

Vezikoüreteral Reflüye Bağlı Skar İle Anjiotensin Dönüştürücü Enzim Gen Polimorfizm İlişki

The Relation Between Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphism and Renal Scarring with Vesicoureteral Reflux

Yusuf Dumlupınar

Specialist of Pediatric Surgery
Cumhuriyet University
ysf_dumlupinar@hotmail.com

Levent Cankorkmaz

Asist. Prof. of Pediatric Surgery
Cumhuriyet University

Gökhan Köylüoğlu

Prof. of Pediatric Surgery
Cumhuriyet University

Öztürk Özdemir

Prof. Of Medical Genetics
Cumhuriyet University
ozdemir615@yahoo.com

Cengiz Güney

Asist. Prof. of Pediatric Surgery
Cumhuriyet University,
cgüney@cumhuriyet.edu.tr

This study was presented as oral presentation at the XXVIIth National Pediatric Surgery Congress, 30 September – 03 October 2009, Malatya, Turkey.

Submitted : March 17, 2009
Revised : July 06, 2009
Accepted : January 05, 2010

Corresponding Author:

Yard. Doç. Dr. Levent Cankorkmaz
Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Cerrahi Anabilim Dalı
58140 Sivas – Turkey

Phone : +90- 346 2581269
e-mail : lcankorkmaz@gmail.com

Özet

Giriş ve Amaç: Vezikoüreteral reflü (VUR), idrarın mesaneden üreter ve renal pelvise geri kaçışdır. Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE), başta Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi olmak üzere, birçok fizyolojik ve metabolik olayda doğrudan ya da dolaylı etkili bir ekzopeptidazdır. Çalışmanın amacı, VUR'lu çocukta reflü nefropatisi için ACE gen insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizminin reflü nefropatisi için bir risk faktörü olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 53 (29 kız, 24 erkek) VUR'lu hasta ve kontrol grubu olarak 60 sağlıklı çocuk alındı. ACE gen I/D polimorfizm tipleri olan II, ID, DD genotipleri polimeraz zincir reaksiyonu ile belirlendi. Hastalara Teknesyum-99m-dimerkaptosüksinik asid sintigrafisi (Tc-99m-DMSA) yapılarak RN araştırıldı. Gruplar arasındaki ilişki ki-kare testiyle analiz edildi.

Bulgular: Reflü nefropatisi olan ve olmayan grupta VUR teşhis yaşı, üriner anomalinin varlığı, üriner sistem enfeksiyonu sıklığı, tek/çift taraflı VUR olması ve ACE gen polimorfizmi arasında anlamlı ilişki görülmedi. Reflü nefropatisi ile VUR derecesi arasındaki ilişki anlamlıydı ($p < 0,05$). ACE I/D gen polimorfizm dağılımları hasta ve kontrol grubunda, Reflü nefropatisi olan ve olmayanlar arasında benzer bulundu.

Sonuç: VUR'lu hastalarda reflü nefropatisinin, ACE gen polimorfizminden bağımsız olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: **Genetik Polimorfizm; Vezikoüreteral reflü.**

Abstract

Objectives: Vesicoureteral reflux (VUR) is the retrograde flow of urine from the bladder to the ureter. With its pivotal role in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System, Angiotensin Converting Enzyme (ACE) is an exopeptidase that has an effect in many direct or indirect physiological and metabolic events. The aim of this study was to investigate whether the ACE gene I/D polymorphism is a risk factor for reflux nephropathy in children with VUR.

Patients and Methods: The study included 53 (29 girls, 24 boys) patients with VUR and sixty healthy children constituted the control group. ACE genotypes were determined as II, ID, and DD using the polymerase chain reaction. Technetium-m99-dimercaptosuccinic acid scanning was performed for all patients. The association among the groups was analyzed using chi-square test.

Results: There was no difference between the groups with and without reflux nephropathy regarding age at diagnosis of VUR, associated urological abnormalities, frequency of urinary tract infection episodes and the occurrence of bilateral or unilateral VUR. The ACE I/D genotype distribution were similar between the patient and the control groups and in patients with reflux nephropathy and those without reflux nephropathy.

Conclusion: ACE gene I/D polymorphism is an independent prognostic indicator of reflux nephropathy in patients with VUR.

Keywords: **Polymorphism, Genetics; Vesico-Ureteral Reflux.**

Giriş

Vezikoüreteral reflü (VUR); idrarın üreterovezikal bileşke yetersizliğine bağlı, mesaneden üretere geriye kaçışını ifade eder. Tanıda gecikme ya da yetersiz tedavi sonucu, tekrarlayan üriner sistem infeksiyonu (ÜŞİ), hipertansiyon, büyüme-gelişme geriliği, kronik böbrek yetmezliği gelişebilmektedir (1).

Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (ACE), başta Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) olmak üzere birçok fizyolojik ve metabolik olayda etkili bir ekzopeptidazdır. Anjiotensin II (AgII) ve bradikinin, kardiyovasküler sistem üzerine birçok etkileri olan güçlü vazoaaktif moleküllerdir. ACE geninin 78 polimorfizmi saptanmıştır (2). Bunların arasında en çok inceleneni ACE insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizmidir. Bu polimorfizmde ACE DD ve II homozigot, ACE ID ise heterozigottur (3). ACE I/D gen polimorfizminden, DD homozigot genotipinde, VUR'lu hastalarda renal skar oranının arttığını gösteren yayınlar yanında, anlamlı fark saptanmayan yayınlar da vardır (4–8). Çalışmamızda, kliniğimizde izlenen VUR'lu çocuklardaki I/D gen polimorfizmi oranını ve VUR'a ikincil renal skarlanma ile I/D gen polimorfizmi arasındaki olası ilişkiyi araştırdık.

Gereç ve Yöntemler

Kliniğimizde Ocak 2007–Haziran 2008 tarihleri arasında VUR tanılı 53 çocuk prospektif olarak izlendi. Çalışma için Yerel Etik Kurulu onayı alındı (2007–8/7).

VUR tanısı işeme sistoüretrografisiyle (İSÜG) konuldu; Tc-99m-dimerkapto suksinik asit (DMSA) sintigrafisiyle renal skar araştırıldı. Çalışma öncesi gen polimorfizminin araştırılmasının nasıl yapılacağı hakkında ailelere bilgi verilerek, yazılı onay alındı. Çalışmada; düşük derece reflü, grade I-III, yüksek derece, grade IV-V için kullanıldı.

Hastalardan genomik deoksiribonükleik asit izolasyonu, periferik kandan, *Invitex Invisorb Spin Blood* DNA izolasyon kiti ile yapıldı. Sonra sırasıyla; polimeraz zincir reaksiyonu, agaroz jel elektroforezi uygulaması, revers-hibridizasyon yöntemleri kullanılarak *Strip Assay* tekniği ile kardiyovasküler hastalık paneli oluşturuldu ve striplerin değerlendirilmesine geçildi. İnsersiyon alleline ait bir prob stripin alt kısmında, delesyon alleline ait bir prob ise stripin üst kısmında sinyal verecek şekilde tasarlandı. Hibridizasyon sonrası insersiyon tipi bandın mevcut olduğu ve delesyon alleline ait bandın bulunmadığı bir strip profili bireyin “insersiyon homozigozitesi” içerdiğini

gösterir. Delesyon alleline ait bandın varlığı ve insersiyon bandının yokluğunda “delesyon homozigozitesi” söz konusudur. Her iki bandın varlığı bireyde I/D heterozigozitesini göstermektedir.

Veriler bilgisayar ortamında *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows* 16.0 paket programında analiz edildi. Analizlerde tanımlayıcı istatistik ölçütlerinin yanı sıra araştırma ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

Bulgular

Çalışma grubundaki 53 VUR'lu hastanın, toplam reflülü renal ünite sayısı, 27'sinde çift taraflı reflü olmak üzere 80 idi. Hastaların 29'u kız, 24'ü erkekti. Yaş ortalaması 33 ay (10 gün–10 yaş), kızlarda $41,0 \pm 3,3$ ay, erkeklerde ise $24,0 \pm 3,5$ aydı. VUR, hastaların %86'sında üriner sistem infeksiyonu sonrası saptandı.

Kontrol grubu ile VUR'lu hastalardaki ACE genotip dağılımı Tablo I'de verildi. Reflü nefropatisi, 25 olguda (%47) saptanırken (grup 1), 28 olguda (%53) yoktu (grup 2). Grup 1'de kız/erkek oranı 14/11, grup 2'de ise 15/13'tü. DD homozigot genotip oranı grup 1'de %32, grup 2'de %39 olup, DD homozigot genotipiyle reflü nefropatisi arasında ilişki saptanmadı ($\chi^2 = 1.12$; $p > 0.05$). ACE gen polimorfizm frekansı Sivas ilinde yaşayan kontrol grubu çocuklarla da benzerdi ($\chi^2 = 3.09$; $p > 0.05$). Yüksek derece VUR'lu hastalarda genotip frekansı II:2, ID:9, DD:5 kişi olup, düşük derece VUR'lu hasta grubuyla karşılaştırıldığında da fark saptanmadı. Düşük VUR'lu renal ünitelere baktığımızda, grade III renal ünite sayısının ve RN oranının grade I ve grade II'den fazla olduğu saptandı. DD genotip dağılımında gruplar arasında fark yoktu.

Tablo 1. Kontrol Grubu ile VUR'lu Hastalardaki Anjiotensin Dönüştürücü Enzim Genotip Dağılımı

	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim gen polimorfizmi						Toplam n
	insersiyon homozigot		insersiyon /delesyon		delesyon homozigot		
	n	%	n	%	n	%	
VUR’lu Hastalar	6	11,4	28	52,8	19	35,8	53
Reflü nefropati yok	4		13		11*		28
Reflü nefropati var	2		15		8		25
Kontrol grubu	10	15,9	38	62,3	13**	21,8	53

*DD homozigot genotipiyle reflü nefropatisi arasında ilişki saptanmadı ($\chi^2=1.12$; $p>0.05$). **ACE gen polimorfizm frekansı Sivas ilinde yaşayan kontrol grubu çocuklarla da benzerdi ($\chi^2=3.09$; $p>0.05$)

Çalışma grubunda, prenatal hidronefroz tanılı, ateşli ÜSİ, yüksek dereceli VUR, üriner anomali, VUR aile öyküsü, ÜSİ tedavisinde gecikme de sorgulandı. VUR derecesi yüksek çocuklarda, VUR derecesi düşük olanlara göre, reflü nefropatisi fazla bulundu ($p<0,05$). Prenatal hidronefroz tanılı beş hastanın üçünde hem yüksek derece VUR hem de reflü nefropatisi vardı. Bu üç hastanın ikisinde ateşli ÜSİ olmamasına rağmen RN geliştiği görüldü. Hastalarda; çift toplayıcı sistem, üreteropelvik darlık gibi anomaliler vardı. Çift taraflı VUR'lu olguların çoğunlukla yüksek derece VUR'a sahip olduğu ve sık ÜSİ geçirdiği görüldü. Ayrıca VUR'lu kardeşi olan dört hastada yüksek derece VUR ve reflü nefropatisi saptandı.

ÜSİ düşük derece reflülü hastalarda %55 civarındayken, çalışma grubunun tamamında %86 idi. Sekiz reflülü renal ünitenin VUR derecesi düşük olmasına rağmen reflü nefropatisi mevcuttu. Bu hastalarda sık ya da ateşli ÜSİ geçirme gibi reflü nefropatisi risk faktörleri vardı ve yedisinin gen polimorfizmleri ID heterozigot tipindeydi.

Yirmi yedi çift taraflı VUR'lu hastanın 16'sında reflü nefropatisi olup, bunların da 12'si yüksek derece VUR'lu renal üniteye sahipti. Sekiz hasta hem çift taraflı VUR'lu hem de DD homozigot genotipindeydi. Çift taraflı VUR'lu hastalarımızın %59'unda RN mevcut olup, DD genotiple ilişki saptanmadı. Bir yaşından sonra, çift taraflı VUR'lu hasta sayının azaldığı, ancak reflü nefropatisi oranının arttığı görüldü. ÜSİ kızlarda daha fazlaydı. Yenidoğan

döneminde dört çift taraflı VUR'lu kızlardan üçü ÜSİ geçirmişken, erkeklerde ÜSİ görülmemişti. DD genotip dağılımı; çift taraflı VUR'lu hastalarda, toplam VUR'lu hastalar ve kontrol grubuyla aynı orandaydı. VUR'un çift ya da tek taraflı olması reflü nefropatisi oranını etkilememiştir. Çift taraflı düşük derece VUR'lu hastaların DD genotip ve reflü nefropatisi dağılımında fark görülmedi.

Tartışma

Gelişmiş ülkelerde VUR'un ileri tetkiklerinin yaygınlaşması ve hastaların yakın takibiyle son dönem böbrek yetmezliği etiolojisinde reflü nefropati oranı %5–12 iken, 1995 yılındaki bir yayında Türkiye'deki oran %32,4 olarak verilmiştir (9, 10). Üriner sistem infeksiyonu nedeniyle araştırılan ve VUR'lu 314 böbrekten 137'sinde (%44) tanı konulduğunda reflü nefropati gelişmiş olduğu bildirilmiştir (11). Üriner sistem infeksiyonu tanısı almayan VUR'lu çocuklarda ise reflü nefropati oranı %0,4–1,8 arasındadır (12, 13). Çalışmamızda üriner sistem infeksiyonu olan hasta sayısı 46 (%86) olup, tanı konulduğunda hastaların 20'sinde (%43,4) reflü nefropati vardı. Tanı anında skar oranının yüksekliği, ülkemizde üriner sistem infeksiyonu ve VUR'a zamanında tanı konulmadığının göstergesi olabilir. Üriner sistem infeksiyonu geçirmemiş hastalarda reflü nefropati oranı %11'di. Bu hastalardan biri hariç VUR tanı yaşı, 3 yaş ve üzeriydi. Bir hastada reflü nefropati gelişen böbrekte üreteropelvik darlık vardı. Bu hastalar hayatlarının bir döneminde üriner sistem infeksiyonu geçirmiş olabilirler.

VUR'lu hastaların, kardeşlerinde VUR insidansı %8-32 civarındadır (14). VUR derecesi yüksek ve reflü nefropatili hastalarımızın dördünde VUR'lu kardeş öyküsü vardı.

Ring ve arkadaşları (15) 117 prenatal hidronefroz tanılı yenidoğanın 25'inde VUR saptamışlardır. Çalışmada, doğumda dokuz böbrekte diffüz glomerüloskleroz saptanmış, dört böbrekte ise segmental glomerülosklerozun üriner sistem infeksiyonu sonrası geliştiği bildirilmiştir. Doğumsal reflü nefropati ile üriner sistem infeksiyonu sonrası VUR tespit oranında küçük bir fark görülmüştür. Çalışmamızda dördü erkek biri kız beş hastamızda prenatal hidronefroz tanısı mevcut olup, bunların üçünde yüksek derece VUR vardı. Dokuz VUR'lu böbrekten düşük derece VUR'lu iki böbrekte bir yıl sonraki kontrolde VUR'un kaybolduğu görüldü. Yüksek derece VUR'lu ve reflü nefropatili iki hastaya iki taraflı üreteroneostomi uygulandı.

Son yıllarda, DD genotipinin VUR'da reflü nefropati için risk faktörü olduğu fikri tartışılmaktadır (4-6). VUR ve reflü nefropatili hastalarda I/D polimorfizm dağılımlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda, Avusturya ve Kuzey İspanya'da anlamlı ilişki görülmezken (16,17), Özen ve arkadaşlarının (18) Türkiye'deki çalışmalarında, reflü nefropatili grupta DD homozigot oranı yüksek bulunmuştur. Diğerlerinden farklı olarak Özen ve arkadaşları grade III ve üzeri VUR'lu hastaları çalışmalarına almışlardır. Biz ise tüm derece VUR'lu hastaları çalışmaya aldık ve DD genotipinin, düşük derece, yüksek derece reflü nefropatili VUR'da ve kontrol grubundaki oranları sırasıyla %33, %31, %22 idi ve gruplar arasında fark saptanmadı.

Pardo ve arkadaşları (4) 110 reflü nefropatili, 69 VUR, 27 kronik böbrek yetmezlikli, 40 üriner sistem infeksiyonu geçirmiş ancak ultrasonografi ve İSÜG normal toplam 246 çocukta, VUR ile reflü nefropati arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, ACE gen polimorfizmi dağılımları açısından gruplar arasında fark saptamamışlardır. I/D polimorfizmiyle hipertansiyon, proteinüri, VUR derecesi, tek/çift taraflı VUR arasında da ilişki bulamamışlardır. DD genotipinde ACE serum düzeyi yüksek bulunurken, DD genotipli ve ilk semptomu ateşli üriner sistem infeksiyonu olmayan grupta VUR/reflü nefropati arasında ise pozitif ilişki saptamışlardır. Çalışmamızda, ilk semptomu ateşli üriner sistem infeksiyonu olmayan ve DD genotipli 11 hastadan dördünde reflü nefropati vardı.

Bu hastalarda aynı zamanda VUR derecesi yüksek olup DD genotipiyle reflü nefropati arasında ilişki görülmedi.

Erdoğan ve arkadaşları (5), yüksek derece VUR'lu hastalarının %80, düşük derecelilerin ise %34'ünde reflü nefropati saptarken; VUR'un tek/çift taraflı olması, üriner sistem infeksiyonu sıklığı, üriner sistem anomalisi, VUR'un teşhis yaşı ve aile öyküsü pozitifliğiyle reflü nefropati arasında ilişki saptamamışlardır. Ayrıca DD genotipli düşük derece VUR'lu hastalarda reflü nefropatisi oranı yüksek bulunmuştur ($p=0,024$). Çalışmamızda ise yüksek derece VUR'lu hastalarda reflü nefropati oranı %70, düşük derecelilerde ise %30'du. Grade I'de reflü nefropati görülmezken, grade II'de iki hasta, grade III'te ise altı hastada reflü nefropati saptandı. Bu hastalar üç yaş ve üzerinde olup, VUR'u geç saptanan hastalardır. DD genotipi, grade II'de yok, grade III'te ise iki hastada vardı. Reflü nefropatisi olanlarda DD genotipi oranı, reflü nefropati olmayan hastalarla ve kontrol grubuyla farklı değildi.

Dudley ve arkadaşları (16) 206 hastanın 11 yıllık izlemlerinde, VUR'lu çocuklarda DD genotipinin reflü nefropati, proteinüri ve renal fonksiyon açısından anlamlı bir ilişkisini saptamamışlar ancak hipertansiyon oranı diğer iki genotiplilere göre fazla bulunmuştur ($p=0,01$). Çalışmamızda ise renal fonksiyon ve hipertansiyon ile DD genotipi arasında ilişki saptanmadı.

Haszon ve arkadaşları (6) 38'i düşük, 39'u yüksek derece VUR'lu 77 hastanın, 43'ünde reflü nefropatisi saptamışlar ve DD genotipinin reflü nefropatili grupta, kontrol ve reflü nefropati olmayan gruba oranla daha sık olduğunu bulmuşlardır (sırasıyla %44, %23 ve %21; $p<0,05$). Anjiyotensinojen ve Agt II tip I reseptör allel dağılımında VUR'lu hastalarla kontrol grubu arasında fark yoktu. Yazarlar, DD genotipi ve D allelinin VUR'da reflü nefropatisi oluşumuyla ilişkili olabileceğini belirtirken, Brock ve arkadaşları (7) ile Özen ve arkadaşları (18) da benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Çalışmamızda, yüksek derece VUR'lu 23 hastanın 16'sında reflü nefropati vardı, DD genotipli reflü nefropati olan ve olmayan hastaların oranı aynı idi (%33); kontrol grubumuzun DD genotip oranı ise %21 idi. Cho ve arkadaşları (8) akut piyelonefritli çocuklarda reflü nefropatisi ve ACE gen polimorfizmini karşılaştırmışlar ve reflü nefropati için risk faktörlerinin yaş, VUR derecesi, fimbriyal E. coli infeksiyonu, gecikmiş tedavi olduğu ama ACE gen polimorfizminin reflü

nefropatisi için risk faktörü olmadığı sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda da üriner sistem infeksiyonu geçiren grupla, geçirmeyenler arasında ACE gen polimorfizminin dağılımları arasında fark görülmemiştir.

Hastalarımızda ACE gen polimorfizm dağılımı ve reflü nefropatisi arasında anlamlı ilişki görülmemiş olup hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliği açısından daha uzun süre izlem gerekmektedir. VUR'lu hastaların, ilişkili olabilecek başka genetik varyasyonlar açısından da incelenmesi yararlı olabilir. VUR'a erken tanı konulması, reflü nefropatisi'ne neden olacak risklere karşı da erken önlem alınmasını sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Wallace DM, Rothwell DL, Williams DI. The long-term follow up of surgically treated vesicoureteric reflux. *Br J Urol* 1978; 50: 479-484.
2. Rieder MJ, Taylor SL, Clark AG, Nickerson DA. Sequence variation in the human angiotensin converting enzyme. *Nat Genet* 1999; 22: 59-62.
3. Villard E, Soubrier F. Molecular biology and genetics of the angiotensin I-converting enzyme: potential implications in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 999-1007.
4. Pardo R, Malaga S, Coto E, et al. Renin-angiotensin system polymorphisms and renal scarring. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 110-114.
5. Erdoğan H, Mir S, Serdaroğlu E, Berdeli A, Aksu N. Is ACE gene polymorphism a risk factor for renal scarring with low-grade reflux? *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 734-737.
6. Haszon I, Friedman AL, Papp F, et al. ACE gene polymorphism and renal scarring in primary vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 1027-1031.
7. Brock JW 3rd, Hunley T, Adams M, Kon V. Role of the renin-angiotensin system in disorders of the urinary tract. *J Urol* 1998; 160: 1812-1819.
8. Cho SJ, Lee SJ. ACE gene polymorphism and renal scar in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 491-495.
9. Gelfand MJ, Koch BL, Cordero GG, Salmanzadeh A, Gartside PS. Vesicoureteral reflux: Subpopulations of defined by clinical variables. *Pediatr Radiol* 2000; 30: 121-124.
10. Sirin A, Emre S, Alpay H, Nayir A, Bilge I, Tanman F. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 549-552.
11. Goldraich NP, Goldraich IH. Followup of conservatively treated children with high and low grade vesicoureteral reflux: A prospective study. *J Urol* 1992; 148: 1688-1692.
12. Burger RH, Smith C. Hereditary and familial vesicoureteral reflux. *J Urol* 1971; 106: 845-851.
13. Ransley PG. Vesicoureteric reflux: Continuing surgical dilemma. *Urology* 1978; 12: 246-255.
14. Noe HN. The long-term result of prospective sibling reflux screening. *J Urol* 1992; 148: 1739-1742.
15. Ring E, Petritsch P, Riccabona M, et al. Primary vesicoureteral reflux in infant with a dilated fetal urinary tract. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 523-525.
16. Dudley J, Johnston A, Gardner A, McGraw M. The deletion polymorphism of the ACE gene is not an independent risk factor for renal scarring in children with vesico-ureteric reflux. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 652-654.
17. Park HW, Koo JW, Kim JS, Ha IS, Cheong HI, Choi Y. Association of angiotensin I converting enzyme gene polymorphism with reflux nephropathy in children. *Nephron* 2000; 86: 52-55.
18. Ozen A, Alikasifoglu M, Saatci U, et al. Implications of certain gene polymorphism in scarring in vesicoureteric reflux: importance of ACE polymorphism. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 140-145.