

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DMSA SİNTİGRAFİSİ İLE RENAL SKAR TESPİT EDİLEN
HASTALARIN UZUN DÖNEM İZLEMİ**

Dr. Demet BALTU

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2018

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DMSA SİNTİGRAFİSİ İLE RENAL SKAR TESPİT EDİLEN
HASTALARIN UZUN DÖNEM İZLEMİ**

Dr. Demet BALTU

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU

ANKARA

2018

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın başlatılması ve sürdürülmesinde öneri ve desteklerini esirgemeyen başta değerli tez danışmanım Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU'na, hastaların DMSA sintigrafilerini yeniden değerlendiren Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Bilge VOLKAN SALANCI'ya, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu hastalarının tanı, tedavi ve izlemlerini yapan ve eğitimime büyük katkıları olan Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Ali DÜZOVA'ya, Prof. Dr. Fatih ÖZALTIN'a, Doç. Dr. Bora GÜLHAN'a ve çocuk nefrolojisi yan dal araştırma görevlilerine sonsuz teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Bilgi ve deneyimlerini sürekli paylaşarak yetkin ve donanımlı bir çocuk hekimi olma yolunda desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, birlikte çalışma fırsatı bulduğumuz tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca her zaman benim yanımda olan ve desteğini esirgemeyen eşime ve aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Baltu D. DMSA sintigrafisi ile renal skar tespit edilen hastaların uzun dönem izlemi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Ankara, 2018. Bu çalışmada renal skar (RS) saptanan hastaların izleminde karşılaşılabilecek komplikasyonların saptanması ve bunlara yönelik risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya ortalama takip süresi 9,69 yıl olan 50 RS'li hasta alındı ve 25 RS'si olmayan hasta ile karşılaştırıldı. Hastalara ofis kan basıncı (KB) ölçümü ve ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu (AKBM) yapıldı. Serum kreatinin, kan üre azotu (BUN) ve 24 saatlik idrarda protein, albümin, kreatinin düzeylerine bakıldı, kreatinin klirensi hesaplandı. Ambulatuvar KB ölçümleri yaş, cinsiyet ve boya göre en küçük medyan kareler (LMS) yöntemi kullanılarak standardize edildi. Renal skarı olan ile olmayan hastaların glomeruler filtrasyon hızı (GFR) değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca hafif, orta ve ağır dereceli RS'si olan hastaların GFR değerleri arasında da anlamlı farklılık saptanmadı. Albüminürisi olan 7 hastanın hepsi RS'si olan gruptaydı. Ağır RS'si ve bilateral RS'si olan hastalarda albüminüri daha fazla görüldü. Ambulatuvar KB monitorizasyonu ile RS'si olan hastaların %20,4'ünde hipertansiyon (HT) saptandı ve bu hastaların %60'ında nokturnal HT tespit edildi. 24 saatlik, gündüz, gece KB standart deviasyon skoru (SDS) ve 24 saatlik, gündüz, gece ortalama arter basıncı (MAP) SDS değerleri ve tüm gün sistolik ve diyastolik KB yükü ile gece sistolik ve diyastolik KB yükü RS'si olanlarda, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek saptandı (hepsinde $p<0,05$). Gündüz diyastolik KB yükü ağır RS'si olan hastalarda hafif RS'si olanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Diğer KB yükü ve KB SDS değerlerine göre hafif, orta ve ağır RS'si olan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Renal skarı ve albüminürisi olan hastalarda RS'si olup albüminürisi olmayan hastalara göre 24 saatlik ve gece diyastolik KB SDS yüksek, GFR düşük saptandı. Renal skarı olan hastalarda GFR ile 24 saatlik diyastolik KB SDS, gece diyastolik KB SDS, tüm gün diyastolik KB yükü ve gece diyastolik KB yükü arasında negatif korelasyon saptandı. Sonuçta RS'si olan hastaların böbrek fonksiyon testlerinde RS'si olmayanlara göre anlamlı farklılık olmasa da RS'si olan hastalarda HT ve albüminüri gelişme riski RS'si olmayan hastalara göre artmış bulundu. Hipertansiyonu olan

hastalarda da nokturnal HT'nin ön planda olması nedeni ile RS'si olan hastaların izleminde AKBM kullanılmalıdır. Renal skara ek albüminürisi olan hastalar en riskli grup olarak görülmektedir ve bu hastaların KB'leri daha yüksek GFR'leri daha düşüktür. Renal skarı olan hastalarda albüminüri takibi rutin izlemde olmalı ve albüminürisi olan hastalar HT ve bozulmuş renal fonksiyonlar açısından yakın takip edilmelidirler.

Anahtar kelimeler: tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, hipertansiyon, ambulatuar kan basıncı monitorizasyonu, albüminüri, proteinüri

ABSTRACT

Baltu D. Long-term follow-up of patients with renal scar in DMSA scintigraphy. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis in Pediatrics. Ankara, 2018. This study aimed to determine possible complications during follow-up of patients with renal scar (RS), and to determine risk factors of these complications. This study enrolled 50 patients who had RS with a mean follow-up duration of 9,69 years and compared with 25 patients without RS. The patients underwent office blood pressure (BP) measurement and ambulatory blood pressure measurement (ABPM). Serum creatinine and blood urea nitrogen (BUN) levels, as well as 24-hour urinary protein, albumin, and creatinine levels were studied and creatinine clearance was calculated. ABPM was standardized by age, sex, and height, using the least median of squares (LMS) method. There was no significant difference between the glomerular filtration rates (GFR) values of the groups with and without RS. There was also no significant difference in GFR values between patients with mild, moderate, and severe RS. However, all 7 patients with albuminuria were in the group with RS. Patients with severe RS and bilateral RS had a greater albuminuria. ABPM detected hypertension (HT) in 20,4% of patients with RS, with %60 of these patients having nocturnal HT. The 24-hour, day time, night time BP standard deviation scores (SDS) and 24-hour, daytime, nighttime mean arterial pressure (MAP) SDS and whole day systolic and diastolic BP load, and night time systolic and diastolic BP load were significantly higher in patients with RS than those without (in all $p < 0,05$). Although day time diastolic BP load was significantly higher in patients with severe RS compared to those with mild RS, other ABPM parameters were not significantly different between mild, moderate, and severe RS. Patients with RS and albuminuria had a higher 24-hour and night time diastolic BP SDS and a lower GFR compared to those with RS but no albuminuria. Patients with RS had a negative correlation between GFR and 24-hour diastolic BP SDS, night time diastolic BP SDS, whole day diastolic BP load, and night time diastolic BP load. In conclusion, although there was no significant difference between kidney function tests of patients with and without RS, the risk of developing HT and albuminuria was found to be increased in patients with RS than those without. As nocturnal HT was also pronounced in patients with HT, ABPM should be used for the follow up of

patients with RS. Patients with albuminuria added on RS appeared as the most risky group, and these patients had higher BP readings and lower GFR. Monitoring albuminuria should be a part of routine follow-up among patients with RS: Patients with albuminuria should be closely monitored for HT and renal dysfunction.

Key words: recurrent urinary tract infection, hypertension, ambulatory blood pressure monitorization, albuminuria, proteinuria

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. İdrar Yolu Enfeksiyonu ve Renal Skar Oluşumu	3
2.2. Renal Skar Patogenezi	4
2.3. Vezikoüreteral Reflü	7
2.3.1. Epidemiyoloji	7
2.3.2 Vezikoüreteral Reflü Patofizyolojisi	8
2.3.4 Vezikoüreteral Reflünün Doğal Seyri	11
2.3.5 Klinik Prezantasyon	11
2.3.6 İdrar Yolu Enfeksiyonu Sonrası Vezikoüreteral Reflü Tanısı	11
2.3.7 Prenatal Hidronefroz ve Vezikoüreteral Reflü	11
2.4. Mesane Bağırsak Disfonksiyonu	13
2.5. Renal Skarda Görüntüleme	14
2.6 Renal Skar Komplikasyonları	16
2.6.1 Proteinüri	16
2.6.2 Hipertansiyon	18

2.6.3 Böbrek Yetersizliği	20
2.6.4 Gebelikte Görülen Sorunlar	20
2.6.5 Büyüme Geriliği	21
2.7 Ambulatuvar Kan Basıncı Monitoritasyonu	21
2.7.1 Ambulatuvar Kan Basıncı Monitoriasyonunun Faydalı Olabileceği Durumlar	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Çalışma Planı ve Hastalar	26
3.2 Hastaların Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	26
3.3 Veri Toplama Araçları	26
3.4 İstatistiksel Değerlendirme	30
3.6 Etik Kurul Onayı	30
4. BULGULAR	31
5.TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	63
7. KAYNAKLAR	67

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKBM	: Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyonu
ACE	: Anjiyotensin konvertirici enzim
APA	: Amerikan Pediatri Akademisi
BMI	: Vücut kitle indeksi
BUN	: Kan üre azotu
KB	: Kan basıncı
DRF	: Diferansiyel renal fonksiyon
DMSA	: Teknesyum- 99m-Dimerkapto Süksinik Asit
DKB	: Diyastolik kan basıncı
ESH	: Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti
FSGS	: Fokal segmental glomeruloskleroz
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
HT	: Hipertansiyon
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
LMS	: En küçük medyan kareler
MAP	: Ortalama arter basıncı
MBD	: Mesane bağırsak disfonksiyonu
RNC	: Radyonüklid sistografisi
RS	: Renal skar
SDS	: Standart deviasyon skoru
SKB	: Sistolik kan basıncı
USG	: Ultrasonografi
UV	: Üreterovezikal
VCUG	: İşeme sistoüretrografisi
VUR	: Vezikoüreteral reflü
VUS	: İşeme ürosonografisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
Şekil 2.1	İntrarenal reflüde papilla konfigürasyonu	4
Şekil 2.2	Pyelonefritik renal skar patogenezi	6
Şekil 2.3	Çocuklarda Uluslararası Reflü Çalışması ve VUR sınıflaması	9
Şekil 4.1	Renal skar derecelerine göre 24 saatlik idrarda saptanan albümin düzeylerinin karşılaştırılması	39
Şekil 4.2	Renal skar tarafına göre 24 saatlik idrarda saptanan albümin düzeylerinin karşılaştırılması	40
Şekil 4.3	Gündüz diyastolik kan basıncı yükünün hafif, orta ve ağır dereceli RS'si olan hastalardaki karşılaştırması	47
Şekil 4.4	Renal skarı olan hastalarda 24 saatlik diyastolik KB SDS ile GFR arasındaki ilişki	50
Şekil 4.5	Renal skarı olan hastalarda gece diyastolik KB SDS ile GFR arasındaki ilişki	50
Şekil 4.6	Renal skarı olan hastalarda 24 saatlik MAP SDS ile GFR arasındaki ilişki	51
Şekil 4.7	Renal skarı olan hastalarda tüm gün diyastolik KB yükü ile GFR arasındaki ilişki	51
Şekil 4.8	Renal skarı olan hastalarda gece diyastolik KB yükü ile GFR arasındaki ilişki	52

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo		Sayfa
Tablo 3.1	ESH 2016 Hipertansiyon Rehberi'ne göre çocuk ve adelösanlarda hipertansiyon sınıflaması	28
Tablo 3.2	Amerkan Pediatri Akademisi Rehberi'ne göre hipertansiyon sınıflaması	29
Tablo 4.1	Hasta sayılarının renal skar derecesine göre dağılımı	31
Tablo 4.2	Hasta sayısının tek ya da çift taraflı renal skar durumuna göre dağılımı	32
Tablo 4.3	Renal skar durumuna göre cinsiyet dağılımı	32
Tablo 4.4	Renal skar derecesine göre cinsiyet dağılımı	33
Tablo 4.5	Hasta sayısının vezikoüreteral reflü derecesine göre dağılımı	34
Tablo 4.6	Hastaların renal skar durumu ve vezikoüreteral reflü tarafına göre dağılımı.	34
Tablo 4.7	Hastaların hasar derecesi ve vezikoüreteral reflü tarafına göre dağılımı	35
Tablo 4.8	Vezikoüreteral reflü derecelerine göre gruplandırılmış hastalarda renal skar görülme sıklığı	36
Tablo 4.9	Vezikoüreteral reflü ve renal skar derecelerine göre gruplandırılmış hastaların dağılımı	37
Tablo 4.10	Renal skar durumuna göre glomerüler filtrasyon hızının dağılımı	38
Tablo 4.11	Albüminürisi olan ve olmayan hastaların tek ya da çift taraflı renal skar durumuna göre dağılımı	41
Tablo 4.12	Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu sonuçları ile hastaların demografik özellikleri ve böbrek fonksiyonlarının karşılaştırılması	42
Tablo 4.13	APA rehberine göre değerlendirilen ofis kan basıncı sonuçları ile ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu sonuçlarına göre hastaların dağılımı	43
Tablo 4.14	ESH rehberine göre değerlendirilen ofis kan basıncı	44

	sonuçları ile ambulatuar kan basıncı monitorizasyonu sonuçlarına göre hastaların dağılımı	
Tablo 4.15	Farklı rehberlere göre değerlendirilen ofis kan basıncı sonuçlarının hasta sayısına göre dağılımı	44
Tablo 4.16	Hasta sayısının renal skar derecesi ve ambulatuar kan basıncı monitorizasyonu sonucuna göre dağılımı	45
Tablo 4.17	Renal skarı olan ve olmayan hastalarda kan basıncı standart deviasyon skorunun karşılaştırılması	46
Tablo 4.18	Renal skar olan ve olmayan hastalarda kan basıncı yüklerinin karşılaştırılması	47
Tablo 4.19	Renal skarı olan ve olmayan hastalarda ‘dipping’ değerlerinin karşılaştırılması	48
Tablo 4.20	Renal skarı olan grupta albüminürisi olan ve olmayan hastaların kan basıncı standart deviasyon skorunun karşılaştırılması	49

1.GİRİŞ

Çocukluk çağında idrar yolu enfeksiyonu (İYE) edinilmiş renal skarın ana nedenidir. İYE küçük çocuklarda görülen ciddi bir bakteriyel enfeksiyondur. Kızların % 8,4'ünde, erkeklerin %1,4'ünde hayatın ilk altı ayında İYE görülür (1). Ateşin olması renal parankimal tutulumu düşündürür (2). Ateşli İYE geçiren çocukların yaklaşık 3'te 2'sinde renal parankimal tutulum görülür. Renal parankimin tutulumu inflamatuvar cevaba yol açar, inflamatuvar süreç nefron hasarına ve nefron sayısında azalmaya yol açarak kalıcı renal parankimal hasara neden olur.

Veziköüretal reflü (VUR) varlığı, antibiyotik tedavisinde gecikme, tekrarlayan İYE, bakteri virulansı, konağın defans faktörleri, konaktaki immunolojik ve inflamatuvar reaksiyonlar, genetik yatkınlık, küçük yaşta İYE geçirmek renal skar (RS) gelişimindeki risk faktörleridir (1). Tekrarlayan İYE tanısı alan çocuklarda VUR görülme sıklığı %30-50 arasında değişebilmektedir. Bu vakaların %30'unda ise RS görülebilmektedir.

Reflü nefropatisi sonucunda glomerülosklerozun ortaya çıkışında çeşitli mekanizmalar rol oynar. İmmunolojik hasar, proteinüri, hipertansiyon (HT) ve glomerül içi hemodinamik değişiklikler olayın ilerlemesine neden olan faktörler arasındadır. RS ile ilgili uzun dönem komplikasyonlar HT, proteinüri, böbrek yetmezliği, renal gelişim bozukluğu, büyüme ve gelişme geriliği, gebelik sorunları (preeklampsi gibi) şeklinde sıralabilir. Ancak bu problemlerin sıklığı ve ortaya çıkış zamanı geniş çaplı ve uzun süren çalışma gerektiği için yeterince bilinmemektedir.

Ciddi pyelonefritik RS'si olan hastalarda progresif glomeruloskleroz ve belirgin proteinüri görülebileceği daha önceden yapılan çalışmalarla bilinmektedir. Mikroalbuminüri renal hasarın erken bulgularından biridir ve idrarda artmış albümin atılımı glomeruloskleroz ve gelecekte renal fonksiyonların bozulacağına göstergesi olabilir. Aynı zamanda HT'nin böbreklere etkisi sonucu da mikroalbuminüri görülebilir. Mikroalbuminüri pyelonefritik RS'ye bağlı tek başına görülebilse de genellikle yüksek kan basıncı (KB) ile ilişkilidir. HT, proteinüri ile başlayan süreç ilerleyerek glomeruler filtrasyon hızında düşüklük ve böbrek yetmezliği ile sonuçlanır.

Hipertansiyon kardiyovasküler hastalıklar açısından major risk faktörüdür. Hipertansiyon renal hastalıklar ile birlikte olabilir, renal fonksiyonların kötüleşmesine ve kardiyovasküler hastalıkların oluşmasına yol açabilir (3). Renal skarda HT oluşum mekanizması net değildir ancak RS'ye bağlı filtrasyon bariyerinde azalma, artmış plazma renin aktivitesi, bozulmuş sodyum transportunun HT'ye neden olduğu düşünülmektedir (4). İdrar yolu enfeksiyonu ilişkili HT sıklığı RS'si olan hastalarda uzun dönem izlemin zorluğu nedeni ile net olarak belirlenememiştir. Hipertansiyonu olan hastayı saptamada ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu (AKBM) beyaz önlük HT'sini dışlamak, tek ofis ölçümüne göre pek çok ölçüm elde etmek, tek ölçümle ölçüm sırasında ölçen kişiye bağlı olabilecek hataları dışlamak, gün içerisinde ve gece boyunca KB takibi yapabilmek gibi nedenlerden dolayı ofis ölçümlerinden daha üstündür. Ayrıca HT ilişkili son organ hasarını saptamada da tek ofis ölçümüne göre daha duyarlıdır. Literatürde İYE öyküsü olan ve RS'si olan hastaların uzun dönem izleminde ofiste ölçülen KB normal olsa bile AKBM'de HT'nin saptandığı olgular bulunmaktadır (5). Bu nedenle risk altındaki hastalarda erken ve doğru tanı için RS'si olan çocuğun izleminde AKBM yapmak önemlidir.

Bu çalışmada teknesyum-99m dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisi ile RS tespit edilen hastaların uzun dönem izleminde karşılaşılabilecek komplikasyonların saptanması, bunlara yönelik risk faktörlerinin belirlenmesi ve gerekli önlemlerin alınması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. İdrar Yolu Enfeksiyonu ve Renal Skar Oluşumu

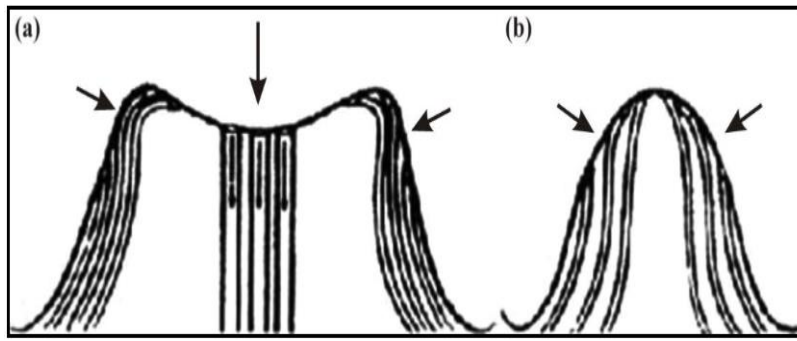
Renal skar (RS) geri dönüşümsüz renal parankim hasarıdır. İdrar yolu enfeksiyonu çocuklarda sık görülen bir bakteriyel enfeksiyondur ve edinilmiş RS'nin çocuklarda ana nedenlerinden birisidir. İlk İYE geçiren çocukların yaklaşık %25'inde VUR saptanmaktadır (6). İYE sonrasında kalıcı RS gelişme oranı %15-60 arasında değişmektedir ve bu geniş aralık hastaların yaşına, cinsiyetine, İYE tanı kriterlerine, reflü derecesine ve genetik yatkınlığa bağlıdır. Ancak büyük çocuklarda VUR'un zamanla kendi doğal seyri içerisinde düzelme veya derecesinde azalma göstermesi nedeni ile VUR ile RS arasındaki ilişki kesin olarak saptanamamaktadır (7).

Renal skar için bilinen risk faktörleri küçük yaşta İYE geçirmek, İYE tedavisinde gecikme, P-fimbriyalı E. coli ile enfeksiyon, tekrarlayan İYE, İYE sırasındaki ateş derecesi, VUR varlığı, VUR derecesi, beyaz küre, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein gibi inflamasyonu gösteren laboratuvar göstergelerinin yüksekliği, konağın defans faktörleri ve genetik yatkınlıktır (8, 9). Bunların arasında VUR akut pyelonefrit ve RS gelişimi açısından primer risk faktörüdür. VUR akut pyelonefrit gelişimini bakterilerin böbreğe geçişini kolaylaştırarak arttırır. Akut pyelonefrit geçirme sayısı arttıkça da RS görülme oranı artar (6, 10). Shaikh ve arkadaşlarının (6) yaptığı bir sistematik derlemede ilk İYE sonrasında %57 hastada akut fazda DMSA değişiklikleri saptanmış, izlemde ise %15 hastada bu değişikliklerin devam ettiği görülmüştür. Akut fazda DMSA değişiklikleri VUR'u olanlarda olmayanlara göre 1,5 kat daha fazla saptanmıştır. İzlemde RS prevalansı hastalarda VUR olması ve VUR'un derecesi ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Renal skar prevalansı VUR'u olanlarda 2.1 kat daha fazla gözlenmiştir.

Mesane bağırsak disfonksiyonu (MBD) da RS gelişimi için risk faktörüdür. MBD aynı zamanda VUR rezolüsyonunda da gecikmeye neden olur (11).

RS gelişme riski küçük yaşta İYE geçirenlerde daha fazladır. Bu oran bir yaş altındaki çocuklarda en yüksektir (12). Küçük çocuklarda renal hasarın daha sık görülmesinin nedeni böbrek papilla morfolojilerinden kaynaklanmaktadır (13). Düz

ve konkav papillalarda konveks papillalara göre intrarenal reflü ihtimali daha fazladır. Konveks papillaların anatomik yapısı nedeni ile idrarın geriye doğru böbrek medullasındaki toplayıcı kanallara geçişi önlenmektedir (Şekil 2.1). İnternational Reflux Study in Children Avrupa kolunda 2 yaş altında VUR tanısı alan çocuklarda izlemleri sırasında skar gelişimi %23,7 oranında bulunurken, 2-4 yaş arasında tanı alan grupta %9,8, 5 yaş ve üzerinde tanı alan grupta ise %4,6 olarak saptanmıştır (14).



Şekil 2.1: İnterenal reflüde papilla konfigürasyonu: A, konkav papillada toplayıcı kanalların papillaya dik açıyla açılması intrarenal reflüyü kolaylaştırır. B, konveks papillada toplayıcı kanalların papilla ucuna oblik açılımı intrarenal reflüyü önler (15).

İYE tedavisinde gecikme renal hasar riskini arttırabilir. Tedavide 48 saatten daha fazla gecikme olması böbrekteki akut lezyonda ciddi artışa neden olmaktadır (16). Bununla birlikte yapılan bir çalışmada özellikle ilk 24 saatte yapılan erken tedavinin akut fazda renal tutulumda azalma göstermesine rağmen RS formasyonunu önlemediği gösterilmiştir (17).

2.2. Renal Skar Patogenezi

VUR varlığında pyelonefrit ilişkili renal hasar edinilmiş reflü nefropatisi olarak adlandırılır ve bunun konjenital reflü nefropatisinden ayrımı önemlidir. Ancak RS oluşması için VUR olması şart değildir, pyelonefrit sonrasında VUR'u olmayan

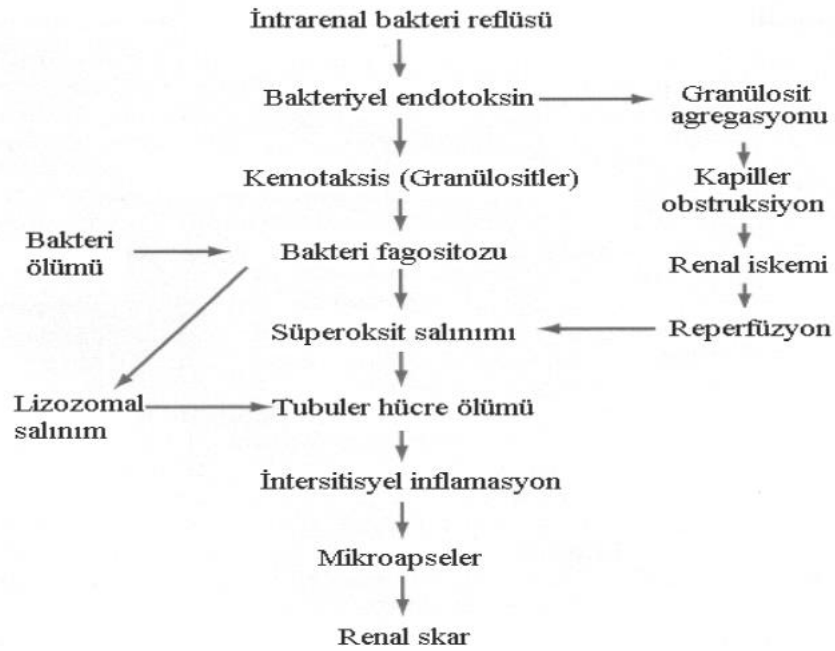
hastalarda da RS oluşabilir. Özellikle infantlarda, RS tek pyelonefrit atağı ile bile oluşabilir.

Akut pyelonefrit sonrasında gelişen RS'nin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır, ancak çeşitli muhtemel mekanizmalar tanımlanmıştır. Bu mekanizmalar; bakterinin direkt etkisi, iskemi ve reperfüzyon hasarı ve inflamatuvar yanıtıdır (18, 19).

Bakterinin direk etkisine bakıldığında E. coli'nin fimbriyaları olması nedeni ile oluşan adezyon üreteral kolonizasyon ve artmış endotoksin konsantrasyonuna neden olur. Endotoksinler akut pyelonefritte oluşan inflamatuvar yanıtta oldukça önemli role sahiptirler. Endotoksinlerin inflamatuvar yanıtın yanı sıra üreteral peristaltizmi de etkilediği gösterilmiştir (20).

E. coli'ye bağlı iskemik hasarda anoksi sırasında anaerobik metabolizmaya bağlı pürin havuzu tüketilir ve reperfüzyon sırasında ise kalan hipoksantin ksantine metabolize edilir. Ksantin, ksantin oksidaz tarafından ürik asit ve süperoksit'e dönüştürülür. Süperoksit ise hücrelere zarar veren peroksit ve hidroksil radikallerine dönüşür. Bu toksik oksijen radikalleri hücre membranındaki lipitte peroksidasyona ve buna bağlı olarak hücre ölümüne neden olur.

İnflamatuvar yanıt sırasında endotoksinler kompleman aktivasyonuna ve kemotaktik uyarın ile fagositoza neden olur. Fagositoz sırasında olan solunumsal patlama süperoksit salınımına, peroksit ve hidroksil radikallerinin oluşumuna yol açar. Bütün bu radikaller etrafındaki dokulara toksiktirler. Süperoksit'e karşı savunma olarak vücutta süperoksit dismutaz enzimi olmakla birlikte bu enzim idrarda bulunmadığı için bu radikaller renal tübüllere hasar verir. Oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler fagositoz sırasında bakterileri öldürmek için salınır ancak aynı zamanda renal tübül hücrelerine de zarar verir (Şekil 2.2) (19).



Şekil 2.2: Pyelonefritik renal skar patogenezi (19)

Bu olayları ana olarak makrofajlar tarafından oluşturulan fibrozis izler (21). Makrofajlar tarafından salınan *transforming büyüme faktörü 1 beta*, *platelet kökenli büyüme faktörü*, *fibroblast büyüme faktörü* fibroblastları uyararak fibrozis ve RS oluşumuna yol açar (22). Kronik pyelonefritin patolojik özelliği mikroskopik olarak fibrozis, kortikal incelme, dilate ve distorsiyonlu kalikslerdir. Histolojik olarak skarlı parankim alanlarında dilate ve atrofik tubüller, periglomeruler fibrozis ve değişik derecelerde glomeruler skleroz görülebilir (23). Edinilmiş RS'nin histopatolojik bulguları arasında konjenital RS için karakteristik olan displastik değişikliklerin olmaması önemlidir (24).

VUR'da reflünün düzelmesine rağmen renal parankimal hasarın ilerlemesinin sebebi otolog tubüler antijenler, sağlam nefronlarda hiperfiltrasyon, Tamm-Horsfall proteinleri ile reaksiyon, süperoksit üretimi ve persistan HT'dir (25). Hiperfiltrasyona bağlı sağlam nefronlarda da glomeruloskleroz gelişir, renin anjiyotensin aldoosteron sistemi aktive olur ve renal fonksiyonlar yavaş yavaş bozulur (26)

2.3. Vezikoüreteral Reflü

VUR idrarın mesaneden üst üriner sisteme retrograd akımı sonucu oluşan bir klinik antitedir. VUR idrar yollarının en sık konjenital anomalisidir. Tek başına izole anomali şeklinde veya böbrek ve idrar yollarının diğer konjenital anomalileri (obstrüktif üropati, renal displazi gibi) ile birlikte olabilir. VUR altta yatan patogeneze göre iki kategoriye ayrılır. Birincil VUR'da üreterovezikal (UV) bileşkenin gelişimsel ve fonksiyonel bozukluğu olması nedeni ile idrar üretere geri kaçmaktadır. Reflünün en sık formudur. İkincil VUR ise yüksek mesane içi işeme basıncına bağlı oluşur. Sekonder VUR'a sıklıkla anatomik (posterior uretral valv gibi) veya fonksiyonel mesane obsturüksiyonu (mesane bağırsak disfonksiyonu, nörojen mesane gibi) eşlik eder.

2.3.1. Epidemiyoloji

Sağlıklı çocuklara işeme sistoüretrografisi (VCUG) yapılması etik olmadığı için VUR'un kesin insidansı bilinmemektedir. Ancak çalışmalarda sağlıklı çocuklarda %1.3 (27) , İYE sonrasında %8-50 arasında olduğu gösterilmiştir (28, 29). Yenidoğan ve infantlarda İYE tanısı sonrasında insidansı %36-49'dur. Primer VUR için risk yaşa, cinsiyete, etnisiteye göre değişir. Yapılan bir çalışmada 15.504 çocuğa VCUG yapılmış, 3661'inde VUR saptanmış ve VUR'un daha sık görüldüğü durumlar araştırılmıştır (30). Beyaz ırk çocuklarında siyah ırka göre 3 kat daha fazla VUR görülür ve siyah ırktaki VUR derecesi anlamlı olarak düşüktür, kızlarda VUR daha sık görülmekle birlikte prenatal hidronefroz saptanan hastalar içinde kızlara göre erkeklerde daha sık görülür. Erkeklerde VUR derecesi daha yüksek olma eğilimindedir (31). Küçük çocuk ve infantlarda VUR daha sık görülür. Yaşla ilgili durum yaş ilerledikçe VUR'un spontan rezolusyona uğraması ile ilişkili olabilir. Genel popülasyonda VUR insidansı %1-3 iken VUR tanılı çocukların kardeşlerinde bu oran %25-45 arasında değişmektedir (32). Bu da genetik geçişin etkisini düşündürmektedir.

2.3.2 Vezikoüreteral Reflü Patofizyolojisi

Üreterin mesane duvarı boyunca oblik uzanımı ile pasif bir valvuler mekanizma gelişir. Üreterin mesane içi kısmı submukozal ve intramural parçalardan oluşur. UV bileşkenin anatomik ve fonksiyonel anormallikleri, yüksek mesane içi basıncı ve üreterin fonksiyon bozukluğu VUR'a neden olmaktadır. UV bileşkeden idrarın tek yönlü olarak geçmesi için üreter tünel uzunluğunun yeterli olması, mesanenin yeterli kas desteği içermesi ve distal üreterin mesane tabanına uygun şekilde bağlanması gerekir (33). VUR'u olmayan çocuklarda normalde üreter tünel uzunluğunun orifis çapına oranı 5:1 iken reflüsü olan çocuklarda bu oran daha kısadır. Ayrıca VUR'u olan çocuklarda üreter orifisinin ve trigonun mesanede daha lateralde yerleştiği saptanmıştır. Trigon üretere yeterli muskuler destek sağlaması açısından çok önemlidir. Embriyonik dönemde üreter tomurcuğunun dallanmasındaki bozukluklar veya üreter tomurcuğunun metanefrik mezenşim ile anormal birleşimi VUR'a neden olmaktadır. Ayrıca üreterin aktif sfinkter mekanizması olduğuna dair de kanıtlar bulunmaktadır. Ciddi derecede dilate olmuş üreterlerde reflü tedavisi başarısı daha düşüktür

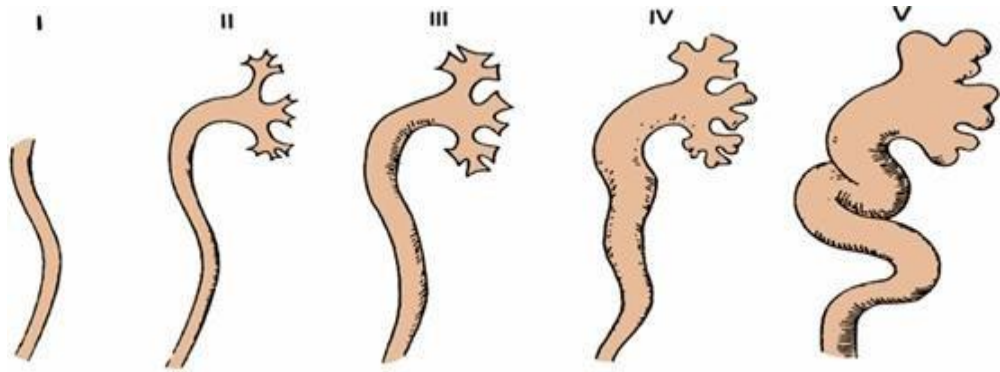
2.3.3 Vezikoüreteral Reflüde Görüntüleme ve Derecelendirme

Radyolojik olarak 3 farklı modalite VUR tanısında kullanılabilir. Bunlar; VCUG, direkt ya da indirekt radyonüklid sistografisi (RNC) ve işeme ürosonografisidir (VUS) (34).

VCUG; VUR tanısı ve derecelendirilmesinde altın standarttır. VCUG floroskopik bir görüntüleme yöntemidir, mesane kateterizasyonu yapılır, kontrast madde kateterizasyondan sonra mesane içerisine verilir ve daha sonra floroskopik görüntüler alınır. Bu yöntem VUR derecelendirmesi yapmasının yanı sıra mesane ve üretra değerlendirmesini de sağlar. Ancak bu yöntemin mesane kateterizasyonu gerektirmesi, İYE'ye sebep olabilmesi, fazla radyasyon maruziyeti gibi dezavantajları vardır.

VUR derecelendirilmesi klinik sonuçları tahmin etmede ve tedavi planı yapmada önemlidir. VCUG tetkikine göre Uluslararası Reflü Çalışması VUR'u beş derecede sınıflamaktadır (Şekil 2.3). 1. derecede reflüde VUR böbrek pelvisine

ulaşmamaktadır, 2. derece reflüde VUR renal pelvise ulaşır ancak dilatasyon yaratmamaktadır. 3. derece reflüde üreter ve böbrek pelvisinde hafif veya orta dereceli dilatasyon vardır. Fornikslerde küntleşme hafif dereceli veya yoktur. 4. derece VUR'da üreter, böbrek pelvisi ve kalikslerde orta dereceli dilatasyon mevcuttur, 5. derece VUR'da üreter, renal pelvis ve kaliksler geniş dilatedir, üreter tortuozedir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3: Çocuklarda Uluslararası Reflü Çalışması ve VUR sınıflaması (35)

Grade I: VUR böbrek pelvisine ulaşmamaktadır.

Grade II: VUR renal pelvis ve kalikslere ulaşır ancak üreter dilatasyonu bulunmamaktadır.

Grade III: Pelvikaliksiyel sistem ve üreterde hafif/orta dilatasyon vardır.

Grade IV: Renal pelvis ve kalikslerde orta dereceli dilatasyon ve tortiyöz görünüm

Grade V: Üreter, renal pelvis ve kalikslerin gross dilatasyonu, papiller görünüm kaybı ve üreteral tortiozite

VCUG; VUR'u olan hastaların takibinde de kullanılmaktadır ancak bu hastalarda VCUG'un hangi aralıklarla çekileceği tartışmalıdır (36).

Direkt RNC de VUR tanı ve izleminde VCUG'ye alternatif olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemde de mesane kateterizasyonu ile mesane içerisine

radıofarmasötik madde verilir. Bu yöntemde Tc (teknesyum)-99 m perteknetat kullanılır. VCUG'ye ve indirekt RNC'ye göre hastalara daha az radyasyon verir ancak VCUG tetkiki anatomik detayı daha iyi gösterir. İndirekt RNC ise mesane kontrolünü sağlamış 3 yaş üstü çocuklarda Tc-99m MAG3 ya da Tc-99m DTPA ile dinamik böbrek sintigrafisi sonrasında kamera önünde miksiyon yapılması sağlanıp, eş zamanlı görüntü alınması ile uygulanır. Özellikle böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ve VUR izleminde yeri vardır. Ancak mesane kateterizasyonu yapılmadığı için VUR saptamada duyarlılığı direkt RNC'ye oranla daha düşüktür. RNC özellikle grade I VUR ve mesane duvarı görüntülemesinde yeterli değildir. Bu yöntemle VUR sadece hafif, orta ve ağır şeklinde sınıflandırılır; 5 derecede sınıflandırılmaz. Radyonüklid sistografisi üretral anatomiyi gösteremez bu nedenle posterior üretral valv gibi VUR'a sebep olan sekonder durumları saptamada yetersiz kalır. Sonuçta bu yöntem başlangıç tetkiki olarak değil daha çok VUR izleminde tercih edilmelidir.

İşeme ürosonografisi hastaları iyonize radyasyona maruz bırakmadan tanı koymaya yardımcıdır. Bu yöntem teknik olarak VCUG'ye benzer şekilde mesaneye kateter aracılığı ile kontrast madde verilerek yapılır. Kontrast madde verildikten sonra dolma ve işeme aşamalarında böbrekler, mesane ve retrovezikal alan görüntülenir. Bu yöntem kateterizasyon gerektirmesine rağmen radyasyon riski yoktur ve Uluslararası Reflü Çalışması'ndakine benzer şekilde beşe kadar derecelendirilir (37) (38). Verilen kontrast maddenin çok az yan etkisi olduğu gösterilmiştir. VCUG referans test olarak alındığında VUS'nin sensitivitesi % 57-100 ve spesifitesi % 85-100 arasındadır (34). Ancak VUS yapan kişiye bağımlıdır ve bu konuda oldukça tecrübeli radyolog gerektirir (39). Bununla birlikte güvenilirliği, tanısallığı ve radyasyon riski olmaması nedeni ile VCUG'a iyi bir alternatiftir (38). Bu yöntemin limitasyonları ise yüksek kontrastlı ultrason kontrastı tarafından üretilen akustik gölgeleme retrovezikal bölgeyi gizleyebilir ve bu nedenle, grade I reflü tespitinde duyarlılık azalabilir. Bu durum sürekli salin infüzyonu ile ultrason kontrastının seyreltilmesiyle giderilebilir. Ayrıca VUS ayrıntılı anatomik değerlendirme gerektiren durumlarda yetersiz kalabilir.

2.3.4 Vezikoüreteral Reflünün Doğal Seyri

Primer VUR üreterin submukozal segment uzunluğunun artması ile sıklıkla zamanla iyileşir. VUR rezolüsyonunda etkili faktörler beyaz ırk olmama, düşük grade VUR, işeme disfonksiyonu olmaması, renal hasar olmaması, tek taraflı VUR ve küçük yaştır (40). VUR 1 yaşın altındaki çocuklarda, düşük dereceli reflüsü olanlarda (grade I-III), prenatal hidronefroz ile prezente olup asemptomatik seyredenlerde veya kardeşinde VUR olması nedeni ile araştırılırken VUR saptananlarda daha hızlı rezolüsyona uğrar. Hayatın ilk yılında konjenital yüksek grade VUR'un da rezolüsyon oranı yüksektir (41). Renal kortikal anomali olması, mesane disfonksiyonu olması ve hastanın İYE geçirmeye devam ediyor olması VUR rezolüsyonu açısından olumsuz faktörlerdir (42, 43).

2.3.5 Klinik Prezantasyon

Primer VUR sıklıkla İYE sonrasında, idrar yolları ve böbreklerin konjenital anomalileri ile birlikte (özellikle antenatal hidronefroz) ve VUR'u olan hastaların kardeşlerini tararken karşımıza çıkar.

2.3.6 İdrar Yolu Enfeksiyonu Sonrası Vezikoüreteral Reflü Tanısı

Özellikle küçük çocuklarda VUR tanısı en çok İYE sonrasında konulur. VUR'u olan çocuklar İYE açısından yüksek risklidirler. İYE geçiren çocuklarda VUR insidansı yaşa göre %30-50 arasında değişmektedir.

2.3.7 Prenatal Hidronefroz ve Vezikoüreteral Reflü

Prenatal hidronefroz gebelikte ultrasonografi (USG) ile %1-2 oranında saptanır ve pelvik dilatasyonun ciddiyetine bağlı olarak yaklaşık %15-80 hastada kendiliğinden düzelmeye eğilimindedir (44, 45). Prenatal hidronefrozu olan çocuklar postnatal VCUG ile değerlendirildiğinde %10-30'unda VUR saptanmaktadır (46). Yüksek dereceli VUR İYE ve RS ile ilişkili olduğu için yüksek dereceli VUR'un saptanması önemlidir (47, 48). Ancak prenatal hidronefroz saptanan çocuklarda

tercih edilen ilk görüntüleme yöntemi USG'dir. Ultrasonografi noninvazivdir ve böbreklerin yapısı, boyutu, parankim kalınlığı ve toplayıcı sistem hakkında bilgi vermektedir (49). Yenidoğanda erken dönemde oligüri olması nedeni ile USG bebek bir haftalık olana kadar ertelenmelidir. Ultrasonografide mesane dolu ve boşken toplayıcı sistemde saptanan dilatasyon derecesi VUR olup olmadığı hakkında fikir verir. Postnatal USG'de hidronefroz olmaması ciddi obstrüksiyonu dışlamakla birlikte VUR'u dışlamaz (41). Ancak dikkatli izlem ile gereksiz invaziv tetkik yapılmasından kaçınılabılır. Hayatın ilk 1-2 ayı içerisinde iki normal USG çoğunlukla VUR tanısını dışlar. Böbrekte kortikal incelleme, ekojenite artışı gibi anormallikler USG ile saptanırsa olası VUR tanısı için VCUG yapılmalıdır.

Prenatal hidronefrozu olan çocuklarda VCUG; USG ile bilateral yüksek grade hidronefroz saptanmışsa, her iki böbrekte de hidronefroz varsa, üreterosel, üreter duplikasyonu, anormal mesane gibi VUR'un sık eşlik ettiği durumlar varsa önerilmektedir (50-52). Bunun dışındaki durumlar opsiyoneldir. Ancak Avrupa Üroloji Derneği prenatal hidronefrozu olup semptomatik İYE geçiren infantlara VCUG çekilmesini önermektedir (41, 53).

Nguyen ve arkadaşlarının (54) yaptığı çalışmada multidisipliner konsensüs raporu yayınlanmış ve burada hastalar düşük, orta ve yüksek risk olarak 3 kategoriye ayrılmış, VCUG tetkiki sadece yüksek riskli hastalara önerilmiştir. Yüksek riskli hastalar ise periferik kaliksiyal dilatasyonu olan, renal parankim kalınlığında veya görünümünde anormallik olan, anormal üreter veya mesanesi olan hastalar olarak tanımlamıştır. Visuri ve arkadaşlarının (55) yaptığı bir çalışmada ise USG ile renal boyutta azalma veya üreterin görünür olması yüksek dereceli reflü için önemli risk faktörü olarak belirlenmiştir.

Antenatal hidronefroz saptanan bebeklerde VUR insidansı erkeklerde kızlara göre daha fazladır. VUR ilişkili antenatal hidronefroz grade IV-V VUR'da bile yüksek rezolüsyon oranına sahiptir. Yapılan çalışmalarda neonatal VUR'un hastaların %76'sında 4 yaşına kadar düzeldiği veya iyileştiği, grade IV-V VUR'un ise %59'unun düzeldiği veya iyileştiği gösterilmiştir (56).

2.4. Mesane Bağırsak Disfonksiyonu

Mesane bağırsa disfonksiyonu daha önceden işeme disfonksiyonu veya disfonksiyonel eliminasyon sendromu olarakta bilinmekteydi. Mesane bağırsak disfonksiyonunun kesin patogenezi bilinmemekle birlikte; alt üriner sistemin nörolojik kontrol maturasyonunda gecikme, tuvalet eğitimi ile ilgili problemler, yanlış öğrenilen işeme tekniği, işeme sırasında pelvik taban kaslarının ve eksternal sfinkterin yeterince gevşeyememesi bu duruma sebep olan nedenlerdendir (57, 58). Buna bağlı olarak mesanenin boşaltılmasında yetersizlik ve işeme sırasında basınç artışı olur. Artmış mesane içi basıncına bağlı üreterotrigoal bölge etkilenecek VUR'a yatkınlık oluşur. MBD tekrarlayan İYE gelişiminde önemli rol oynar. Mesanenin tam olarak boşaltılamaması İYE oluşumu ve tekrarlamasında önemli bir risk faktörüdür (59, 60). Mesane disfonksiyonuna kabızlık eşlik edebilir. Rektal distansiyon mesane boynuna ve trigona bası yaparak detrusör aktivitesinde artışa ve mesane çıkışında obstrüksiyona yol açabilir (61).

VUR'u olan hastaların yaklaşık yarısında MBD vardır (62) ve VUR'lu hastalarda eşlik eden MBD olması VUR'da tedavi başarısını düşürmekle birlikte İYE'nin de devam etmesine neden olmaktadır (63). Bu nedenle de VUR'a eşlik eden MBD olan hastalarda RS görülme olasılığı daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda VUR'a eşlik eden MBD olması VUR rezolusyonunda gecikmeye yol açtığı, pyelonefrit ve renal hasara yatkınlık yarattığı gösterilmiştir (64, 65). Ayrıca VUR MBD'ye sekonder olabilir ve MBD'nin tedavisi ile düzelebilir. Yüksek tedavi başarısızlığı ve İYE'nin devam etmesi nedeni ile MBD VUR'un cerrahi düzeltilmesinde relatif kontrendikasyondur (66). VUR ile ilgili rehberlerde cerrahi tedaviden önce MBD'nin tedavi edilmesi önerilmektedir (50). VUR derecesi ne olursa olsun eşlik eden MBD varlığında İYE'nin tekrarlama olasılığı yüksek dereceli VUR'a göre bile daha fazla bulunmuştur (1). Ayrıca VUR olmasa dahi MBD olması pyelonefrite neden olarak reflüüz skar oluşumuna neden olabilir (67).

Mesane bağırsak disfonksiyonu olan hastalarda semptomlar gündüz idrar kaçırma, urgency, sık idrara çıkma, az idrara çıkma, dizüri, karın ağrısı, kabızlık ve tuvalet eğitimi olan çocuklarda fekal inkontinastır. Bu hastalarda altta yatan anatomik veya nörolojik anormallik yoktur (57, 68, 69).

Bu hastalarda tedavide ana amaç İYE ilişkili morbidite ve sekellerini en aza indirmektir. Mesane bağırsak disfonksiyonunda tedavi adım adım olmalıdır. Başlangıç tedavisi işeme ve defekasyonu düzenlemek için önerilen davranışsal stratejilerdir (70, 71). Konservatif tedavide bunun dışında erken tuvalet eğitimi, bağırsak disfonksiyonuna yönelik tedaviler, pelvik tabanı rahatlatmak için biyofeedback, elektronörostimülasyon ve temiz aralıklı kateterizasyon kullanılır. Farmakolojik tedavi olarak İYE'yi önlemek için profilaktik antibiyotik, alfa blokerler, antikolinergik ajanlar ve beta-3 agonistler ve botulinum toksini kullanılabilir. Son aşamada ise cerrahi tedavi gündeme gelebilir (61).

2.5. Renal Skarda Görüntüleme

Teknesyum-99m DMSA kullanılarak yapılan renal kortikal sintigrafi renal parankimin değerlendirilmesi, diferansiyel renal fonksiyon (DRF) hakkında fikir vermesi ve renal hasarın gösterilmesinde referans yöntemdir (72). DMSA sintigrafisi RS tanısında USG, intravenöz ürografi ve bilgisayarlı tomografiden daha duyarlıdır (73). Tc-99m-DMSA fokal renal parankimal anormallikleri saptamada akut pyelonefrit, postenfeksiyöz renal sekel, renal konjenital anomaliler (çift toplayıcı sistem, hipoplastik veya displastik böbrek, atnalı böbrek, ektopik böbrek gibi) ve multikistik displastik böbrek gibi nonfonksiyonel böbrek tanısında kullanılır. Ancak renal abse, kist, çift toplayıcı sistem ve hidronefroz gibi durumlarda lezyonlar non spesifik olabilir ve bu gibi durumlarda USG ile birlikte değerlendirilmesi tanıyı kolaylaştırır (72). DMSA sintigrafisi çekimi sırasında sedasyon nadiren gereklidir. En zor olan 1-3 yaş grubunda bile sedasyon ihtiyacı %5'in altındadır.

Akut pyelonefrit genellikle bir veya daha fazla alanda renal kortekste DMSA tutulumunda fokal azalma olarak görülür. Nadiren diffüz azalma da görülebilir (74). Akut pyelonefritte DMSA sintigrafisinde kortikal defekt görülmesinin nedeni granülositlerin arteriol ve kapillerlerde tıkanıklığa neden olması ve buna bağlı olarak fokal iskemi oluşması ve proksimal tübül hücrelerinde granülositlerin fagositozuna bağlı olarak proksimal tübül hücrelerinde harabiyet oluşması olabilir. Akut pyelonefritte DMSA böbrek sintigrafisi İYE bulguları başladıktan sonra 2-4 hafta içerisinde yapılabilir (75, 76) ancak her İYE'de rutin olarak yapılması önerilmemektedir. Bununla birlikte akut pyelonefrit tanısında sensitivite ve

spesifitesi sırası ile %91 ve %99 olarak rapor edilmiştir (41, 77). Akut pyelonefritte DMSA'da bulgu görülmesi ileride RS oluşabileceği ile ilgili fikir verir. DMSA böbrek sintigrafisi yenidoğan ve süt çocuğu döneminde özgül olmayan klinik ve laboratuvar bulguları varlığında veya idrar kültürü şüpheli olduğu durumlarda akut pyelonefrit tanısının konulmasında yardımcıdır. Renal skarı saptamak için ise DMSA ideal olarak akut enfeksiyondan 6 ay sonra yapılmalıdır (78). Bu süre akut reversible değişikliklerin yanlışlıkla skar olarak yorumlanmasını önlemek açısından önemlidir.

Tc-99m DMSA intravenöz verildiğinde glomerüllerden filtre olur ve proksimal tübüller tarafından tutulur. Verilen dozun yaklaşık %40'ı renal tübüler hücrelerde birikir ve renal korteksin çok iyi görüntülenmesini sağlar. Renal tutulum, renal kan akımı, glomerüler filtrasyon ve proksimal tübül içinde megalin ve cubilin-aracılı endositoza bağlıdır (79, 80). Enjekte edilen radyofarmasötüğün %40-%65'ini renal korteks aldığında en iyi kalitede görüntüler toplanır ve bu da enjeksiyondan 2-3 saat sonrasına denk gelir (81). İleri derecede hidronefroзда toplayıcı sistemde biriken radyofarmasötüğün çalışmayı ve DRF ölçümünü etkilememesi için daha geç görüntüler (4-24 saat) veya diüretik sonrası görüntü alınabilir. Görüntüleme posteriordan ve bilateral oblik pozisyonlarda yapılır. Ektopik pelvik böbrek ya da atnalı böbrek gibi lokalizasyon anomalilerinde ise anterior lokalizasyondan da görüntüler alınmalıdır, böylece böbreklerin diferansiyel böbrek fonksiyonu daha doğru hesaplanabilir (72). DMSA'nın bir böbrekteki tutulumu anterior ve posterior görüntülerden geometrik ortalama alınarak semikantitatif olarak hesaplanarak böbreklerin toplam renal fonksiyonuna katkısı verilir. Normal bir böbrekte bu oranın bir böbrek için en düşük %45 olması gerekir.

Normal bir böbrekte DMSA belirgin olarak renal kortekste tutulur ve kortekste dağılımı homojendir. Toplayıcı sistemde kortekse oranla daha az tutulur. Sol böbrek üst polünde bazen dalak basısına bağlı olarak kenar düzleşmesi ya da Bertini kolonu hipertrofisine bağlı heterojen tutulum izlenebilir.

Renal skar; DMSA böbrek sintigrafisinde böbrek korteksini içine alan hacim kaybı ve kortikal incelme olarak görülür. İYE sonrasında erken dönemde kortikal hasar saptanmışsa bu hastaların %15-40'ında izlemde RS geliştiği gösterilmiştir (82, 83). Bununla birlikte akut enfeksiyon döneminde DMSA normal olduğu durumlarda 6. ay kontrolde RS gelişme ihtimali yoktur (84).

DMSA böbrek sintigrafisi VUR'u olan, özellikle de İYE geçirmeye devam eden hastalarda izlemde yeni oluşan RS'nin saptanmasında da kullanılmaktadır. Antibiyotik profilaksisi altında 2 yıl içerisinde yeni RS oluşması VUR'u olan hastalarda konservatif tedavide başarısızlık olarak yorumlanır (85). İzlemde DMSA tutulumunda %10 veya daha fazla azalma olması, yeni veya multiple skar olması cerrahi tedavi endikasyonlarından (41, 86, 87).

DMSA sintigrafisinin istenmeyen etkileri iyonizan radyasyon içermesi, i.v girişim gerekliliği ve görece yüksek maliyet olarak sayılabilir. Ancak DMSA sintigrafisi ile gonadların ve mesanenin aldığı radyasyon VCUG ve RNC'e göre daha azdır.

2.6 Renal Skar Komplikasyonları

Renal skarın potansiyel komplikasyonları; hipertansiyon (HT), proteinüri, kronik böbrek yetmezliği (KBY), fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS), idrarda konsantrasyon problemleri, asidoz, hiperkalemi, büyüme geriliği ve gebelikte ortaya çıkan sorunlardır (88, 89). Bu komplikasyonların gelişebileceği bilinmekle birlikte sinsi başlangıçlı olmaları ve uzun dönem takip gerektirmeleri nedeni ile ortaya çıkış zamanı ve sıklığı tam olarak bilinmemektedir.

2.6.1 Proteinüri

Renal parankimal hasara bağlı bazı hastalarda nefrotik düzeye kadar bile çıkabilen proteinüri görülebilir. Belirgin proteinüri görülme oranı yetişkinlerde %21 olarak rapor edilmiştir (90). Bu oran çocuklarda daha azdır. İmmünolojik hasar, makromoleküler trapping, mezengial fonksiyon bozukluğu, HT ve glomerüler hiperfiltrasyon nedeni ile oluşan glomerüler ve tübülointerstisyel hasar sonucu proteinüri gelişmektedir (91). Renal skarı olan hastaların bazılarında FSGS gelişebilir. Bu olay belirgin proteinüri ve progresif renal hasar ile ilgilidir (92) .

Mezengium ve sklerotik alanlardaki fokal lezyonlarda Ig M ve C3 varlığı immun reaksiyon olduğunu düşündürür. Fokal lezyonlar dolaşımdaki veya in-situ immun kompleksler tarafından oluşturulur ve buradaki antijenler bakteri kökenli veya tübüler antijenler olabilir. İki muhtemel renal antijen fırçamsı kenar ilişkili antijen ve Tamm-Horsfall proteinidir.

Ig M ve C3 depolanmasını açıklayabilecek bir diğer mekanizma ise mezengial disfonksiyon nedeni ile makromoleküllerin tuzaklanmasıdır.

Fokal sklerozu ve persistan proteinürisi olan pek çok hasta hipertansif olsa da HT'nin buna neden olma ihtimali düşüktür. Kan basıncı sıklıkla yavaş yavaş yükselir. Aynı zamanda fokal glomeruloskleroz HT'nin başlıca histolojik bulgusu değildir. Hipertansiyon glomerulosklerozun sonucu olabilir.

Vasküler değişiklikler çeşitli derecelerde intimal hiperplazi ve medial hipertrofi şeklindedir ve bu glomeruloskleroz gelişiminde etkili olabilir (93). Sonuçta HT RS'de ilerleyici böbrek yetmezliği gelişmesine katkıda bulursa da glomeruloskleroz ve proteinüri oluşumunda ana neden değildir.

Çalışan renal dokuda azalma sonucu adaptasyon amaçlı oluşan hemodinamik değişikliklere bağlı olarak proteinüri ve glomeruloskleroz gelişebilir. Böbrek kitlesinde azalma olan ratlarda yapılan çalışmalarda proteinüri, glomeruloskleroz ve azotemi geliştiği gösterilmiştir (94, 95). Renal kitlede azalma sonrasında kalan nefronlarda glomeruler filtrasyon hızı (GFR) ve protein atılımı artar, morfolojik olarak da endotelial ve epitelyal değişiklikler ile birlikte mezengiumda Ig M depolanması olur (91).

Mikroalbuminüri belirgin proteinüriden daha önce görülmeye başlar. Yapılan bir çalışmada pyelonefrit sonrasında RS'si olan 57 çocuk hastanın %51'inde mikroalbuminüri saptanmış ve mikroalbuminüri ile GFR arasında ters orantı saptanmıştır. Aynı zamanda bu çalışmada idrar albümin atılımının ciddi skarı olan hastalarda daha fazla olduğu gösterilmiştir (96). VUR'u olan hastalarda yapılan bir çalışmada grade IV-V VUR'u olanlarda grade I-II-III VUR'u olanlara göre anlamlı olarak idrarda albümin atılımının yüksek bulunduğu saptanmıştır (97).

Reflü nefropatili hastalarda ayrıca idrarda beta-2 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein, alfa-1 mikroglobulin, N-asetil-B-D-glukozamin gibi düşük molekül ağırlıklı protein atılımı gözlenmektedir. Reflü nefropatisinde ilerleyen dönemlerde görülen proteinürinin bir kısmı tübüler kökenli olsa bile proteinüriye neden olan asıl kaynak glomerüllerdir (98).

2.6.2 Hipertansiyon

Renal skar ile HT ilişkisi ilk kez 1937'de skarlı küçük böbrekleri ve tekrarlayan İYE öyküsü olan 10 yaşında bir kız çocuğunda tanımlanmıştır (99). Daha sonra da yapılan çeşitli çalışmalarda RS'nin HT oluşması riskini arttırdığı ve bunun da renal yetmezliğe ilerlemeyi hızlandığı gösterilmiştir (100-102). Farklı çalışmalarda bir çok oran raporlanmış olsa da genel olarak RS'si olan pediatrik hastaların %17-30'unda (10) ve yetişkinlerin %34-38'inde (90, 103) HT görülür. Erişkinlerde primer HT da sık görüldüğü için ayırım yapmak zordur. Renal skara sekonder malign HT nadir olsa da vaka raporları şeklinde literatürde vardır (104).

Renal skarı olan hastalarda HT gelişimi risk faktörleri yaş, cinsiyet, genetik, reflü derecesi, reflü lateralitesi, RS lateralitesi ve RS derecesi olarak sayılabilir (4, 105). Yaş olarak bakıldığında HT gelişme ihtimali adölesan ve yetişkin dönemde çocukluk çağına göre daha siktir ancak erişkin dönemde esansiyel HT'nin daha sık görülmesi, oral kontraseptif kullanımı gibi kafa karışıklığına sebep olan faktörler de vardır. Cinsiyetin HT gelişmesinde çeşitli rolleri vardır. Reflü nefropatisi kızlarda daha sık görülmesine rağmen (106) erkeklerde HT görülme ihtimali proteinüri ve böbrek yetmezliğinde de olduğu gibi daha yüksektir (107). Yapılan çalışmalarda çoğunlukla reflü derecesi ve RS ciddiyeti HT gelişmesi ile ilişkili olarak bulunmuştur (90, 108).

Sonuçta sekonder HT, RS'si olan hastalarda uzun dönem ana komplikasyonlardan olsa da insidansı ve risk faktörleri net değildir. Renal skarın HT'ye sebep olma ihtimali erişkin dönemde daha iyi bilinirken çocuklarda görülme oranı ve ortaya çıkış zamanı ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Renal skarı olan hastalarda HT patogenezi net olarak anlaşılmamıştır, Renal skarın gelişmesine neden olan mekanizma HT gelişmesinde de neden olabilir. Renal skarı olanlarda proteinüri ile birlikte görülen fokal glomeruloskleroz HT ile kuvvetli ilişkilidir (109). Renin anjiyotensin sistemi reflü nefropatisinde HT ile ilişkilidir. Plazma renin aktivitesi HT'si olan skarlı hastalarda yüksek bulunmuş veya kronolojik olarak normale düşmesinde bozulma görülmüştür (114-115-116). Goonasekera ve arkadaşlarının (110) yaptığı bir çalışmada İYE, VUR ve RS tanısı olan hastaların 15 yıllık izleminde her 5 yılda bir plazma renin aktivitesi ölçümü yapılmış, özellikle adölesan yaşlarda olmak üzere plazma renin aktivitesi ile kan

basıncı arasında ilişki olduğu gösterilmiş ancak plazma renin aktivitesinin ileriki zamanda oluşacak HT'yi tahmin etmede etkili bir gösterge olmadığı görülmüştür. Genel olarak bakıldığında periferik plazma renin aktivitesi yüksekliğinin HT oluşumuna katkıda bulunduğunu gösteren çalışmaların (110, 111) yanı sıra etkili olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (112). Sonuçta plazma renin aktivitesi ile kan basıncı skarlı böbreklerde HT ile direkt ilişkili olmasa da bazı hastalarda HT ve yüksek renin aktivitesinin etkilenen böbrek çıkarıldığında normale döndüğü gösterilmiştir (4). Skarlı böbrekte HT sebebi ile ilgili bir teori ise skarlı böbrek alanlarında oluşan arteriyel hasara sekonder oluşan segmental iskemiyin renin bağımlı HT'ye sebep olmasıdır (4). Ancak bütün hastalarda renin düzeyi yüksek değildir ve bazı hastalarda da renin düzeyi kendiliğinden normale döner, bu kendiliğinden normale dönüş iskemik alandaki kan akımının tamamen durmasına bağlı olabilir. Aynı zamanda periferik renin aktivitesi ölçümü dokudaki renin düzeyini göstermek için çok kaba bir testtir (4).

Sodyum transportunun bozulması da HT oluşumunda etkili bir faktör olabilir. Reflü nefropatisi olan hastalarda yapılan çalışmada Na/K ATPaz pompa yerlerinde azalma olduğu gösterilmiştir (4).

Hipertansiyon kontrolü RS ve reflü nefropatisi kontrolünde en önemli basamaklardan biridir çünkü bu sadece KB'nin o anki kontrolü sağlamaz aynı zamanda son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemeyi de azaltır (113). Bu durumda anjiyotensin konvertan enzim (ACE) inhibitörlerinin kullanımı faydalıdır. Çünkü ACE inhibitörleri sadece anti HT etkiye sahip değil ayrıca anti proteinürik, kardiyak fonksiyonları destekleyici ve diğer renal koruyucu özellikleri de vardır. Kontrol altına alması güç, ciddi HT varlığında özellikle tek taraflı küçük skarlı böbrek varsa nefrektomi faydalı olabilir. Ancak karşı taraftaki böbreğin normal olduğu düşünülse de skarlı böbreğin çıkarılması her zaman HT'nin düzelmesine sebep olmaz (114). Kontrol edilemeyen HT renal fonksiyonlarda bozulmaya neden olduğu için bu hastalar HT olsun olmasın bu açıdan yakın takip edilmelidir. VUR'un cerrahi olarak düzeltilmesi eğer HT, proteinüri ve renal yetmezlik gelişmişse bunları düzeltmede çok az etkilidir.

2.6.3 Böbrek Yetersizliği

Böbrek yetersizliği RS'nin ciddi sonuçlarından biridir. Brakeman VUR ve reflü nefropatisi ile ilgili çalışmaları derlemiş; KBY ve son dönem böbrek hastalığı açısından risk faktörlerini proteinüri ve HT'nin olması, bilateral VUR, çift taraflı RS, grade V VUR ve GFR'de azalmanın olması olarak bildirmiştir (115). 2008 *North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Çalışmalarının* raporuna göre reflü nefropatisi KBY'nin dördüncü sık nedenidir. Kronik böbrek hastalığı olan çocukların %8,4'ünü, böbrek nakli hastalarının %5,2'sini, diyaliz hastalarının %3,5'ini oluşturur (116). Furth ve arkadaşlarının (117) kronik böbrek hastalığı olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada 586 kronik böbrek hastalığı olan hasta arasında reflü nefropatisinin 87 hastada (%14,8) görüldüğü bunun da non-glomerüler nedeni KBY'nin %19'unu oluşturduğu görülmüştür. Ancak son yıllarda bu oranın gelişmiş ülkelerde azaldığı görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde İYE'nin erken tanınip uygun tedavi edilmesi, hastalarda ve VUR'u olan hastaların kardeşlerinde VUR açısından araştırmaların yaygın yapılması ve profilaksi uygulamaları ile reflü nefropatisi, RS ve buna bağlı uzun dönem komplikasyonlar oldukça azalmıştır. Ülkemizde Bek ve arkadaşlarının (118) yaptığı bir çalışmada KBY nedeni ile izlenen hastaların %18,5'ini VUR oluşturduğu gösterilmiştir.

2.6.4 Gebelikte Görülen Sorunlar

Gebelikte üriner sistemin yapısı hormonlara bağlı olarak değişir. Üst üriner sistemdeki idrar miktarı artar ve yavaşlayan drenaj mikroorganizmaların yerleşmesine zemin hazırlar. Reflü nefropatili gebelerde görülebilen potansiyel risk faktörleri İYE, HT, proteinüri, ödem, renal fonksiyonlarda bozulma, preterm eylem, preeklampsi ve fetal kayıptır (119-121). Konsepsiyondaki renal fonksiyon durumu gebelik ilişkili komplikasyonlarla ilişkilidir. Özellikle preeklampsi ve HT görülme sıklığı VUR ve RS'si olan gebelerde VUR'u olup RS'si olmayan gebelere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (121).

Smellie ve arkadaşlarının (122) yaptığı bir çalışmada 91 gebelik (24'ünde böbrek skarı olan 52 kadın) incelenmiş, 26 kadının 43 gebeliği tamamen normalken, diğer 26 kadında 11 normal gebelik 37 komplikasyonlu gebelik (İYE, gebelik ilişkili HT, düşük doğum ağırlığı) saptanmıştır. Bu komplikasyonların büyük çoğunluğu ise

skarlı böbreği olan gebelerde görülmüştür. Gebelikte HT görülen 16 hastanın 10'unda RS saptanmıştır.

2.6.5 Büyüme Geriliği

Büyüme ve gelişme çocuk sağlığı izleminde önemli belirleyicilerdendir. Tekrarlayan pyelonefritler bu dengeyi olumsuz yönde etkileyebilir. Bu durum ciddi enfeksiyonların katabolik etkisine veya renal parankimin hasarlanmasına bağlı sodyum kaybı ve asidifikasyon defektlerine bağlı olabilir (123, 124). Polito ve arkadaşlarının (125) VUR'u olan hastalarda yaptığı bir çalışmada bilateral VUR ve RS'si olan hastalarda çalışma başlangıcında boy ve vücut ağırlıkları RS'si olmayanlara göre düşük bulunmuş, bu hastaları puberte sonuna kadar izlenmiş ve çalışma sonunda bu hastaların normal boy ve kiloya ulaştıklarını görülmüştür. Medikal ve cerrahi olarak tedavi edilmiş VUR'u olan hastalar arasında büyüme parametreleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

2.7 Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyonu

Hipertansiyon erişkinlerde ölümlerin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaş üzeri yetişkinlerin %33'ünde HT vardır. Gençlik döneminde prehipertansiyon ve HT oranı önceki yıllara göre gittikçe artmaktadır (126). Bundan obezitenin sorumlu olduğu ile ilgili çalışmalar vardır (127). Adölesan ve genç erişkinlerde yapılan otopsi çalışmalarında bu yaşlarda HT'si olan hastalarda ateroskerozun arttığı gösterilmiştir (128, 129). Bu nedenle gelecekteki kalp hastalığını önlemek için çocuk ve adölesanlarda KB'yi doğru değerlendirmek ve zamanında tedavi etmek çok önemlidir. Ambulatuvar KB monitorizasyonunun ofis KB ölçümüne göre kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi tahmin etmede daha güçlü olduğunu gösteren erişkin yayınları mevcuttur (130). Çocuklarda da bu nedenle kullanımı artmaktadır. Ambulatuvar KB monitorizasyonu beyaz önlük hipertansiyonu, gözlemci yanlılığı, yanlış teknikle ilgili sorunları ortadan kaldırır ve nokturnal kan basıncının değerlendirilmesini sağlayan tek yöntemdir.

Ambulatuvar KB monitorizasyonunda hastalar normal günlük aktivitelerini sürdürürken ayarlanabilen aralıklarla gündüz ve gece KB ölçümü yapabilen taşınabilir elektronik bir cihazla KB ölçümü yapılır. Ambulatuvar KB monitorizasyonu için kullanılan sistem, kola takılan uygun boyutta bir manşon, pilli kayıt ünitesi ve kayıtları değerlendiren bilgisayar sisteminden oluşur. Ambulatuvar KB monitorizasyonu cihazı ossilometrik yöntem ile ölçüm yapmaktadır. Ossilometrik yöntemde, manşonun şişirilmesiyle cihazdaki otomatik sensör arterdeki dalgalanmaları algılamaya başlar ve en yüksek dalgayı ortalama arterial KB olarak kaydeder. Dalgaların yükselirken ve alçalırken oluşturduğu eğim göz önüne alınarak programlanmış olan algoritma ile sistolik KB ve diyastolik KB hesaplanır. Hastaya uygun manşon boyutu seçildikten sonra dominant olmayan kola uygulanmaktadır. Uyanıkken 15-20, uyurken de 20-30 dakikada bir ölçüm yapılmalı ve ölçüm sonucunu hasta görmemelidir. Cihaz çocuğun günlük aktivitesini kısıtlamamalıdır. Ambulatuvar KB monitorizasyonu ile 24 saatlik veriler elde edildikten sonra çocuğun yaşı, cinsiyeti ve boyu dikkate alınarak yorumlanması gerekir.

Kan basıncı gün boyu değişiklik gösterir. Normalde çocuklarda gece uykuda kan basıncı değerleri gündüz değerlerine göre sempatik aktivitenin azalması nedeni ile belirli oranda düşme gösterir (87). Ambulatuvar KB monitorizasyonu hastanın kendi ortamında 24 saat KB ölçülmesini sağlayan bir yöntemdir. Bu yöntemle KB'deki değişimler; hastanın gün içerisinde ne kadar hipertansif kaldığı, uykuda değerlerin uyanıklık değerlerine göre yeterince azalıp azalmadığı belirlenebilir. Ambulatuvar KB monitorizasyonu daha maliyetli bir işlem olmasına rağmen geçici ve beyaz önlük hipertansiyonunun tanınması hastayı daha ileri tetkiklerden kurtarmaktadır.

Ambulatuvar KB monitorizasyonu değerlendirmesinde ortalama sistolik KB, diyastolik KB ve KB yükleri kullanılır. Kan basıncı yükü eşik değerin (çocuklarda sıklıkla 95 persentil kullanılır) üzerinde olan ölçüm yüzdesi olarak tanımlanır. Dipping ise ortalama gündüz kan basıncı ile gece kan basıncı arasındaki düşüş yüzdesidir. Değerlendirmede yaş, boy ve cinsiyete göre Wühl ve arkadaşlarının (131) önerdiği persentillerin kullanılması önerilmektedir. KB yüklerinin değerlendirilmesinde ise %25 ve üzerindeki değerler sıklıkla anormal kabul edilir. Normal dipping ≥ 10 olmalıdır.

Ambulatuvar kan basıncını etkileyen faktörler yaş, doğum kilosu, etnisite, cinsiyet, obezite, otonomik tonus, adiponekin, serum ürik asit düzeyi, hastanın kullandığı ilaçlar olarak sayılabilir (132, 133)

2.7.1 Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyonunun Faydalı Olabileceği Durumlar

Sekonder Hipertansiyon

Çok küçük çocuklarda HT varsa veya hastada evre 2 HT varsa sekonder HT olabileceği düşünülür ve bu durumda AKBM ile değerlendirme yapmak faydalıdır. Flynn ve arkadaşlarının (134) yaptığı bir çalışmada AKBM’de artmış nokturnal sistolik KB yükü ve artmış 24 saatlik diyastolik KB yükü sekonder HT için spesifik olarak saptanmıştır. Seeman ve arkadaşlarının (135) yaptığı bir çalışmada ise primer ve sekonder HT’u olan hastalar AKBM ile karşılaştırılmış ve sekonder HT’u olanlarda primer HT’u olanlara göre nokturnal sistolik ve diyastolik dipping’te düşüklük ve nokturnal sistolik ve diyastolik kan basıncı yüklerinde yükseklik saptanmıştır.

Ambulatuvar KB monitorizasyonu HT açısından yüksek riskli grubu değerlendirmede de faydalıdır. Renal skarı olan hastalar, Williams Sendromlu hastalar, Cushing sendromu olan hastalar, anoreksiya nervosa, polikistik over sendromu ve aort koarktasyonu olan hastalarda HT’yi saptamada faydalıdır (136). Ambulatuvar KB monitorizasyonu, HT açısından genetik riski olan, ailesinde HT öyküsü olan hastaları değerlendirmede de faydalıdır. Alpay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ofis KB ölçümleri benzer olan, ebeveynlerinde HT olan ve olmayan 2 gruba AKBM yapılmış ve ebeveynlerinde HT öyküsü olan grupta gündüz ve gece sistolik KB standart deviasyon skoru (SDS) ve ortalama arter basıncı (MAP) SDS’leri daha yüksek olarak saptanmıştır (137). Yapılan çalışmalarında fetal gelişim anormalliği olan, preeklampsili anneden doğan, düşük doğum ağırlığı öyküsü olan hastaların AKBM sonuçlarının anormal olduğu saptanmıştır (138-140).

Beyaz Önlük Hipertansiyonu

Beyaz önlük HT’si ofis KB \geq 95 persentil olan ancak ofis dışında KB normal olan durumları tanımlamak için kullanılır. Bu durum KB’nin geçici olarak, strese

bağlı yükselmesine bağlıdır ve yanlışlıkla HT tanısının konulmasına neden olabilir. Ambulatuvar KB monitorizasyonu bu durumu saptamak için kullanılır. Bununla birlikte beyaz önlük HT'si tamamen masum bir durum değildir. Beyaz önlük HT'si normotansiyon ile HT arasında bir patolojik evredir, yapılan bir çalışmada 10 yıllık izlemde beyaz önlük HT'si olan hastalarda normotansif hastalara göre kardiyovasküler riskin artışı gösterilmiştir (141).

Maskeli Hipertansiyon

Ofis KB ölçümü normal olup ambulatuvar ölçümlerin yüksek olduğu durum olarak tanımlanmaktadır. Bu durum özellikle obez, tip 1 diyabetli, diyaliz yapılan ve aort koarktasyonu onarımı operasyonu geçiren hastalarda öne çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda maskeli HT'li hastalarda normotansif hastalara göre artmış kardiyovasküler risk saptanmıştır ve prevalansı çocuklarda %7 olarak gösterilmiştir (142). Bu nedenle maskeli HT'nin agresif yönetimi gereklidir.

Prehipertansiyon

Sınırdan ofis KB ölçümü olan hastalar için AKBM yararlı bir seçenektir. Bu hastaların altından beyaz önlük HT veya maskeli HT çıkma olasılığı normal populasyona göre daha yüksektir. Prehipertansif çocuklarda yapılan çalışmalarda da end organ hasarının normotansif çocuklara göre daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (143, 144).

Obezite

Genç obezlerde yapılan AKBM çalışmalarında azalmış dipping ve maskeli HT riskinde artış gösterilmiştir (133, 145). Obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda da AKBM ortalamalarında yükseklik, gündüz KB değişkenliği ve azalmış nokturnal dipping saptanmıştır (146, 147).

Yüksek riskli hastalar

Tip1 diyabetli hastalarda sıklıkla nokturnal, beyaz önlük veya maskeli HT görülür ve bu durumların tanısı ancak AKBM ile konulur (148). Kötü diyabetik kontrolü olan hastaların AKBM'de anormal ortalama KB ve azalmış dipping

görülme ihtimali daha fazladır (149). KBY, maskeli HT'un sık görüldüğü bir gruptur. Kronik böbrek yetmezliğine maskeli HT'nin eklendiği hastaların başlangıç GFR'leri daha düşüktür ve hastaların izlemindeki GFR'deki düşüş daha hızlıdır (150). Solid organ transplantasyonu sonrasında da HT sık görülür ve bu hastalarda sıklıkla gece KB yüksekliği saptadığı için sadece ofis ölçümü ile HT kaçırılabilir. Bu nedenle bu hasta grubunda da AKBM önemli yer tutar (151).

AKBM endikasyonları

- Ofis kan basıncı ölçümü ile hipertansif saptanan hastaların doğrulanması (HT ve beyaz önlük HT'si ayrımı yapılması)
- Maskeli HT'nin gösterilmesi
- Yüksek riskli hastalarda (diyabet, kronik böbrek yetmezliği, solid organ transplantasyonu, ciddi obezite gibi) kan basıncı paterninin gösterilmesi
- Hipertansiyon tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi

AKBM'in özellikle faydalı olacağı durumlar

- Sekonder HT
- Kronik böbrek yetersizliği
- Tip1 ve 2 diyabetes mellitus
- Obezite
- Uyku apnesi
- Genetik sendromlar (Nörofibrinomatosis tip 1, Turner sendromu, Williams sendromu)
- Hipertansiyon tedavisi alan hastalar
- Solid organ transplantasyonu

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı ve Hastalar

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda değerlendirilen, takip edilen, 5 yaş üzerinde, tekrarlayan İYE öyküsü olan ve en az 6 ay ara ile çekilmiş iki DMSA'da RS saptanan hastalar dahil edildi. Bunun yanı sıra kontrol grubu olarak tekrarlayan İYE geçirme öyküsü olan ancak DMSA böbrek sintigrafisi bulguları normal olan hastalar alındı. Araştırmaya ilk idrar yolu enfeksiyonunu 0-18 yaş arasında geçirmiş olan 5-20 yaş arasındaki hastalar alındı.

3.2 Hastaların Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Üriner sistemde anatomik veya nörolojik obstrüksiyon bulgusu olan, kompleks ürolojik anomalisi olan, diyabetes mellitus, malignite, kollajen doku hastalığı gibi tansiyon değerlerini etkileyecek hastalığı veya ilaç alım öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3 Veri Toplama Araçları

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda takipli olan hastalara son değerlendirme viziti yapıldı bu vizitte hastaların fizik muayeneleri ve ofis kan basıncı ölçümleri yapıldı, yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlıkları, DMSA böbrek sintigrafisi ve VCUG sonuçları kaydedildi. Hastalardan gönderilen kan üre azotu (BUN), serum kreatinin düzeyleri, tam idrar tetkiki, 24 saatlik idrarda protein, albümin, kreatinin düzeyleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı. Kreatinin klirensi '*Kreatinin klirensi= [idrar kreatinin konsantrasyonu (mg/dl) x (total idrar volümü (mL)/1440/serum kreatinin konsantrasyonu (mg/dl)] x 1,73/vücut yüzey alanı*' formülü kullanılarak hesaplandı. Ayrıca hastalara AKBM yapıldı. Hastaların VCUG'leri Çocuklarda Uluslararası Reflü Çalışması Standardizasyonuna göre değerlendirildi. VUR'u olan hastalar VUR derecelerine 3 gruba ayrıldı (grup A: I. ve II. derece VUR'u olan hastalar, grup B: III. derece VUR'u olan hastalar, grup C: IV. ve V. derece VUR'u olan hastalar).

Hastaların DMSA böbrek sintigrafisi görüntüleri bir nükleer tıp uzmanı tarafından renal kortikal alan 12 segmente bölünerek yeniden değerlendirildi ve görsel olarak bir böbreğin 1-2 segment tutulumu hafif, 3-4 segment tutulumu orta ve 4 segmentten fazla tutulumu ağır dereceli skar olarak sınıflandırıldı. İki taraflı skarı olan hastalarda toplam skar alanına göre aynı şekilde derecelendirildi (152, 153). Gerek görülen vakalarda her bir böbrek için DRF anterior ve posterior görüntülerin geometrik ortalaması alınarak yeniden hesaplandı.

Hastaların boy, vücut kitle indeksi (BMI) z skorları Dünya Sağlık Örgütü'nün 2006 yılında yayınlamış olduğu büyüme eğrileri temel alınarak 5 yaş üstü için WHO Anthro Plus v1.0.4 (Cenevre, İsviçre) programı kullanılarak hesaplandı.

Hastalardan 24 saatlik idrarda protein ve albümin düzeyi gönderildi. 24 saatlik idrarda 30-300 mg/gün arasında albümin atılımı olması mikroalbuminüri, 4 mg/m²/saat'in üzerinde protein atılımı olması proteinüri olarak kabul edildi.

Çalışmamızda ofis KB ölçümü oskültasyon yöntemiyle yapıldı. Kan basıncı ölçümü en az 5- 10 dakika dinlendikten sonra sandalyede oturur pozisyonda, sağ koldan antekubital fossa kalp seviyesinde tutularak ölçüldü. Kullanılan manşonun uzunluğu sağ kolun çevresinin %80-100'ünü saracak kadar, genişliği de en az %40'ı kadar olacak şekilde seçildi. Ofis KB evrelemesi 2 farklı rehber baz alınarak ayrı ayrı değerlendirildi. Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti (ESH)'nin 2016 yılında yayınladığı rehber baz alınarak yapılan değerlendirmede 0-15 yaş arasında sistolik ve/veya diyastolik kan basıncının yaş, cinsiyet ve boya göre 95p ve üzerinde olması HT, 90 - 95p arasında olması yüksek normal KB, 90p altında olması normal KB, 16 yaş ve üzerindeki hastalarda ise 140/90 mmHg ve üzeri HT, 130-139/85-89 mmHg yüksek normal, 130/85 mmHg'nin altı ise normal olarak tanımlandı (Tablo 3.1) (154).

Tablo 3.1: ESH 2016 Hipertansiyon Rehberi'ne göre çocuk ve adölesanlarda hipertansiyon sınıflaması (154)

Kategori	0-15 yaş SKB ve / veya DKB percentil	16 yaş ve üstü SKB ve / veya DKB değerleri (mmHg)
Normal	<90 percentil	<130/85
Yüksek normal	≥90- <95 percentil	130-139/85 – 89
Hipertansiyon	≥95 percentil	≥140/90
Evre 1 Hipertansiyon	95-99 percentil + 5 mmHg	140-159/90-99
Evre 2 Hipertansiyon	>99 percentil + 5 mmHg	160-179/100-109
İzole Sistolik Hipertansiyon	SBP ≥95 percentil ve DBP <90 percentil	≥140/<90

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

Amerikan Pediatri Akademisi'nin (APA) 2017 yılında yayınladığı rehber baz alınarak yapılan değerlendirmede ise 13 yaş altı çocuklar için sistolik ve/veya diyastolik kan basıncının yaş, cinsiyet ve boya göre 90 p altında olması normal kan basıncı, 90-95 p arasında veya 120/80 mmHg–95 p arasında (hangisi daha düşükse) olması yüksek kan basıncı, 95 p ve üzeri ile 95 p +12 mm Hg arasında veya 130/80 mmHg ile 139/89 mmHg arasında (hangisi daha düşükse) olması evre I HT, 95 p ve üzeri+12 mmHg veya 140/90 mmHg ve üzerinde olması evre II HT, 13 yaş ve üzerinde 120/<80 mmHg'nin altında olması normal KB, 120/<80 mmHg ile 129/<80 mmHg arasında ise yüksek KB, 130/80 mmHg ile 139/89 mmHg arasında ise evre I HT, 140/90 mmHg ve üzeri evre II HT olarak tanımlandı (Tablo 3.2)(155).

Tablo 3.2: Amerikan Pediatri Akademisi Rehberi'ne göre hipertansiyon sınıflaması (155)

Kategori	1-13 yaş	≥13 yaş
Normal	<90 persentil	<120/<80 mm Hg
Yüksek KB	≥90 persentil-<95 persentil veya 120/80 mm Hg -<95 persentil (hangisi küçükse)	120/<80-129/<80 mm Hg
Evre 1 Hipertansiyon	≥95 persentil- <95 persentil +12 mm Hg veya 130/80- 139/89 mm Hg (hangisi küçükse)	130/80-139/89 mm Hg
Evre 2 Hipertansiyon	≥95 persentil + 12 mm Hg veya ≥140/90 mm Hg (hangisi düşükse)	≥140/90 mm Hg

24 saatlik KB ölçümünde holter cihazı olarak ossilometrik yöntem ile ölçüm yapan “Spacelabs Model 90207-30” ve “Suntech AccuWin Pro v3” kullanıldı. Ambulatuvar KB monitorizasyonu cihazı, artefaktları önlemek için çocuğun baskın olmayan koluna uygun manşon kullanılarak takıldı. Çocuklardan AKBM süresince her zamanki günlük aktivitelerini devam ettirmeleri istendi. Kan basıncı ölçümleri gündüz 20 dakikada bir, gece 30 dakikada bir ölçüm kaydedecek şekilde programlandı. Bütün hastalara günlük aktiviteleri, uyku ve uyanıklık zamanları soruldu. Ambulatuvar KB monitorizasyonu ölçümleri yaş, cinsiyet ve boya göre en küçük medyan kareler (LMS) yöntemi kullanılarak standardize edildi. (131). Ambulatuvar KB monitorizasyonu sonuçlarına göre KB persentilleri hastaların yaş, cinsiyet ve boyuna göre Wühl ve arkadaşlarının önerdiği değerler baz alınarak değerlendirildi (131). Ambulatuvar HT ortalama sistolik ve/veya diyastolik KB'nin 95 persentil üzerinde ve sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı yükünün %25'in üzerinde olduğu durum olarak tanımlandı. Ambulatuvar prehipertansiyon ise ortalama sistolik ve/veya diyastolik KB'nin 95 persentilin altında ancak sistolik ve/veya diyastolik KB yükünün %25'in üzerinde olduğu durum olarak tanımlandı (132). Uyku süresince KB'de, gündüz KB'sine göre en az %10 azalması “dipping”, bu azalmanın olmaması ise “nondipping” olarak tanımlandı.

3.4 İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için Statistical Packages for the Social Sciences (SPSS) versiyon 24 kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, en düşük, en yüksek, median, oran ve frekans değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogrov Simirnov testi ile kontrol edildi. Nicel verilerin analizinde parametrik dağılan veriler için t testi ve Anova testi, parametrik dağılmayan verilerin için ise Many-Whitney U ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Niteliksel verilerin analizinde Ki-kare testi, test koşulları sağlanmadığında fischer testi kullanıldı. Korelasyon analizinde Pearson ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

3.6 Etik Kurul Onayı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 28.02.2017 tarihli ve GO 17/94-08 kayıt numaralı etik kurul onayı alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya tekrarlayan İYE nedeni ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda takip edilen, anatomik veya nörolojik obstrüksiyonu ve kompleks ürolojik anomalisi olmayan, 5 yaş üzerinde 75 hasta dahil edildi. 50 hastanın en az 6 ay ara ile çekilmiş en az 2 farklı DMSA böbrek sintigrafisinde RS mevcuttu. 25 hastanın ise DMSA bulguları normaldi, RS yoktu. Renal skarı olan hasta grubunda 3 hastada ektopik böbrek, 1 hastada atnalı böbrek vardı, 2 hasta da nefrektomi öyküsü mevcuttu.

Hastaların son vizitteki yaş ortalaması $11,7 \pm 3,59$ yıl (5-20 yaş), RS'si olan grupta $12,58 \pm 3,37$ yıl (6,3 -20 yaş), RS'si olmayan grupta $10,05 \pm 3,49$ yıl (5-19 yaş) olarak saptandı ($p=0,03$).

Hastaların takip süresi ilk İYE geçirdiği zamandan son vizite kadar olan süre olarak alındı. Çalışmaya katılan hastaların ortalama takip süresi $9,05 \pm 3,69$ yıl, RS'si olan grupta ortalama takip süresi $9,69 \pm 3,80$ yıl, RS'si olmayan grupta $7,78 \pm 3,15$ yıl olarak hesaplandı ($p=0,034$).

Hastalar RS'si olanlar ve olmayanlar olarak 2'ye ayrıldıktan sonra RS'si olanlar da kendi aralarında hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 grupta derecelendirildi. Hastaların RS derecesine göre dağılımına bakıldığında RS'si olmayan 25 hasta (%33,33), hafif dereceli RS'si olan 27 hasta (%36), orta dereceli RS'si olan 10 hasta (%13,33), ağır dereceli RS'si olan 13 hasta (%17,33) mevcuttu (Tablo 4.1). Renal skarı olan 50 hastanın 44 'ünde (%88) unilateral 6' sında (%12) bilateral skar vardı (Tablo 4.2).

Tablo 4.1: Hasta sayılarının renal skar derecesine göre dağılımı

Skar derecesi	Hasta sayısı	Yüzdesi (%)
Skar yok	25	33,33
Hafif dereceli renal skar	27	36
Orta dereceli renal skar	10	13,33
Ağır dereceli renal skar	13	17,33
Toplam	75	100,0

Tablo 4.2: Hasta sayısının tek ya da çift taraflı renal skar durumuna göre dağılımı

	Hasta sayısı	Yüzdesi (%)
Skar yok	25	33,3(%)
Tek taraflı skar	44	58,7(%)
İki taraflı skar	6	8(%)
Toplam	75	100,0(%)

Çalışmada yer alan hastaların 63'ü kız (%84), 12'si erkek (%16) olup kız/erkek oranı 5,25 idi. Renal skarı olan grupta hastaların 41'i kız (%82), 9'u erkek (%18); RS'si olmayan grupta ise 21 kız (%88), 3 erkek (%12) hasta mevcuttu. İki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 4.3) (Ki-kare testi, $p=0,504$). Renal skar derecesine göre cinsiyet dağılımına bakıldığında da gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.4) (Ki-kare testi, $p=0,358$).

Tablo 4.3: Renal skar durumuna göre cinsiyet dağılımı

		RS (-)	RS (+)	Toplam	
Cinsiyet	Kız	Hasta sayısı	22	41	63
		Yüzdesi (%)	34,9%	65,1%	100%
	Erkek	Hasta sayısı	3	9	12
		Yüzdesi (%)	25%	75%	100%
Toplam		Hasta sayısı	25	50	75
		Yüzdesi (%)	100,0%	100,0%	100,0%

Ki-kare testi, $p=0,504$

Tablo 4.4: Renal skar derecesine göre cinsiyet dağılımı

Skar derecesi			Hafif	Orta	Ağır	Toplam
Cinsiyet	Kız	Hasta sayısı	23	9	9	41
		Yüzdesi (%)	56,1%	22,0%	22,0%	100,0%
	Erkek	Hasta sayısı	4	1	4	9
		Yüzdesi (%)	44,4%	11,1%	44,4%	100,0%
Toplam		Hasta sayısı	27	10	13	50
		Yüzdesi (%)	54,0%	20,0%	26,0%	100,0%

Ki-kare testi, $p=0,358$

Renal skarı olan grupta hastaların son vizitteki ortalama boy z-skoru $0,24 \pm 1,09$, RS'si olmayan grupta ortalama $0,16 \pm 0,74$ olarak hesaplandı. Renal skarı olan grupta 2 hastada boy z-skoru -2 SD'nin altında iken RS'si olmayan grupta boy z-skoru -2 SD'nin altında olan hasta yoktu. Ancak RS'si olan ve olmayan hastalar arasında boy z-skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (t testi, $p=0,754$). Ayrıca RS derecesine göre boy z-skoru karşılaştırıldığında da hafif, orta ve ağır dereceli RS'si olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tukey testi, $p=0,194$).

Renal skarı olan grupta hastaların son vizitteki ortalama BMI z-skoru $0,58 \pm 1,20$, RS'si olmayan grupta ise ortalama BMI z-skoru $0,35 \pm 1,52$ olarak hesaplandı. Renal skarı olan ve olmayan gruplar arasında BMI z-skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (t testi, $p=0,544$). Renal skarı olan hastalarda hafif, orta ve ağır RS'si olan gruplar arasında BMI z-skoru açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tukey testi, $p=0,478$).

Hastaların 49'unda (%65,4) VUR saptandı. VUR'u olan hastalar VUR derecelerine göre 3 gruba ayrıldı: grup A'da I-II. derece VUR'u olan 12 hasta (16,0%), grup B'da III. derece VUR'u olan 20 hasta (26,7%), grup C'de IV-V. derece VUR'u olan 17 hasta (22,7%) mevcuttu (Tablo 4.5). VUR'u olan 49 hastanın 34'inde (%69,4) unilateral VUR, 15'inde (%30,6) bilateral VUR mevcuttu.

Tablo 4.5: Hasta sayısının vezikoüreteral reflü derecesine göre dağılımı

VUR derecesi	Hasta sayısı	Yüzdesi (%)
VUR yok	26	34,6(%)
Grup A	12	16,0(%)
Grup B	20	26,7(%)
Grup C	17	22,7(%)
Total	75	100,0(%)

VUR'u olmayan hastaların 11'inde (%42,3) RS saptanmadı, 15'inde (%57,7) RS saptandı. Tek taraflı VUR'u olan 34 hastanın 11'inde (%32,4) RS saptanmadı, 23'ünde (%67,6) RS saptandı. İki taraflı VUR'u olan 15 hastanın ise 3'ünde (%20) RS saptanmadı, 12'sinde (%80) RS saptandı. İki taraflı VUR'u olan hastalarda RS görülme oranı daha fazla olsa da istatistiksel olarak skar durumu ile VUR'un tek veya iki taraflı oluşu arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.6) (Ki-kare testi, $p=0,34$).

Tablo 4.6: Hastaların renal skar durumu ve vezikoüreteral reflü tarafına göre dağılımı.

			Renal skar durumu		Toplam
			Skar yok	Skar var	
VUR	Yok	Hasta sayısı	11	15	26
		Yüzdesi (%)	42.3%	57.7%	100.0%
	Tek taraflı	Hasta sayısı	11	23	34
		Yüzdesi (%)	32.4%	67.6%	100.0%
	İki taraflı	Hasta sayısı	3	12	15
		Yüzdesi (%)	20.0%	80.0%	100.0%
Toplam		Hasta sayısı	25	50	75
		Yüzdesi (%)	33.3%	66.7%	100.0%

Ki-kare testi, $p=0,34$

VUR tarafı ve skar derecesi arasındaki ilişkiye baktığımızda VUR'u olmayan hastaların çoğu skarsız veya hafif RS'si olan grupta iken (%42,3, %42,3), ağır RS'si olan grupta VUR'u olmayan hasta yoktu. VUR'u olmayanlarda skar görülme oranı daha yüksek olmakla birlikte görüldüğünde de hafif dereceli RS görülme oranı daha yüksek olmakla birlikte

gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.7) (Ki-kare testi, $p=0,147$).

Tablo 4.7: Hastaların hasar derecesi ve veziköüreteral reflü tarafına göre dağılımı

			Renal skar derecesi				Toplam
			Skar yok	Hafif	Orta	Ağır	
VUR tarafı	VUR Yok	Hasta sayısı	11	11	4	0	26
		Yüzdesi (%)	42,3%	42,3%	15,4%	0,0%	100,0%
	Tek taraflı	Hasta sayısı	11	11	4	8	34
		Yüzdesi (%)	32,4%	32,4%	11,8%	23,5%	100,0%
	İki taraflı	Hasta sayısı	3	5	2	5	15
		Yüzdesi (%)	20,0%	33,3%	13,3%	33,3%	100,0%
Toplam		Hasta sayısı	25	27	10	13	75
		Yüzdesi (%)	33,3%	36,0%	13,3%	17,3%	100,0%

Ki-kare testi, $p=0,147$

VUR derecesi ile RS durumu arasındaki ilişkiye bakıldığında Grup A'da olan 12 hastanın 4'ünde (%33,3) RS yokken, 8'inde (%66,7) RS saptanmış, Grup B'de olan 20 hastanın 8'inde (%40) RS yokken, 12'sinde (%60) RS saptanmış, Grup C'de olan 17 hastanın 2'sinde (%11,8) RS yokken, 15'inde (%88,2) RS saptanmıştır. Grup C'deki hastalarda RS görülme oranı daha fazla olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.8) (Ki-kare testi, $p=0,179$).

Tablo 4.8: Vezikoüreteral reflü derecelerine göre gruplandırılmış hastalarda renal skar görülme sıklığı

			Renal skar durumu		Toplam	
			Skar yok	Skar var		
VUR derecesi	VUR Yok	Hasta sayısı	11	15	26	
		Yüzdesi (%)	42.3%	57.7%	100%	
	Grup A	Hasta sayısı	4	8	12	
		Yüzdesi (%)	33.3%	66.7%	100%	
	Grup B	Hasta sayısı	8	12	20	
		Yüzdesi (%)	40.0%	60.0%	100%	
	Grup C	Hasta sayısı	2	15	17	
		Yüzdesi (%)	11.8%	88.2%	100%	
	Toplam		Hasta sayısı	25	50	75
			Yüzdesi (%)	32.9%	67.1%	100%

Ki-kare testi, $p=0,179$

VUR derecesi ile RS derecesi arasındaki ilişkiye bakıldığında; VUR olmayan hasta grubunda ve Grup A'daki hasta grubunda ağır RS'si olan hasta yokken Grup C'deki 17 VUR'lu hastanın 9'ünde (%52,9) ağır RS görüldü. VUR derecesi arttıkça RS derecesinin de istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde arttığı görüldü (Tablo 4.9) (Ki-kare testi, $p=0,003$). Etkilenen böbreğin DRF'si ile VUR derecesi arasındaki ilişkiye bakıldığında da grup C'deki hastaların DRF'si grup A'ya göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (Kruskal Wallis testi, $p=0,019$), grup A ile B ve grup B ile C arasında ise anlamlı farklılık saptanmadı. VUR derecesi ile etkilenen böbreğin DRF'si arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmışken (Spearman korelasyon, $p= 0,013$, $r= -0,351$), GFR, BUN, AKBM'de KB SDS değerleri, KB yükleri, dipping değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tablo 4.9: Veziköüreteral reflü ve renal skar derecelerine göre gruplandırılmış hastaların dağılımı

			Renal skar derecesi				Toplam	
			Skar yok	Hafif	Orta	Ağır		
VUR derecesi	VUR yok	Hasta sayısı	11	11	4	0	26	
		Yüzdesi (%)	42,3%	42,3%	15,4%	0,0%	100,0%	
	Grup A	Hasta sayısı	4	5	3	0	12	
		Yüzdesi (%)	33,3%	41,7%	25,0%	0,0%	100,0%	
	Grup B	Hasta sayısı	8	6	2	4	20	
		Yüzdesi (%)	40,0%	30,0%	10,0%	20,0%	100,0%	
	Grup C	Hasta sayısı	2	5	1	9	17	
		Yüzdesi (%)	11,8%	29,4%	5,9%	52,9%	100,0%	
	Toplam		Hasta sayısı	25	27	10	13	75
			Yüzdesi (%)	33,3%	36,0%	13,3%	17,3%	100,0%

Ki-kare testi, p=0,003

Renal skarı olan gruptaki hastaların ortanca BUN değeri 11,38 mg/dl (5,9-62,5) iken, RS'si olmayan grupta 11,11 mg/dl (6,4-17,9) olarak hesaplandı. Renal skarı olan ve olmayan grupların BUN değerleri arasında anlamlı fark gözlenmedi (Mann-Whitney U testi, p=0,328). Renal skar derecelerine göre bakıldığında ise ağır derecede RS'si olan grupta hafif dereceli RS'si olan gruba göre BUN değeri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu (Kruskal Wallis testi p=0,013). Renal skarı olan grupta etkilenen böbreğin DRF'si ile BUN değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı (Spearman korelasyon, p=0,026, r: -0,315). Hastaların BUN değerleri VUR derecelerine göre karşılaştırıldığında VUR'u olmayan, grup A, grup B ve grup C'deki hastalar arasında BUN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Kruskal-Wallis testi, p=0,156).

Renal skarı olan grupta hastaların ortalama GFR'si $123,66 \pm 33,00$ ml/dk/1,73 m², RS'si olmayan grupta $126,7 \pm 23,05$ ml/dk/1,73 m² olarak hesaplandı. Renal skarı olan grupta GFR <90 ml/dk/1,73 m² olan 5 hasta mevcuttu (Tablo 4.10). Renal skarı olmayan grupta GFR <90 ml/dk/1,73 m² olan hasta yoktu. Renal skarı olan

hastalarda GFR değeri $GFR < 90 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olan hastaların yaş ortalaması $14,94 \pm 1,38$ yıl, $>90 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olan hastaların yaş ortalaması $12,31 \pm 0,49$ yıl olarak hesaplandı. Glomeruler filtrasyon hızı düşük olan grubun yaş ortalaması daha büyük olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (t testi, $p=0,098$). Renal skarı olan ve olmayan grupların GFR değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (t testi, $p=0,682$). Renal skar derecelerine göre ortalama GFR değeri hafif dereceli RS'si olan grupta $124,70 \pm 26,19 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$, orta dereceli RS'si olan grupta $131,60 \pm 35,38 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$, ağır dereceli RS'si olan grupta $115,39 \pm 43,50 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olarak hesaplandı. Ağır dereceli RS'si olan grupta ortalama GFR düzeyi daha düşük olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Anova testi, $p=0,501$). Tek taraflı RS'si olan hastaların ortalama GFR'si $125,39 \pm 3,39 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ ve iki taraflı RS'si olan hastaların ortalama GFR'si $110,95 \pm 44,45 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olarak hesaplandı. İki taraflı RS'si olan grupta ortalama GFR düzeyi daha düşük olmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (t testi, $p=0,319$). VUR derecesi ve VUR tarafına göre karşılaştırıldığında da gruplar arasında GFR değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,083$, $p=0,319$).

Tablo 4.10: Renal skar durumuna göre glomerüler filtrasyon hızının dağılımı

GFR (ml/dk/1,73 m ²)	Renal skar (-), n=25	Renal skar (+), n=50
>90	25 (%100)	45 (%90)
60-89	0 (%0)	4 (%8)
30-59	0 (%0)	0 (%0)
5-29	0 (%0)	1 (%2)
<15	0 (%0)	0 (%0)

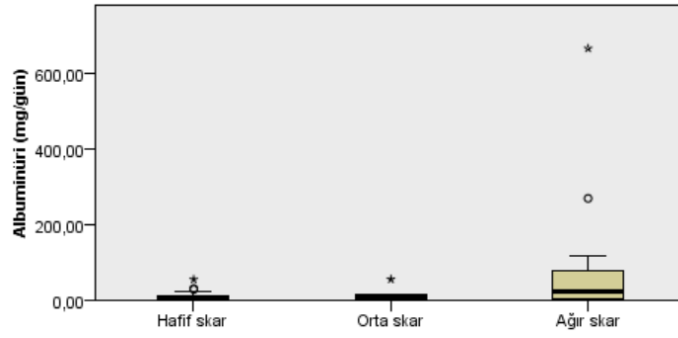
24 saatlik idrarda protein düzeyi çalışmaya katılan 75 hastanın 73'ünde bakılabildi. Bakılamayan 2 hasta RS'si olan gruptaydı. Proteinüri RS'si olan grupta 5 hastada saptandı, RS'si olmayan hasta grubunda proteinürisi olan hasta yoktu. Renal skarı olan gruptaki hastaların ortanca proteinüri düzeyi $2,48 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ (0,51-38,39), RS'si olmayan grupta ise $2,27 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ (0,39-4,20) olarak saptandı. Renal skarı

olan ve olmayan gruplar arasında proteinüri düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Mann-Whitney U testi $p=0,343$). Renal skar derecesine göre hafif, orta ve ağır dereceli RS'si olan hasta grupları arasında da anlamlı farklılık saptanmadı (Kruskal Wallis testi, $p=0,134$). Proteinürisi saptanan 5 hastanın 4'ünde idrarda albümin atılımı yüksekken 1 hastanın albüminürisi yoktu. Albüminüri saptanan 7 hastanın ise 3'ünde (%42,85) proteinüri saptanmadı.

24 saatlik idrarda albümin düzeyi çalışmaya katılan 75 hastanın 73'ünde bakılabildi. Bakılamayan 2 hasta RS'si olan gruptaydı. Hastaların 24 saatlik idrarda ortanca albümin düzeyi RS'si olan grupta 6,65 mg/gün (0-665), RS'si olmayan grupta 4,48 mg/gün (0-16,4) olarak saptandı. Renal skarı olan grupta idrarda albümin atılımı daha yüksek olmakla birlikte RS'si olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Mann-Whitney U testi, $p=0,405$). 24 saatlik idrarda albüminüri, RS'si olan grupta 7 hastada (%14,5) saptanırken skarsız grupta albüminürisi olan hasta yoktu. 7 hastanın 6'sinde albümin düzeyi 30-300 mg/gün arasında iken 1'inde >300 mg/gün'dü.

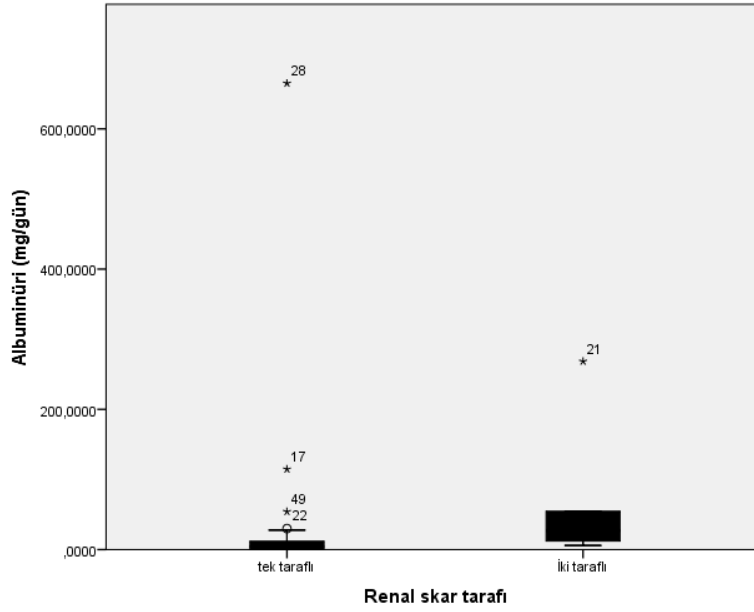
Albüminürisi olan ve olmayan hastaların skar derecesine göre dağılımına bakıldığında albüminürisi olan 7 hastanın 2'sinde (%28,6) hafif dereceli RS, 1'inde orta dereceli RS (%14,3), 4'ünde (%57,1) ağır dereceli RS mevcuttu. Albüminüri skar derecesi ağır olan hastalarda daha yüksek oranda görülse de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Ki-kare testi, $p=0,065$).

24 saatlik idrardaki albümin düzeyleri ile RS dereceleri arasındaki ilişki karşılaştırıldı. Ağır dereceli RS'si olan hastaların 24 saatlik idrardaki albümin düzeyi hafif dereceli RS'si olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı (Kruskal wallis testi, $p=0,041$), hafif ve orta dereceli RS'si olan ve orta ve ağır dereceli RS'si olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Şekil 4.1). Aynı zamanda 24 saatlik idrardaki albümin düzeyleri ile RS derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı olan pozitif korelasyon saptandı (Spearman korelasyon, $p=0,02$, $r:0,334$).



Şekil 4.1: Renal skar derecelerine göre 24 saatlik idrarda saptanan albümin düzeylerinin karşılaştırılması

Renal skarlı olan hasta grubunda 24 saatlik idrarda ortanca albümin düzeyi tek taraflı RS'si olan hastalarda 4,06 mg/gün (0, 665), iki taraflı RS'si olan hastalarda ise 27,11 mg/gün (5,84-268,5) olarak saptandı. 24 saatlik idrarda albümin atılımı iki taraflı RS'si olan grupta tek taraflı RS'si olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı (Şekil 4.2) (Mann whitney U testi, $p=0,01$). Renal skarlı olan hastalarda albüminürisi olan ve olmayan hastaların RS'nin tek veya iki taraflı oluşuna göre dağılımına bakıldığında tek taraflı RS'si olan hastaların %9,5'inde albüminürisi varken iki taraflı RS'si olan hastaların %50'sinde albüminürisi görüldü. Sonuçta iki taraflı RS'si olan hastalarda albüminürisi görülme oranı tek taraflı RS'si olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı (Tablo 4.11) (Şekil 4.2) (Ki-kare testi, $p=0,009$).



Şekil 4.2: Renal skar tarafına göre 24 saatlik idrarda saptanan albümin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 4.11: Albüminürisi olan ve olmayan hastaların tek ya da çift taraflı renal skar durumuna göre dağılımı

			Albüminürisi		Toplam
			<30mg/gün	>30mg/gün	
Renal skar	Tek taraflı	Hasta sayısı	38	4	42
		Yüzdesi %	90,5%	9,5%	100,0%
	İki taraflı	Hasta sayısı	3	3	6
		Yüzdesi %	50,0%	50,0%	100,0%
Toplam		Hasta sayısı	41	7	48
		Yüzdesi %	85,4%	14,6%	100,0%

Ki kare testi, p=0,009

Renal skarlı olan hasta grubunda albüminürisi olan ve olmayan hastaların böbrek fonksiyonlarına bakıldığında albüminürisi olan hastaların ortalama GFR değeri $85,80 \pm 37,14$ ml/dk/1,73 m², albüminürisi olmayan hastaların ortalama GFR değeri $129,12 \pm 28,7$ ml/dk/1,73 m² olarak hesaplandı ve albüminürisi olan hastalarda GFR albüminürisi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak

şekilde daha düşük bulundu (t testi, $p=0,001$). Albüminürisi olan ve olmayan hastaların BUN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Mann-Whitney testi, $p=0,064$).

Hastaların kan basıncı değerlendirmesinde AKBM, RS'si olan 50 hastanın 49'una, RS'si olmayan 25 hastanın 24'üne yapıldı ve AKBM ile ambulatuvar HT saptanan 10 hasta mevcuttu. Bu 10 hastanın hepsi RS'si olan gruptaydı. Yani RS'si olan grupta AKBM ile 10 hastada (%20,4) HT saptanmışken, RS'si olmayan grupta AKBM ile HT saptanan hasta yoktu. Ambulatuvar KB monitorizasyonu sonuçlarına göre KB yüklerine bakıldığında 12 hastada gece ve/veya gündüz sistolik ve/veya diyastolik KB yükü %25 ve üzerinde iken ortalama KB'leri 95 percentilin altındaydı. Bu hastalar ambulatuvar prehipertansiyon olarak tanımlandı. Renal skarı olan hastaların 8'inde (%16,3), RS'si olmayan hastaların ise 4'ünde (%16,6) ambulatuvar prehipertansiyon saptandı.

Ambulatuvar HT saptanan hastaların ortalama KB değerlerine bakıldığında 10 hastanın 6'sında (%60) gece sistolik ve/veya diyastolik KB ortalaması 95 percentilin üzerinde iken gündüz sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı ortalaması 95 percentilin altındaydı. Yani HT saptanan hastaların %60'ında nokturnal HT vardı. Kalan 4 (%40) hastanın ise hem gece hem de gündüz kan basıncı ortalaması 95 percentilin üzerindedir. Renal skarı olan hastalarda ambulatuvar prehipertansiyon saptanan 8 hastanın 6'sında (%75) sadece gece sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı yükü %25 ve üzerinde iken gündüz kan basıncı yükleri %25'in altındaydı. Kalan 2 hastanın (%25) ise hem gece hem gündüz sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı yükleri %25 ve üzerindedir.

Ambulatuvar KB monitorizasyonu ile prehipertansiyon veya HT saptanan hastalar ile normotansiyon saptanan hastalar arasında cinsiyet, boy z-skoru, BMI z-skoru, BUN ve GFR düzeyleri açısından fark yok iken, prehipertansiyon veya HT'u olan hastaların normotansiyonu olan hastalara göre yaş ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 4.12) (t testi, $p=0,043$).

Tablo 4.12: Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu sonuçları ile hastaların demografik özellikleri ve böbrek fonksiyonlarının karşılaştırılması

	Prehipertansif/HT	Normotansif	p değeri
Hasta sayısı	22	51	
Yaş (yıl)	12,9 ± 3,1	11 ± 3,65	0,043
Kız (%)	19 (%84,4)	43 (%84,3)	0,82
Boy z skor	0,24 ± 0,93	0,21 ± 1,02	0,90
BMI z skor	0,87 ± 1,05	0,28 ± 1,36	0,74
GFR	120,19 ± 35,55	126,42 ± 27,77	0,42
BUN	13,59 ± 11,23	11,28 ± 2,53	0,63

Ofis KB ölçümü bütün hastalara yapıldı ve 2 farklı rehber göre değerlendirildi. Amerikan Pediatri Akademisi'nin 2017 yılında yayınlanan rehberindeki değerlere göre bakıldığında 18 hastada (%24) HT, 7 hastada (%9,2) yüksek kan basıncı saptandı. Hipertansiyon saptanan 18 hastanın 17'si RS'si olan grupta iken 1'i RS'si olmayan gruptaydı. Yüksek kan basıncı saptanan hastaların ise hepsi RS'si olan gruptaydı. Sonuç olarak RS'si olan gruptaki hastaların 17'sinde (%34) HT, 7'sinde (%14) yüksek KB mevcuttu. Renal skarı olan grupta 1 hastaya AKBM yapılamadı. Ambulatuvar KB monitorizasyonu yapılan hastalarda APA rehberine göre HT saptanan 17 hastanın 6'sının (%35,3) AKBM sonucu normaldi ve bu hastalar beyaz önlük HT'u olarak değerlendirildi, 7'sinin (%41,2) AKBM sonucunda ambulatuvar hipertansiyon, 4'ünün (%23,5) AKBM sonucunda ise ambulatuvar prehipertansiyon saptandı. Yüksek KB olarak değerlendirilen 7 hastanın 5'inin (%71,4) AKBM sonucu normaldi, 1'inde (%14,3) ambulatuvar prehipertansiyon, 1'inde (%14,3) ise ambulatuvar hipertansiyon saptandı. Bunun yanı sıra ofis ölçümü normal olan 50 hastanın 41'inin (%82) AKBM sonucu da normaldi, 7'sinde (%14) ambulatuvar prehipertansiyon, 2'sinde (%4) ise ambulatuvar HT saptandı (Tablo 4.13-Tablo 4.15).

Tablo 4.13: APA rehberine göre değerlendirilen ofis kan basıncı sonuçları ile ambulatuar kan basıncı monitorizasyonu sonuçlarına göre hastaların dağılımı

Ofis KB (APA)	AKBM			
	Normal	Prehipertansiyon	Hipertansiyon	Toplam
Normal (%)	40 (%81,6)	7 (%14,3)	2 (%4,1)	49 (%100)
Yüksek KB (%)	5 (%71,4)	1 (%14,3)	1 (%14,3)	7 (%100)
Hipertansiyon (%)	6 (%35,3)	4 (%23,5)	7 (%41,2)	17 (%100)
Toplam (%)	51 (%69,8)	12 (%16,4)	10 (%13,8)	73 (%100)

Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti'nin (ESH) 2016'da yayınladığı rehber baz alınarak yapılan değerlendirmede ise hastaların 10'unda (%13,3) HT, 9'unda (%12) ise yüksek normal KB saptandı. Hipertansiyon saptanan 10 hastanın 9'u RS'si olan gruptaydı. Yüksek normal KB saptanan 9 hastanın hepsi RS'si olan gruptaydı. Yani RS'si olan grupta 9 hastada (%18) HT, 9 hastada (%18) yüksek normal KB saptandı. Renal skarı olan grupta 1 hastaya AKBM yapılamadı bu hastanın ofis KB ölçümü normal olarak değerlendirildi. Ambulatuar KB monitorizasyonu yapılan hastalarda ESH rehberine göre HT saptanan 10 hastanın AKBM sonuçlarına bakıldığında 2'si (%20) normaldi ve beyaz önlük HT'u olarak değerlendirildi, 5'inde (%50) ambulatuar hipertansiyon, 2'sinde (%20) ise ambulatuar prehipertansiyon saptandı. Yüksek normal olarak değerlendirilen 8 hastanın AKBM sonuçlarına bakıldığında 3 hastada (%37,5) ambulatuar hipertansiyon saptandı. 5 hastanın (%62,5) ise AKBM sonucu normal olarak değerlendirildi. Ofis KB ölçümü normal olan 56 hastanın 45'inin (%80,4) AKBM sonucu normal, 9'unun (%16) prehipertansif, 2'sinin (%3,6) hipertansifti (Tablo 4.14-Tablo 4.15)

Tablo 4.14: ESH rehberine göre değerlendirilen ofis kan basıncı sonuçları ile ambulatuar kan basıncı monitorizasyonu sonuçlarına göre hastaların dağılımı

Ofis KB (ESH)	AKBM			
	Normal	Prehipertansiyon	Hipertansiyon	Toplam
Normal (%)	44 (%80,4)	9 (%16)	2 (%3,6)	55 (%100)
Yüksek normal (%)	5 (%62,5)	0 (%0)	3 (%37,5)	8 (%100)
Hipertansiyon (%)	2 (%20)	3 (%30)	5 (%50)	10 (%100)
Toplam (%)	51 (%70,2)	12 (%16,2)	10 (%13,6)	73 (%100)

Tablo 4.15: Farklı rehberlere göre değerlendirilen ofis kan basıncı sonuçlarının hasta sayısına göre dağılımı

		RS (+), n=50	RS (-), n=25	Toplam, n=75
APA	Normal	26 (%52)	24 (%96)	50
	Hipertansiyon	17 (%34)	1 (%4)	18
	Yüksek KB	7 (%14)	0 (%0)	7
ESH	Normal	32 (%64)	24 (%96)	56
	Hipertansiyon	9 (%18)	1 (%4)	10
	Yüksek normal	9 (%18)	0 (%0)	9

Hem ofis KB ölçümü yöntemi ile hem de AKBM ile RS'si olan hastalarda RS'si olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla HT saptandı ($p=0,017$ - $p=0,048$).

Hastaların RS derecesi ile AKBM sonuçları karşılaştırıldığında hafif dereceli RS'si olan hastaların %33,3'ünde, orta dereceli RS'si olan hastaların %40'inde, ağır dereceli RS'si olan hastaların ise %41,7'sinde AKBM'de prehipertansiyon veya HT saptandı. AKBM'de prehipertansiyon veya HT görülme oranları ile RS derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Ki kare testi $p=0,858$) (Tablo 4.16)

Tablo 4.16: Hasta sayısının renal skar derecesi ve ambulatuar kan basıncı monitorizasyonu sonucuna göre dağılımı

			AKBM Sonucu		
			Normotansiyon	Prehipertansiyon veya HT	Toplam
Skar derecesi	Hafif	Hasta sayısı	18	9	27
		Yüzdesi (%)	66,7%	33,3%	100,0%
	Orta	Hasta sayısı	6	4	10
		Yüzdesi (%)	60,0%	40,0%	100,0%
	Ağır	Hasta sayısı	7	5	12
		Yüzdesi (%)	58,3%	41,7%	100,0%
Toplam		Hasta sayısı	31	18	49
		Yüzdesi (%)	63,3%	36,7%	100,0%

Ki-kare testi, $p=0,858$

Ambulatuar KB monitorizasyonu SDS değerlerine göre RS'si olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında 24 saatlik sistolik KB SDS, 24 saatlik diyastolik KB SDS, gündüz sistolik KB SDS, gündüz diyastolik KB SDS, gece sistolik KB SDS, gece diyastolik KB SDS, 24 saat MAP SDS, gündüz MAP SDS ve gece MAP SDS değerleri RS'si olan grupta RS'si olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı (Tablo 4.17).

Tablo 4.17: Renal skarı olan ve olmayan hastalarda kan basıncı standart deviasyon skorunun karşılaştırılması

Değişkenler	Kan basıncı	RS (-) (n=24)	RS (+) (n=49)	p değeri
24 saat	Sistolik SDS*	-0,88 ± 1,07	-0,01 ± 1,25	0,04
	Diyastolik SDS ⁺	-1,39 (-2,96/0,90)	-0,84 (-3,01/3,71)	0,010
	MAP SDS ⁺	-1,01 (-2,85/0,89)	-1,29 (-2,53/3,06)	0,012
Gündüz	Sistolik SDS*	-0,94 ± 0,99	-0,26 ± 1,23	0,021
	Diyastolik SDS ⁺	-1,67 (-3,36/0,93)	-1,29 (-2,53/3,06)	0,013
	MAP SDS ⁺	-1,18 (-2,85/0,79)	-0,74 (-1,90/3,55)	0,009
Gece	Sistolik SDS*	-0,39 ± 0,94	0,59 ± 1,63	0,00
	Diyastolik SDS*	-0,35 ± 0,75	0,32 ± 1,06	0,007
	MAP SDS*	-0,31 ± 0,76	0,49 ± 1,10	0,002

*ortalama ± standart sapma + ortanca (minimum/maximum)

Ambulatuvar KB monitorizasyonu SDS değerlerine göre hafif, orta ve ağır dereceli RS'si olan hastalar arasında karşılaştırma yapıldığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

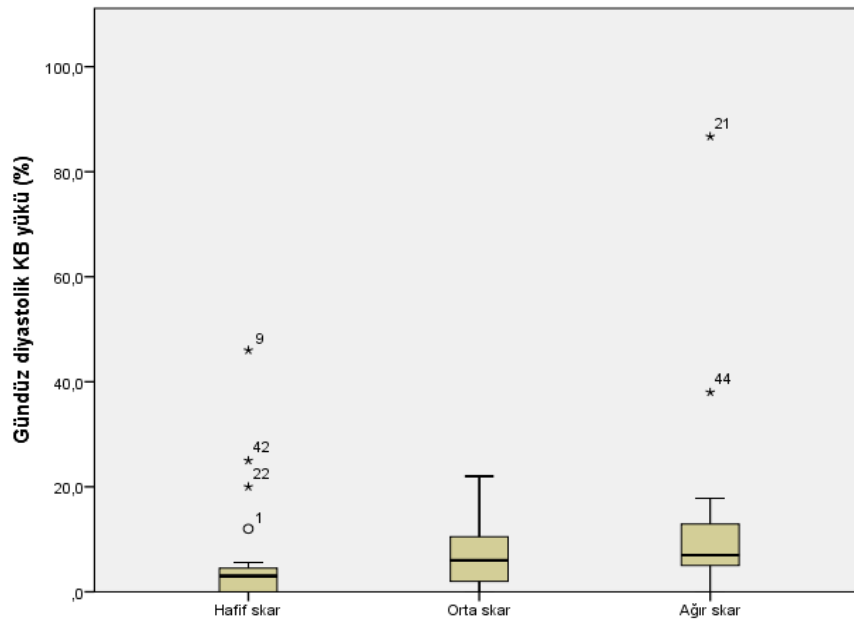
Kan basıncı yüklerine göre RS'si olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında tüm gün sistolik KB yükü, tüm gün diyastolik KB yükü, gece sistolik KB yükü ve gece diyastolik KB yükü RS'si olan grupta RS'si olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı. Gündüz sistolik kan basıncı yükü ve gündüz diyastolik kan basıncı yükünde ise RS'si olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.18).

Tablo 4.18: Renal skarı olan ve olmayan hastaların kan basıncı yüklerinin karşılaştırılması

Kan basıncı yükü (%)	RS(-) (n=24)	RS(+) (n=49)	p değeri
24 saat SKB *	7 (0-82)	10 (0-82)	0,02
24 saat DKB *	2,5 (0-21)	6 (0-90)	0,034
Gündüz SKB *	5 (0-23)	8 (0-77)	0,107
Gündüz DKB *	1 (0-28)	4 (0-86,7)	0,125
Gece SKB *	0 (0-29)	17 (0-92)	0,001
Gece DKB *	0 (0-30)	11,1 (0-100)	0,006

Mann Whitney U testi, * median (min, max)

Kan basıncı yüküne göre hafif, orta ve ağır dereceli RS'si olan hastalar karşılaştırıldığında sadece gündüz diyastolik kan basıncı yükü ağır RS'si olan grupta hafif RS'si olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı (Şekil 4.3) (Kruskal Wallis testi, $p=0,007$). Diğer kan basıncı yükü değerlerinde RS derecesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.



Şekil 4.3: Gündüz diyastolik kan basıncı yükünün hafif, orta ve ağır dereceli RS'si olan hastalardaki karşılaştırması, Kruskal-Wallis testi, $p=0,007$

Renal skar durumuna göre sistolik ve diyastolik KB dipping değerleri karşılaştırıldığında RS'si olan grupta sistolik KB düşüşü RS'si olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha az saptandı (Tablo 4.19) (t testi, $p=0,018$). Diyastolik KB düşüşü de RS'si olan grupta RS'si olmayan gruba göre daha az olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (t testi, $p=0,49$). Renal skar derecelerine göre karşılaştırıldığında ise sistolik ve diyastolik dipping değerleri ile RS dereceleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Anova testi, $p=0,898-0,982$).

Tablo 4.19: Renal skarı olan ve olmayan hastalarda 'dipping' değerlerinin karşılaştırılması

Dipping (%)	RS (-) (n=24)	RS (+) (n=49)	p değeri
Sistolik dipping	10,7 ± 4,13	8,2 ± 3,9	0,018
Diyastolik dipping	14,9 ± 7,1	13,7 ± 6,3	0,49

t-testi

Renal skarı olan hastalarda AKBM ile normotansif saptanan hastaların GFR değerleri ile prehipertansiyon veya HT saptanan hastaların GFR değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (t testi, $p=0,498$).

Renal skarı olan hastalarda AKBM ile hipertansiyon saptanan hastalar ile hipertansiyon saptanmayan hastaların albüminüri düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Mann-Whitney U testi, $p=0,964$).

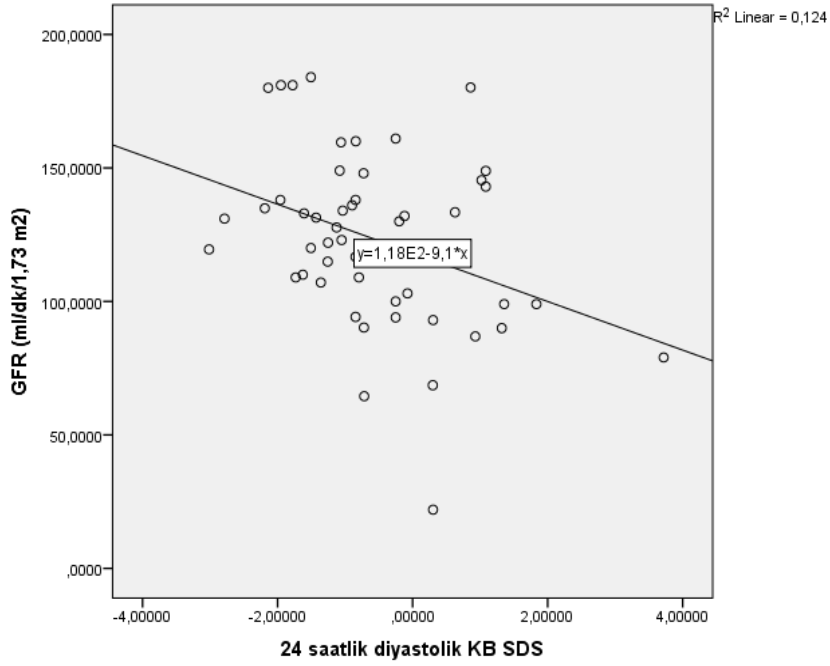
Renal skarı olan hastalarda 24 saatlik idrarda albüminürisi olan ve olmayan hastaların AKBM sonuçlarına bakıldığında AKBM SDS değerlerinden 24 saatlik diyastolik KB SDS ve gece diyastolik KB SDS albüminürisi olan hastalarda albüminürisi olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı (Tablo 4.20) ($p=0,035$, $p=0,016$). Albüminürisi olan ve olmayan hastaların kan basıncı yükleri ve dipping değerleri karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.20: Renal skarı olan grupta albüminürisi olan ve olmayan hastaların kan basıncı standart deviasyon skorunun karşılaştırılması

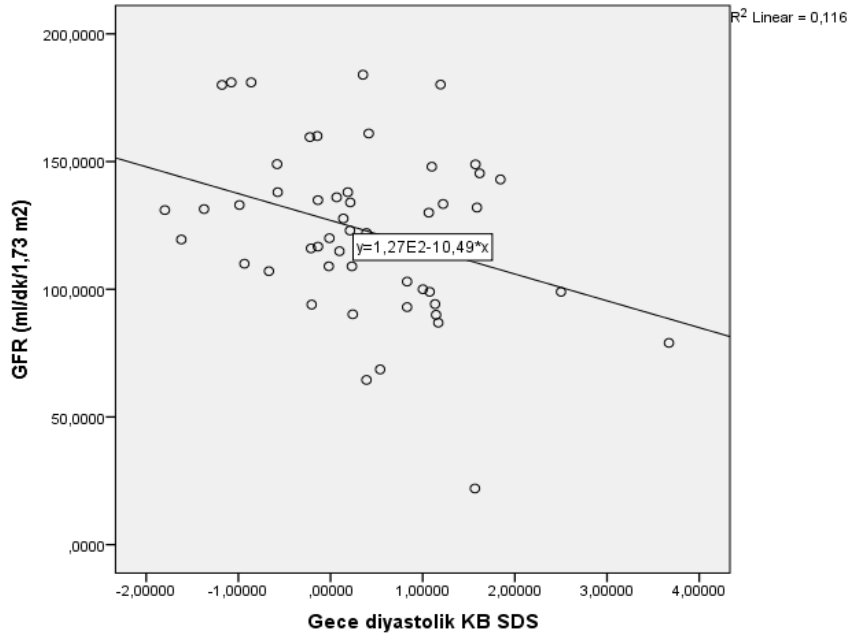
Değişkenler	Kan basıncı	Albüminüri >30mg/gün, n=7	Albüminüri <30mg/gün, n=40	p değeri
24 saat	Sistolik SDS*	-0,27 ± 1,59	-0,02 ± 1,19	0,62
	Diyastolik SDS [†]	-0,62 (-0,84/3,71)	-1,04 (-3,01/1,83)	0,035
	MAP SDS [†]	-0,29 (-1,02/4,47)	-0,37 (-2,18/2,57)	0,49
Gündüz	Sistolik SDS*	-0,59 ± 1,57	-0,25 ± 1,18	0,50
	Diyastolik SDS [†]	-0,60(-1,69/3,06)	-1,44 (-2,5/1,80)	0,11
	MAP SDS [†]	-0,47 (-1,66/3,55)	-0,80 (-1,9/2,50)	0,63
Gece	Sistolik SDS*	0,57 ± 1,21	0,54 ± 1,04	0,93
	Diyastolik SDS [†]	1,12 ± 1,28	0,10 ± 0,94	0,016
	MAP SDS*	0,98 ± 1,50	0,32 ± 0,95	0,131

*ortalama ± standart sapma, † ortanca (minimum/maximum)

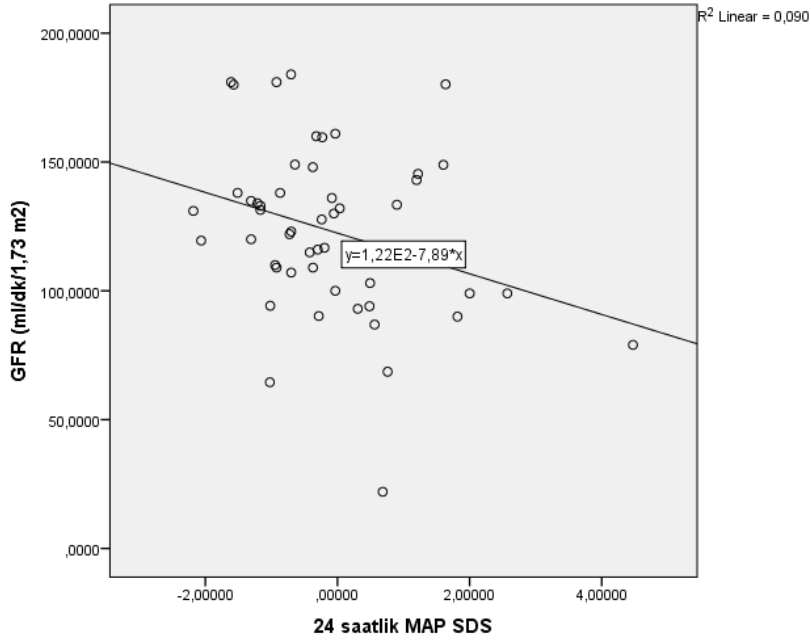
Renal skarı olan hastalarda böbrek fonksiyonları ile AKBM sonuçları arasındaki ilişkiye bakıldığında GFR ile 24 saatlik diyastolik KB SDS, gece diyastolik KB SDS, 24 saatlik MAP SDS, tüm gün diyastolik KB yükü ve gece diyastolik KB yükü arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde negatif korelasyon saptandı (p=0,005, 0,036, 0,033, 0,020, 0,030) (Şekil 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8). Diğer KB SDS değerleri ve KB yükü değerleri ile GFR arasında korelasyon saptanmadı. Ayrıca BUN ile gece diyastolik KB SDS ve gündüz diyastolik kan basıncı yükü arasında pozitif korelasyon saptandı (Spearman korelasyon, p=0,047, r=0,036).



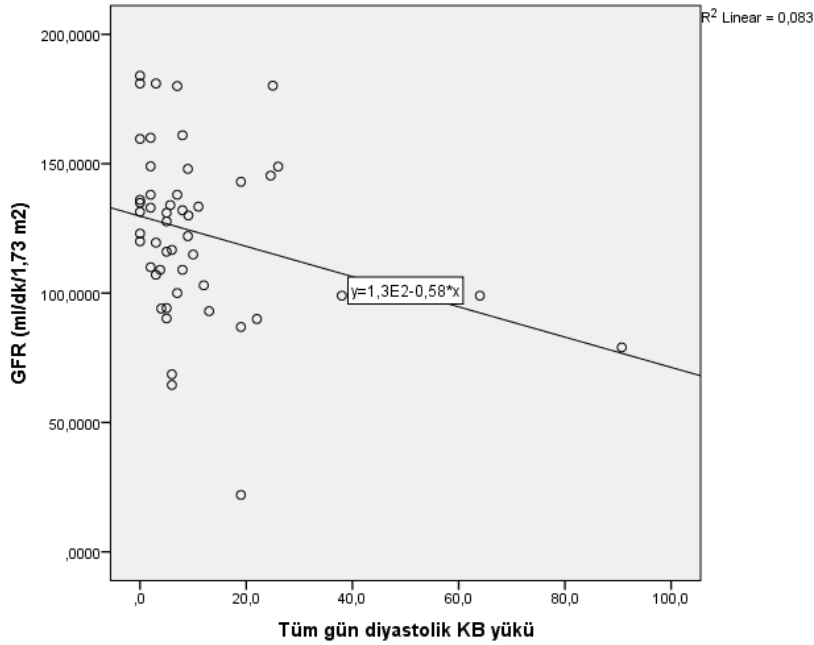
Şekil 4.4: Renal skarı olan hastalarda 24 saatlik diyastolik KB SDS ile GFR arasındaki ilişki, $p=0,005$, $r: -0,366$



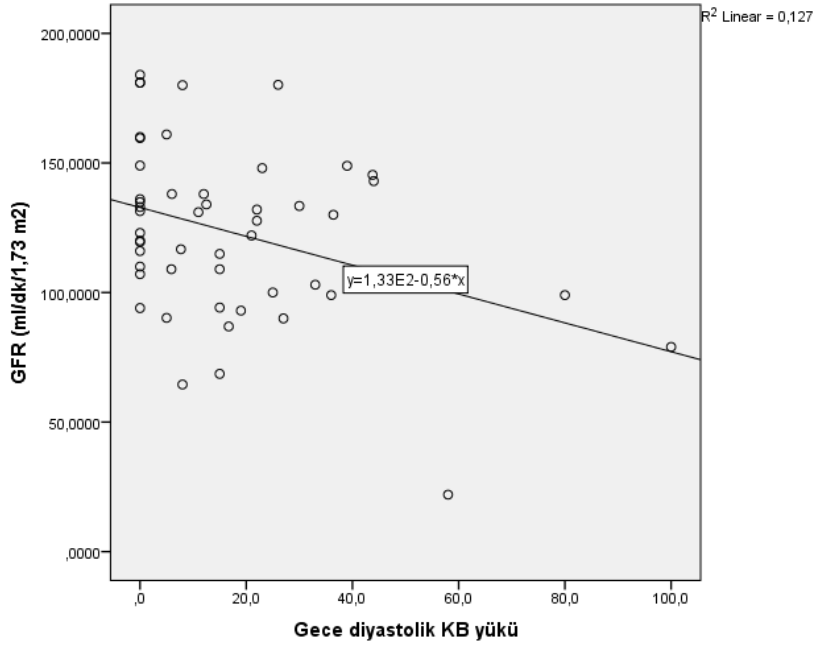
Şekil 4.5: Renal skarı olan hastalarda gece diyastolik KB SDS ile GFR arasındaki ilişki, $p=0,036$, $r: -0,340$



Şekil 4.6: Renal skarı olan hastalarda 24 saatlik MAP SDS ile GFR arasındaki ilişki, $p=0,033$, $r: -0,282$



Şekil 4.7: Renal skarı olan hastalarda tüm gün diyastolik KB yükü ile GFR arasındaki ilişki, $p=0,020$, $r:-0,318$



Şekil 4.8: Renal skarı olan hastalarda gece diyastolik KB yükü ile GFR arasındaki ilişki, $p=0,030$, $r:-0,291$

5.TARTIŞMA

Pyelonefrit sonrasında kalıcı RS sıklığı %15-60 arasında değişmektedir (7). Pyelonefritin uzun dönemde kalıcı ciddi komplikasyonları olması nedeni ile son yarım yüzyılda tüm dünyada radyolojik araştırmaların ve uzun süreli takiple ilgili kapsamlı programların ana konularından biri olmuştur. Ancak güvenilir sonuçlara ulaşmak uzun süreli takip ve toplum temelli çalışmalar gerektirmesi nedeni ile zordur. Maalesef bu grup hastaların takibi için öneriler içeren net bir rehber yoktur. Renal skar dört ana komplikasyona neden olabilir. Bunlar; proteinüri, uzun dönemde bozulmuş böbrek fonksiyonları, yüksek kan basıncı ve gebelik ile ilgili sıkıntılardır.

Hipertansiyon ile renal parankimal skar arasındaki ilişki iyi bilinmekle birlikte insidansı farklı çalışmalarda farklı oranlarda raporlanmıştır. Yapılan bir çalışmada 1970 ile 2004 arasında primer VUR tanısı ile 664 hasta izlenmiş, hastaların ortanca izlem süresi 72 ay (13-110 ay), çalışma sonundaki ortanca yaşı 8 yaş (5-12 yaş) olarak hesaplanmış ve izlemde bu hastaların 20'sinde (%3) HT gelişmiştir. Hipertansiyon prevalansının yaşla birlikte arttığı görülmüştür. Bu hastalar arasında HT'yi predikte eden faktörler olarak VUR lateralitesi, renal hasar varlığı ve renal hasar derecesi saptanmıştır. Bunlardan da en güçlü ilişkisi olanın renal hasar olduğu gösterilmiştir (105). Zhang ve Bailey'in (90) yaptığı bir çalışmada reflü nefropatili hastaların uzun dönem takibi ele alınmış başlangıçta (ortalama yaş 17.3) HT oranı %8.5 iken, çalışma sonunda (ortalama yaş 34.2) %38 olarak saptanmış ve HT riski ciddi bilateral renal hasarı olanlarda daha fazla olarak saptanmıştır. Başka bir çalışmada VUR, İYE ve renal skar nedeni ile izlenen 55 hasta 15 yıllık izlem sonunda değerlendirilmiştir. Bu hastaların hepsi başta normotansif iken 15 yıllık izlemde %15 hastada HT saptanmıştır (110). Bu bahsedilen çalışmaların hepsinde kan basıncı ofis ölçümüne göre değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda reflü nefropatisi ve RS'si olan hastalarda önemli oranda HT görüldüğü gösterilmiştir (90, 105, 110) ancak HT görülme oranı çalışmadan çalışmaya ve hastaların yaşına göre değişmektedir. Erişkin döneme uzanan çok uzun dönem takiplerde HT görülme oranları daha yüksek saptanmıştır. Tüm bu araştırmalar RS ile HT arasındaki ilişkiyi ortaya koymakta ve bu hastalarda HT'nin erken tanısı önem kazanmaktadır

Ofis KB ölçümü pratik ve ucuzdur ancak AKBM'nin HT tanısında daha spesifik olduğu yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (156). AKBM ölçüm yöntemi gün içerisinde çok sayıda ölçüm yapması, hemodinamik değişiklikleri daha iyi yansıtması, gündüz ve gece ölçüm olanağı sağlaması, gündüz ve gece farkını saptamamızı sağlaması nedeni ile avantajlıdır. Aynı zamanda AKBM sonuçları HT ilişkili son organ hasarı için ofis ölçümüne göre daha kolerebilir. Ayrıca beyaz önlük hipertansiyonu ve maskeli HT tanısında da gereklidir. Renal skarlı olan çocuklarda nokturnal HT siktir; nokturnal KB yüksekliği AKBM ile saptanabilir ve renal hasarın başlangıç bulgusu olabilir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda ofis KB ölçümünün HT tanısında ve son organ hasarının saptanmasında tek başına yeterli olmadığı gösterilmiştir (157). Bu nedenlerden dolayı RS'si olan hastaları da AKBM ile izleyip HT'ü daha erken yakalama amacı ile yapılan çeşitli çalışmalar vardır.

Wennerström ve arkadaşlarının (158) yaptığı bir çalışmada 0-15 yaş arası İYE geçirme öyküsü olan 53 renal skarlı 47 skarsız olmak üzere 100 hastaya ilk İYE'den 16-26 yıl sonra AKBM yapılmış, skarlı ve skarsız grup arasında hem sistolik hem de diyastolik KB değerleri açısından fark saptanmamıştır. Unilateral ve bilateral skarlı olan hastalar karşılaştırıldığında bunların da kan basınçları arasında fark görülmemiştir. Başka bir çalışmada ilk İYE sonrasında ortanca izlem süresi 35 yıl, ortanca yaş 41 yaş olan 86 kadın yeniden değerlendirilmiş. Bunların 58'inde RS saptanmış. Hastalara AKBM yapılmış ve RS'si olan ve olmayan gruplar arasında ortalama sistolik, gündüz sistolik ve gece sistolik KB'leri arasında anlamlı fark bulunmuştur. Ayrıca KB renal hasarın derecesi ile korele olarak yüksek bulunmuştur (159). Bu çalışmalar ile de uzun dönem takibin önemi görülmektedir ve hastaların yaşı arttıkça RS'si olan hastaların KB değerlerinin RS'si olmayanlara göre arttığı gösterilmiştir.

Erişkinlerde yapılan bu çalışmaların yanı sıra çocuklarda yapılan çalışmalara bakacak olursak Fidan ve arkadaşlarının (108) yaptığı çalışmada çalışma başlangıcında ortalama yaşı 7.1 (1-19) olan 240 VUR'lu hasta çalışmaya alınmış, bunlardan 115'inde RS saptanmış ve hastalar 24 ay boyunca izlenmiştir. Hipertansiyon ofis ölçümüne göre başlangıçta 13 hastada (%5,4) mevcut iken 24 ay sonunda AKBM ile değerlendirildiğinde bu sayı 30'a (%12,5) kadar çıkmıştır. İzlemede AKBM yerine sadece ofis ölçümü kullanılsaydı HT saptanan hasta sayısı 17

yerine 6 olacağı görülmüştür. Yani 17 hastanın 6'sında hem ofis ölçümü hem de AKBM ile HT saptanmışken, 11'inde sadece AKBM ile HT saptanmıştır. Kümülatif HT oranına bakıldığında çalışma başlangıcında RS'si olanlarda %11,3 iken çalışma sonunda %26'dır. Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada VUR nedeni ile izlenen 5-16 yaş arasında 76 hasta çalışmaya alınmış, bunların 48'inde DMSA'da RS saptanırken, 28'inde RS saptanmamış, hastalara yapılan AKBM sonucuna göre 12 (%15.8) hastada HT saptanmış, HT sadece RS'si olan gruptaki hastalarda saptanmış ve AKBM sonuçlarına bakıldığında ofis ölçümünde sistolik ve diyastolik KB SDS'lerinde renal skarı olan ve olmayan grup arasında fark yokken AKBM ile yapılan değerlendirmede gündüz, gece, 24 saatlik sistolik kan basıncı SDS ve 24 saatlik MAP SDS değerleri RS'si olan grupta RS'si olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bütün AKBM değerleri ciddi RS'si olan grupta hafif ve orta dereceli RS'si olan gruba göre yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada da AKBM'unun ofis ölçümüne göre daha sensitif olduğu gösterilmiştir (5). Patzer ve arkadaşlarının (160) yaptığı bir çalışmada İYE'ye sekonder RS'si olan 61 hasta değerlendirilmiş, hastaların KB ölçümleri ofis ölçümü ve AKBM şeklinde yapılmış, AKBM sonuçlarına bakıldığında RS yaygınlığı ile sistolik ve diyastolik KB SDS arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. AKBM'ye göre %28 hastada HT saptanırken, ofis ölçümüne göre %39 hastada HT saptanmıştır.

Çalışmamızda RS'si olan hasta grubunda AKBM yapılan 49 hastanın 10'unda (%20,4) ambulatuar HT saptanmış, AKBM yapılan 49 hastanın ofis ölçümünde ise 9 hastada (%18,3) HT saptanmıştır. Ancak ofis KB ölçümünde HT saptanan 9 hastanın 5'inde (%55,5) ambulatuar HT saptanmış olup, 2 'sinde (%22,22) ambulatuar prehipertansiyon saptanmış, 2 hastanın (%22,22) ise AKBM normal olarak değerlendirilmiştir. Bu sonuçlara bakıldığında ofis ölçümünün tek başına HT'ü saptamada yeterli olmadığı düşünüldü. Benzer şekilde O'Sullivan ve arkadaşlarının (161) yaptığı bir çalışmada ofis KB ölçümü ile AKBM arasında zayıf bir korelasyon saptanmış ofis KB ölçümünün AKBM'de 24 saatlik sistolik KB ortalamasını tahmin etmede yeterli olmadığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda RS'si olan ve AKBM yapılan 49 hastanın 10'unda (%20,4) ambulatuar HT, 8'inde (%16,3) ambulatuar prehipertansiyon saptanmış olup ambulatuar HT saptanan hastaların ortalama KB değerlerine bakıldığında 10 hastanın

6'sında gece sistolik ve/veya diyastolik KB ortalaması 95 percentilin üzerinde iken gündüz sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı ortalaması 95 percentilin altındaydı. Yani HT saptanan hastaların %60'ında nokturnal HT vardı. Kalan 4 (%40) hastanın ise hem gece hem de gündüz KB ortalaması 95 percentilin üzerindediydi. RS'si olan hastalarda ambulatuvar prehipertansiyon saptanan 8 hastanın 6'sında (%75) sadece gece sistolik ve/veya diyastolik KB yükü %25 ve üzerinde iken gündüz KB yükleri %25'in altındaydı. Kalan 2 hastanın (%25) ise hem gece hem gündüz sistolik ve/veya diyastolik KB yükleri %25 ve üzerindediydi. Buradan HT veya prehipertansiyon saptanan hastaların çoğunda gece KB yüksekliği olduğu görülmektedir. Benzer şekilde Patzer ve arkadaşlarının (160) yaptığı çalışmada da RS'si olan grupta HT'si saptanan hastaların ortalama gece KB yüksekliği yüzdesi ortalama gündüz KB yüksekliği yüzdesine göre daha fazla olduğu görülmüş ve bu nedenle gece KB yüksekliği erken tanıda ve hastalığın ilerlemesini engellemede erken gösterge olabileceği düşünülmüştür. Renal skara bağlı HT'nin erken tanısında ve tedavisinde gece KB yüksekliğini saptamak böbrek yetmezliğine ilerlemeyi önlemek için önemlidir. Gece KB ölçümü fiziksel aktiviteden daha az etkilenir ve bu nedenle KB'deki ince farklılıkları erken saptamada önemlidir. Ayrıca gece KB yüksekliği ancak AKBM ile saptanabilmektedir.

Çalışmamızda RS'si olan hastalarda RS'si olmayanlara göre AKBM SDS değerlerinde her parametrede yükseklik saptanmıştır. Ayrıca 24 saatlik sistolik ve diyastolik KB yükleri ile gece sistolik ve diyastolik KB yükleri RS'si olanlarda RS'si olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Renal skarı olanlardaki ortalama sistolik dipping değeri, RS'si olmayanlara göre daha düşük saptanmıştır. Literatüre bakıldığında da benzer şekilde Patzer ve arkadaşlarının (160) yaptığı çalışmada RS'si olan hastalarda ortalama gündüz sistolik KB SDS'si kızlarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur, ancak erkeklerde anlamlı yükseklik saptanmamıştır. Ortalama gece sistolik ve diyastolik KB SDS'leri RS'si olan grupta sağlıklı kontrollere göre hem kız hem de erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bununla uyumlu olarak ortalama diyastolik dipping değeri RS'si olanlarda sağlıklılara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Yavuz ve arkadaşlarının (5) yaptığı çalışmada ise VUR nedeni ile takip edilen 28 RS'si olmayan, 48'i RS'si olan 76 hasta değerlendirilmiş, AKBM SDS değerlerinden 24

saatlik sistolik KB SDS, 24 saatlik MAP SDS, gündüz sistolik KB SDS, gündüz MAP SDS ve gece sistolik KB SDS RS'si olanlarda RS'si olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada bizim çalışmamızın aksine sistolik ve diyastolik dipping değerlerinde RS'si olan ve olmayan hastalar arasında fark saptanmamıştır.

Daha önceden yapılan benzer çalışmalarda RS derecesi ile AKBM değerleri arasında ilişki saptanmış, RS derecesi yüksek olan hasta gruplarında AKBM'de ortalama KB değerleri ve KB yüklerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (5, 160, 162). Patzer ve arkadaşlarının (160) yaptığı çalışmada RS ciddiyeti ile sistolik ve diyastolik KB SDS değerleri ve KB yükleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Yavuz ve arkadaşlarının (5) yaptığı çalışmada ofis sistolik ve diyastolik KB SDS değerlerine göre hafif, orta ve ağır RS'si olan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamışken, bütün AKBM değerleri ciddi RS'si olan grupta hafif ve orta RS'si olan gruplara göre daha yüksek saptanmıştır. Fidan ve arkadaşlarının (108) yaptığı çalışmada da ofis KB ölçümüne göre AKBM ile daha fazla hastaya HT tanısı konulmuş ve 24 saatlik sistolik ve diyastolik KB ölçümleri ve KB yükleri yüksek dereceli RS'si olan grupta daha yüksek bulunmuştur. Lama ve arkadaşlarının (162) yaptığı başka bir çalışmada ise reflü nefropatisi nedeni ile izlenen 100 hasta RS derecesine göre 2 gruba ayrılmış ve bu 2 grup arasında ofis KB ölçümleri arasında fark yokken AKBM ölçümlerinden 24 saatlik sistolik ve diyastolik KB ortalaması ve KB yükleri RS derecesi fazla olan grupta düşük olan gruba göre anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda RS derecesi ile AKBM SDS değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında hafif, orta ve ağır dereceli RS'si olan hasta gruplarının AKBM SDS değerleri arasında anlamlı fark gözlenmedi. KB yüklerine göre bakıldığında ise sadece gündüz diyastolik KB yükü ağır RS'si olan grupta hafif RS'si olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı. Literatürde RS derecesi ile AKBM sonuçları arasında daha bariz fark olsa da bizim çalışmamızda AKBM sonuçlarından sadece gündüz diyastolik KB yükü RS derecesi ağır olanlarda, hafif olanlara göre daha yüksek saptanmış olması takip süresinin nispeten kısa olması ve ağır RS'si olan hasta sayısının az olması ile ilişkili olabilir. Bu nedenle bu hastaların HT açısından uzun dönem takibine devam edilmesi ve takiplerde tercihen AKBM kullanılmalıdır.

Çalışmamızda AKBM’de prehipertansiyon veya HT saptanan hastalar ile normotansiyon saptanan hastalar karşılaştırıldığında iki grup arasında cinsiyet, boy z skor, BMI z skor açısından fark yokken, yaş prehipertansiyon veya HT saptanan grupta, normotansiyon saptanan gruba göre anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur. Bu nedenle yaş ilerledikçe bu hastalarda HT görülme oranının arttığı düşünülmekte ve uzun dönem takibin önemi ön plana çıkmaktadır.

Ciddi pyelonefritik RS’si olan hastalarda progresif glomeruloskleroz ve belirgin proteinüri görülebileceği daha önceden yapılan çalışmalarla bilinmektedir. Mikroalbüminüri renal hasarın erken bulgularından biridir ve idrarda artmış albümin atılımı glomeruloskleroz ve gelecekte renal fonksiyonların bozulacağına göstergesi olabilir. Aynı zamanda HT’nin böbreklere etkisi sonucu da mikroalbüminüri görülebilir. Mikroalbüminüri pyelonefritik RS’ye bağlı tek başına görülebilse de genellikle yüksek KB ile ilişkilidir. Hipertansiyon, proteinüri ile başlayan süreç ilerleyerek GFR’de düşüklük ve böbrek yetmezliği ile sonuçlanır. Lama ve arkadaşlarının (162) yaptığı çalışmada RS derecesi yüksek olan grup ile düşük olan grup arasında mikroalbüminüri düzeyleri ve kreatinin klirensi düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Yüksek dereceli RS’si olan grupta mikroalbüminüri ile ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Aynı zamanda çalışma sürecinde RS derecesi yüksek olan gruptaki GFR’deki düşüş RS derecesi hafif olan gruba göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Benzer şekilde Karlen ve arkadaşlarının (96) yaptığı çalışmada 1,7-17,9 yaş arasında RS’si olan 57 tane hasta 9 sağlıklı kontrolle karşılaştırılmış GFR, RS’si olan grupta sağlıklı gruba göre anlamlı olarak düşük ve idrarda albümin atılımı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca idrarda albümin atılımı ile GFR arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. Basic ve arkadaşlarının (97) yaptığı çalışmada ise VUR nedeni ile izlenen 35 hasta VUR derecesine göre 3 gruba ayrılmış ve VUR derecesi IV-V olan gruptaki hastalarda VUR derecesi I-II ve III olan gruba göre idrarla ortalama albümin atılımı daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda idrarda artmış albümin atılımı 7 hastada saptandı ve bu hastaların hepsi RS’si olan hasta grubunda bulunmaktaydı. Albüminürisi olan hastaların %57,1’i ağır RS’si olan hastalardı. 24 saatlik idrarda albümin atılımı ağır RS’si olan grupta hafif RS’si olan gruba göre anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı. Bilateral RS’si olan

hastalarda albüminüri unilateral RS'si olan hastalara göre anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı. Aynı zamanda albüminürisi olan hastaların ortalama GFR değeri albüminürisi olmayan hastalara göre anlamlı olacak şekilde düşük saptandı. Albüminüri ile KB arasındaki ilişkiye bakıldığında 24 saatlik diyastolik KB SDS ve gece diyastolik KB SDS değeri albüminürisi olan RS'li hasta grubunda albüminürisi olmayan RS'li hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Literatürle uyumlu olarak RS'si olan hastalarda albüminüri varlığında hastaların daha riskli olduğu, bu hastaların RS derecelerinin ağır, AKBM SDS değerlerinin daha yüksek, böbrek fonksiyonlarının daha düşük olduğu görüldü. Bu nedenle bu hastaların rutin takibinde idrarda albümin atılımına bakılması ve saptanması durumunda erken müdahale edilmesi KBY'ye gidişi önlemede önemli bir basamak olacaktır. Bu durumda da renin angiotensin aldosteron sistemi antagonistleri tedavide iyi bir seçenek olacaktır.

VUR ile RS arasındaki ilişkiye bakıldığında çalışmaya katılan 75 hastanın 49'unda VUR vardı ve iki taraflı VUR'u olan hastalarda RS görülme oranı VUR'u olmayanlara ve tek taraflı VUR'u olanlara göre daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. VUR derecesi arttıkça RS derecesinin de istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde arttığı gözlemlendi. Aynı zamanda VUR derecesi ile etkilenen böbreğin DRF'si arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. Bununla birlikte VUR derecesi ile GFR, BUN, KB SDS değerleri, KB yükleri ve dipping değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Bizim çalışmamızın aksine Fidan ve arkadaşlarının (108) yaptığı çalışmada VUR derecesi arttıkça ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde ve sistolik ve diyastolik kan basıncı yüklerinde artma saptanmıştır. Yavuz ve arkadaşlarının (5) yaptığı çalışmada ise HT ve VUR derecesi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Erişkin dönemde yapılan çok uzun dönem izlemlere bakıldığında Gebäck ve arkadaşlarının (163) İYE öyküsü olan ve ortalama yaşı 41 olan 86 kadın ile yaptığı çalışmada çocukluk çağındaki VUR'un ciddiyeti ile erişkin dönemdeki GFR düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

Literatürde pyelonefritik skarlı hastalarda KBY ve son dönem renal yetmezlik sıklığı oldukça değişkendir. Bu değişik sonuçların sebebi hasta seçiminde farklılıklar, çalışmanın prospektif veya retrospektif olması, izlem süresi, RS derecesi olabilir.

Jacobson ve arkadaşları (164) 30 tane nonobstruktif post-enfeksiyöz RS'li hastayı 27 yıl sonra değerlendirmiş 3 hastada son dönem böbrek yetmezliği saptanmış, geri kalan hastaların da GFR'si sağlıklı kontrollere göre daha düşük saptanmıştır. Filtrasyon fraksiyonu yaygın RS'si olanlarda daha düşük saptanmıştır. Bu çalışmada RS saptanma yaşı 6 yaştır ve tanı için geçir ve bu nedenle böbrekler daha fazla etkilenmiştir. Wennerström ve arkadaşlarının (165) ilk İYE'den 16-26 yıl sonra yaptığı çalışmada 57 RS'si olan ve 51 RS'si olmayan hasta değerlendirilmiş uzun dönemde renal fonksiyonların korunduğu RS'si olan ve olmayan gruplar arasında GFR değerleri açısından fark olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte unilateral RS'si olan hastalarda uzun dönem izlemde GFR stabil kalsa da skarlı böbreğin kendine ait GFR'sinde anlamlı azalma olduğu görülmüştür. Böbreğin kendine ait GFR'sinde anlamlı düşme olması bu hastaların uzun dönem takiplerine devam edilmesi gerekliliğini düşündürmektedir. Gebäck ve arkadaşlarının (163) yaptığı çalışmada çocukluk çağında İYE geçiren 58'inde RS olan, 28'inde RS olmayan ve ortanca yaşı 41 olan 86 hasta değerlendirilmiş, RS'si olan hasta grubunda 1 tane evre 3 KBY, 14 tane evre 2 KBY ve 43 tane evre 1 KBY olan hasta saptanmış, bilateral RS'si olan hastaların GFR değeri RS'si olmayan ve unilateral RS'si olan hastaların GFR değerlerine göre anlamlı olacak şekilde daha düşük saptanmış, RS derecesi yüksek olan hastaların GFR değerleri RS derecesi düşük olanlara göre düşük saptanmış ancak anlamlı görülmemiştir. Aynı hastaların ortanca yaşı 27 iken daha önceden değerlendirildiği çalışma ile karşılaştırma yapıldığında sadece bilateral RS'si olan hastalarda GFR'de anlamlı düşüklük saptanmışken, çalışmaya katılan tüm hastaların GFR'leri karşılaştırıldığında ilk çalışma ile arada anlamlı fark bulunmamıştır. Renal skarı ve aynı zamanda HT'si olan hastaların GFR değerleri bütün hasta grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Bu sonuçlarla bilateral ve ciddi RS'si olan ve RS'ye ek olarak HT'si olan hastaların KBY'ye gidiş açısından daha riskli olduğu ve bu hasta grubunda uzun dönem izlemin daha da önemli olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda RS'si olan hasta grubunda GFR <90 ml/dk/1,73m² olan 5 hasta varken RS'si olmayan grupta GFR <90 ml/dk/1,73m² olan hasta yoktu ancak RS'si olan ve olmayan grupların GFR değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ağır dereceli RS'si olan ve iki taraflı RS'si olan gruplarda GFR ortalaması daha düşük olmakla birlikte hafif, orta ve ağır dereceli RS'si olan hasta grupları arasında ve

unilateral ve bilateral RS'si olan hasta grupları arasında GFR değeri açısından anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca RS'si olan grupta AKBM'de HT olan ve olmayan hastaların GFR değeri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak GFR ile 24 saatlik diyastolik KB SDS, gece diyastolik KB SDS, 24 saatlik MAP SDS, tüm gün diyastolik KB yükü ve gece diyastolik KB yükü arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde negatif korelasyon saptandı. Çalışmamızda RS'si olan ve olmayan, hafif, orta ve ağır dereceli RS'si olan, unilateral ve bilateral RS'si olan hastaların GFR değerleri arasında anlamlı fark saptanmasa da literatürde daha uzun takip süreli çalışmalarda bilateral ve ciddi RS'si olan hastalarda zamanla GFR'de azalma olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bu hastaların uzun dönemde izlemine devam edilmesi gerekmektedir. Ayrıca RS'si olan hastalarda HT'si olan ve olmayan hastaların GFR değerleri arasında anlamlı fark olmasa da, AKBM'de SDS değerleri ve kan basıncı yükleri ile GFR arasında negatif korelasyon saptanmıştır bu da daha uzun dönemde bu hastaların KB değerlerinin arttıkça GFR değerlerinin gitgide düşeceğinin erken göstergesi olabilir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan 75 hastanın 25'inde DMSA'da RS yoktu, 50'inde DMSA'da RS mevcuttu.
2. Hastaların yaş ortalaması $11,7 \pm 3,59$ yıl (5-20 yaş), RS'si olan grupta $12,58 \pm 3,37$ yıl (6,3 -20 yaş), RS'si olmayan grupta $10,05 \pm 3,49$ yıl (5-19 yaş) olarak saptandı.
3. Hastaların ortalama takip süresi $9,05 \pm 3,69$ yıl, RS'si olan grupta ortalama takip süresi $9,69 \pm 3,80$ yıl, RS'si olmayan grupta $7,78 \pm 3,15$ yıl olarak hesaplandı.
4. Hastaların %36'sında hafif, %13,33'ünde orta, %17,33'ünde ağır derecede RS saptandı.
5. Renal skarı olan hastaların %88'inde unilateral, %12'sinde bilateral RS mevcuttu.
6. Cinsiyet, boy-z skoru ve BMI-z skoru RS'si olan ve olmayan gruplar arasında benzerdi.
7. Hafif, orta ve ağır dereceli RS'si olan hasta grupları arasında da boy z-skoru ve BMI-z skoru açısından anlamlı fark saptanmadı.
8. Hastaların %65,3'ünde VUR saptandı. İki taraflı VUR'u olan hastalarda tek taraflı VUR'u olan hastalara göre RS görülme oranı daha fazla olsa da anlamlı bulunmadı.
9. VUR derecesi arttıkça RS görülme oranının yükseldiği saptandı ancak anlamlı bulunmadı.
10. VUR derecesi arttıkça RS derecesinin de anlamlı olacak şekilde arttığı görüldü.
11. Renal skarı olan ve olmayan grupların BUN değerleri arasında anlamlı fark gözlenmezken ağır RS'si olan grupta BUN, hafif RS'si olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
12. Renal skarı olan ve olmayan hastaların GFR değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ağır dereceli RS'si olan grupta GFR değerleri daha düşük olmakla birlikte hafif, orta ve ağır dereceli RS'si olan grupların GFR değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. İki taraflı RS'si olan grupta GFR değerleri daha düşük olmakla birlikte tek taraflı ve iki taraflı RS'si olan gruplar arasında GFR değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.
13. 24 saatlik idrarda albümin düzeyi RS'si olan grupta daha yüksek saptanmakla birlikte RS'si olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak

ağır RS'si olan hasta grubunda hafif RS'si olan hasta grubuna göre, bilateral RS'si olan hasta grubunda ise unilateral RS'si olan hasta grubuna göre anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı.

14. İki taraflı RS'si olan hastalarda albüminürisi olan hasta görülme oranı, tek taraflı RS'si olan hastalara göre anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı.
15. Renal skara ek olarak albüminürisi olan hastalarda GFR, renal skarı olup albüminürisi olmayan hastalara göre anlamlı olacak şekilde düşük saptandı.
16. Ambulatuvar KB monitorizasyonu ile RS'si olan hastaların %20,4'ünde ambulatuvar HT, %16,3'ünde ambulatuvar prehipertansiyon saptandı. Renal skarı olmayan hastalarda ambulatuvar HT saptanan hasta yokken, %16,6 hastada ambulatuvar prehipertansiyon saptandı.
17. Ambulatuvar KB monitorizasyonu ile HT veya prehipertansiyon saptanan hastaların çoğunda nokturnal KB yüksekliği saptandı. Bu hastalarda AKBM ile gece KB yüksekliği saptanması HT'nin erken dönemde yakalanmasını ve erken önlem alınmasını sağlayabileceği için bu hastalarda KB'yi değerlendirmede AKBM'nin ofis ölçümüne göre ön planda olması gerektiği düşünüldü.
18. Ofis KB'nin APA rehberine göre değerlendirilmesinde RS'si olan grupta 17 hastada (%34) HT, 7 hastada (%14) yüksek KB saptandı. Renal skarı olmayan hasta grubunda ise 1 (%4) hastada HT saptandı. Yüksek KB olan hasta yoktu. ESH rehberine göre RS'si olan grupta 9 hastada (%18) HT, 9 hastada (%18) yüksek normal KB saptandı. Renal skarı olmayan grupta ise 1 hastada (%4) HT saptandı, yüksek normal KB olan hasta yoktu.
19. Ambulatuvar KB monitorizasyonu ve ofis KB ölçümlerine göre HT saptanan hasta sayıları yakın olsa da ESH rehberine göre ofis ölçümü ile HT saptanan 9 hastanın 5'inde (%55,5) AKBM ile HT saptanmış, aynı şekilde AKBM ile HT saptanan 10 hastanın ise 5'inde (%50) ofis ölçümü ile de HT saptanmıştır. Bu sonuçlara bakıldığında ofis ölçümünün tek başına HT'ü saptamada yeterli olmadığı düşünüldü.
20. Ambulatuvar KB monitorizasyonu ile prehipertansiyon veya HT saptanan hastalar ile normotansiyon saptanan hastalar arasında cinsiyet, boy z skor, BMI z skor, GFR ve BUN değerleri açısından anlamlı fark yokken, prehipertansiyon veya HT saptanan hastaların yaşları normotansiyon saptanan hastaların yaşlarına göre

- anlamli olarak yuiksek bulundu. Hipertansiyonun bu hastalarda buyuk yaslarda daha sik goruldugu saptanmis olup, uzun donem takibin onemi on plana cikmistir.
21. Renal skarı olan hastalarda ofis KB ölçümü ve AKBM ile HT görülme oranı RS'si olmayanlara göre anlamli olarak yuiksek bulundu.
 22. Ambulatuvar KB monitorizasyonu ile prehipertansiyon veya HT görülme oranları ile RS derecesi arasında anlamli ilişki saptanmadı.
 23. Ambulatuvar KB monitorizasyonu ile değerlendirilen tüm KB SDS değerleri RS'si olan grupta RS'si olmayan gruba göre anlamli olarak yuiksek saptandı. Hafif, orta ve ağır dereceli RS'si olan hastalar KB SDS değerlerine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamli fark saptanmadı.
 24. Ambulatuvar KB monitorizasyonu sonuçlarına göre tüm gün sistolik KB yükü, tüm gün diyastolik KB yükü, gece sistolik KB yükü ve gece diyastolik KB yükü RS'si olan grupta RS'si olmayan gruba göre anlamli olarak yuiksek bulundu. RS derecesine göre KB yükleri karşılaştırıldığında ise ağır dereceli RS'si olan grupta hafif dereceli RS'si olan gruba göre gündüz diyastolik KB yükü anlamli olarak yuiksek saptandı.
 25. Renal skarı olan grupta sistolik KB dipping değeri RS'si olmayan gruba göre anlamli olarak düşük bulundu. Diyastolik KB dipping değeri de RS'si olan grupta RS'si olmayan gruba göre düşük olmakla birlikte anlamli fark saptanmadı. Renal skar derecelerine göre sistolik ve diyastolik dipping değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamli farklılık saptanmadı.
 26. Renal skarı olan hastalarda AKBM ile normotansif saptanan hastaların GFR değeri ile prehipertansiyon veya HT saptanan hastaların GFR değerleri arasında anlamli fark saptanmadı ancak GFR ile 24 saatlik diyastolik KB SDS, gece diyastolik KB SDS, 24 saatlik MAP SDS, tüm gün diyastolik KB yükü ve gece diyastolik KB yükü arasında istatistiksel olarak anlamli olacak şekilde negatif korelasyon saptandı. Bu durumun da ileriki dönemde bu hastaların kan basınçlarının daha da artabileceğinin ve GFR'lerinin daha da düşebileceğinin erken göstergesi olabileceği düşünöldü.
 27. Renal skara ek olarak albüminürisi olan hastaların AKBM SDS değerlerinden 24 saatlik diyastolik KB SDS ve gece diyastolik KB SDS değerleri RS'si olup albüminürisi olmayan gruba göre anlamli olarak yuiksek bulundu.

28. Sonuçta RS'si olan hastaların böbrek fonksiyon testlerinde RS'si olmayan hastalara göre anlamlı farklılık olmasa da RS'si olan hastalarda HT ve albüminüri gelişme riski RS'si olmayan hastalara göre artmıştır. HT'si olan hastalarda da nokturnal HT'nin ön planda olması nedeni ile bu hastaların izleminde AKBM kullanılmalıdır. Renal skara ek albüminürisi olan hastalar en riskli grup olarak görülmektedir ve bu durum bilateral ve ağır dereceli RS'si olan hastalarda daha sıktır. Renal skar ve albüminürisi olan hastaların KB'leri daha yüksek GFR'leri daha düşüktür. Renal skarı olan hastalarda albüminüri takibi rutin izlemde olmalı ve albüminürisi olan hastalar HT ve bozulmuş renal fonksiyonlar açısından yakın takip edilmelidirler.

7. KAYNAKLAR

1. Keren R, Shaikh N, Pohl H, Gravens-Mueller L, Ivanova A, Zaoutis L, et al. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *Pediatrics*. 2015;136(1):e13-21.
2. Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011;128(3):595-610.
3. Ravera M, Re M, Deferrari L, Vettoretti S, Deferrari G. Importance of blood pressure control in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(4 Suppl 2):S98-103.
4. Goonasekera CD, Dillon MJ. Hypertension in reflux nephropathy. *BJU international*. 1999;83 Suppl 3:1-12.
5. Yavuz S, Anarat A, Bayazit AK. Ambulatory blood pressure monitoring in children with vesicoureteral reflux. *Urology*. 2014;83(4):899-903.
6. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics*. 2010;126(6):1084-91.
7. Park YS. Renal scar formation after urinary tract infection in children. *Korean Journal of Pediatrics*. 2012;55(10):367-70.
8. Lee YJ, Lee JH, Park YS. Risk factors for renal scar formation in infants with first episode of acute pyelonephritis: a prospective clinical study. *The Journal of urology*. 2012;187(3):1032-6.
9. Soylu A, Demir BK, Turkmen M, Bekem O, Saygi M, Cakmakci H, et al. Predictors of renal scar in children with urinary infection and vesicoureteral reflux. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2008;23(12):2227-32.
10. Faust WC, Diaz M, Pohl HG. Incidence of post-pyelonephritic renal scarring: a meta-analysis of the dimercapto-succinic acid literature. *The Journal of urology*. 2009;181(1):290-7; discussion 7-8.
11. Peters CA, Skoog SJ, Arant BS, Jr., Copp HL, Elder JS, Hudson RG, et al. Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *The Journal of urology*. 2010;184(3):1134-44.
12. Winberg J. Commentary: progressive renal damage from infection with or without reflux. *The Journal of urology*. 1992;148(5 Pt 2):1733-4.
13. Ransley PG, Risdon RA. Renal papillary morphology in infants and young children. *Urological Research*. 1975;3(3):111-3.
14. Obling H CI, Ebel K, Seppänen U, Smellie JM, TamminenMöbius T, Wikstad I. Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: The International Reflux Study in Children (European branch). *J Urol*. 1992(148):1653-6.
15. Ransley PG RR. Reflux and renal scarring. *Br J Radiol* 1978(14):1-35.
16. Jerkins GR, Noe HN. Familial vesicoureteral reflux: a prospective study. *The Journal of urology*. 1982;128(4):774-8.
17. Doganis D, Siafas K, Mavrikou M, Issaris G, Martirosova A, Perperidis G, et al. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? *Pediatrics*. 2007;120(4):e922-8.

18. Roberts JA. Etiology and pathophysiology of pyelonephritis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1991;17(1):1-9.
19. Roberts JA. Vesicoureteral reflux and pyelonephritis in the monkey: a review. *The Journal of urology*. 1992;148(5 Pt 2):1721-5.
20. Roberts JA. Experimental pyelonephritis in the monkey. III. Pathophysiology of ureteral malfunction induced by bacteria. *Investigative urology*. 1975;13(2):117-20.
21. Eddy AA. Interstitial macrophages as mediators of renal fibrosis. *Experimental nephrology*. 1995;3(2):76-9.
22. Muller GA, Strutz FM. Renal fibroblast heterogeneity. *Kidney international Supplement*. 1995;50:S33-6.
23. Cendron M. Reflux nephropathy. *Journal of pediatric urology*. 2008;4(6):414-21.
24. Risdon RA. The small scarred kidney of childhood. A congenital or an acquired lesion? *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 1987;1(4):632-7.
25. Roberts JA. Mechanisms of renal damage in chronic pyelonephritis (reflux nephropathy). *Current topics in pathology Ergebnisse der Pathologie*. 1995;88:265-87.
26. all TKMe. Vesicoureteral reflux and renal scarring in children. Seventh ed. Ellis D, Avner WEH, Patrick Niaudet, Norishige Yoshikawa, Francesco Emma, Stuart L. Goldstein, editor: Springer - Verlag Berlin Heidelberg 2016.
27. Ransley PG. Vesicoureteric reflux: continuing surgical dilemma. *Urology*. 1978;12(3):246-55.
28. Smellie J, Edwards D, Hunter N, Normand IC, Prescod N. Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney international Supplement*. 1975;4:S65-72.
29. Dick PT, Feldman W. Routine diagnostic imaging for childhood urinary tract infections: a systematic overview. *The Journal of pediatrics*. 1996;128(1):15-22.
30. Chand DH, Rhoades T, Poe SA, Kraus S, Strife CF. Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *The Journal of urology*. 2003;170(4 Pt 2):1548-50.
31. Hannula A, Venhola M, Renko M, Pokka T, Huttunen NP, Uhari M. Vesicoureteral reflux in children with suspected and proven urinary tract infection. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2010;25(8):1463-9.
32. Kenda RB, Fettich JJ. Vesicoureteric reflux and renal scars in asymptomatic siblings of children with reflux. *Archives of disease in childhood*. 1992;67(4):506-8.
33. Akbal C, Kaefer M. The ureter. In: *The Kelalis–King–Belman Textbook of Clinical Pediatric Urology*. Docimo SG, Canning DA, Houry AC (eds). vol: 5, London: Informa Healthcare UK Ltd., 2007:541-553.
34. Darge K. Voiding urosonography with ultrasound contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children. I. Procedure. *Pediatric radiology*. 2008;38(1):40-53.
35. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *International Reflux Study in Children*. *Pediatric radiology*. 1985;15(2):105-9.
36. Lim R. Vesicoureteral reflux and urinary tract infection: evolving practices and current controversies in pediatric imaging. *AJR American journal of roentgenology*. 2009;192(5):1197-208.

37. Darge K, Troeger J. Vesicoureteral reflux grading in contrast-enhanced voiding urosonography. *European journal of radiology*. 2002;43(2):122-8.
38. Tse KS, Wong LS, Lau HY, Fok WS, Chan YH, Tang KW, et al. Paediatric vesicoureteric reflux imaging: where are we? Novel ultrasound-based voiding urosonography. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi*. 2014;20(5):437-43.
39. Prasad MM, Cheng EY. Radiographic evaluation of children with febrile urinary tract infection: bottom-up, top-down, or none of the above? *Advances in urology*. 2012;2012:716739.
40. Silva JM, Diniz JS, Lima EM, Vergara RM, Oliveira EA. Predictive factors of resolution of primary vesico-ureteric reflux: a multivariate analysis. *BJU international*. 2006;97(5):1063-8.
41. Tekgul S, Riedmiller H, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman RJ, Radmayr C, et al. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *European urology*. 2012;62(3):534-42.
42. Knudson MJ, Austin JC, McMillan ZM, Hawtrey CE, Cooper CS. Predictive factors of early spontaneous resolution in children with primary vesicoureteral reflux. *The Journal of urology*. 2007;178(4 Pt 2):1684-8.
43. Sjostrom S, Sillen U, Jodal U, Sameby L, Sixt R, Stokland E. Predictive factors for resolution of congenital high grade vesicoureteral reflux in infants: results of univariate and multivariate analyses. *The Journal of urology*. 2010;183(3):1177-84.
44. Ek S, Lidfeldt KJ, Varricio L. Fetal hydronephrosis; prevalence, natural history and postnatal consequences in an unselected population. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2007;86(12):1463-6.
45. Feldman DM, DeCambre M, Kong E, Borgida A, Jamil M, McKenna P, et al. Evaluation and follow-up of fetal hydronephrosis. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2001;20(10):1065-9.
46. Zerlin JM, Ritchey ML, Chang AC. Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. *Radiology*. 1993;187(1):157-60.
47. Nordenstrom J, Sjostrom S, Sillen U, Sixt R, Brandstrom P. The Swedish infant high-grade reflux trial: UTI and renal damage. *Journal of pediatric urology*. 2017;13(2):146-54.
48. Evans K, Asimakadou M, Nwankwo O, Desai D, Cherian A, Mushtaq I, et al. What is the risk of urinary tract infection in children with antenatally presenting dilating vesico-ureteric reflux? *Journal of pediatric urology*. 2015;11(2):93.e1-6.
49. Grazioli S, Parvex P, Merlini L, Combescure C, Girardin E. Antenatal and postnatal ultrasound in the evaluation of the risk of vesicoureteral reflux. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2010;25(9):1687-92.
50. Skoog SJ, Peters CA, Arant BS, Jr., Copp HL, Elder JS, Hudson RG, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/Infants With Prenatal Hydronephrosis. *The Journal of urology*. 2010;184(3):1145-51.
51. Lee RS, Cendron M, Kinnamon DD, Nguyen HT. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2006;118(2):586-93.

52. Nguyen HT, Herndon CD, Cooper C, Gatti J, Kirsch A, Kokorowski P, et al. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *Journal of pediatric urology*. 2010;6(3):212-31.
53. Sidhu G, Beyene J, Rosenblum ND. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2006;21(2):218-24.
54. Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, Campbell JB, Chow J, Coleman B, et al. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). *Journal of pediatric urology*. 2014;10(6):982-98.
55. Visuri S, Kivisaari R, Jahnukainen T, Taskinen S. Postnatal imaging of prenatally detected hydronephrosis-when is voiding cystourethrogram necessary? *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2018.
56. Upadhyay J, McLorie GA, Bolduc S, Bagli DJ, Khoury AE, Farhat W. Natural history of neonatal reflux associated with prenatal hydronephrosis: long-term results of a prospective study. *The Journal of urology*. 2003;169(5):1837-41; discussion 41; author reply 41.
57. Norgaard JP, van Gool JD, Hjalmas K, Djurhuus JC, Hellstrom AL. Standardization and definitions in lower urinary tract dysfunction in children. International Children's Continence Society. *British journal of urology*. 1998;81 Suppl 3:1-16.
58. McKenna PH, Herndon CD, Connery S, Ferrer FA. Pelvic floor muscle retraining for pediatric voiding dysfunction using interactive computer games. *The Journal of urology*. 1999;162(3 Pt 2):1056-62; discussion 62-3.
59. Chang SJ, Tsai LP, Hsu CK, Yang SS. Elevated postvoid residual urine volume predicting recurrence of urinary tract infections in toilet-trained children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2015;30(7):1131-7.
60. Chung KLY, Chao NSY, Liu CSW, Tang PMY, Liu KKW, Leung MWY. Abnormal voiding parameters in children with severe idiopathic constipation. *Pediatric Surgery International*. 2014;30(7):747-9.
61. Yang S, Chua ME, Bauer S, Wright A, Brandstrom P, Hoebeke P, et al. Diagnosis and management of bladder bowel dysfunction in children with urinary tract infections: a position statement from the International Children's Continence Society. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2017.
62. Jodal U, Smellie JM, Lax H, Hoyer PF. Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2006;21(6):785-92.
63. Giurici N, Pennesi M. Importance of bladder bowel dysfunction in patients with urinary tract infection. *The Journal of pediatrics*. 2012;161(2):370.
64. Alexander SE, Arlen AM, Storm DW, Kieran K, Cooper CS. Bladder volume at onset of vesicoureteral reflux is an independent risk factor for breakthrough febrile urinary tract infection. *The Journal of urology*. 2015;193(4):1342-6.
65. Arlen AM, Alexander SE, Wald M, Cooper CS. Computer model predicting breakthrough febrile urinary tract infection in children with primary vesicoureteral reflux. *Journal of pediatric urology*. 2016;12(5):288.e1-.e5.

66. Capozza N, Caione P. Dextranomer/hyaluronic acid copolymer implantation for vesico-ureteral reflux: a randomized comparison with antibiotic prophylaxis. *The Journal of pediatrics*. 2002;140(2):230-4.
67. Vega PJ, Pascual LA. High-pressure bladder: an underlying factor mediating renal damage in the absence of reflux? *BJU international*. 2001;87(6):581-4.
68. Shaikh N, Hoberman A, Wise B, Kurs-Lasky M, Kearney D, Naylor S, et al. Dysfunctional elimination syndrome: is it related to urinary tract infection or vesicoureteral reflux diagnosed early in life? *Pediatrics*. 2003;112(5):1134-7.
69. Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *The Journal of urology*. 1998;160(3 Pt 2):1019-22.
70. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, 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. *Neurourology and urodynamics*. 2016;35(4):471-81.
71. Chase J, Austin P, Hoebeke P, McKenna P. The management of dysfunctional voiding in children: a report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *The Journal of urology*. 2010;183(4):1296-302.
72. Piepsz A, Colarinha P, Gordon I, Hahn K, Olivier P, Roca I, et al. Guidelines for 99mTc-DMSA scintigraphy in children. *European journal of nuclear medicine*. 2001;28(3):Bp37-41.
73. Elison BS, Taylor D, Van der Wall H, Pereira JK, Cahill S, Rosenberg AR, et al. Comparison of DMSA scintigraphy with intravenous urography for the detection of renal scarring and its correlation with vesicoureteric reflux. *British journal of urology*. 1992;69(3):294-302.
74. Majd M, Rushton HG. Renal cortical scintigraphy in the diagnosis of acute pyelonephritis. *Seminars in nuclear medicine*. 1992;22(2):98-111.
75. Ditchfield MR, de Campo JF, Nolan TM, Cook DJ, Grimwood K, Powell HR, et al. Risk factors in the development of early renal cortical defects in children with urinary tract infection. *AJR American journal of roentgenology*. 1994;162(6):1393-7.
76. Orellana P, Baquedano P, Rangarajan V, Zhao JH, Eng ND, Fettich J, et al. Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring, and vesicoureteral reflux. Results of a coordinated research project. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2004;19(10):1122-6.
77. Lee BF, Chiou YY, Chuang CM, Wu PS, Wu YC, Chiu NT. Evolution of differential renal function after acute pyelonephritis. *Nuclear medicine communications*. 2002;23(10):1005-8.
78. Stokland E, Hellstrom M, Jakobsson B, Sixt R. Imaging of renal scarring. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992) Supplement*. 1999;88(431):13-21.
79. Weyer K, Nielsen R, Petersen SV, Christensen EI, Rehling M, Birn H. Renal uptake of 99mTc-dimercaptosuccinic acid is dependent on normal proximal tubule receptor-mediated endocytosis. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2013;54(1):159-65.
80. Taylor AT. Radionuclides in nephrourology, part 1: Radiopharmaceuticals, quality control, and quantitative indices. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2014;55(4):608-15.

81. Mendichovszky I, Solar BT, Smeulders N, Easty M, Biassoni L. Nuclear Medicine in Pediatric Nephro-Urology: An Overview. *Seminars in nuclear medicine*. 2017;47(3):204-28.
82. Majd M, Rushton HG, Jantusch B, Wiedermann BL. Relationship among vesicoureteral reflux, P-fimbriated *Escherichia coli*, and acute pyelonephritis in children with febrile urinary tract infection. *The Journal of pediatrics*. 1991;119(4):578-85.
83. Moorthy I, Easty M, McHugh K, Ridout D, Biassoni L, Gordon I. The presence of vesicoureteric reflux does not identify a population at risk for renal scarring following a first urinary tract infection. *Archives of disease in childhood*. 2005;90(7):733-6.
84. Rossleigh MA. Scintigraphic imaging in renal infections. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the So.* 2009;53(1):72-7.
85. Chesney RW, Carpenter MA, Moxey-Mims M, Nyberg L, Greenfield SP, Hoberman A, et al. Randomized Intervention for Children With Vesicoureteral Reflux (RIVUR): background commentary of RIVUR investigators. *Pediatrics*. 2008;122 Suppl 5:S233-9.
86. Szymanski KM, Oliveira LM, Silva A, Retik AB, Nguyen HT. Analysis of indications for ureteral reimplantation in 3738 children with vesicoureteral reflux: a single institutional cohort. *Journal of pediatric urology*. 2011;7(6):601-10.
87. Sung J, Skoog S. Surgical management of vesicoureteral reflux in children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2012;27(4):551-61.
88. Kincaid-Smith P. Glomerular lesions in atrophic pyelonephritis and reflux nephropathy. *Kidney international Supplement*. 1975;4:S81-3.
89. Bailey RR, Swainson CP, Lynn KL, Burry AF. Glomerular lesions in the 'normal' kidney in patients with unilateral reflux nephropathy. *Contributions to nephrology*. 1984;39:126-31.
90. Zhang Y, Bailey RR. A long term follow up of adults with reflux nephropathy. *The New Zealand medical journal*. 1995;108(998):142-4.
91. Cotran RS. Glomerulosclerosis in reflux nephropathy. *Kidney International*. 1982;21(3):528-34.
92. Cotran RS. Nephrology Forum. Glomerulosclerosis in reflux nephropathy. *Kidney international*. 1982;21(3):528-34.
93. Torres VE, Velosa JA, Holley KE, Kelalis PP, Stickler GB, Kurtz SB. The progression of vesicoureteral reflux nephropathy. *Annals of internal medicine*. 1980;92(6):776-84.
94. Purkerson ML, Hoffsten PE, Klahr S. Pathogenesis of the glomerulopathy associated with renal infarction in rats. *Kidney international*. 1976;9(5):407-17.
95. Shimamura T, Morrison AB. A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomized rats. *The American journal of pathology*. 1975;79(1):95-106.
96. Karlen J, Linne T, Wikstad I, Aperia A. Incidence of microalbuminuria in children with pyelonephritic scarring. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 1996;10(6):705-8.

97. Basic J, Golubovic E, Miljkovic P, Bjelakovic G, Cvetkovic T, Milosevic V. Microalbuminuria in children with vesicoureteral reflux. *Renal failure*. 2008;30(6):639-43.
98. Bell FG, Wilkin TJ, Atwell JD. Microproteinuria in children with vesicoureteric reflux. *British journal of urology*. 1986;58(6):605-9.
99. Butler AM. CHRONIC PYELONEPHRITIS AND ARTERIAL HYPERTENSION. *Journal of Clinical Investigation*. 1937;16(6):889-97.
100. Becker GJ. Reflux nephropathy. *Australian and New Zealand journal of medicine*. 1985;15(5):668-76.
101. Becker GJ, Kincaid-Smith P. Reflux nephropathy: the glomerular lesion and progression of renal failure. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 1993;7(4):365-9.
102. Goonasekera CDA, Barratt TM, Dillon MJ, Shah V, Wade AM, Barratt TM, et al. 15-year follow-up of renin and blood pressure in reflux nephropathy. *The Lancet*. 1996;347(9002):640-3.
103. Kohler J, Tencer J, Thysell H, Forsberg L. Vesicoureteral Reflux Diagnosed in Adulthood. Incidence of Urinary Tract Infections, Hypertension, Proteinuria, Back Pain and Renal Calculi. *The Journal of urology*. 1998;160(4):1591.
104. Ravat SH, Ravat HK, Shah MD, Pahlajani DB. Malignant hypertension due to reflux nephropathy in an adolescent (a case report). *Journal of postgraduate medicine*. 1991;37(3):173-6, 6a.
105. Simoes e Silva AC, Silva JM, Diniz JS, Pinheiro SV, Lima EM, Vasconcelos MA, et al. Risk of hypertension in primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(3):459-62.
106. Bisset GS, 3rd, Strife JL, Dunbar JS. Urography and voiding cystourethrography: findings in girls with urinary tract infection. *AJR American journal of roentgenology*. 1987;148(3):479-82.
107. el-Khatib MT, Becker GJ, Kincaid-Smith PS. Reflux nephropathy and primary vesicoureteric reflux in adults. *The Quarterly journal of medicine*. 1990;77(284):1241-53.
108. Fidan K, Kandur Y, Buyukkaragoz B, Akdemir UO, Soylemezoglu O. Hypertension in pediatric patients with renal scarring in association with vesicoureteral reflux. *Urology*. 2013;81(1):173-7.
109. Hinchliffe SA, Kreczy A, Ciftci AO, Chan YF, Judd BA, van Velzen D. Focal and segmental glomerulosclerosis in children with reflux nephropathy. *Pediatric pathology*. 1994;14(2):327-38.
110. Goonasekera CD, Shah V, Wade AM, Barratt TM, Dillon MJ. 15-year follow-up of renin and blood pressure in reflux nephropathy. *Lancet (London, England)*. 1996;347(9002):640-3.
111. Jardim H, Shah V, Savage JM, Barratt TM, Dillon MJ. Prediction of blood pressure from plasma renin activity in reflux nephropathy. *Archives of disease in childhood*. 1991;66(10):1213-6.
112. Savage JM, Koh CT, Shah V, Barratt TM, Dillon MJ. Five year prospective study of plasma renin activity and blood pressure in patients with longstanding reflux nephropathy. *Archives of disease in childhood*. 1987;62(7):678-82.
113. Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Reversing glomerular hypertension stabilizes established glomerular injury. *Kidney international*. 1987;31(3):752-9.

114. Bailey RR, Lynn KL, McRae CU. Unilateral reflux nephropathy and hypertension. *Contributions to nephrology*. 1984;39:116-25.
115. Brakeman P. Vesicoureteral reflux, reflux nephropathy, and end-stage renal disease. *Advances in urology*. 2008;50:8949.
116. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). Annual Report 2008:1-246.
117. Furth SL, Abraham AG, Jerry-Fluker J, Schwartz GJ, Benfield M, Kaskel F, et al. Metabolic abnormalities, cardiovascular disease risk factors, and GFR decline in children with chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(9):2132-40.
118. Bek K, Akman S, Bilge I, Topaloglu R, Caliskan S, Peru H, et al. Chronic kidney disease in children in Turkey. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2009;24(4):797-806.
119. Jungers P, Houillier P, Chauveau D, Choukroun G, Moynot A, Skhiri H, et al. Pregnancy in women with reflux nephropathy. *Kidney international*. 1996;50(2):593-9.
120. el-Khatib M, Packham DK, Becker GJ, Kincaid-Smith P. Pregnancy-related complications in women with reflux nephropathy. *Clinical nephrology*. 1994;41(1):50-5.
121. Hollowell JG. Outcome of pregnancy in women with a history of vesicoureteric reflux. *BJU international*. 2008;102(7):780-4.
122. Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ, Risdon RA, Bryant TN. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 1998;12(9):727-36.
123. Guizar JM, Kornhauser C, Malacara JM, Sanchez G, Zamora J. Renal tubular acidosis in children with vesicoureteral reflux. *The Journal of urology*. 1996;156(1):193-5.
124. Terzi F, Assael BM, Claris-Appiani A, Marra G, Dell'Agnola CA, Tadini B, et al. Increased sodium requirement following early postnatal surgical correction of congenital uropathies in infants. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 1990;4(6):581-4.
125. Polito C, Marte A, Zamparelli M, Papale MR, Rocco CE, La Manna A. Catch-up growth in children with vesico-ureteric reflux. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 1997;11(2):164-8.
126. Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo MV, Shamsa F. High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002. *Circulation*. 2007;116(13):1488-96.
127. McNiece KL, Poffenbarger TS, Turner JL, Franco KD, Sorof JM, Portman RJ. Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescents. *The Journal of pediatrics*. 2007;150(6):640-4, 4.e1.
128. Tracy RE, Newman WP, 3rd, Wattigney WA, Srinivasan SR, Strong JP, Berenson GS. Histologic features of atherosclerosis and hypertension from autopsies of young individuals in a defined geographic population: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis*. 1995;116(2):163-79.
129. Homma S, Ishii T, Malcom GT, Zieske AW, Strong JP, Tsugane S, et al. Histopathological modifications of early atherosclerotic lesions by risk factors--findings in PDAY subjects. *Atherosclerosis*. 2001;156(2):389-99.

130. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hara A, et al. Prognostic significance of night-time, early morning, and daytime blood pressures on the risk of cerebrovascular and cardiovascular mortality: the Ohasama Study. *Journal of hypertension*. 2006;24(9):1841-8.
131. Wuhl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *Journal of hypertension*. 2002;20(10):1995-2007.
132. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, Maahs DM, McCrindle BW, Mitsnefes M, et al. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2014;63(5):1116-35.
133. Torok K, Palfi A, Szelenyi Z, Molnar D. Circadian variability of blood pressure in obese children. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2008;18(6):429-35.
134. Flynn JT. Differentiation between primary and secondary hypertension in children using ambulatory blood pressure monitoring. *Pediatrics*. 2002;110(1 Pt 1):89-93.
135. Seeman T, Palyzova D, Dusek J, Janda J. Reduced nocturnal blood pressure dip and sustained nighttime hypertension are specific markers of secondary hypertension. *The Journal of pediatrics*. 2005;147(3):366-71.
136. Flynn JT, Urbina EM. Pediatric ambulatory blood pressure monitoring: indications and interpretations. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2012;14(6):372-82.
137. Alpay H, Ozdemir N, Wuhl E, Topuzoglu A. Ambulatory blood pressure monitoring in healthy children with parental hypertension. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2009;24(1):155-61.
138. Tenhola S, Rahiala E, Halonen P, Vanninen E, Voutilainen R. Maternal preeclampsia predicts elevated blood pressure in 12-year-old children: evaluation by ambulatory blood pressure monitoring. *Pediatric research*. 2006;59(2):320-4.
139. Rahiala E, Tenhola S, Vanninen E, Herrgard E, Tikanoja T, Martikainen A. Ambulatory blood pressure in 12-year-old children born small for gestational age. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2002;39(4):909-13.
140. Salgado CM, Jardim PC, Teles FB, Nunes MC. Low birth weight as a marker of changes in ambulatory blood pressure monitoring. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2009;92(2):107-21.
141. Gustavsen PH, Hoegholm A, Bang LE, Kristensen KS. White coat hypertension is a cardiovascular risk factor: a 10-year follow-up study. *Journal of human hypertension*. 2003;17(12):811-7.
142. Verberk WJ, Kessels AG, de Leeuw PW. Prevalence, causes, and consequences of masked hypertension: a meta-analysis. *American journal of hypertension*. 2008;21(9):969-75.
143. Stabouli S, Kotsis V, Rizos Z, Toumanidis S, Karagianni C, Constantopoulos A, et al. Left ventricular mass in normotensive, prehypertensive and hypertensive children and adolescents. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2009;24(8):1545-51.
144. Urbina EM, Houry PR, McCoy C, Daniels SR, Kimball TR, Dolan LM. Cardiac and vascular consequences of pre-hypertension in youth. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2011;13(5):332-42.

145. Shatat IF, Freeman KD, Vuguin PM, Dimartino-Nardi JR, Flynn JT. Relationship between adiponectin and ambulatory blood pressure in obese adolescents. *Pediatric research*. 2009;65(6):691-5.
146. Leung LC, Ng DK, Lau MW, Chan CH, Kwok KL, Chow PY, et al. Twenty-four-hour ambulatory BP in snoring children with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2006;130(4):1009-17.
147. Amin RS, Carroll JL, Jeffries JL, Grone C, Bean JA, Chini B, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in children with sleep-disordered breathing. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;169(8):950-6.
148. Sulakova T, Janda J, Cerna J, Janstova V, Sulakova A, Slany J, et al. Arterial HTN in children with T1DM--frequent and not easy to diagnose. *Pediatric diabetes*. 2009;10(7):441-8.
149. Chatterjee M, Speiser PW, Pellizzarri M, Carey DE, Fort P, Kreitzer PM, et al. Poor glycemic control is associated with abnormal changes in 24-hour ambulatory blood pressure in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2009;22(11):1061-7.
150. Mitsnefes M, Flynn J, Cohn S, Samuels J, Blydt-Hansen T, Saland J, et al. Masked Hypertension Associates with Left Ventricular Hypertrophy in Children with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2010;21(1):137-44.
151. McGlothlan KR, Wyatt RJ, Ault BH, Hastings MC, Rogers T, DiSessa T, et al. Predominance of nocturnal hypertension in pediatric renal allograft recipients. *Pediatric transplantation*. 2006;10(5):558-64.
152. Ziessman HA, Majd M. Importance of methodology on (99m)technetium dimercapto-succinic acid scintigraphic image quality: imaging pilot study for RIVUR (Randomized Intervention for Children With Vesicoureteral Reflux) multicenter investigation. *The Journal of urology*. 2009;182(1):272-9.
153. Mattoo TK, Skoog SJ, Gravens-Mueller L, Chesney RW, Hoberman A, Mathews R, et al. Interobserver variability for interpretation of DMSA scans in the RIVUR trial. *Journal of pediatric urology*. 2017;13(6):616.e1-.e6.
154. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of hypertension*. 2016;34(10):1887-920.
155. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3).
156. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension*. 2009;27(9):1719-42.
157. Flynn JT. Ambulatory blood pressure monitoring in children: imperfect yet essential. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2011;26(12):2089-94.
158. Wennerstrom M, Hansson S, Hedner T, Himmelmann A, Jodal U. Ambulatory blood pressure 16-26 years after the first urinary tract infection in childhood. *Journal of hypertension*. 2000;18(4):485-91.
159. Geback C, Hansson S, Himmelmann A, Sandberg T, Sixt R, Jodal U. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in adult women with urinary tract infection in childhood. *Journal of hypertension*. 2014;32(8):1658-64; discussion 64.

160. Patzer L, Seeman T, Luck C, Wuhl E, Janda J, Misselwitz J. Day- and night-time blood pressure elevation in children with higher grades of renal scarring. *The Journal of pediatrics*. 2003;142(2):117-22.
161. O'Sullivan JJ, Derrick G, Griggs P, Foxall R, Aitkin M, Wren C. Ambulatory blood pressure in schoolchildren. *Archives of disease in childhood*. 1999;80(6):529-32.
162. Lama G, Tedesco MA, Graziano L, Calabrese E, Grassia C, Natale F, et al. Reflux nephropathy and hypertension: correlation with the progression of renal damage. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2003;18(3):241-5.
163. Geback C, Hansson S, Martinell J, Sandberg T, Sixt R, Jodal U. Renal function in adult women with urinary tract infection in childhood. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2015;30(9):1493-9.
164. Jacobson SH, Eklof O, Lins LE, Wikstad I, Winberg J. Long-term prognosis of post-infectious renal scarring in relation to radiological findings in childhood--a 27-year follow-up. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 1992;6(1):19-24.
165. Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E. Renal function 16 to 26 years after the first urinary tract infection in childhood. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2000;154(4):339-45.