	
Med(min-max)	122,5(75-173)	120(86-170)	138(95-175)	
Vücut Kitle indeksi (VKİ)				0,432 ²
Ort $\pm$ SS	19 $\pm$ 6,4	18,5 $\pm$ 5,8	16,8 $\pm$ 2,5	
Med(min-max)	18,3(9,3-41,6)	17(8,3-38,5)	17(13,3-22,2)	
Hipertansiyon / N (%)				
Var	1 (3,3)	-	-	
Yok	29 (96,7)	30 (100)	-	

¹Chi-Square Test, ²Kruskal-Wallis H

DMSA'da skar olan, DMSA'da skar olmayan ve kontrol grupları arasında cinsiyet, yaş, tartı, VKİ açısından istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 4.1).

4.2. GFR VE RENALAZ

Tablo 4.2: GFR ve renalazın değerlendirilmesi

	DMSA'da Skar Olan (N=30)	DMSA'da Skar Olmayan (N=30)	Kontrol Grubu (N=21)	P
GFR				0,637 ¹
Ort±SS	147,7±48,5	155,8±45,9	142,1±26,8	
Med(min-max)	145(62,6-260,8)	146,6(65,5-275,3)	139,4(77,4-180,7)	
Renalaz (ng/ml)				0,017 ¹
Ort±SS	179,5±39,8	164,3±41,6	143,4±37,2	
Med(min-max)	183,6(119,8-266,8)	157,2(80,3-261,8)	145,8(88,5-211,6)	

¹Kruskal-Wallis H,

Ortalama GFR değeri DMSA'da skar olan grupta 147,7±48,5, DMSA'da skar olmayan grupta 155,8±45,9, ve kontrol grubunda 142,1±26,8 ölçüldü (Tablo 4.2).

GFR değerleri DMSA'da skar olan, DMSA'da skar olmayan ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.2).

Bu üç grup arasındaki renalaz değerleri istatistiksel anlamlı farklılık göstermiştir (p=0,017) (Tablo 4.2). Hangi gruplar arasında farklılık olduğunu anlamak için Post-Hoc ikili kıyaslama yapıldı.

Ortalama renalaz değeri DMSA'da skar olan grupta 179,5±39,8, DMSA'da skar olmayan grupta 164,3±41,6 ve kontrol grubunda 143,4±37,2 ölçüldü (Tablo 4.2).

Yapılan Post-Hoc değerlendirmeye göre kontrol grubu ile DMSA'da skar olan grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U test p=0,013).

Kontrol grubu ile DMSA'da skar olmayan, DMSA'da skar olan ve olmayanlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlılık göstermemektedir (Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U test p=0,270, p=0,612).

4.3. BİYOKİMYA PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tablo 4.3: Biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması

	DMSA'da Skar Olan (N=30)	DMSA'da Skar Olmayan (N=30)	Kontrol Grubu (N=21)	p
Üre (mg/dl)				0,067 ¹
Ort±SS	25,7±8,4	21,1±5,6	23,5±7,7	
Med(min-max)	25,5(10-50)	20,5(12-33)	21(13-44)	
Kreatinin (mg/dl)				0,123 ¹
Ort±SS	0,4±0,2	0,4±0,1	0,4±0,1	
Med(min-max)	0,3(0,2-1)	0,3(0,2-0,7)	0,4(0,3-0,8)	
CRP (mg/l)				0,096 ¹
Ort±SS	5,4±8,8	3,1±5,4	1,3±2,4	
Med(min-max)	1(0,1-41)	1,1(0,1-20,6)	0,4(0,2-11)	
Beta-2 mikroglobulin (mg/l)				0,947 ²
Ort±SS	1,9±1,2	1,7±0,4	-	
Med(min-max)	1,7(1,2-7,7)	1,7(1,1-2,6)	-	

¹Kruskal-Wallis H, ²Mann-Whitney U

Tüm hastalarda kreatinin değerleri 1 mg/dl nin altındaydı. Böbrek fonksiyonları değerlendirmek için spina bifidalı hasta grubunda geçmişe yönelik beta-2 mikroglobulin değerleri karşılaştırıldı. Üre, kreatinin, CRP ve beta-2 mikroglobulin değerleri DMSA'da skar olan, DMSA'da olmayan ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 4.3).

4.4. TAM İDRAR TAHLİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tablo 4.4: İdrarda çalışılan tetkik sonuçları ile renal skar ilişkisi

	DMSA'da Skar Olan (N=30)	DMSA'da Skar Olmayan (N=30)	Kontrol Grubu (N=21)	P
Mikroalbumin (mg/l)				0,005 ¹
Ort±SS	64,1±137,3	12,7±23,8	-	
Med(min-max)	14,7(1,2-691)	5,8(0,7-102,5)	-	
Kreatinin (mg/dl)				0,584 ¹
Ort±SS	56,3±48,6	62,7±52,6	-	
Med(min-max)	40,6(7,7-220,8)	53,1(3,5-228,1)	-	
Proteinüri / N (%)				
1 Pozitif	2(6,7)	-	-	
2 Pozitif	2(6,7)	-	-	
Yok	26 (33,3)	30 (100)	-	
Lökosit sayısı / N (%)				0,277 ¹
Ort±SS-n	92,3±162,9-20	21,4±21,4-16	-	
Med(min-max)	19,5(2-595)	13(2-59)	-	

Tablo 4.4 (Devam): İdrarda çalışılan tetkik sonuçları ile renal skar ilişkisi

	DMSA'da Skar Olan (N=30)	DMSA'da Skar Olmayan (N=30)	Kontrol Grubu (N=21)	P
Nitrit / N (%)				1,000 ²
Pozitif	20 (66,7)	16 (53,3)	-	
Yok	10 (33,3)	14 (46,7)	-	
Lökosit Esteraz / N (%)				0,588 ²
1 Pozitif	2 (6,7)	2 (6,7)	-	
2 Pozitif	1 (3,3)	2 (6,7)	-	
3 Pozitif	9 (30)	5 (6,7)	-	
Yok	18 (60)	21 (70)	-	
İdrar kültürü / N (%)				NA
Asemptomatik	8 (26,7)	10 (33,3)	-	
Üreme oldu	4 (13,3)	-	-	
Üreme olmadı	18 (60)	20 (66,7)	-	
İdrarda Renelaz/Kreatinin(ng/mg)				0,416 ²
Ort±SS	6,2±5,7	7,2±12,5	-	
Med(min-max)	4,8(0,6-22,7)	3(0,5-67,2)	-	
Dansite (g/ml)				0,139 ³
Ort±SS	1014,9±8	1016,6±7,6	1019,3±7,8	
Med(min-max)	1014(1005-1032)	1017,5(1003-1030)	1018(1007-1032)	

¹Mann-Whitney U,²Continuity Correction ³Student t Test,³Kruskal Wallis test

İdrarda mikroalbumin değeri DMSA'da skar olan grupta ortalama 64,1±137,3, DMSA'da skar olmayan grupta 12,7±23,8 ölçülmüştür. İdrarda mikroalbumin değeri DMSA'da skar olan grupta, olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo 4.4). İdrarda kreatinin değeri, lökosit sayısı, DMSA'da sağ ve sol böbreklerin çalışma yüzde değerleri, idrarda renelaz/kreatinin değerleri ve DMSA'da skar olan ile DMSA'da skar olmayan grupta istatistiksel anlamlı farklılık göstermemektedir. Kontrol grubu ile çalışma gupları arasında idrar dansiteleri istatistiksel anlamlı fark göstermedi (Tablo 4.4).

4.5. SPİNA BİFİDA TİPİ VE SEVİYESİ

Tablo 4.5: Spina bifida tipi ve seviyesinin renal skar ile ilişkisi

	DMSA'da Skar Olan (N=30)	DMSA'da Skar Olmayan (N=30)
Spina Bifida Tipi / N (%)		
Miyelomeningosel (MMC)	30(100)	27 (90)
Spina bifida Okülta	-	3 (10)
Spina Bifida Seviyesi / N (%)		
Lumbal	8 (26,7)	11 (36,7)
Lumbosakral	4 (13,3)	6 (20)
Sakral	1 (3,3)	1 (3,3)
Torakolumbal	17 (56,7)	12 (40)

¹ Continuity Correction, ²Mann-Whitney U, ³Independent Samples Test,⁴Fisher's Exact Test

DMSA’da skar olan gruptaki tüm hastalar miyelomeningosel tanılıydı, skar olmayan grupta ise 3 hasta spina bifida okült tanısı ile takip edilmekteydi. Spina bifida okült tanılı bir hastanın tanısı geç yaşlarda idrar kaçırma şikayetiyle başvurduktan sonra konulmuştu. Skar olan ve olmayan grupta spina bifida tipi açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu (Tablo 4.5).

Skar olan hastaların %56,7’sinde, skar olmayan hastaların ise %40’ında lezyon torakolumbal seviyedeydi. Skar olan ve olmayan hastalar arasında spina bifida seviyesi açısından anlamlı istatistiksel bir fark yoktu (Tablo 4.5).

4.6. BÖBREK SKARI RİSK FAKTÖRLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 4.6: Temiz aralıklı kataterizasyon ve renal skar ilişkisi

	DMSA’da Skar Olan (N=30)	DMSA’da Skar Olmayan (N=30)	P
TAK (Temiz Aralıklı Kataterizasyon) / N (%)			0,210 ¹
Yapıyor	26 (86,7)	21 (70)	
Yapmıyor	4 (13,3)	9 (30)	
TAK Başlama Yaşı / Ay			0,018²
Ort±SS-n	7,7±14,3-26	10,1±8,6-22	
Med(min-max)	4(1-72)	8(1-36)	

¹ Continuity Correction, ²Mann-Whitney U, ³Independent Samples Test, ⁴Fisher's Exact Test

DMSA’da skar olan hasta grubunda TAK yapan hasta yüzdesi %86,7 iken skar olmayan grupta %70’di. Skar olan grup TAK başlama yaşı ortalama 4 ay olarak hesaplandı ve skar olmayan grubu göre daha erken başlandığı görüldü (Tablo 4.6).

TAK başlama yaşı DMSA’da skar olmayan grupta olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p=0,018). TAK yapılıp/yapılmaması arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi (Tablo 4.6).

Tablo 4.7: Antikolinerjik ve profilaksi için ilaç kullanımının renal skar ile ilişkisi

	DMSA’da Skar Olan (N=30)	DMSA’da Skar Olmayan (N=30)	P
Antikolinerjik İlaç Kullanımı / N(%)			0,796 ¹
Var	17 (56,7)	15 (50)	
Yok	13 (43,3)	15 (50)	
Antikolinerjik İlaç Tipi / N (%)			
Mictonorm (Propiverin)	3 (10)	-	
Detruitol (Tolteradin)	-	5 (16,7)	
Üropan (Oksibutin)	14 (46,7)	11 (36,7)	
Yok	13 (43,3)	14 (46,7)	

Tablo 4.7 (Devam): Antikolinerjik ve profilaksi için ilaç kullanımının renal skar ile ilişkisi

	DMSA'da Skar Olan (N=30)	DMSA'da Skar Olmayan (N=30)	P
Profilaksi Kullanımı / N (%)			0,792 ¹
Var	13 (43,3)	11 (36,7)	
Yok	17 (56,7)	19 (63,3)	
Profilaksi Kullanılan İlaç / N (%)			
Bactrim (sülfametoksazol/ trimetoprim)	1 (3,3)	4 (13,3)	
Piyeloseptyl (nitrofurantoin)	11 (36,7)	7 (23,3)	
Suprax (sefiksim)	1 (3,3)	-	
Yok	17 (56,7)	19 (63,3)	

¹ Continuity Correction, ²Mann-Whitney U, ³Independent Samples Test, ⁴Fisher's Exact Test

Skar olan hastaların 17'si (%56,7) antikolinerjik ilaç kullanmaktadır. Bu hastaların en sık oksibutinin kullandığı görüldü. Skar olmayan hastaların ise 15'i (%50) antikolinerjik ilaç kullanırken bu hastaların da en sık oksibutinin kullandığı görüldü. Skar olan hastaların %43'ü, skar olmayan hastaların ise %36,7'sinin profilaksi için ilaç kullandığı görüldü. Skar olan ve olmayan grup arasından antikolinerjik ve profilaktik ilaç kullanımı arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4.8: İYE ve renal skar ilişkisi

	DMSA'da Skar Olan (N=30)	DMSA'da Skar Olmayan (N=30)	p
Son İki Yılda 2' den Fazla İYE / N (%)			0,004¹
Var	14 (46,7)	3 (10)	
Yok	16 (53,3)	27 (90)	
Akut Piyelonefrit Öyküsü / N (%)			0,001¹
Var	19 (63,3)	5 (16,7)	
Yok	11 (36,7)	25 (83,3)	
2 Yaş Öncesi 2'den fazla Semptomatik İYE Öyküsü / N (%)			0,233 ¹
Var	25 (83,3)	20 (66,7)	
Yok	5 (16,7)	10 (33,3)	

¹ Continuity Correction, ²Mann-Whitney U, ³Independent Samples Test, ⁴Fisher's Exact Test

DMSA'da skar olan grupta olmayan gruba göre daha yüksek oranda son 2 yılda yılda ikiden fazla İYE görülmüştür. DMSA'da skar olan grupta olmayan gruba göre daha yüksek oranda akut piyelonefrit görülmüştür (Tablo 4.8).

Tablo 4.9: VUR ve Hidronefrozun renal skar ile ilişkisi

	DMSA'da Skar Olan (N=30)	DMSA'da Skar Olmayan (N=30)	p
VUR / N (%)			0,182 ¹
Var	8 (26,7)	3 (10)	
Yok	22 (73,3)	27 (90)	
VUR varsa derecede / N (%)			
Grade 1	-	1 (3,3)	
Grade 3	1 (3,3)	1 (3,3)	
Grade 4	4 (13,3)	1 (3,3)	
Grade 5	3 (10)	-	
Var	1 (3,3)	-	
Yok	21 (70)	27 (90)	
USG'de Hidronefroz / N (%)			0,107 ¹
Var	9 (30)	3 (10)	
Yok	21 (70)	27 (90)	

¹ Continuity Correction, ²Mann-Whitney U, ³Independent Samples Test, ⁴Fisher's Exact Test

VUR skar olan hastaların 8'inde (%26,7), skar olmayan hastaların ise 3'ünde (%10) saptanmıştır. DMSA'da skar olan hastalarda en sık grade 4 VUR (%13,3) saptanmıştır. Hidronefroz ise skar olan 9 (%30) hastada ve skar olmayan 3 (%10) hastada saptanmıştır. VUR ve hidronefroz, DMSA'da skar olan ve DMSA'da skar olmayan gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 4.9).

4.7. ÜRODİNAMİ SONUÇLARI

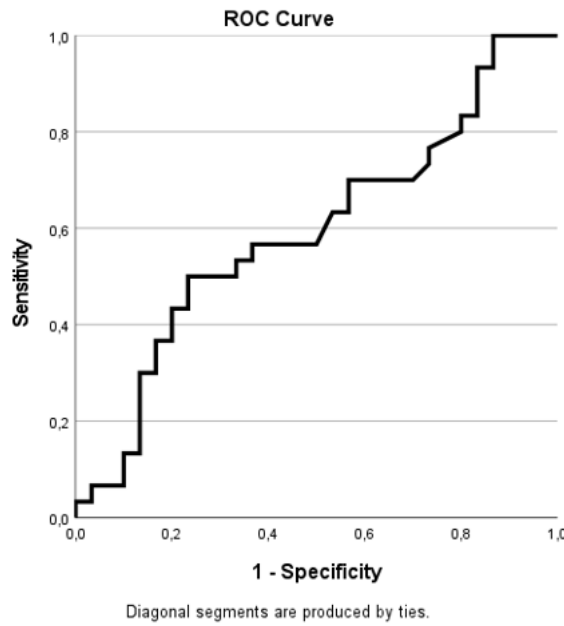
Tablo 4.10: Ürodinami sonuçlarının karşılaştırılması

	DMSA'da Skar Olan (N=30)	DMSA'da Skar Olmayan (N=30)	p
Beklenen Mesane Kapasitesi (ml)			0,321 ³
Ort±SS	292,5±115,2	263,4±106,2	
Med(min-max)	270(120-540)	255(60-450)	
Mesane Kapasitesi (ml)			0,966 ³
Ort±SS	226,8±111,1	225,3±153,9	
Med(min-max)	222(40-430)	164,5(31-630)	
Kompliyan / N (%)			0,070 ¹
Azalmış	23 (76,7)	17 (56,7)	
Normal	5 (16,7)	13 (43,3)	
Kontraktilite / N (%)			
Aşırı aktif detrüör (AAD)	18 (60)	18 (60)	
Az etki detrüör (AED)	8 (26,7)	10 (33,3)	
Normal	2 (6,7)	1 (3,3)	
Dissinerjik detrüör (DSD) / N (%)			1,000 ⁴
Var	26 (86,7)	28 (93,3)	
Yok	2 (6,7)	2 (6,7)	

¹ Continuity Correction, ²Mann-Whitney U, ³Independent Samples Test, ⁴Fisher's Exact Test

Hastaların son ürodinami raporları incelendi. Skar olan grupta 2 hasta iliosistoplasti geçirdiği ve sonrasında ürodinamisi olmadığı için değerlendirilmedi. Skar olan grupta 23 (%76,7), skar olmayan grupta 17 (%56,7) hastada komplians azalmıştı. Skar olan ve olmayan grupta 18 hastada AED saptandı. Dissinerjik detrüsör, skar olan grupta 26 (%86,7), skar olmayan grupta 28 (%93,3) hastada saptandı. Ürodinami parametreleri skar olan ve olmayan grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir. Ancak skar olan grupta daha fazla hastada komplians azalmıştır ($p=0,07$) (Tablo 4.10).

4.8. DMSA'DA SKAR OLAN VE DMSA'DA SKAR OLMAYAN GRUP



Şekil 4.1: DMSA'da skar olan ve olmayan grup arasındaki ROC eğrisi

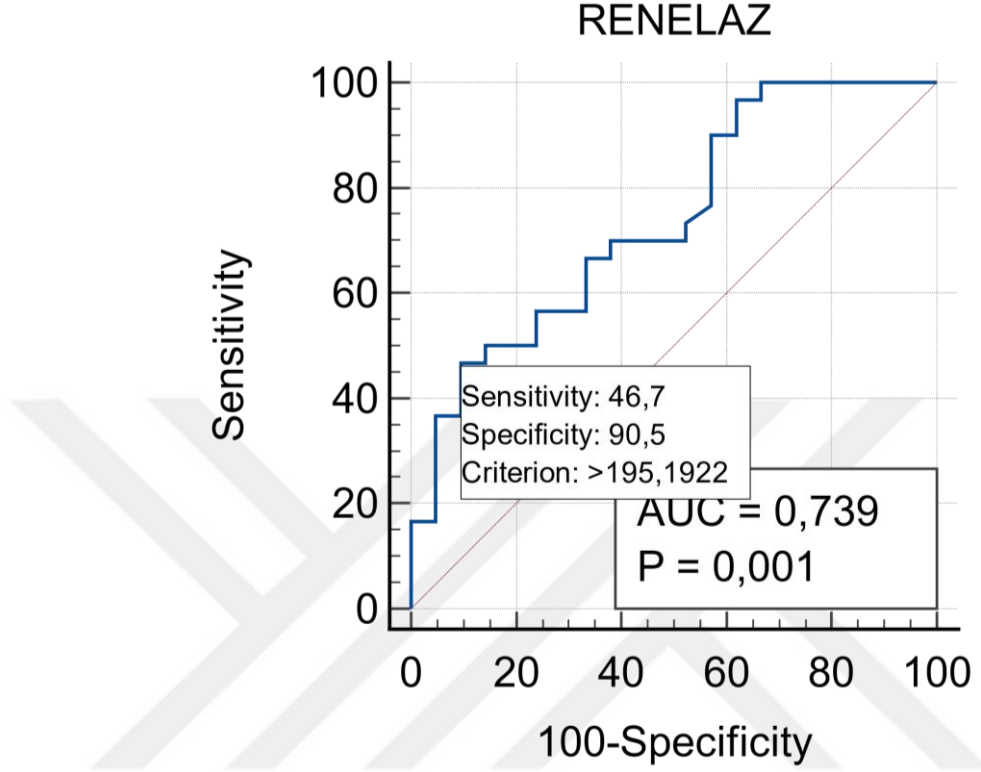
Tablo 4.11: Youden indeksi

Youden indeksi J	0,2667
İlişkili kriter	>186,243229822
Duyarlılık	50,00
Özgüllük	76,67

Renalaz'ın DMSA'da skar olan ve DMSA'da olmayan grup arasında skar olan grubu tahmin etme yeteneği ROC analizi ile incelenmiştir (Şekil 4.1).

Renalaz'ın DMSA'da skar olan ve DMSA'da skar olmayanlar arasında skar olanları tahmin etmede iyi bir model üretmediğini söyleyebiliriz (AUC =0,593, p=0,217).

4.9. DMSA SKAR OLAN GRUP VE KONTROL GRUBU



Şekil 4.2: DMSA'da skar olan ve kontrol grubu grubu arasında ROC eğrisi

Renalaz'ın DMSA'da skar olan grup ve kontrol grubu arasında skar olan grubu tahmin etme yeteneği ROC analizi ile incelenmiştir (Şekil 4.2).

AUC =0,739, p=0,001 renalaz'ın tahmin etmede kesim noktası 197,75 ng/ml olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.2).

Tablo 4.12: Youden indeksi

Youden indeksi J	0,3714
İlişkili kriter	>195,192207509
Duyarlılık	46,67
Özgüllük	90,48

Tablo 4.13: ROC eğrisinin ölçüt değerleri ve koordinatları

Kriter	Sensitifite	95% CI	Spesifite	95% CI	+LR	-LR
≥88,495895049	100,00	88,4 - 100,0	0,00	0,0 - 16,1	1,00	
>88,495895049	100,00	88,4 - 100,0	4,76	0,1 - 23,8	1,05	0,00
>90,671097547	100,00	88,4 - 100,0	9,52	1,2 - 30,4	1,11	0,00
>92,196548407	100,00	88,4 - 100,0	14,29	3,0 - 36,3	1,17	0,00
>106,031550065	100,00	88,4 - 100,0	19,05	5,4 - 41,9	1,24	0,00
>111,798017786	100,00	88,4 - 100,0	23,81	8,2 - 47,2	1,31	0,00
>117,598527516	100,00	88,4 - 100,0	28,57	11,3 - 52,2	1,40	0,00
>117,822312097	100,00	88,4 - 100,0	33,33	14,6 - 57,0	1,50	0,00
>119,838685776	96,67	82,8 - 99,9	33,33	14,6 - 57,0	1,45	0,100
>120,960698159	96,67	82,8 - 99,9	38,10	18,1 - 61,6	1,56	0,088
>122,084005325	93,33	77,9 - 99,2	38,10	18,1 - 61,6	1,51	0,18
>129,530631435	90,00	73,5 - 97,9	38,10	18,1 - 61,6	1,45	0,26
>130,437161831	90,00	73,5 - 97,9	42,86	21,8 - 66,0	1,58	0,23
>134,982662391	86,67	69,3 - 96,2	42,86	21,8 - 66,0	1,52	0,31
>136,350518069	83,33	65,3 - 94,4	42,86	21,8 - 66,0	1,46	0,39
>138,177369438	80,00	61,4 - 92,3	42,86	21,8 - 66,0	1,40	0,47
>139,778732283	76,67	57,7 - 90,1	42,86	21,8 - 66,0	1,34	0,54
>140,924209548	73,33	54,1 - 87,7	47,62	25,7 - 70,2	1,40	0,56
>142,530193586	70,00	50,6 - 85,3	47,62	25,7 - 70,2	1,34	0,63
>145,750318194	70,00	50,6 - 85,3	52,38	29,8 - 74,3	1,47	0,57
>147,3644865	70,00	50,6 - 85,3	57,14	34,0 - 78,2	1,63	0,53
>151,064386004	70,00	50,6 - 85,3	61,90	38,4 - 81,9	1,84	0,48
>151,296111681	66,67	47,2 - 82,7	61,90	38,4 - 81,9	1,75	0,54
>151,759733931	66,67	47,2 - 82,7	66,67	43,0 - 85,4	2,00	0,50
>153,151970884	63,33	43,9 - 80,1	66,67	43,0 - 85,4	1,90	0,55
>153,848862192	56,67	37,4 - 74,5	66,67	43,0 - 85,4	1,70	0,65
>158,274554914	56,67	37,4 - 74,5	71,43	47,8 - 88,7	1,98	0,61
>166,246884926	56,67	37,4 - 74,5	76,19	52,8 - 91,8	2,38	0,57
>171,205364359	53,33	34,3 - 71,7	76,19	52,8 - 91,8	2,24	0,61
>179,051528981	50,00	31,3 - 68,7	76,19	52,8 - 91,8	2,10	0,66
>179,768154345	50,00	31,3 - 68,7	80,95	58,1 - 94,6	2,62	0,62
>182,160971448	50,00	31,3 - 68,7	85,71	63,7 - 97,0	3,50	0,58
>188,170655756	46,67	28,3 - 65,7	85,71	63,7 - 97,0	3,27	0,62
>195,192207509	46,67	28,3 - 65,7	90,48	69,6 - 98,8	4,90	0,59
>200,311202625	43,33	25,5 - 62,6	90,48	69,6 - 98,8	4,55	0,63
>201,779164755	40,00	22,7 - 59,4	90,48	69,6 - 98,8	4,20	0,66
>203,985645778	36,67	19,9 - 56,1	90,48	69,6 - 98,8	3,85	0,70
>205,705585252	36,67	19,9 - 56,1	95,24	76,2 - 99,9	7,70	0,67
>206,197608276	33,33	17,3 - 52,8	95,24	76,2 - 99,9	7,00	0,70
>206,443722028	30,00	14,7 - 49,4	95,24	76,2 - 99,9	6,30	0,74
>209,649430989	26,67	12,3 - 45,9	95,24	76,2 - 99,9	5,60	0,77
>210,3908609	20,00	7,7 - 38,6	95,24	76,2 - 99,9	4,20	0,84
>211,380402538	16,67	5,6 - 34,7	95,24	76,2 - 99,9	3,50	0,88
>211,627961268	16,67	5,6 - 34,7	100,00	83,9 - 100,0		0,83
>212,618891221	13,33	3,8 - 30,7	100,00	83,9 - 100,0		0,87
>218,837612629	10,00	2,1 - 26,5	100,00	83,9 - 100,0		0,90
>228,375590664	6,67	0,8 - 22,1	100,00	83,9 - 100,0		0,93
>244,167233867	3,33	0,08 - 17,2	100,00	83,9 - 100,0		0,97
>266,834426494	0,00	0,0 - 11,6	100,00	83,9 - 100,0		1,00

4.10. RENELAZ İLE DİĞER PARAMETRELER ARASINDAKİ KORELASYONUN İNCELENMESİ

Tablo 4.14: Renalaz ile diğer parametreler arasındaki korelasyonun incelenmesi

r-p	Boy	Kg	BMI	Üre	Kreatinin	Beta -2 mikroglobulin	Mikroalbumin	İdrar Kreatinin
DMSA'da Skar olan	- 0,199 ¹ - 0,291	- 0,013 ² - 0,944	0,229 ² - 0,224	-0,25 ¹ - 0,183	-0,123 ² - 0,516	0,043 ² -0,821	0,061 ² -0,750	-0,584²- <0,001
DMSA'da Skar olmayan	- 0,116 ¹ - 0,540	-0,053- 0,782	0,044 ² - 0,818	- 0,422¹- 0,020	-0,290 ² - 0,120	0,029 ¹ -0,881	-0,429 ² -0,0418	-0,682²- <0,001

¹Pearson Korelasyon Katsayısı, ²Spearman Rho Korelasyon Katsayısı

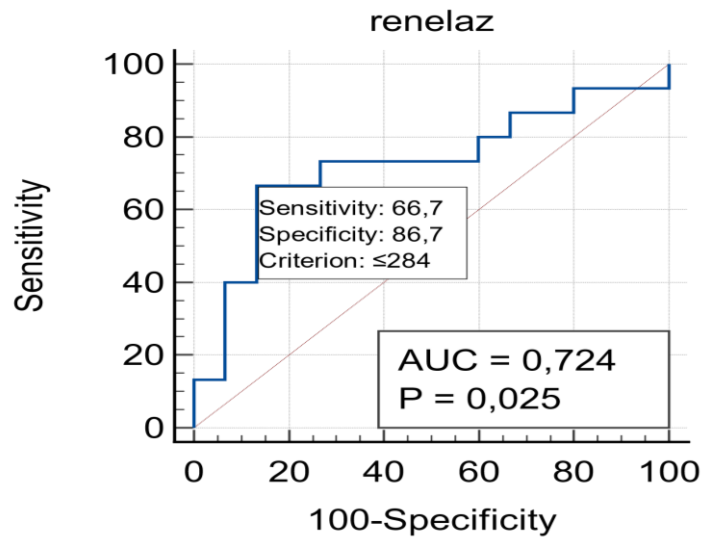
DMSA'da skar olan grupta renalaz ile idrar kreatinin arasında orta düzeyde, negatif ve istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmaktadır (Tablo 4.14). DMSA'da skar olmayan grupta renalaz ile üre arasında orta düzeyde, negatif ve istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmaktadır (Tablo 4.14). DMSA'da skar olmayan grupta renalaz ile idrar kreatinin arasında orta düzeyde, negatif ve istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmaktadır (Tablo 4.14).

4.11. DMSA'DA SKAR ORANI İLE RENALAZ İLİŞKİSİ

Tablo 4.15: DMSA'da hasar yüzdesi

	Ort±SS	Med(min-max)
Hasar Yüzdesi	33±12,9	36,35(6-58,4)

Hasar yüzdesinin medyanı kesim noktası olarak alınmıştır.



Şekil 4.3: Renalaz ROC eğrisi

Renalazın 284 ng/ml 'den fazla olması, tek taraflı böbrek fonksiyonun %36,35'den düşük olduğunu gösteren anlamlı bir tahmin seviyesidir (Şekil 4.3).

Tablo 4.16: ROC eğrisinin ölçüt değerleri ve koordinatları

Kriter	Sensitivite	95% CI	Spesifite	95% CI	+LR	-LR
<63	0,00	0,0 - 21,8	100,00	78,2 - 100,0		1,00
≤63	6,67	0,2 - 31,9	100,00	78,2 - 100,0		0,93
≤86	13,33	1,7 - 40,5	100,00	78,2 - 100,0		0,87
≤130	13,33	1,7 - 40,5	93,33	68,1 - 99,8	2,00	0,93
≤135	20,00	4,3 - 48,1	93,33	68,1 - 99,8	3,00	0,86
≤137	26,67	7,8 - 55,1	93,33	68,1 - 99,8	4,00	0,79
≤143	33,33	11,8 - 61,6	93,33	68,1 - 99,8	5,00	0,71
≤162	40,00	16,3 - 67,7	93,33	68,1 - 99,8	6,00	0,64
≤218	40,00	16,3 - 67,7	86,67	59,5 - 98,3	3,00	0,69
≤273	46,67	21,3 - 73,4	86,67	59,5 - 98,3	3,50	0,62
≤275	53,33	26,6 - 78,7	86,67	59,5 - 98,3	4,00	0,54
≤281	60,00	32,3 - 83,7	86,67	59,5 - 98,3	4,50	0,46
≤284	66,67	38,4 - 88,2	86,67	59,5 - 98,3	5,00	0,38
≤313	66,67	38,4 - 88,2	80,00	51,9 - 95,7	3,33	0,42
≤410	66,67	38,4 - 88,2	73,33	44,9 - 92,2	2,50	0,45
≤433	73,33	44,9 - 92,2	73,33	44,9 - 92,2	2,75	0,36
≤525	73,33	44,9 - 92,2	66,67	38,4 - 88,2	2,20	0,40
≤558	73,33	44,9 - 92,2	60,00	32,3 - 83,7	1,83	0,44
≤561	73,33	44,9 - 92,2	53,33	26,6 - 78,7	1,57	0,50
≤627	73,33	44,9 - 92,2	46,67	21,3 - 73,4	1,37	0,57
≤631	73,33	44,9 - 92,2	40,00	16,3 - 67,7	1,22	0,67
≤672	80,00	51,9 - 95,7	40,00	16,3 - 67,7	1,33	0,50
≤827	80,00	51,9 - 95,7	33,33	11,8 - 61,6	1,20	0,60
≤913	86,67	59,5 - 98,3	33,33	11,8 - 61,6	1,30	0,40
≤970	86,67	59,5 - 98,3	26,67	7,8 - 55,1	1,18	0,50
≤998	86,67	59,5 - 98,3	20,00	4,3 - 48,1	1,08	0,67
≤1141	93,33	68,1 - 99,8	20,00	4,3 - 48,1	1,17	0,33
≤1170	93,33	68,1 - 99,8	13,33	1,7 - 40,5	1,08	0,50
≤1226	93,33	68,1 - 99,8	6,67	0,2 - 31,9	1,00	1,00
≤1729	93,33	68,1 - 99,8	0,00	0,0 - 21,8	0,93	
≤2722	100,00	78,2 - 100,0	0,00	0,0 - 21,8	1,00	

5. TARTIŞMA

Çocuklarda nörojen mesanenin en sık nedeni spina bifidadır. Nöral tüp defektleri dünya çapında 1000 doğumda 0,5-2 oranında görülür(1). Türkiye’de ise sıklığının 1000 canlı doğumda 3 olduğu belirtilmiştir(62). Nöral tüp defekti, spinal disrafizm ve spina bifida ile eş anlamlıdır. Spina bifida açık ve kapalı spinal disrafizmler olarak ikiye ayrılabilir. Spina bifidada antenatal dönemden başlayarak doğum sonrası dönemde de açıkta olan omurilik dış etkenlere maruz kalarak hasarlanır. Omurilik yaralanması nedeniyle bacak hareketleri, mesane ve gastrointestinal fonksiyonlar etkilenir. Spina bifidada nörojen mesaneye bağlı idrar kaçırma, idrar yolu enfeksiyonları, VUR, piyelonefrit ve bunların komplikasyonu olarak renal skar görülebilir. Bu süreç kronik böbrek hastalığına ve son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Bu nedenle ilk amaç riskli hastaları tanımak ve tedaviye erken başlamaktır. Doğru takip ve tedaviyle mesane duvar değişiklikleri ve böbrek hasarı önlenabilir.

Spina bifidalı hastaların takibinde tanı yöntemlerinin kullanımı zamanı ve hangisinin kullanılacağı hastalığın seyrine göre farklılık göstermektedir. Takipte ilk kullanılan yöntem ucuz ve invaziv olmaması nedeniyle USG’dir. USG ile böbreklerde ve üreterde dilatasyon, pelvikaliektazi, yapısal anomaliler, divertikülitler gibi patolojiler saptanabilir. Spina bifidalı hastaların erken tedavi edilmesi ve böbrek fonksiyon kayıplarının erken teşhisi ve takibi ile son dönem böbrek yetmezliği önlenabilir.

Böbrek fonksiyonlarının takibinde GFR kullanılmaktadır. Ancak spina bifidalı hastaların kas kütesinin düşük olması gibi nedenlerden dolayı kreatine dayalı yöntemler doğru sonuç vermemektedir. GFR ölçülmesinde altın standart inülin klirensidir. Ancak kolayca ölçülemediği ve kullanımı zor olduğu için kullanılmamaktadır. Sistatin C ile böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi doğru sonuç verir. Ancak sistatin C oldukça pahalıdır ve her yerde bulunmaz.

Çalışmamızda spina bifidalı nörojen mesaneli hastalarda renal skarı tespit etmek için renalazın duyarlılığı araştırıldı. Aynı zamanda çalışmaya dahil edilen hastalar renal skar risk faktörleri açısından sorgulandı.

Çalışmamıza nörojen mesaneli spina bifida tanılı 60 hasta alındı. Bu hastalar DMSA sintigrafisi sonucuna göre skar olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında renal skarı tespit etmede idrarda renalazın öngörülebilirliği araştırıldı. Aynı zamanda hastalar demografik özellikler, TAK kullanımı, İYE ve piyelonefrit öyküsü, VUR varlığı, USG’de hidronefroz varlığı, ürodinami bulguları açısından değerlendirildi ve bu sonuçların böbrek hasarına neden olup olmadığı karşılaştırıldı.

Nörojen mesane disfonksiyonunun, en yaygın nedeni miyelomeningoseldir(7). Miyelomeningosel, genel popülasyonda 0,3-4,5/1000 doğumda bir görülmektedir. Spina bifida ülkemizde yaklaşık binde 1,5-3 arasında sıklıkla görülen doğumsal bir anomalidir(8,9). Çalışmamızı dahil edilen 60 hastanın 57’si miyelomenigosel tanılıydı. 60 spina bifidalı hastanın 19’unda (%48) lezyon torakolumbal seviyedeydi, lumbal lumbosakral ve sakral seviyede lezyonları olan hastalar da mevcuttu. Litaratürde miyelomeningosel yerleşim yeri en sık lumbosakral seviyede gösterilmiştir(63). Çalışmamızda lezyon seviyeleri dış bakı ile cilt lezyonlarının değerlendirilmesi ile belirlendi. Lezyon seviyesinin farklı çıkması dış bakı ile tespit edilen seviyelerin vertebra defektini tam olarak yansıtmamış olmasından olabilir. Skar olan ve olmayan hastalar arasında spina bifida tipi ve seviyesi açısından anlamlı istatistiksel bir fark yoktu.

Spina bifidalı hastalarda renal skar açısından cinsiyetin rolü tartışmalıdır. Literatürde bu konu hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Kurzrock ve Polse kız cinsiyetin miyelodisplastik çocuklarda renal bozulma için bir risk faktörü olduğunu, çünkü kızların erkeklere göre daha fazla birincil VUR ve idrar yolu enfeksiyonu yaşadıklarını ve erkek ve kızların ürodinami bulguları arasında anlamlı bir fark olmadığını öne sürdüler(64). Teichman ve ark. ayrıca böbrek hasarı için kadın cinsiyet, enfeksiyon ve reflü dahil olmak üzere üç önemli risk faktörünü vurguladılar(65). Wennerström ve ark. spina bifidası olmayan bir popülasyonda, kızların tekrarlayan ateşli idrar yolu enfeksiyonlarına bağlı olarak daha fazla renal skar geliştirdiğini bulmuşlardır; öte yandan, erkeklerde çoğunlukla VUR nedeniyle renal skar geliştiği gözlenmiştir(66). Bununla birlikte, Seki ve ark. kadın cinsiyetin renal bozulmada fark yaratmadığını görmüşlerdir. Bu çalışmada, kadın hastalarda spina bifidada renal skar gelişme olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Kadın cinsiyet ile ateşli İYE, VUR ve ürodinamik parametreler gibi diğer faktörlerin çapraz karşılaştırması istatistiksel olarak anlamsız olduğu ve kadın cinsiyetin olası bağımsız bir risk faktörü olduğuna işaret ettiği belirtilmiştir(67). Kanaheswari ve Riza spina bifidalı hastalarda yaptıkları bir çalışmada cinsiyetin çocuklarda böbrek skarı için risk faktörü olmadığını öne sürmüşlerdir(68). Özel ve ark. ise spina bifidalı çocuklarda renal skar

gelişimini araştırdıkları bir çalışmada kız hastalarda renal skar gelişme olasılığını daha yüksek bulmuşlardır ve kız cinsiyeti olası bağımsız bir risk faktörü olarak göstermişlerdir(46).

Çalışmamızda ki skar olan ve olmaya grupların kız ve erkek oranı sırasıyla 13 (%43,3) kız, 17 (%56,7) erkek hasta şeklindeydi. Çalışmamızda spina bifidalı hastalarda cinsiyet farkı skar gelişimi açısından istatistiksel anlamlı farklılık göstermemiştir. Bunun nedeni çalışmaya dahil edilen hastaların seçilme kriterlerinin cinsiyetten bağımsız olması olabilir.

Spina bifidalı nörojen mesaneli hastalarda tedavinin temel amacı böbrek hasarını önlenmesidir. Erken tedavi son dönem böbrek hastalığını azaltsa da, böbrek fonksiyon bozukluğu risk olarak devam etmektedir. Spina bifidalı hastalarda böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için kreatinin temelli GFR ölçümü, kas kütesinin az olması nedeniyle doğru sonuç vermediği düşünülmüştür. Çalışmamıza katılan hastalar bir nefroloji uzmanı tarafından takipli ve böbrek yetmezliği olmayan hastalardı. Aynı zamanda DMSA'da tek taraflı skarı olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bunun nedeni ise çift taraflı renal skar durumunda ölçülen bölünmüş renal fonksiyonun total renal fonksiyon içinden alınması ve renal fonksiyon azalmasının düzeyinin çift taraflı skar olan hastalarda tespit edilmesindeki güçlülüdür. GFR, Schwartz formülü ile hesaplandı. DMSA'da skar olan 30 hastadan 3'ünde eGFR 90 ml/dk/1,73 m² altında hesaplandı, bu hastaların üre ve kreatinin değerleri normaldi. DMSA'da skar olmayan 30 hastadan ise 2 hastanın eGFR değeri 90 ml/dk/1,73 m² altında hesaplandı, bu hastalarında üre ve kreatinin değerleri normaldi. DMSA'da skarı olan ve olmayan hasta grupları arasında ve bu grupların kontrol grubu ile arasında GFR düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Böbrek fonksiyonun değerlendirilmesi için kreatinin temelli olmayan testlerin kullanılması daha doğru olabilir. Çalışmaya katılan tüm hastaların kreatinin değerleri 1.0 mg/dl altındaydı. Çalışmaya alınan tüm gruplar arasında üre ve kreatinin değerleri istatistiksel anlamlı fark göstermedi. Bu da kreatinin temelli testlerin bizim çalışmamızda da güvenilir bir yöntem olarak bulunmadığını göstermektedir.

Böbrek hasarını göstergelerinden bazıları idrara geçebilen proteinler olan beta-2-mikroglobulin, albümin ve mikroalbumindir. Ayrıca tübüler marker proteinleri olarak isimlendirilen idrar ile atılan birçok protein böbrek hastalıkları tanısında kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları; beta-2-mikroglobulin, gama-glutamil transpeptidaz, alkalen fosfataz, alanin transpeptidaz gibi enzimlerdir(69). Serum beta-2-mikroglobulin düzeyleri GFR'nin azalmasına neden olan kronik böbrek yetmezliği hastalarında yüksektir, nefrotik sendrom gibi fonksiyon bozukluklarında ise serumdaki değeri düşük idrardaki değeri yüksektir. Genel

popülasyonda böbrek yetmezliğini tahmin etmede cinsiyet, yaş ve ırktan etkilenmez(70). Çalışmamızdaki 60 spina bifidalı hastanın geçmişe yönelik serum beta-2 mikroglobulin değerleri karşılaştırıldı. DMSA'da skar olan ve olmayan gruplar arasında beta-2 mikroglobulin değeri istatistiksel anlamlı fark göstermedi. Bu sonuçla bu parametrenin de renal skar ön görmede etkili bir belirteç olmadığı söylenebilir.

Mikroalbuminüri, idrarda proteinüri olmaksızın idrar tahlilinde albümin yüksekliği anlamına gelir(70). Böbrek fonksiyon bozukluğunun erken belirteci olabilir. Çalışmamızda idrarda mikroalbumin düzeyi DMSA'da skar olan grupta ortalama $64,1 \pm 137,3$ mg/l, DMSA'da skar olmayan grupta ise ortalama $12,7 \pm 23,8$ mg/l hesaplandı. İdrarda mikroalbumin DMSA'da skar olan grupta skar olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,005^1$). Bu da mikroalbumin miktarın idrarda artmasının renal skarı anlamada kullanılabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda diğer idrar parametrelerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. İdrar dansite değerlerinin tüm gruplarda farklılık göstermemesi idrar yoğunluğunun sonuçlarımızı etkilemediğini göstermektedir.

TAK'ın idrar yolu enfeksiyonlarını ve böbrek hasarını azalttığı, kontinansı iyileştirdiği gösterilmiştir(71). Spina bifidalı hastaların %70'i TAK yapmaktadır. TAK günde 4-8 yapılır. 4' den az yapılması önerilmemektedir. Çocuklar ve aileler doğumdan itibaren bilgilendirilmelidir, çocuklar belirli bir yaştan sonra kendileri yapabilmelidirler. Geraniotis ve ark. detrüsr sfinkter dissinerjisi olan 21 hasta üzerinde prospektif ve randomize bir çalışma yürütmüştür. Bu çalışmaya göre, idrara çıkmayı sürdüren hastalardan (N=11) 6'sı, TAK ile tedavi edilen gruptaki sadece bir (N=10) hasta ile karşılaştırıldığında, TAK kullanımını üst üriner sistemi korumada etkili olduğu gösterilmiştir(72). Delair ve ark. yaptığı bir çalışmada; toplam 252 çocuk değerlendirilmiş ve bir yaşından sonra TAK başlamanın üst üriner sistem hasarı riski arttırdığı gösterilmiştir(73).

Antikolinerjik ilaçların, mesane içi basıncı ve mesanenin istemsiz kasılmalarını azalttığı gösterilmiştir(74). Oksibutinin, tolterodin ve solifenasin gibi ilaçlar çocuklarda nörojen mesane tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Sadece oksibutinin ve solifenasinin kullanımı ruhsatlardır. Bu ilaçların kabızlık, idrar retansiyonu, davranış değişikliği gibi yan etkileri vardır.

Spina bifidalı hastalarda düzenli olarak TAK ve antikolinerjik ilaç kullanılması hidronefroz ve reflüyü azaltabilir. Kass ve ark. VUR ve nörojen mesane disfonksiyonu olan 49 hastada yaptıkları bir çalışmada; VUR'un TAK ile güvenli bir şekilde tedavi edilebileceğini ve üroteoneosistostominin güvenli olduğunu belirtmişlerdir(75). Delair ve

ark. toplam 272 spinal disrafizimli hastayı değerlendirdiği bir çalışmada yüksek dereceli reflü, kız cinsiyet ve gecikmiş TAK kullanımının renal skar ile ilişkili olduğu öne sürmüşlerdir. Aynı çalışmada hiçbir hastada ürodinami parametreleri böbrek hasarını ngermediğini belittiler ve TAK'a erken başlanmasını önerdiler(73). Kasabian ve ark. yüksek mesane basıncılı ve detrüsör sfinkter dissinerjisi olan hastalarda profilaktik TAK ve oksibutinin hidroklorür tedavisi başladıkları hastalarda; tedaviye erken başlanmasının st üriner sistemi koruduğunu ne sürdüler ve profilaktik tedaviyi önerdiler(76).

Çalışmamızda TAK yapılmasının ve antikolinerjik ilaç kullanımının renal skar ile ilişkili olmadığı saptandı. Ancak alışmamızda TAK başlama yaşı DMSA'da skar olmayan grupta olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bunun nedeni ürodinamide kötü nörojen mesaneli olan hastalarda erken TAK başlanması ve bu hastalarda daha çok renal skar görülmesi olabilir.

Miyelomeningoselli hastaların %60-86'sında tedavi gerektirmeyen asemptomatik bakteriüri görülür, bu hastaların %21-35'i semptomatik İYE geçirir ve tedavi edilir(77). Asemptomatik bakteriüri TAK kullanılması ile ilişkilidir. TAK kullanımı, antikolinerjik ve profilaktik ilaç kullanımı nörojen mesaneli hastaların tedavisinde kullanılan tedavi yöntemleridir. MMC hastalarında kullanım oranları dünya çapında değişiklik göstermektedir. Yüksek mesane içi basıncı olan hastalarda tedavinin temel amaçlarından biri mesane basıncını düşürmektir. Alfa bloker ilaçlar, mesane çıkış direncini düşürerek tedavide başarılı olmuştur(78).

Çalışmamıza katılan skar olan hastaların %56,7'si, skar olmayan hastaların %50'si antikolinerjik ilaç kullanmaktaydı. Aynı zamanda skar olan grupta %43, skar olmayan grupta %36,7 oranında profilaktik ilaç kullanılmaktaydı. DMSA'da skar olan ve olmayan grup arasında, antikolinerjik ve profilaktik ilaç kullanımı arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır.

İlk kez İYE geçiren hastalarda renal skar görülebilir(79). Çocuklarda akut piyelonefrit, akut renal parankimal hasara ve ardından kalıcı böbrek skarına neden olabilir. Akut piyelonefrit sonrası renal skar oluşum mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte bakterilerin ortadan kaldırılması için olan akut inflamatuvar yanıtın erken parankimal hasar oluşumuna ve böbrek skarına neden olduğu düşünülmektedir. VUR bakterileri mesaneden böbreklere taşıyarak böbreklerde akut hasara neden olabilir. Yüksek dereceli reflü ile ilişkilli reflü nefropatisi renal skara neden olur ve vakaların %3 ile %25'inde son dönem böbrek hastalığı ile sonlanabilir. Reflü nefropatisi İYE yokluğunda böbreklerde skara neden olabilir(80). Yapılan bir çalışmada akut piyelonefrit geçiren hastalara yapılan DMSA' da

%17 oranında renal skar gösterilmiştir. Aynı çalışmada VUR olan bebeklerde renal skar oranı olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur ve renal skar oluşumu VUR derecesiyle doğrudan ilişkili saptanmıştır(81).

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonun ve vezikoüreteral reflünün renal skar için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Nörojen mesaneli hastaların tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları açısından risk altındadır ve İYE nörojen mesanenin sık görülen bir komplikasyonudur. Spina bifidalı nörojen mesaneli hastaların normal sağlıklı popülasyona göre İYE geçirme ihtimali daha yüksektir(82). Böbrek hasarı spina bifidalı hastalarda İYE ve VUR ile ilişkilidir. TAK yapılan hastalarda VUR yokluğunda asemptomatik bakteriüri renal skar için risk faktörü olmadığı belirtilmiştir(83). İYE, böbreklerde skar gelişmesi için kesin bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Akut piyelonefrit renal skar oluşumuna katkıda bulunur, bundan dolayı VUR ve İYE önlenmelidir(46).

Çalışmamızda hastalar, son iki yılda 2'den fazla semptomatik İYE, akut piyelonefrit öyküsü ve 2 yaş öncesi 2'den fazla semptomatik idrar yolun enfeksiyonu açısından sorgulanmıştır. DMSA'da skar olan grupta skar olmayan gruba göre daha fazla akut piyelonefrit görülmüştür. Bu bulgu literatür verileri ile uyumludur. Aynı zamanda çalışmamızda skar olan grupta son iki yılda 2'den fazla semptomatik İYE geçirdiği gözlemlenmiştir. İki yaş öncesi 2'den fazla semptomatik İYE öyküsü, DMSA'da skar olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel anlamlı bir fark göstermedi. Bunun nedeni hastaların sözel olarak sorgulanmalarından dolayı tam hatırlayamamaları ya da skar olan grubun TAK'a daha erken başlaması olabilir.

Miyelomeningoselli hastalarda ilerleyen dönemlerde %30'a kadar böbrek fonksiyon bozukluğu gelişebilir. Artmış mesane içi basıncı olan hastalar hidroüreteronefroz ve VUR açısından risk altındadır. Spina bifidalı nörojen mesaneli hastalarda VUR genellikle artmış mesane içi basınçla ilişkilidir(46). Miyelomeningoselli hastaların %26,8-%50'sinde VUR görülür(77). VUR ile böbrek hasarı arasındaki ilişki bilinmektedir. VUR ile DSD ve yüksek mesane basıncı arasında kolerasyon vardır. DSD'nin VUR'u teşvik ettiği öne sürülmüştür(84). Bauer ve ark. yaptığı bir çalışmada DSD tanılı miyelomeningoselli bebeklerin %72'sinde hidroüreteronefroz ve VUR gelişmiştir. Bu çalışmada DSD'li hastaların üst üriner sistem hasarı açısından risk altında olduklarını öne sürülmüştür(85). Grade 4-5 vezikoüreteral reflü ve ateşli İYE, renal skar ile ilişkilidir, serbest idrar akımının sağlanması ile derece 4-5 VUR, ateşli İYE ve mesane trabekülasyonu önlenerek böbrek hasarı riski azaltılabilir(77). Özel ve ark. yaptığı bir çalışmada ise ne yüksek ne de düşük dereceli VUR'u olan miyelodisplastik çocuklarda fark gözlenmemiştir(46). Spina bifidalı

hastalarda aynı zamanda yüksek oranlarda hidroüretreteronefroz da görülür. Delair ve ark. hidronefrozlu hastalarda böbrek hasarının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir(73).

Çalışmamızda VUR ve hidronefroz varlığı, skar olan ve olmaya gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir.

Nörojen mesaneli spina bifidalı hastalarda ürodinami bulguları genel olarak prognostik kabul edilmektedir. Çeşitli çalışmalar, ürodinaminin üst üriner sistemin bozulması açısından risk faktörülerinin belirlemesini sağladığını göstermiştir. Bu ürodinami parametreleri; düşük mesane kompliyansı, mesane içi basıncın 40 cm H₂O'dan fazla olması ve dissinerjik detrusördür(64). Mesane basıncının yüksek olması, PMR yüksek olması ve kompliansın azalmış olması böbrek hasarı riskini arttırdığı düşünülmektedir. Ancak bazı çalışmalarda böbrekte skar gelişimi ile ürodinami parametreleri arasında ilişki bulunamamıştır. Özel ve ark. böbreklerde skar ile ürodinami parametrelerinden mesane kapasitesi, kompliansı, kaçak sırasındaki detrusör basıncı, DSD, PMR, sfinkter aşırı aktivitesi arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir, bunlar arasında; DSD ve sfinkter aşırı aktivitesinin böbrek skarı için risk faktörü olduğunu tespit etmişlerdir(46).

Hastalarımızda ürodinami parametrelerinde; mesane kapasitesi, komplians, kontraktilete, DSD ve PMR karşılaştırıldı. DMSA'da skar olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak DMSA'da skar olan grupta 23 hastada komplians anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,007). Bu da kompliansın azalmış olmasının risk faktörü olarak kabul edilebileceğini göstermektedir. Yine de çalışmamız, metodolojik olarak tüm hasta serimizi ele almadığı için ve çalışmanın ana amacı tüm hastaları içine alacak seride renal skar gelişimini etkileyen faktörler olmadığı için yukarıda geçen tüm parametreler ile ilgili değerlendirmeler kısıtlı kalabilir.

Renal skar, geri dönüşümsüz böbrek parankiminin hasarıdır. Renal skarın en sık nedenlerinden bir İYE'dir. Renal skar için çocuklarda bilinen risk faktörleri küçük yaşta İYE, İYE tedavisinde gecikme, VUR, piyelonefrit olarak gösterilir(42). Renal parankimal skarın gösterilmesinde Tc-99m DMSA sintigrafisi altın standart yöntem olarak kabul edilir (47). DMSA, böbreklerin işlevi, boyutu, şekli, konumu, homojenliği ve yoğunluğu hakkında bilgi verir. DMSA' en önemli kullanım alanı üriner sistem enfeksiyonlarını uzun süreli sekellerinin saptanmasıdır. Spina bifidalı hastaların uzun dönem takiplerinde böbrekte skar saptanması oldukça sık görülür. DMSA, ultrason muayenesi ve intravenöz ürografi gibi diğer görüntüleme yöntemleriyle karşılaştırıldığında, kronik renal kortikal skar tanısında en güvenilir tekniktir(86). Radyasyon içermesi, intravenöz girişim gerektirmesi maliyeti, görece ulaşım zorluğu gibi nedenlerden dolayı böbreklerde skarı saptamada invaziv olmayan

bir tetkik gerekliliği açıktır. Bu nedenlerden dolayı, spina bifidalı nörojen mesaneli hastalarda renal skarı tespit etmek için böbreklerden salgılanan ve böbreklerin fonksiyonunu göstermede yeni bir marker olarak kullanılabilecek idrarda renalaz düzeyinin duyarlılığı araştırıldı.

Renalaz, FAD ve NAD varlığında dolaşımdaki katekolaminleri metabolize ederek kan basıncını düşürür ve sempatik tonusu düzenler(51) .İnsanlarda renalazın çoğu böbrekte proksimal tübül hücrelerinde üretilir, bunun yanı sıra glomerüllerde, kalpte, kaslarda, damar endotelinde, karaciğerde, periferik ve merkezi sinir sisteminde de üretilir. Ancak yapılan çalışmalarda büyük çoğunluğu böbrekte üretildiği için böbrek spesifik bir enzim olarak kabul edilmektedir. İnsanlarda renalaz geni 10.kromozom üzerinde bulunur. İnsan serumunda renalaz 1 bulunur. Muhtemelen renalaz 2-4' n farklı işlevleri vardır. Renalaz, ELISA ve Western blot ile kanda ve idrarda saptanabilir. İnsan idrarındaki doğal renalaz fonksiyonel olarak aktiftir ve enzimatik aktiviteyi korur.

Yapılan alışmalar renalazın, tübül epitel hücrelerinde, glomerüllerde, proksimal tübüllerde, mesangial hücrelerde ve podositlerde eksprese edilmesine rağmen esas olarak tübül epitel hücreleri tarafından salgılandığını göstermektedir. Böbrek, renalaz üretiminde ana organ olmasının yanı sıra, renalazın dolaşıma salgılanması ve üretiminde rol oynar. Dolaşıma salınan renalaz miktarı böbrek perfüzyonu, böbrek fonksiyonu ve katekolamin düzeylerinden etkilenir(55). Subtotal nefrektomoli hayvan modelinde yapılan bir çalışmada, renalaz düzeyleri nefrektomi grupta daha düşük bulunmuştur. Bu renalaz salgılanmasında böbreğin önemini vurgulamaktadır.

Glomerüler böbrek hastalığında olan aşırı sempatik aktivitenin olası nedenlerinden biri sempatik sistemin böbrek tarafından düzenlemesinde rol oynayan renalazdır. Glomerüler böbrek hastalığı olan çocuklarda renalazın rolünün araştırıldığı bir çalışmada glomer lopatili hastalarda serum renalazın temel olarak arttığı ancak istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı gösterildi. Bu çalışmada renalaz kan basıncı yüksekliği ve arteriyel hasarla ilişki olduğu bulundu(60).

Yapılan bir çalışmada, 157 sağlıklı çocukta ve ergenlerde idrarda renalaz/kreatinin oranına bakılmıştır. 3 yaşın altındaki çocuklarda idrarda renalaz/kreatinin oranı en yüksek saptanmış, kız ve erkek cinsiyet arasında anlamlı fark bulunmamıştır(58). Soliter böbreği olan çocuklarla sağlıklı çocuklardaki renalaz düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada, tek böbreği olan hastalarda sağlıklı çocuklara göre serum ve idrar renalaz değerleri daha düşük  l lm ştir, bu çalışmada idrar renalaz/kreatinin oranında gruplar arasında fark saptanmamıştır. Ayrıca soliter böbreği olan hastalarda idrarda renalaz/kreatinin değeri

glomerüler filtrasyon hızı ile pozitif kolerasyon göstermiştir(87). Çalışmamızda idrarda renalaz/kreatinin oranı DMSA’da skar olan ve olmayan grup arasında istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir.

Hipertansiyon çok sık görülen hastalıklardan biridir. Kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ve serebrovasküler hastalık riskinin arttırır. Yapılan araştırmalarda sempatik aşırı aktivite artışının hipertansiyon patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir. Bu nedenle sempatik sistemde önemli bir enzim olan renalazın hipertansiyon ile ilgisini araştıran birçok çalışma vardır. Bu çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar verilmiştir. Çin’de yetişkinlerde renalaz ile hipertansiyon ve kan basıncı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada serum renalazın hipertansiyonu olan hastalarda normal hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada renalazın, kan basıncı artışında ve hipertansiyonda ilişkisi olduğu gösterilmiştir(88). Çalışmamıza katılan tüm hastalar düzenli olarak çocuk nefroloji polikliniğinde takipliydi ve sadece bir hastamız tansiyon yüksekliği nedeniyle ilaç kullanmaktaydı. Bu şekilde, çalışmamızdaki renalaz değerlerinde hipertansiyonun etkisi net olarak değerlendirilememiştir.

Böbrek fonksiyonlarında kalıcı ve ilerleyici bozulma kronik böbrek hastalığı olarak adlandırılır. Kronik böbrek hastalığı, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma renalaz düzeylerinin azaldığını gösteren çalışmalar vardır(89). Xu ve ark. yaptığı bir çalışmada, son dönem böbrek hastalarında kandaki renalaz seviyelerinin azaldığı göstermişlerdir(50).

Kore’de yapılan bir çalışmada KBH’de renalaz eksikliğini gösteren çalışmaların aksine, KBH evre 3 ve 4’de dolaşımdaki renalaz düzeyinin arttığı gösterilmiştir(90). Yapılan bir çalışmada ise serum renalaz seviyelerinin GFR ile ters orantılı olduğu ve son dönem böbrek hastalığında arttığı saptamıştır(56). Renalazın kandaki düzeyinin en yüksek son dönem böbrek hastalarında olduğu ve böbrek fonksiyonu ile negatif kolerasyon gösterdiği bulunmuştur. Bunun nedenin son dönem böbrek hastalarında artmış katekolamin salınımı ve sempatik aktivite artışına bağlı olduğu düşünülmüştür(60). Hemodiyaliz alan böbrek hastalarında yapılan bir çalışmada, hemodiyaliz hastalarında renalaz düzeyleri yüksek saptanmıştır ve bu durum böbrek fonksiyonlarının bozulması ile ilişkilendirilmiştir(91). Böbrekler dışında diğer birçok organ da renalaz salgılandığından, böbrek fonksiyonu zayıf kişilerde dolaşımdaki renalaz seviyesindeki bir artış, muhtemelen katekolamin fazlalığına, sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna veya böbreklerdeki değişikliklere yanıt olarak ekstrarenal organlarda telafi edici bir üretim olduğunu düşündürebilir.

Renalaz oksidatif stresi azaltır, in vivo deneylerde miyokard infarktüsü modellerinde hasarı azaltır ve akut böbrek hasarını önler. Düşük renalaz düzeyleri düşük GFR ve daha yüksek kreatinin ile ilişkilidir(52). Yapılan bir çalışmada renalazın, farelerde katekolaminleri metabolize etme yeteneğinden bağımsız olarak, hücre içi sinyal kaskadlarının aktivasyonu ile hücre sağkalımını arttırdığı ve böbrek hasarına karşı koruduğu gösterilmiştir(92).

Çalışmamızda ki DMSA'da skar olan, DMSA'da skar olmayan ve kontrol grupları arasında GFR değerleri istatistiksel anlamlı fark göstermedi. Renalazın değeri ise istatistiksel olarak DMSA'da skar olan grupta kontrol grubuna göre daha yüksekti.

Farelerde yapılan çalışmalarda, renalaz düzeylerinin akut renal iskemiden sonra azaldığı gösterilmiştir. Saraç ve ark. sıçanlarda deneysel olarak künt travma uygulamışlar, serum ve idrar renalaz düzeylerinin böbrek hasarının teşhisinde rolünü araştırmışlardır. Bu çalışmada travmadan sonra renalaz düzeylerinin arttığını göstermişler ve renalazın izole travmatik böbrek hasarını değerlendirmek için yardımcı olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir(93).

Renalaz idrarda sürekli olarak atılır ve idrarda ki seviyesi plazmadan daha yüksektir. Atılım hızı renal iske mi ile değişir ve iskemik hasarın şiddeti ile orantılı olarak azalır. Ciddi iskemik hasarlar idrar renalaz atılımında uzun süreli düşüşe neden olur. Bu veriler idrar renalazının iskemik hasarda erken bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir(94).

KBH'lerde renal interstisyel fibrozisin ilerlemesi, böbrek fonksiyonunun kademeli olarak bozulmasına ve sonuçta son dönem böbrek hastalığına yol açar. Farelerde yapılan deneysel bir çalışmada renalazın renal interstisyel fibrozisi önlediği gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda renalazın kronik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmak ve durdurmak için kullanılabileceği düşünülmüştür(61).

Çalışmamızda renalaz değerleri, DMSA'da skar olan ve DMSA'da skar olmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark göstermemiştir. İki grup arasındaki skar olan grubu tahmin etme yeteneği ROC eğrisi ile incelendiğinde iyi bir model üretmediği görüldü. Bu sonuçlar nörojen mesaneli hastalarda DMSA ile gösterilemeyen renal hasarlanmaların da hücre sel düzeyde olabileceğini düşündürmektedir.

Kontrol grubu ile DMSA'da skar olan grup karşılaştırıldığında, renalaz değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. DMSA'da skar olan grup ve kontrol grubu arasında skar olan grubu tahmin etme yeteneği ROC eğrisi ile incelendiğinde iyi bir model

ürettiği görülmüştür. Renalaz değerinin 197,75 ng/dl 'in üzerinde saptanmasının skar olan hastayı %46,7 duyarlılık ve %90,5 özgünlük ile tahmin etmede anlamlı olduğu saptandı.

Renalazın böbrekler dışında birçok başka organdan da salgılandığı bilinmektedir. Renal skarlı nörojen mesaneli hastalarda renalaz seviyesindeki bir artışın, katekolamin fazlalığına, sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna veya böbreklerdeki değişikliklere yanıt olarak ekstrarenal organlardan artan bir üretimin sonucu olduğunu düşündürebilir.

Aynı zamanda DMSA'da skar olan hastalarda renalaz düzeyleri ile DMSA'da saptanan skar yüzdeleri arasındaki ilişki incelendi. Renalaz düzeyinin 284'den fazla olmasının, DMSA'da tek taraflı böbrek fonksiyonunun %36,65'den düşük olduğunu gösteren anlamlı bir bulgu olduğu %66,7 duyarlılık, %86,7 özgünlük değeri ile saptandı.

Renalazın temel olarak böbreklerde salgılandığı göz önüne alındığında, idrardaki düzeyi erken dönem böbrek hasarı ile ilişkili olabilir. Bu çalışmada sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında idrar renalaz tayini ile DMSA'da skar olan hastaları tahmin edilebileceği sonucuna varılmıştır. İdrar renalaz düzeyleri DMSA ile kıyaslandığında ek girişim gerektirmemesi, kolay olması, hızlı sonuç vermesi ve maliyetinin daha az olması gibi avantajları vardır. Bu sonuçlar göz önüne alındığında idrarda renalaz tayininin renal skarı açısından yapılan klinik takipte etkili bir yöntem olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar bulunmaktadır. Bunlar; çalışmaya alınan gruplarda cinsiyet dağılımının eşit olmaması, çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki katılımcılarının sayısının sınırlı oluşu, çalışmanın tek merkezli olması nedeniyle hasta sayısının az olması, çalışma metodolojisi nedeniyle renal skar gelişimini etkileyen faktörlerin tam olarak değerlendirilememesi, çalışmanın kısıtlılıkları arasındadır. Ancak nörojen mesaneli hastalarda renal skarı tahmin etmede renalaz düzeyine bakılması bu konuda ilk çalışmadır.

6. SONUÇ

Bu çalışma bilindiği kadarıyla nöropatik mesane disfonksiyonu olan çocuklarda böbrek hasarı tespitinde idrar renalaz düzeylerinin anlamlılığının araştırıldığı ilk çalışmadır. Nörojen mesane, spina bifidalı çocukların uzun dönem takiplerinde önemli ürolojik sorun eşlik eder ve sonucunda böbreklerde skar gelişebilir. Böbreklerdeki skarın erken tespiti oldukça önemlidir. Renal skarın tesptinde DMSA altın standarttır. Ancak ulaşım zorluğu, her yerde bulunmaması, girişimsel işlem gerektirmesi, maliyet gibi avantajları vardır. Bu nedenlerden dolayı nörojen mesaneli çocuklarda takipleri zor olan ve coğrafi olarak ulaşımında güçlük yaşayan hastalarda renal skarı tespit etmek için rutin kontrollerde daha kolay yapılabilecek bir test gereksinimi vardır. Bu çalışmada;

- İdrardaki renalaz düzeyinin DMSA’da skar olan hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak arttığı görüldü. Renalazın 197,75’in üzerinde olması %46,7 duyarlılık ve %90,5 özgünlük ile skar olan hastaları tahmin etmede kesim noktası olarak saptandı.
- İdrardaki renalaz düzeyi DMSA’da skar olan ve DMSA’da skar olmayan hastalar arasında istatistiksel anlamlı bir fark göstermedi.
- DMSA’da skar olan hastaların böbrek fonksiyonları göz önünü alınarak yapılan karşılaştırmada ise, idrar renalazının 284’ün üzerinde olması tek taraflı böbrek fonksiyonunun DMSA’da ki değerinin %36,65 den daha az olabileceğini %66,7 duyarlılık, %86,7 özgünlük ile tahmin edebildiği gösterildi.
- DMSA’da skar olan grupta idrar renalaz değeri kreatinin değeri arasında orta düzeyde, negatif istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı.
- Hasta tetkikleri değerlendirildiğinde idrardaki mikroalbumin değerinin DMSA’da skar olan grupta, DMSA’da skar olmayan gruba göre daha yüksek olduğu saptandı. Bu nedenle idrar mikroalbumin düzeyi de skar takibinde renalaz ile beraber anlamlı bir parametre olarak kabul edilebilir.
- Renal skar risk faktörleri açısından incelendiğinde son 2 yılda 2’de fazla İYE geçirmenin ve piyelonefrit öyküsünün anlamlı olduğu görüldü. VUR,

hidronefroz ve ürodinami parametrelerinin skar olan ve skar olmayan grup arasında anlamlı farkının olmadığı saptandı.

Sonuç olarak, nörojen mesaneli hastalarda rutin olarak idrar renalazının ölçülmesi böbreklerde renal skar gelişen hastaları saptamada kullanılabileceği düşünüldü. Renalaz yeni saptanan bir enzimdir, hakkında birçok çalışma olsa da literatür bilgisi azdır. Bu nedenle idrar renalazının anlamlılığını değerlendiren daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Daha fazla sayıda nörojen mesaneli hastalarda yapılacak çalışmalar sonuçlara daha fazla bilgi sağlayacaktır.



7. KAYNAKÇA

1. Mitchell LE. Epidemiology of neural tube defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005;135C:88-94.
2. Wecht JM, Krassioukov AV, Alexander M, et al. International Standards to document Autonomic Function following SCI (ISAFSCI): Second Edition. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*. 2021;27:23-49.
3. Perez NE, Godbole NP, Amin K, Syan R, Gater DR Jr. Neurogenic Bladder Physiology, Pathogenesis, and Management after Spinal Cord Injury. *J Pers Med*. 2022;12:968.
4. Matsuo T, Miyata Y, Kakoki K, et al. The efficacy of mirabegron additional therapy for lower urinary tract symptoms after treatment with α 1-adrenergic receptor blocker monotherapy: prospective analysis of elderly men. *BMC Urol*. 2016;16:45.
5. Verpoorten C, Buyse GM. The neurogenic bladder: medical treatment. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:717-725.
6. McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol*. 1981;126:205-209.
7. Mourtzinos A, Stoffel JT. Management goals for the spina bifida neurogenic bladder: a review from infancy to adulthood. *Urol Clin North Am*. 2010;37:527-535.
8. Mandiracioğlu A, Ulman I, Lüleci E, Ulman C. The incidence and risk factors of neural tube defects in Izmir, Turkey: a nested case-control study. *Turk J Pediatr*. 2004;46:214-220.
9. Saraç M, Özel K, Kazez A. Spinda bifida: Doğu Anadolu'daki durum; Turkish Association of Pediatric Surgeons. 2007;21:116-199.
10. Önen A, Günşar C, Alkan M, Karaman A. Çocuk Urolojisi. US Akademi Basım Yayın Dağıtım San Tic Ltd Şti; 2021. 243–254 p.
11. Rossi A, Biancheri R, Cama A, Piatelli G, Ravegnani M, Tortori-Donati P. Imaging in spine and spinal cord malformations. *Eur J Radiol*. 2004;50:177-200.
12. Copp AJ, Greene ND. Neural tube defects--disorders of neurulation and related embryonic processes. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2013;2:213-227.
13. Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS, Fletcher JM, Holmbeck GN, Shaw GM. Spina bifida. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15007.
14. Mühl-Benninghaus R. Spina bifida. *Radiologe*. 2018;58:659–63.
15. Fidas A, MacDonald HL, Elton RA, Wild SR, Chisholm GD, Scott R. Prevalence and patterns of spina bifida occulta in 2707 normal adults. *Clin Radiol*. 1987;38:537–42.
16. Gupta P, Kumar A, Kumar A, Goel S. Congenital spinal cord anomalies: a pictorial review. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2013;42:57-66.
17. Windham GC, Bjerkedal T, Sever LE. The association of twinning and neural tube defects: studies in Los Angeles, California, and Norway. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*. 1982;3:165-172.
18. Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang BL, et al. Describing the Prevalence of Neural Tube Defects Worldwide: A Systematic Literature Review. *PLoS One*. 2016;11:e0151586.
19. Mohd-Zin SW, Marwan AI, Abou Chaar MK, Ahmad-Annuar A, Abdul-Aziz NM. Spina Bifida: Pathogenesis, Mechanisms, and Genes in Mice and Humans. *Scientifica (Cairo)*. 2017;2017:5364827.
20. Atta CA, Fiest KM, Frolkis AD, et al. Global Birth Prevalence of Spina Bifida by Folic Acid Fortification Status: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Public Health*. 2016;106:e24-e34.
21. Mandiracioğlu A, Ulman I, Lüleci E, Ulman C. The incidence and risk factors of neural tube defects in Izmir, Turkey: a nested case-control study. *Turk J Pediatr*. 2004;46:214-220..

22. Trudell AS, Odibo AO. Diagnosis of spina bifida on ultrasound: always termination?. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28:367-377.
23. Northrup H, Volcik KA. Spina bifida and other neural tube defects. *Curr Probl Pediatr.* 2000;30:313-332.
24. Wald NJ, Hackshaw AD, Stone R, Sourial NA. Blood folic acid and vitamin B12 in relation to neural tube defects. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103:319-324..
25. Bauer SB. Neurogenic bladder: etiology and assessment. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:541-551.
26. Tarcan T, Onol FF, Ilker Y, Alpay H, Simşek F, Ozek M. The timing of primary neurosurgical repair significantly affects neurogenic bladder prognosis in children with myelomeningocele. *J Urol.* 2006;176:1161-1165.
27. Bauer SB, Austin PF, Rawashdeh YF, et al. International Children's Continence Society's recommendations for initial diagnostic evaluation and follow-up in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. *Neurourol Urodyn.* 2012;31:610-614.
28. Özel ŞK, Ulman İ. Contemporary Urological Management of Spina Bifida. *The Journal of Pediatric Research.* 2016;3:168-74.
29. Özel ŞK. The place of urodynamics in the diagnosis, and treatment of neuropathic bladder dysfunction. *Turkish Association of Pediatric Surgeons.* 2016; 30:593-598.
30. Edelstein RA, Bauer SB, Kelly MD, et al. The long-term urological response of neonates with myelodysplasia treated proactively with intermittent catheterization and anticholinergic therapy. *J Urol.* 1995;154:1500-1504.
31. Lee B, Featherstone N, Nagappan P, McCarthy L, O'Toole S. British Association of Paediatric Urologists consensus statement on the management of the neuropathic bladder. *J Pediatr Urol.* 2016;12:76-87
32. Austin PF, Bauer SB, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2016;35:471-481.
33. Nevéus T, von Gontard A, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol.* 2006;176:314-324.
34. Önen A, Günşar C, Alkan M, Karaman A. Çocuk Urolojisi. *US Akademi Basım Yayın Dağıtım San Tic Ltd Şti;* 2021. 259-276 p.
35. Lehnert T, Weisser M, Till H, Rolle U. The effects of long-term medical treatment combined with clean intermittent catheterization in children with neurogenic detrusor overactivity. *Int Urol Nephrol.* 2012;44:335-341.
36. Edelstein RA, Bauer SB, Kelly MD, et al. The long-term urological response of neonates with myelodysplasia treated proactively with intermittent catheterization and anticholinergic therapy. *J Urol.* 1995;154:1500-1504.
37. Kessler TM, Lackner J, Kiss G, Rehder P, Madersbacher H. Early proactive management improves upper urinary tract function and reduces the need for surgery in patients with myelomeningocele. *Neurourol Urodyn.* 2006;25:758-762.
38. Sager C, Barroso U Jr, Bastos JM Netto, Retamal G, Ormaechea E. Management of neurogenic bladder dysfunction in children update and recommendations on medical treatment. *Int Braz J Urol.* 2022;48:31-51.
39. Quan A, Adams R, Ekmark E, Baum M. Serum creatinine is a poor marker of glomerular filtration rate in patients with spina bifida. *Dev Med Child Neurol.* 1997;39:808-810.
40. Szymanski KM, Szymanski AJ, Salama AK, Hains DS, Cain MP, Misseri R. Estimating and tracking renal function in children and adults with spina bifida. *J Pediatr Urol.* 2020;16:169-177.
41. Rahn KH, Heidenreich S, Brückner D. How to assess glomerular function and damage in humans. *J Hypertens.* 1999;17:309-317.
42. Keren R, Shaikh N, Pohl H, et al. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *Pediatrics.* 2015;136:e13-e21.

43. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol.* 2015;67:546-558.
44. Schlager TA, Dilks S, Trudell J, Whittam TS, Hendley JO. Bacteriuria in children with neurogenic bladder treated with intermittent catheterization: natural history. *J Pediatr.* 1995;126:490-496.
45. Leonardo CR, Filgueiras MF, Vasconcelos MM, et al. Risk factors for renal scarring in children and adolescents with lower urinary tract dysfunction. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:1891-1896.
46. Ozel SK, Dokumcu Z, Akyildiz C, Avanoğlu A, Ulman I. Factors affecting renal scar development in children with spina bifida. *Urol Int.* 2007;79:133-136.
47. Bar-Sever Z, Shammass A, Gheisari F, Vali R. Pediatric Nephro-Urology: Overview and Updates in Diuretic Renal Scans and Renal Cortical Scintigraphy. *Semin Nucl Med.* 2022;52:419-431.
48. Piepsz A, Blafox MD, Gordon I, et al. Consensus on renal cortical scintigraphy in children with urinary tract infection. Scientific Committee of Radionuclides in Nephrourology. *Semin Nucl Med.* 1999;29:160-174.
49. Rossleigh MA. Renal cortical scintigraphy and diuresis renography in infants and children. *J Nucl Med.* 2001;42:91-95.
50. Xu J, Li G, Wang P, et al. Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure. *J Clin Invest.* 2005;115:1275-1280.
51. Desir GV, Peixoto AJ. Renalase in hypertension and kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:22-28.
52. Desir GV. Renalase: discovery, biology, and therapeutic applications. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2022;132:117-125.
53. Guo X, Wang L, Velazquez H, Safirstein R, Desir GV. Renalase: its role as a cytokine, and an update on its association with type 1 diabetes and ischemic stroke. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014;23:513-518.
54. Zhao Q, Fan Z, He J, et al. Renalase gene is a novel susceptibility gene for essential hypertension: a two-stage association study in northern Han Chinese population. *J Mol Med (Berl).* 2007;85:877-885.
55. Vijayakumar A, Mahapatra NR. Renalase: a novel regulator of cardiometabolic and renal diseases. *Hypertens Res.* 2022;45:1582-1598.
56. Desir GV. Regulation of blood pressure and cardiovascular function by renalase. *Kidney Int.* 2009;76:366-370.
57. Li G, Xu J, Wang P, et al. Catecholamines regulate the activity, secretion, and synthesis of renalase. *Circulation.* 2008;117:1277-1282.
58. Rybi-Szumińska A, Michaluk-Skutnik J, Osipiuk-Remża B, Kossakowska A, Wasilewska A. Normal values for urine renalase excretion in children. *Pediatr Nephrol.* 2014;29:2191-2195.
59. Przybyłowski P, Malyszko J, Kozłowska S, Malyszko J, Koc-Zorawska E, Mysliwiec M. Serum renalase depends on kidney function but not on blood pressure in heart transplant recipients. *Transplant Proc.* 2011;43:3888-3891.
60. Skrzypczyk P, Przychodzień J, Mizerska-Wasiak M, et al. Renalase in Children with Glomerular Kidney Diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1021:81-92.
61. Wu Y, Bai Y, Feng Y, Zhang Q, Diao Z, Liu W. Renalase Prevents Renal Fibrosis by Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress and Down-Regulating GSK-3 β /Snail Signaling. *Int J Med Sci.* 2023;20:669-681. Published 2023 Mar 21.

62. Ozgonenel E, Karalok I, Gunay EC, Duymaz T, Alatas I, Ozvar MB, et al. Comparison between Tc-99m DMSA and Renal Ultrasonography for the Evaluation of Renal Scarring and Function Loss in Children with Spina Bifida. *Istanbul Medical Journal*. 2017;18(2):76–9.
63. Churchill BM, Abramson RP, Wahl EF. Dysfunction of the lower urinary and distal gastrointestinal tracts in pediatric patients with known spinal cord problems. *Pediatr Clin North Am*. 2001;48:1587-1630.
64. Kurzrock EA, Polse S. Renal deterioration in myelodysplastic children: urodynamic evaluation and clinical correlates. *J Urol*. 1998;159:1657-1661
65. Teichman JM, Scherz HC, Kim KD, Cho DH, Packer MG, Kaplan GW. An alternative approach to myelodysplasia management: aggressive observation and prompt intervention. *J Urol*. 1994;152:807-811.
66. Wennerström M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *J Pediatr*. 2000;136:30-34.
67. Seki N, Akazawa K, Senoh K, et al. An analysis of risk factors for upper urinary tract deterioration in patients with myelodysplasia. *BJU Int*. 1999;84:679-682.
68. Kanaheswari Y, Mohd Rizal AM. Renal scarring and chronic kidney disease in children with spina bifida in a multidisciplinary Malaysian centre. *J Paediatr Child Health*. 2015;51:1175-1181.
69. Ayca B, İzzettin F.K. The importance of spesific proteinuria. *J Pharm Univ Mar*.2014;10:121-130
70. Cha SW, Shin IS, Kim DG, et al. Effectiveness of serum beta-2 microglobulin as a tool for evaluating donor kidney status for transplantation. *Sci Rep*. 2020;10:8109.
71. Hobbs KT, Krischak M, Tejawani R, Purves JT, Wiener JS, Routh JC. The Importance of Early Diagnosis and Management of Pediatric Neurogenic Bladder Dysfunction. *Res Rep Urol*. 2021;13:647-657.
72. Geraniotis E, Koff SA, Enrile B. The prophylactic use of clean intermittent catheterization in the treatment of infants and young children with myelomeningocele and neurogenic bladder dysfunction. *J Urol*. 1988;139:85-86.
73. DeLair SM, Eandi J, White MJ, Nguyen T, Stone AR, Kurzrock EA. Renal cortical deterioration in children with spinal dysraphism: analysis of risk factors. *J Spinal Cord Med*. 2007;30:S30-S34.
74. Amend B, Hennenlotter J, Schäfer T, Horstmann M, Stenzl A, Sievert KD. Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects. *Eur Urol*. 2008;53:1021-1028.
75. Kass EJ, Koff SA, Diokno AC. Fate of vesicoureteral reflux in children with neuropathic bladders managed by intermittent catheterization. *J Urol*. 1981;125:63-64.
76. Kasabian NG, Bauer SB, Dyro FM, Colodny AH, Mandell J, Retik AB. The prophylactic value of clean intermittent catheterization and anticholinergic medication in newborns and infants with myelodysplasia at risk of developing urinary tract deterioration. *Am J Dis Child*. 1992;146:840-843.
77. Miklaszewska M, Korohoda P, Zachwieja K, et al. Can We Further Improve the Quality of Nephro-Urological Care in Children with Myelomeningocele?. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13:876.
78. Roshanzamir F, Rouzrokh M, Mirshemirani A, Khaleghnejad A, Mohajerzadeh L, Dalirani R. Treatment outcome of neurogenic bladder dysfunction in children; a five-year experience. *Iran J Pediatr*. 2014;24:323-326
79. Wald E. One in six children with initial urinary tract infection will have renal scarring on follow-up. *J Pediatr*. 2011;159:164.
80. Aboutaleb H, Abouelgreed TA, El-Hagrasi H, Bakry Eldib D, Abdelaal MA, El Gohary MA. Correlation of Renal Scarring to Urinary Tract Infections and Vesicoureteral Reflux in Children. *Adv Urol*. 2022;2022:9697931..
81. Lee YJ, Lee JH, Park YS. Risk factors for renal scar formation in infants with first episode of acute pyelonephritis: a prospective clinical study. *J Urol*. 2012;187:1032-1036.
82. Wang W, Xie P, Zhang J, Cai W. A risk prediction model of urinary tract infections for patients with neurogenic bladder. *Int J Neurosci*. 2021;131:31-39.

83. Ottolini MC, Shaer CM, Rushton HG, Majd M, Gonzales EC, Patel KM. Relationship of asymptomatic bacteriuria and renal scarring in children with neuropathic bladders who are practicing clean intermittent catheterization. *J Pediatr*. 1995;127:368-372.
84. Filler G, Gharib M, Casier S, Lödige P, Ehrich JH, Dave S. Prevention of chronic kidney disease in spina bifida. *Int Urol Nephrol*. 2012;44:817-827.
85. Bauer SB, Hallett M, Khoshbin S, et al. Predictive value of urodynamic evaluation in newborns with myelodysplasia. *JAMA*. 1984;252:650-652.
86. Yen TC, Chen WP, Chang SL, et al. A comparative study of evaluating renal scars by 99mTc-DMSA planar and SPECT renal scans, intravenous urography, and ultrasonography. *Ann Nucl Med*. 1994;8:147-152
87. Taranta-Janusz K, Roszkowska R, Wasilewska A. Renalase Levels in Children with Solitary Functioning Kidney. *Indian Pediatr*. 2015;52:1047-1050.
88. Wang Y, Chen C, Hu GL, et al. Associations of Renalase With Blood Pressure and Hypertension in Chinese Adults. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:800427.
89. Desir GV. Renalase deficiency in chronic kidney disease, and its contribution to hypertension and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17:181-185.
90. Baek SH, Cha RH, Kang SW, et al. Circulating renalase predicts all-cause mortality and renal outcomes in patients with advanced chronic kidney disease. *Korean J Intern Med*. 2019;34:858-866.
91. Zbroch E, Malyszko J, Malyszko JS, Koc-Zorawska E, Mysliwiec M. Renalase, a novel enzyme involved in blood pressure regulation, is related to kidney function but not to blood pressure in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res*. 2012;35:395-399.
92. Wang L, Velazquez H, Moeckel G, et al. Renalase prevents AKI independent of amine oxidase activity. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:1226-1235..
93. Saraç M, Bakal U, Tartar T, et al. A new biomarker (RENALASE) for the diagnosis of blunt renal trauma in an experimental study. *J Pediatr Urol*. 2021;17:762.e1-762.e10.
94. Desir GV. Role of renalase in the regulation of blood pressure and the renal dopamine system. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011;20:31-36.

EKLER

Ek 1: Çalışmaya Katılan Hastalardan Alınan Onam Formu

Sayın Hastamız/Hasta ailesi,

TCSB İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'nda yürütülmesi planlanan “Nöropatik Mesane Disfonksiyonu Olan Çocuklarda Böbrek Hasarı Tespitinde İdrar ve Serum Renalaz Düzeylerinin Anlamlılığı” başlıklı çalışma nedeniyle bu formu okumaktasınız.

Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkında sahipsiniz. Bu durum herhangi bir cezai durum ve sorumluluğa yol açmayacaktır. Çalışmayı reddetme durumunda diğer tetkik ve tedavilerden mahrum bırakılmayacaksınız. Rutin cerrahi hazırlık/poliklinik takibiniz için alınan kan ve idrar örneğinde tetkikleriniz çalışıldıktan sonra aynı örnekte belirli parametrelere bakılacaktır. Çalışma kapsamında hiçbir ilaç verilmeyecektir. Araştırma ile ilgili yapılacak olası harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmeyecek ve araştırma karşılığında herhangi bir ücret almayacaksınız. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar kimliğiniz bildirilmeden sadece bilimsel amaçlarla yayınlanacaktır.

Çalışmayı yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam verdiğiniz biçiminde yorumlanacaktır. Bu bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır. Bu çalışma hasta üzerinde bir deney değildir. Spina Bifidalı hastalarda böbrek hasarının tespitinde yeni belirteç kullanılması planlanmıştır.

Bu olur formunun bir örneği size verildikten sonra çalışmaya başlanacaktır. Araştırmamız hastane araştırma değerlendirme komisyonundan izin alındıktan sonra gerçekleştirilecektir.

Araştırmayla İlgili Bilgiler:

- a. Araştırmanın Amacı: “Nöropatik Mesane Disfonksiyonu Olan Çocuklarda Böbrek Hasarı Tespitinde İdrar ve Serum Renalaz Düzeylerinin Anlamlılığı”nı incelemek böylece tarama amaçlı kullanılabileceğini göstermek

b. Araştırmanın Yapılacağı Yer: İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Çalışmaya Katılım Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Tedavimde bir aksaklık olmayacağını anladım. Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllü

Adı Soyadı/Tarih/İmza

Anne/Baba/Kanuni temsilci

Adı Soyadı/Tarih/İmza Tarih:

Araştırma hakkında bilgilendirme yapan

Adı Soyadı/Tarih/İmza

Olur işlemine tanık olan kişi

Adı Soyadı/Tarih/İmza

Not: Bu form, iki nüsha halinde düzenlenir. Nüshalardan biri imza karşılığında gönüllü kişiye verilir, diğeri araştırmacı tarafından saklanır. Araştırma Prof. Dr. Ş. Kerem ÖZEL ve Dr. Gürkan Erkoç tarafından yürütülecektir.

24 Saat ulaşabileceğiniz Telefon numarası: 0216 566 40 00/93 71 - 0537 524 48 69

EK 2: Etik Kurul Onayı

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU					
SAYI:		Tarih: 25.01.2023			
KONU: Etik Kurulu Kararı					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Nöropatik Mesane Disfonksiyonu Olan Çocuklarda Böbrek Hasarı Tespitinde İdrar Renalaz Düzeylerinin Anlamlılığı			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	TELEFON	216 570 91 90			
	FAKS	216 565 55 26			
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr Şeyhmus Kerem Özel- Prof Dr Ferruh İşman- Dr Gürkan Erkoç			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Cerrahisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma	☒				
Retrospektif	☐				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
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			
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	ILAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/0013	Tarih: 25.01.2023			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/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.				

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 25.01.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Nöropatik Mesane Disfonksiyonu Olan Çocuklarda Böbrek Hasarı Tespitinde İdrar Renalaz Düzeylerinin Anlamlılığı
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

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

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

EK 3: Orijinallik Beyan Formu

NÖROPATİK MESANE DİSFONKSİYONU OLAN ÇOCUKLARDA BÖBREK HASARI TESPİTİNDE İDRAR RENALAZ DÜZEYLERİNİN ANLAMLILIĞI

ORJİNALLİK RAPORU

% 12	% 11	% 3	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 5
2	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	% 1
4	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
5	polen.itu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	openaccess.ogu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
7	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	BAŞATAÇ, Cem, BOYLU, Uğur, ÖNOL, Fikret Fatih and GÜMÜŞ, Eyüp. "Comparison of surgical and functional outcomes of open,	<% 1