



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
ÇOCUK NEFROLOJİSİ BİLİM DALI**

**VEZİKOÜRETERAL REFLÜLÜ ÇOCUKLARDA
REFLÜ NEFROPATİSİ GELİŞİMİNDE
PROTEİNÜRİ, İNFLAMASYON, HİPERTANSİYONUN ROLÜ
VE
SİSTATİN C’NİN PREDİKTİF ETKİSİ**

UZM. DR. SEVGİ YAVUZ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ALİ ANARAT**

ADANA 2011



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
ÇOCUK NEFROLOJİSİ BİLİM DALI**

**VEZİKOÜRETERAL REFLÜLÜ ÇOCUKLARDA
REFLÜ NEFROPATİSİ GELİŞİMİNDE
PROTEİNÜRİ, İNFLAMASYON, HİPERTANSİYONUN ROLÜ
VE
SİSTATİN C’NİN PREDİKTİF ETKİSİ**

**UZM. DR. SEVGİ YAVUZ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ALİ ANARAT**

**Çukurova Üniversitesi Proje Araştırma ve Destekleme Fonu
TF2009BAP22**

ADANA 2011

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı'nda yapılmıştır. Serum ve idrar örnekleri Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarında ve Adana Başkent Hastanesi Merkez Laboratuvarında çalışılmıştır. Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Proje Araştırma ve Destekleme Fonu (TF2009BAP22) tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMA LİSTESİ	VI
ÖZET ve ANAHTAR SÖZCÜKLER	VII
ABSTRACT-KEYWORDS	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Vezikoüreteral Reflü	3
2.1.1.Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.3.1. Prevalans	3
2.1.3.2. Cinsiyet	4
2.1.3.3. Yaş	4
2.1.3.4. Irk	4
2.1.3.5. Kalıtım ve Genetik	5
2.1.4. Embriyoloji veFonksiyonel Anatomi	5
2.1.5. Etyoloji	7
2.1.5.1. Primer Reflü	7
2.1.5.2. Sekonder Reflü	7
2.1.6. Klinik	8
2.1.7. Derecelendirme	9
2.1.8. Tanı	9
2.1.9. Doğal Seyir	11
2. 1.1.10. Tedavi	11
2.1.10.1. Medikal Tedavi	11
2.1.10.2. Cerrahi Tedavi	12
2.2. Reflü Nefropatisi	13
2.2.1. Etyopatogenez	13
2.2.1.1. Embriyolojik Displazi	13
2.2.1.2. Steril Reflü	13
2.2.1.3. Papiller Anatomi	14
2.2.1.4. Enfeksiyon-İnflamasyon	14
2.2.1.5. Yaş	16
2.2.2.Reflü Nefropatisinin Komplikasyonları	16
2.2.2.1. Hipertansiyon	16
2.2.2.2. Kronik Böbrek Yetmezliği	16
2.2.2.3. Büyüme Geriliği	17
2.3. İdrar Yolu Enfeksiyonu	18
2.3.1. Epidemiyoloji	18
2.3.2. Etyoloji	18
2.3.3. Patogenez	19
2.3.3.1. Bakteriyel Virülans Faktörleri	19
2.3.3.2. Konağın İnflamatuvar Cevabı	19

2.3.3.3. Konağa Ait Predispozan Faktörler	19
2.3.4. Klinik	20
2.3.5. Tanı	20
2.3.6. Radyolojik görüntüleme	21
2.3.7. Tedavi	22
2.3.8. Korunma	23
2.3. Hipertansiyon	24
2.3.1. Tanım	24
2.3.2. Yaşam İçi Kan Basıncı İzlemi	24
2.4. Sistatin C	26
2.5. İnterlökin-18	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM	29
3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi	29
3.3. Kan ve İdrar Örneklerinin Alınması ve Çalışılma Yöntemleri	29
3.3. Yaşam İçi Kan Basıncı Ölçümü ve Değerlendirmesi	30
3.4. İstatiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32
4.1. Hasta Gruplarının Karakteristik Özellikleri	32
4.2. Hasta Gruplarının Biyokimyasal Değerlendirmesi	38
4.3. Hasta Gruplarının Yaşam İçi Kan Basıncı İzlem Sonuçlarının Değerlendirmesi	43
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR	60
7. KAYNAKLAR	64
8. ÖZGEÇMİŞ	73
9. EKLER	74

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo no</u>	<u>Sayfa no</u>
Tablo 1. Veziköüreteral reflünün sınıflandırılması	8
Tablo 2. Sistit ve piyelonefritli çocuklarda antibiyotik tedavisi seçenekleri	23
Tablo 3. İdrar yolu enfeksiyonu profilaksisinde kullanılan ilaçlar	23
Tablo 4. Çocuklarda kan basıncı ölçümlerinin sınıflandırılması	24
Tablo 5. Tüm olguların cinsiyet dağılımı	32
Tablo 6. Hasta gruplarının yaş ortalamaları	33
Tablo 7. Hastaların reflü derecesine göre dağılımı	34
Tablo 8. Tüm olguların DMSA sintigrafi sonuçlarına göre dağılımı	35
Tablo 9. Tüm olguların koruyucu antibiyotik kullanımına göre dağılımı	35
Tablo 10. Tüm olguların antihipertansif ilaç kullanımına göre dağılımı	36
Tablo 11. Tüm olguların işeme bozukluğuna göre dağılımı	37
Tablo 12. Hasta gruplarının biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması	39
Tablo 13. Hasta gruplarında farklı formüllerle hesaplanan glomerüler filtrasyon hızlarının karşılaştırılması	41
Tablo 14. Prognosa göre hastaların sistatin C ve İnterlökin-18 değerleri	42
Tablo 15. Skar varlığına göre hastaların sistatin C ve İnterlökin-18 değerleri	42
Tablo 16. Hasta gruplarında gündüz, gece ve 24 saatlik sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı z skorlarının dağılımı	44

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil no</u>	<u>Sayfa no</u>
Şekil 1. Ürogenital sinüsün gelişimi	6
Şekil 2. Normal üreterotrigoanal kompleks ve üreterovezikal bileşkede submukozal tünel uzunluğuna göre olası reflü	7
Şekil 3. Uluslararası vezikoüreteral reflü sınıflaması	9
Şekil 4. Radyonüklid sistografi ile vezikoüreteral reflü sınıflaması	10
Şekil 5. Reflüde renal papilla yapısı	14
Şekil 6. Piyelonefritik skar gelişiminde patolojik olayların şematik gösterimi	15
Şekil 7. Vezikoüreteral reflülü hastalarda son dönem böbrek yetmezliğine gidişte etkili faktörler	17
Şekil 8. DMSA sintigrafisinde her iki böbrekte skar görünümü	22
Şekil 9. Hasta gruplarının cinsiyet dağılımı	32
Şekil 10. Hasta gruplarının yaş dağılımı	33
Şekil 11. Hasta gruplarının reflü derecesine göre dağılımı	34
Şekil 12. Hasta gruplarının skar varlığına göre dağılımı	35
Şekil 13. Hasta gruplarının koruyucu antibiyotik kullanımına göre dağılımı	36
Şekil 14. Hasta gruplarının antihipertansif ilaç kullanımına göre dağılımı	37
Şekil 15. Hasta gruplarının işeme bozukluğuna göre dağılımı	38
Şekil 16. Hasta gruplarının idrar interlökin-18/idrar kreatinin değerlerinin dağılımı	40
Şekil 17. Hasta gruplarının serum sistatin C değerlerinin dağılımı	40
Şekil 18. Hasta gruplarında farklı formüllerle glomerüler filtrasyon hızı ortalamaları	41
Şekil 19. Skar olan ve olmayan gruplarda sistatin C değerlerinin dağılımı	43
Şekil 20. Sistolik kan basıncının 24 saatlik, gündüz ve gece z değerlerinin hasta gruplarında dağılımı	44
Şekil 21. Diyastolik kan basıncının 24 saatlik, gündüz ve gece z değerlerinin hasta gruplarında dağılımı	45
Şekil 22. Ortalama kan basıncının 24 saatlik, gündüz ve gece z değerlerinin hasta gruplarında dağılımı	46

KISALTMA LİSTESİ

ABH	: Akut böbrek hasarı
ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
AGTR2	: Anjiotensin reseptör II
CAKUT	: Konjenital böbrek ve üriner sistem anomalisi
Cr	: Kreatinin
CRP	: C-reaktif protein
DES	: Disfonksiyonel eliminasyon sendromu
DMSA	: Dimerkaptosüksinik asit
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
VUR	: Vezikoüreteral reflü
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
GDNF	: Glial-cell-line-derived neurotrophic factor
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
IL-18	: İnterlökin-18
IRR	: İntrarenal reflü
LMS	: Least mean square
MA	: Mikroalbuminüri
NAG	: N-asetil- β -D-glukozaminidaz
OKB	: Ortalama kan basıncı
PCT	: Prokalsitonin
PUV	: Posterior üretral valv
RNC	: Radyonüklid sistografi
TGF-β	: Transforming growth faktör- β
UPK3A	: Uroplakin-3
USG	: Ultrasonografi
UV	: Üreterovezikal
VCUG	: Voiding sistoüretrografi
YİKBİ	: Yaşam içi kan basıncı izlemi

ÖZET

Vezikoöreteral Reflü Çocuklarda Reflü Nefropatisi Gelişiminde Proteinüri, İnflamasyon ve Hipertansiyonun Rolü, Sistatin C'nin Prediktif Etkisi

Amaç: Bu çalışmada vezikoöreteral reflü çocuklarda reflü nefropatisi gelişiminde proteinüri, inflamasyon ve hipertansiyonun rolü, sistatin C'nin prediktif etkisinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Eylül 2009 ile Mayıs 2011 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalında vezikoöreteral reflü tanısıyla takip edilen 93 hasta ile prospektif olarak yapıldı.

Hastaların demografik verileri kaydedildi. Kan ve zamanlı idrar örnekleri alındı. Hemogram, kan ve idrar biyokimyası, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, prokalsitonin, interlökin-18 ve sistatin C çalışıldı. Kreatinin klirensi, Schwartz, Hoek ve Larsson formülleri ile glomerüler filtrasyon hızları hesaplandı. Yaşam içi kan basıncı izlemi yapıldı ve LMS metoduna göre z skorları hesaplandı.

Mikroalbuminüri varlığına göre hastalar iki gruba ayrıldı. İstatistiksel analizleri yapıldı.

Bulgular: Mikroalbuminürik grupta skar ve antihipertansif ilaç alım oranı, BUN, kreatinin, sistatin C değerleri yüksek, dört formülle de hesaplanan glomerüler filtrasyon hızları düşük; 24 saatlik sistolik ve diyastolik, gece sistolik, 24 saatlik, gündüz ve gece ortalama kan basıncı ölçümleri yüksek bulundu. Diğer parametrelerde ise istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Proteinüri varlığında skar derecesinin ve hipertansiyonun arttığı, bu artışın özellikle ortalama kan basıncında belirgin olduğu, glomerüler filtrasyon hızının azaldığı gözlemlendi. Sistatin C böbrek fonksiyonu ve prognoz tayininde hassas bir gösterge olabilir. Sistatin C'ye dayalı glomerüler filtrasyon hızı ölçümleri, Schwartz ve kreatinin klirensine iyi birer alternatif olabilir. Eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, prokalsitonin ve interlökin-18 reflü nefropatisinde etkili bulunmadı. Riskli grupların proteinüri, sistatin C ve yaşam içi kan basıncı izlemi ile takibi daha uygundur.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, inflamasyon, proteinüri, reflü nefropatisi, vezikoöreteral reflü

SUMMARY

Role of Proteinuria, Hypertension, Inflammation and Predictive Value of Cystatin C in Development of Reflux Nephropathy in Children with Vesicoureteral Reflux

Aim: To investigate the role of proteinuria, hypertension, inflammation and predictive value of cystatin C in development of reflux nephropathy in children with vesicoureteral reflux.

Material-Methods: This prospective study was designed in 93 patients following with a diagnosis of vesicoureteral reflux in Pediatric Nephrology Department of Cukurova University Hospital between the years of 2009 and 2011.

Demographic data of the patients were recorded. Blood and timely urine samples were taken. Complete blood count, blood and urine chemistry, erithrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, procalcitonin, Interleukin-18 and cystatin C were all analysed. Glomerular filtration rates were calculated according to Schwartz, Hoek and Larsson formulas and also creatinine clearance. Ambulatory blood pressure monitorization was applied to whole patients and z scores were calculated with LMS method.

The patients were divided into two groups according to presence of microalbuminuria. Statistical analyses was done.

Results: Incidence of scarring and antihypertensive medication and level of serum BUN, creatinine were higher whereas glomerular filtration rates calculated with both of four formulas were lower in microalbuminuric patients. Cystatin C based formulas might be an alternative of Scwartz and creatinine clearance. 24 hour systolic and diastolic; night systolic and 24 hour, day and night mean arteriel pressures were higher in these patients. Other parameters were not statistically significant.

Conclusion: Existence of proteinuria increases the severity of scarring, hypertension particularly mean arterial pressure and also decreases glomerular filtration rates. Cystatin C might be a useful marker for predicting renal function and prognosis. Cystatin-C based GFR formulas might be an alternative for Schwartz and creatinine clearance. Erithrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, procalcitonin, Interleukin-18 might not have a good predictive value in reflux nephropathy. Follow-up of high risk patients with proteinuria, cystatin C and ambulatory blood pressure monitorization seem to be reasonable.

Key words: Hypertension, inflammation, proteinuria, reflux nephropathy, vesicoureteral reflux

1.GİRİŞ

Vezikoüreteral reflü (VUR), üreterovezikal (UV) birleşim yerindeki valv mekanizmasının yetersiz çalışması sonucu idrarın mesaneden üst üriner sisteme geri kaçıışı olarak tanımlanır.¹⁻⁶ Erken tanı konulmadığı takdirde tekrarlayan piyelonefrit atakları ile renal skarlanma, reflü nefropatisi, büyüme geriliği, hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliğine neden olabilir.³

Vezikoüreteral reflü asemptomatik çocukların yaklaşık % 1-3'ünde, antenatal hidronefrozlu bebeklerin % 10'unda, 5 yaş altında idrar yolu enfeksiyonu (İYE) geçiren çocukların % 30-40'unda görülür.^{1,6} Tüm dünyada son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) tanısı alan çocukların % 7-17'si VUR ile ilişkilidir.⁶ Türkiye'de ise % 32'lik oranla ilk sırada yer alır.⁷

Reflü nefropatisi, VUR'da görülen renal hasarlanmayı yansıtır. Eskiden % 30-60'lara varan reflü nefropatisi gelişim oranı erken tanı ve tedavi ile günümüzde % 10-20'lere kadar inmiştir.³ Reflü derecesi arttıkça skar insidansı artar; evre III ve üzerindeki VUR'da bu risk daha da belirginleşir.¹⁻⁶

Reflü nefropatisinin komplikasyonları ise hipertansiyon, böbrek yetmezliği ve büyüme geriliğidir. Böbrek harabiyetinin ağırlığı, tek ya da çift taraflı skar varlığı, hastanın yaşı ve takip süresinin uzunluğu hipertansiyon insidansını etkiler. Böbrek yetmezliği için risk faktörleri ise proteinüri, hipertansiyon (özellikle diyastolik), ilk başvuruda yüksek serum kreatinin düzeyi, azalmış glomerüler filtrasyon hızı (GFR), ileri evre VUR, bilateral VUR ve erkek cinsiyettir.¹⁻⁴

Sistatin C, glomerülden serbestçe filtre edilen ve proksimal tübülde tamamı geri emilen düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Serum kreatininden farklı olarak sekresyona uğramaz ve 1 yaşından sonra serum düzeyi sabit kalır.^{8,9} Sistatin C'nin böbrek fonksiyonunu yansıtmaya açısından kreatinine kıyasla daha değerli olduğu düşünülmektedir. Özellikle küçük yaş, immatür renal fonksiyon, düşük kas kitlesi, GFR < % 50 durumlarında daha da anlam kazanır.⁹

İnterlökin-18 (IL-18), immün veya non-immün doku hasarına neden olan proinflamatuvar bir sitokindir. Çok sayıda inflamatuvar ve immün aracılı tabloda makrofaj birikimi ile birlikte IL-18 artışı bildirilmiştir. Bunlardan biri akut böbrek hasarıdır (ABH).¹⁰

Vezikoüreteral reflülü hastaların bir kısmında renal skarlanma olur ve reflü nefropatisi gelişir. Reflü nefropatisi gelişen hastaların bir kısmı böbrek yetmezliğine ilerler ve yine bunların bir kısmında SDBY görülür.³ Fakat hangi VUR'lu hastada reflü nefropatisi ve hangi reflü nefropatili hastada SDBY gelişeceği net olarak bilinmemektedir. Biz bu çalışmada VUR'lu çocuklarda reflü nefropatisi gelişiminde etkili olan proteinüri, inflamasyon ve hipertansiyonun rolünü, sistatin C'nin prediktif etkisini belirlemeyi amaçladık. Esas belirteci proteinüri kabul edip hastaları mikroalbuminüri varlığına göre iki gruba ayırarak her iki grubun demografik özelliklerini, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT) ve interlökin-18 (IL-18) gibi inflamasyon parametrelerini, sistatin C düzeylerini ve yaşam içi kan basıncı izlemi (YİKBİ) ile tespit edilen hipertansiyon oranlarını karşılaştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vezikoüreteral Reflü

Vezikoüreteral reflü (VUR), üreterovezikal (UV) bileşkedeki valv mekanizmasının yetersiz çalışması sonucu idrarın mesaneden üreterlere doğru geri kaçıışı olarak tanımlanır.¹⁻⁶ İnsanlarda patolojik olan bu durum antenatal ve postnatal dönemlerde ilerleyici böbrek hasarına neden olabilir.¹ Erken tanı konulmadığı takdirde tekrarlayan piyelonefrit atakları ile renal skarlanma, reflü nefropatisi, hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliğine yol açabilir.^{2,3}

2.1.1. Tarihçe

Galen ve daha sonra da Vinci'nin UV bileşkede idrarın mesaneden böbreklere doğru tek yönlü kaçışına işaret etmeleri Batı tıbbındaki VUR'a ait ilk kaynakları oluşturur. Pozzi 1893'de jinekolojik hatalı bir müdahale sonucunda VUR'un insanlarda anormal olabileceği sonucuna varmış; Semblinow 1907'de bu durumun köpeklerde ve tavşanlarda normal olduğunu bildirmiştir. Aynı yıl içinde Sampson üreterin mesane duvarı boyunca oblik seyrinin UV bileşke düzeyinde bir kilit mekanizması yaptığını göstermiş ve ilk kez VUR'un İYE'ye yol açabileceğini ortaya koymuştur. Gruber'in 1929'da UV bileşkeyi daha ayrıntılı disseke etmesiyle VUR insidansının mesane içindeki oblik üreterin uzunluğuna ve trigonun kas yapısının gelişimine bağlı olduğu anlaşılmıştır. Asıl önemli keşifler 1952 yılında Hutch'ın paraplejik hastalarda VUR-kronik pyelonefrit ilişkisini ve 1959'da Hodson'ın renal skarı olan çocuklarda yüksek VUR olasılığını bildirmeleridir. VUR'un modern çağını belirleyen iki etkileyici çalışmadan ilki Ransley ve Risdon'ın İYE, reflü ve pyelonefritik skarlanma arasındaki ilişkiyi göstererek reflü nefropatisinin fizyopatolojisini tanımlamalarıdır. İkincisi ise Jean Smellie ve arkadaşlarının VUR'a özgü kavramları pekiştirmeleridir.⁴

2.1.2. Epidemiyoloji

2.1.3.1. Prevalans

Çocukların yaklaşık % 1-3'ünde görülür ve tüm dünyada son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) tanısı alan çocukların % 7-17'si VUR ile ilişkilidir. Beş yaş altında

İYE geçiren çocukların % 30-40'ında VUR tespit edilmiştir.⁶ Çocuklarda yaş büyüdükçe spontan rezolüsyona bağlı olarak VUR prevalansı azalır.²

Antenatal ultrasonografinin (USG) yaygın kullanımı hidronefrozun ve olası İYE öncesi VUR'un erken tespitini mümkün kılmıştır. Antenatal hidronefroz tanısı alan bebeklerin yaklaşık % 10'unda VUR geliştiği tahmin edilmektedir.¹ Phan postnatal USG'si normal olan ya da hafif pelvikaliektazi görülen infantlarda bu oranı % 15 olarak bildirirken¹¹, Zerin postnatal hidronefroz, kist, renal agenezi gibi çeşitli ek üst üriner sistem anomalisi olan yenidoğanlarda % 38 oranında VUR rapor etmiştir.¹²

2.1.3.2. Cinsiyet

Reflü ile kız ve erkek cinsiyetleri arasında yaşa göre farklılık gösteren bir ilişki bulunur. Antenatal hidronefroz ile VUR tanısı alan infantların çoğu erkektir. Bu bebeklerde genellikle reflü derecesi ve renal displazi insidansı daha yüksektir.¹³⁻¹⁵ Süt çocukluğu döneminde VUR'un spontan düzelme şansı yine erkeklerde daha fazladır.¹⁶ Daha ileri yaşlarda İYE sonrası VUR tespit edilenlerin ise çoğunluğu kızdır.^{4,14} Her iki cinsiyet arasında gözlenen bu farklılık alt üriner sistem, mesane çıkışı ve üretra fonksiyonlarında cinsiyete özgü bir ikilemi akla getirir.⁴ Uluslararası Reflü Çalışmasının Amerika kolunda hastaların yaklaşık % 11'ini, Avrupa kolunda ise % 24'ünü erkekler oluşturmuştur. Her iki kıta arasında erkek/kız oranlarındaki bu farklılığın sünnete bağlı olabileceği düşünülmüştür.¹⁷

2.1.3.3. Yaş

Yaş ile birlikte VUR görülme sıklığı azalır.¹⁻⁴ Bir derlemede 1 yaş altı çocuklarda reflü insidansı % 70, 4 yaş altında % 25, 12 yaş altında % 15 ve erişkinlerde % 5,2 olarak bildirilmiştir.¹⁸ Enfeksiyon ya da asemptomatik bakteriüri varlığında bile reflü küçük çocuklarda daha sık görülmektedir.¹⁹

2.1.3.4. Irk

Dünya genelinde VUR'a ırksal yatkınlık açısından yeterli bilgi yoktur. Çünkü çalışmaların çoğu Batı ülkeleri ile sınırlıdır. Mevcut verilere göre VUR beyaz kız çocuklarda zencilere kıyasla daha sık görülür.⁴ Antenatal hidronefroz ile VUR tanısı almış bebeklerde de aynı ırksal farklılık bulunur.²⁰ Ayrıca İYE sonrası yüksek dereceli reflü zenci kızlarda daha nadirdir.²¹ Skar oranı ise zencilerde daha yüksektir. Ancak

zencilerde skar progresyonu çok daha yavaş ve spontan rezolüsyon süresi çok daha kısadır.²² İspanyol kökenli kız çocuklarda ise VUR insidansı beyazlara yakındır.²³

2.1.3.5. Kalıtım ve Genetik

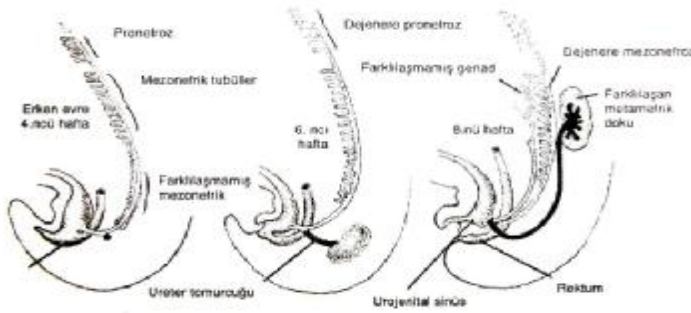
Vezikoüreteral reflü için özgün bir kalıtım şekli henüz belirlenmemiştir.¹⁻⁵ VUR tanılı hastaların kardeşlerinde yapılan 11 çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği bir derlemede yaklaşık % 32 oranında reflü bildirilmiştir.²⁴ Ancak daha büyük kardeşlerde bu oran % 7'ye düşebilir.²⁵ Dizigotik ikizlerde % 35-50, monozigotik ikizlerde ise % 80- 100'e çıkabilir.²⁶ Ebeveynlerinde VUR öyküsü olan çocuklarda VUR riski artar.^{27,28} Bir çalışmada VUR tanısı almış 26 ebeveynin 36 çocuğunda % 66 oranında VUR tespit edilmiştir. Tüm bu bulgular VUR'un ailesel bir modeli olduğunu işaret eder.²⁸ Çoğunlukla otozomal dominant olmakla birlikte ayrıca otozomal resesif ve X'e bağlı geçişler de gözlenir.²⁹

Avrupa'da üyelerinin dominant VUR kalıtımı gösterdiği yedi aile üzerinde yapılan bir çalışmada beş ailede kromozom 1 üzerinde bir lokus bulunmuş.³⁰ *PAX2*, *G* proteinleri, anjiotensin dönüştürücü enzim (*ACE*), anjiotensin reseptör II (*AGTR2*) ve *üroplakin* genleri ile VUR arasındaki ilişkiye bakılmış ancak kesin bir sonuç elde edilememiş. Hayvan modellerinde *Uroplakin-3* (*UPK3A*) geninin VUR'a neden olduğu gösterilmiş, ancak insan çalışmalarında bu bağlantı doğrulanamamış.³¹ Primer VUR'lu veya VUR ile beraber konjenital böbrek ve üriner sistem anomalisi (*CAKUT*) olan İtalyan bireylerde yapılan bir çalışmada üreterik tomucuğun gelişiminde rol alan *SLIT2* reseptörü *ROBO2* geninin mutasyonu toplam 4 ailede tespit edilmiş.³² Ancak farklı toplumlarda aynı mutasyona rastlanmamış.³³⁻³⁵ Transforming growth faktör- β (*TGF- β*) gen polimorfizmi ise VUR'lu çocuklarda renal skarlanma ile ilişkili bulunmuş.^{36,37} Birden fazla genin olaya dahil olması genetik heterojeniteyi desteklemektedir.

2.1.4. Embriyoloji ve Fonksiyonel Anatomi

Üreter ve böbreğin oluşumu gestasyonun 35. gününde mezonefrik veya wolf kanalından üreterik tomurcuğun belirmesiyle başlar.²⁹ Burada wolf kanalı ve erken üreter Y'nin iki kolu, distal mezonefrik kanal ise Y'nin gövdesi olarak düşünülebilir. Tomurcuklanma esnasında distal mezonefrik kanal çekilir ve daha sonra mesaneyi oluşturacak olan ürogenital sinüsle ağızlaşır (Şekil 1).³⁸ Tüm gövde gömülene kadar bu işlem devam eder. Y'nin iki kolundan biri üreter, diğeri erkeklerde ejakülatuar kanal,

kızlarda Gartner kanalı olarak mesaneye ayrı ayrı girer. Ayrıca bu iki kol ürogenital sinüs duvarına temas edebilmek için kısmen birbirleri etrafında dönerler. Böylece üreter orifisi ejakülatuar kanal orifisinin proksimaline yerleşir. Üreteral tomurcuk ürogenital sinüse çok erken ulaşırsa aşırı rotasyon onu mesane duvarının superior ve lateraline iter; uygun birleşme sağlanamaz, mesane içerisindeki intramural uzunluk kısalmış ve reflü ile sonuçlanır. Keza üreteral tomurcuk ürogenital sinüse çok geç ulaşırsa rotasyon yeterli olmaz; daha distale ve mediale açılan ektopik bir üretere neden olur. Ayrıca erken veya geç tomurcuklanma epitelyum ile metanefroz arasındaki teması yanlış yönlendirerek displazi, hipoplazi ve hatta renal agenezi gibi renal malformasyonlara yol açabilir.⁴



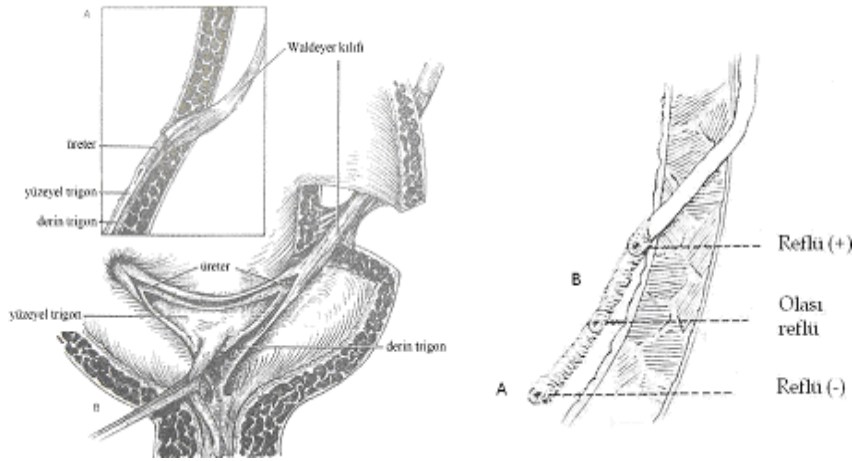
Şekil 1: Ürogenital sinüsün gelişimi³⁸

Üreteral tomurcuğun embriyolojik gelişiminde çok sayıda molekül rol oynar.²⁵ Bunlardan biri *Glial-cell-line-derived neurotrophic factor* (GDNF)'dir. GDNF ektopik eksprese edilirse üreter tomurcuğu ektopik gelişir. Böylece üreter mesaneye ektopik açılır ve VUR'a yatkınlık oluşturur.¹ Vitamin A sinyal yolağıyla indüklenen apoptozun üreterlerin mesaneye bağlanması için gerekli olduğu bildirilmiştir.³⁹ Üreter peristaltizminden sorumlu olduğu düşünülen interstisyel Cajal hücrelerinin sayısında veya aralarındaki bağlantı yollarında azalmanın VUR'a neden olabileceği düşünülmektedir.⁴⁰

Vezikoüreteral reflünün önlenmesinde etkili üç faktör üreterin fonksiyonel bütünlüğü, UV bileşkenin anatomik kompozisyonu ve mesanenin fonksiyonel uyumudur. Üreter antegrad peristaltik aktivitesi sayesinde idrarı bolus şeklinde ileten dinamik bir yapı sergiler. Böylece reflü aktif olarak önlenir.⁴

Üreterovezikal bileşkede gerçek bir kapak yoktur. Antireflü mekanizma üreterin mesane içine girdiği özel anatomik yerleşime bağlıdır. Üreterin üç ayrı kas tabakası

mesane hiatusunda ayrılır. En dıştaki üreter kası, dış detrüsör kası ile birleşerek Waldeyer kılıfını meydana getirir. Bu kılıf ise karşı taraftaki kas lifleriyle birleşir ve derin trigonu oluşturur. İntravezikal üreterin en iç tabakası detrüsör kası ile birleşerek yüzeysel trigonu meydana getirir (Şekil 2). Böylece mesaneye normalde oblik şekilde giren üreter mesanenin kaslarından oluşan duvarı (intramural üreter) ve submukozal boşluğu (submukozal üreter) enine çaprazladıktan sonra trigon tabanının posterolateral yönünde mesaneye açılır.² Dolum sırasında mesane duvarı intramural üreteri sıkıştırır ve idrarın geri kaçışını önler. Anti-reflü valv mekanizmasının bütünlüğü için intravezikal üreter uzunluğunun yeterli olması gerekir. Çocuklarda tünel uzunluğunun üreter çapına oranı reflü olan UV bileşkede 1,4:1, reflü olmayanda 5:1 bulunmuştur.⁴



Şekil 2: Normal üreterotrigoanal kompleks⁴¹ ve üreterovezikal bileşkede submukozal tünel uzunluğuna göre olası reflü ⁴.

2.1.5. Etiyoloji

2.1.5.1. Primer Reflü

Üreterovezikal bileşkenin yapısında ve fonksiyonunda konjenital bir defekt sonucu oluşur. Mesanenin uygun düşük basınçta idrar depolamasına rağmen reflü ortaya çıkar. İntravezikal tünel uzunluğu hemen daima kısadır.⁴ İYE olan çocuklarda yaygın olarak ya da kardeşlerinde tesadüfen tespit edilir.²

2.1.5.2. Sekonder Reflü

Akkiz bir bozukluk olup çocuklarda daha nadir görülür. Genellikle üretral obstrüksiyon, nöromusküler hastalık veya disfonksiyonel işeme gibi mesane basıncının

anormal arttığı durumlarda ortaya çıkar.^{2,3,6} Tablo 1’de primer ve sekonder reflü nedenleri görülmektedir.

Tablo 1: Veziköüreteral reflünün sınıflaması ²

Primer VUR	Sekonder VUR
Konjenital	Mesane çıkış obstrüksiyonu • Posterior üretral valv • Mesane boynu obstrüksiyonu • Ciddi üretral darlık Nörojenik mesane • Spina bifida • Meningomiyelosel Kronik mesane inflamasyonu
	Travmatik • Mesane cerrahisi sonrası • Üreteral taş cerrahisi sonrası

2.1.6. Klinik

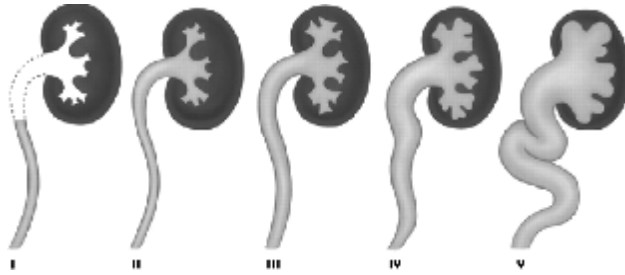
Veziköüreteral reflünün klinik olarak ortaya çıkış şekli yaşa göre değişir. USG’nin yaygın kullanımı sayesinde in-utero hidronefroz tanısı artmıştır. Perinatal dönemde bu bebeklerin ayrıntılı incelenmesi ile VUR tanısı konulabilir.⁵ Yenidoğan döneminden sonra genellikle İYE esnasında ya da aile taramalarında tesadüfen tespit edilir. İYE geçiren çocukların yaklaşık 1/3’ünde VUR bulunur. Reflü çocukların % 30-40’ında İYE tekrarlar. VUR’u olan ve olmayan çocukların İYE esnasında klinik ayırımı zordur. Özellikle renal skar yönünden büyük risk taşıyan küçük çocuklarda ve bebeklerde klinik özgün değildir. Ateş, kusma, huzursuzluk, oral alım azlığı gibi semptomlar herhangi bir enfeksiyon ile kolaylıkla karışabilir.³ Hastaların bir kısmı büyüme geriliği, batında kitle, böbrek yetmezliği veya sepsis ile gelebilir.⁵ Daha büyük çocuklarda idrar yaparken yanma, sık idrara çıkma, acil idrar yapma isteği, nokturnal ve diurnal enürezis gibi VUR’a eşlik eden işeme bozukluğu şikayetleri görülebilir.^{4,5}

Disfonksiyonel eliminasyon sendromu (DES) nörolojik açıdan normal çocuklarda sık idrara çıkma, idrar ve fekal retansiyon, fekal kirlenme, konstipasyon ve enkopresis ile karakterizedir.⁵ Bu durumun öğrenme güçlüğü ya da alışkanlıktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu çocuklar tuvalet eğitimi alırken uzun bir süre mesane ve barsak hareketlerini yavaşlatır. İşeme veya defekasyon sırasında perineal sfinkter yeterince gevşeyemez. Sonuçta kabız olur; mesaneyi tam boşaltamazlar.

Mesane hacmi küçülür, işeme basıncı yükselir ve hiperrefleksik mesane ortaya çıkar.⁴² Uluslararası reflü çalışmasının Avrupa ayağında katılımcıların % 18'inde DES olduğu ve bunlarda İYE'nin çok daha sık ve reflünün daha dirençli olduğu gözlenmiştir.⁴³ Ürokinamik çalışmalarda VUR'lu infantların % 76'ya yakınında işeme disfonksiyonu gösterilmiştir.⁴⁴ Reflü 1062 çocukta yapılan bir çalışmada medikal tedavi altındayken yeni renal skar gelişen hastaların % 77'sinde disfonksiyonel işeme öyküsü kaydedilmiştir.⁴⁵ DES, reflünün spontan rezolüsyon zamanını uzatır ve anti-reflü cerrahinin başarı şansını azaltır.⁴⁶ Konstipasyon diyeti, hidrasyon, zamanlı defekasyon ve düzenli işeme ile İYE sıklığı azalır ve reflünün düzelmesine yardımcı olur.⁵

2.1.7. Derecelendirme

Reflü derecelendirmesi 1982 yılında standardize edilmiştir. *Voiding sistoüretrografi* (VCUG) işlemi sırasında üreter ve üst toplayıcı sistemde kontrast maddenin görünümüne göre VUR beş dereceye ayrılır (Şekil 3):



Şekil 3: Uluslar arası vezikoüreteral reflü sınıflaması ¹

1. Derece: Kontrast madde sadece üreteri doldurur.
2. Derece: Kontrast madde renal kalikslere kadar çıkar; üreter dilate değil.
3. Derece: Üreter ve renal pelvis hafif dilate, kaliksler küntleşmemiştir.
4. Derece: Üreterler hafif tortioze, renal pelvis dilate, kaliksler küntleşmiştir.
5. Derece: Üreterler belirgin tortioze, renal pelvis ve kaliksler oldukça dilatedir.

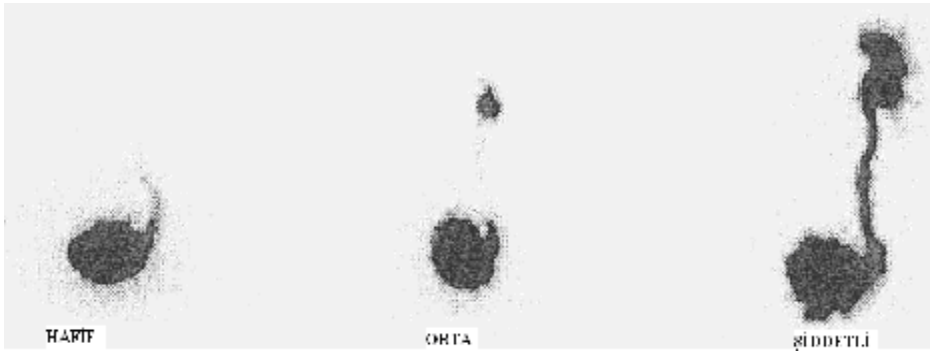
Reflü derecesi renal skar derecesi ve spontan rezolüsyon oranı ile bağlantılıdır. Tedavi seçiminde önem kazanır.^{1,3,4}

2.1.8. Tanı

Tanıda altın standart VCUG'dir. Mesane, üretra ve üst üriner sistem hakkında daha ayrıntılı anatomik bilgi verir. Reflünün derecelendirmesinde kullanılır. İYE'den

sonraki 1 hafta içinde yapılabilir.^{1,6} Beş yaş altında İYE geçiren tüm çocuklara, ateşli İYE geçiren bütün çocuklara, yaş grubu ne olursa olsun İYE geçiren tüm erkek çocuklara ve VUR riski olan antenatal hidronefrozu tüm yenidoğanlara VCUG yapılması önerilir.⁵ Takipte reflünün düzelip düzelmediğini görmek için yapılabilir. İkinci VCUG zamanlaması halen tartışma konusudur. Radyasyona maruziyeti azaltmak için reflünün derecesine göre bir algoritma geliştirilmiştir. Bu algoritmaya göre VCUG, hafif reflülerde (evre I ve II) 2 yıla, ağır dereceli olanlarda 3 yıla ertelenebilir. Ancak çoğu hastada her 12-18 ayda bir yinelenmektedir.¹

RNC'deki radyasyon oranı VCUG'ye kıyasla 100 kat daha düşüktür. Sonuçlar genellikle VCUG ile koreledir.¹ VCUG gibi üretral kateterizasyon gerektirir. Dezavantajları üretrayı gösterememesi ve anatomik rezolüsyonun daha kötü olmasıdır.⁵ VCUG'de olduğu şekilde evreleme yapamaz. Bu yöntem ile VUR hafif, orta ve ağır şeklinde derecelendirilir (Şekil 4). Genellikle VUR'un düzelip düzelmediğini ya da cerrahi müdahalenin başarısını göstermede kullanılır. Ayrıca ilk VCUG negatif olup sık İYE geçiren çocuklarda hafif dereceli reflüyü tespit etmek için kullanılabilir. Aile taramalarında da tercih edilebilir.^{1,5} İndirekt RNC kateterizasyon gerektirmez. Radyoaktif izotopla üst üriner sistem fonksiyonu ve drenajı hakkında bilgi sağlar. Ancak yalancı negatif sonuç verebilir.⁴⁷



Şekil 4: Radyonüklid sistografi ile VUR sınıflandırılması

USG, İYE ile başvuran hastalarda yapılan ilk testtir. Üst üriner sistemin ve mesanenin ayrıntılı değerlendirilmesini, eşlik eden anomalilerin (duplikasyon, üreterosel, üreteropelvik bileşke darlığı gibi) tespitini sağlar. Ancak tek başına VUR tanısı koydurtmaz.¹

Yüksek dereceli VUR'da skar oranı artar. Renal skar tespitinde en iyi yöntem Teknesyum 99 dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisidir. Renal parankim fonksiyonu hakkında bilgi verir.^{1,6}

Magnetik rezonans görüntülemenin güvenilirlik derecesi VCUG'ye yakındır. Ancak üriner kateterizasyon gerektirir. Ayrıca küçük çocuklarda sedasyon hatta anestezi gereksinimi olabilir. Sınırlı merkezde yapılmaktadır.¹

VUR tanısında son dekatta kullanılan yeni bir yöntem voiding ürosonografidir. İntravezikal kontrast maddenin USG ile incelenmesi esasına dayanır. Duyarlılığı yüksektir. Radyasyon içermez. Üst üriner sistem eş zamanlı değerlendirilebilir. Ancak mesane ve üretra morfolojisini yeterince gösteremez. Maliyeti yüksek, işlem süresi uzun ve yapan kişiye bağımlıdır.^{47,48}

2.1.9. Doğal Seyir

Reflünün spontan düzelmeye doğal bir yatkınlığı vardır. Büyümeyle birlikte submukozal üreterin boyu uzar, UV bileşke yeniden şekillenip anti-reflü mekanizma sağlamlaşır ve mesane dinamikleri düzelir. Tüm bu anatomik gelişimin tamamlandığı 5 yaş rezolüsyon için klasik gözlem süresi olarak kabul edilir. Reflünün tespit edildiği yaş ve derecesi spontan rezolüsyonu etkiler. Yenidoğan ve süt çocuklarında bu eğilim daha fazla, rezolüsyon süresi daha kısadır.⁴ Yine düşük dereceli ve tek taraflı VUR'larda rezolüsyon şansı daha fazladır.^{1,4,5} Bir çalışmada evre I VUR'da % 82, evre II VUR'da % 80, evre III VUR'da % 46'ya varan spontan rezolüsyon oranları bildirilmiştir.⁴⁹ Medikal tedavi ile izlenen VUR hastalarında benzer oranlar bulunmuştur.⁵⁰ Yüksek dereceli reflülerde yıllık spontan düzelme oranı % 8 iken,⁴⁹ tanı konulduktan sonraki 5 yıl içinde evre IV ve evre V'de sırasıyla % 30 ve % 11'dir.⁵¹

2.1.10. Tedavi

Reflü tedavisinin temeli renal skar oluşumuna ve böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilecek olası İYE ataklarını önlemeye dayanır. Spontan rezolüsyon şansı tedavi şeklini cerrahiden çok medikal izleme kaydırmıştır.^{4,5,52}

2.1.10.1. Medikal Tedavi

Düşük doz antibiyotik supresyonu ile izlem en az cerrahi tedavi kadar etkindir.^{5,6} Uluslararası Reflü Çalışma grubu Avrupa'da ağır reflüsü olan 287 çocuktan rastgele

147'sine medikal, 140'ına cerrahi tedavi uygulamış. DMSA ile 5 yıllık takibin sonunda her iki grup arasında skar ve klinik sonuç açısından hiçbir fark saptamamıştır.⁵³ Aynı grup 10 yıllık süre sonunda yine benzer sonuçlar elde etmiştir.⁵⁴ Evre I-III VUR'da medikal tedavi daha uygundur. Evre IV'de ise medikal-cerrahi kararı tartışmalıdır. Çünkü 5 yıllık spontan rezolüsyon şansı % 40'ın altındadır. Evre V ise klasik olarak cerrahi endikasyon kabul edilir.⁵

Medikal tedavi süresi bir diğer tartışma konusudur. Yaygın görüş en az 2 yıl boyunca semptomatik İYE geçirmeyen, hidronefrozu, yeni skar gelişimi ve işeme bozukluğu olmayan hastalarda güvenle kesilebileceğidir.⁵ Düşük derecede reflüsü devam eden büyük çocuklarda antibiyotik kesilip İYE açısından izlenir. Aynı şartlardaki kızlarda aktif cinsel yaşamın ve gebeliğin İYE'ye yatkınlığı artırmasından dolayı tedavi kesimi konusu netlik kazanmamıştır.⁵⁵

Son 5 yıl içinde düşük dereceli reflülerde antibiyotiksiz izlem gündeme gelmiştir. Akut piyelonefrit atağı sonrası takibe alınan VUR'lu çocuklar üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada hastaların yaklaşık yarısı antibiyotik profilaksisine alınmış, kalan yarısı alınmamış. 1 yılın sonunda her iki grup arasında tekrarlayan İYE, piyelonefrit ve renal skarlanma açısından bir fark bulunmamış.⁵⁶ Şu anda halen devam eden RIVUR çalışmasının sonuçları bu konuda daha aydınlatıcı olacaktır.

2.1.10.2. Cerrahi Tedavi

Antibiyotik profilaksisine rağmen sık İYE geçiren, renal skar gelişen hastalarda, evre V VUR veya prepubertal yaş gibi spontan rezolüsyon şansı düşük olanlarda (özellikle kızlarda), UV bileşkenin anatomik bozukluklarında cerrahi tedavi tercih edilir.^{5,6} Endoskopik, laparoskopik ya da açık cerrahi yapılabilir.⁶

Endoskopik teknikte subüreterik hacim arttırıcı madde enjekte edilerek üreteral orifiste direncin arttırılmasına çalışılır. 1980'lerde ilk politetrafloroetilen (Polytef) kullanılmıştır. Ancak bu maddenin migrasyon riski nedeniyle son dekatta dextranomer/hyaluronidaz (deflux) enjeksiyonuna geçilmiştir.^{5,6} Başarı oranları evre I reflüde % 94, evre II'de % 85, evre III'de % 78, evre IV'de % 71 olarak bulunmuştur.⁵⁷ İlk enjeksiyon sonrası başarı oranı % 67,1'dir. İkinci ve üçüncü işlemlerde bu oran giderek azalır (sırasıyla % 54,4 ve % 33,9).⁵⁸ Reflüde öncelikli olarak tercih edilse de kür oranları klasik açık cerrahideki kadar yüksek değildir.⁵⁹

Açık cerrahide intravezikal (Cohen) ve ekstravezikal (Lich-Gregoir) çeşitli teknikler mevcuttur. Ameliyatların başarı oranı % 95'lere ulaşır. Ancak renal skar insidansını azaltmaz.⁵

2.2. Reflü Nefropatisi

İlk kez 1970'lerin başında Bailey, VUR'lu hastalarda renal anomalileri tarif etmek için reflü nefropatisi terimini kullanmıştır. Renal skarlanma, renal parankimal bozukluk, displazi gibi çeşitli tanımlamalar da yapılmıştır. Histolojik olarak kanıtlanması gereken bu patolojik antite görüntüleme yöntemlerinde renal lezyonlarla temsil edilir. DMSA'da radyonüklid tutulumunun azaldığı alanlar olarak görülür. Nefrektomi spesimenleri hariç çok az çalışmada histolojik ve radyolojik bulgular karşılaştırılmıştır.⁶⁰ Eskiden % 30-60'lara varan reflü nefropatisi oranı erken tanı ve tedavi ile günümüzde % 10-20'lere kadar inmiştir.³ Reflü derecesi arttıkça skar insidansı artar.¹⁻⁶ Evre III ve üzerindeki VUR'da bu risk daha da belirginleşir.⁶

2.2.1. Etyopatogenez

2.2.1.1. Embriyolojik Displazi

Mackie ve Stephens'in teorisine göre üreteral tomurcuğun anormal bir yerden çıkması metanefrik blastemle etkileşimini bozar ve hipoplazik veya displastik böbrekle sonuçlanır. Ektopik üreter orifisi trigonda daha laterale yerleşir. İntramural üreter uzunluğu kısalır ve reflüye neden olur.^{3,4} Son yıllarda bu teori özellikle hayvan modellerinde moleküler düzeyde doğrulanmıştır. Mezankime komşu ektopik üreteral tomurcuğun indüksiyon sinyallerine uygun yanıt veremediği ve renal displaziye yol açtığı düşünülmektedir.⁶¹ Ancak bu hipotezler antenatal hidronefroz ile tanı alan yüksek dereceli primer VUR vakalarındaki renal bozuklukları açıklayabilir. Akkiz nefropatideki renal skarlanma embriyolojik displaziden ziyade piyelonefrit sekeli gibi görünmektedir.^{3,4,62}

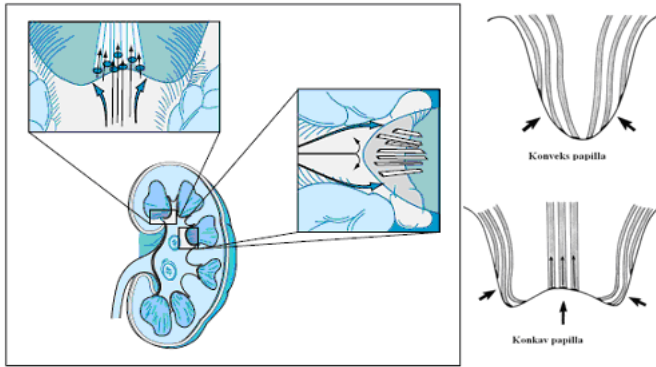
2.2.1.2. Steril Reflü

Hodson ve ark. domuzlarda yüksek intravezikal basınçla birlikte steril intrarenal reflünün progressif interstisyel fibrozis ve renal skar oluşumuna neden olduğunu göstermiş.⁶³ Ransley ve Risdon benzer bir çalışmada Hodson modelinden farklı olarak mesane çıkış yolu obstrüksiyonu oluşturmamış ve steril reflülü hayvanlarda skar

gözlenmemiş.⁶⁴ Enfeksiyon yok ve mesane dinamikleri normalken reflü tek başına renal parankimal hasar yapıyor gibi görünmemektedir.⁴

2.2.1.3. Papiller Anatomi

İnsan böbreğinde basit (konveks) ve bileşik (konkav) şeklinde iki çeşit papilla bulunur. Papillaların üçte ikisi konveks, üçte biri konkav yapıdadır. İdrarın renal pelvisten renal parankime doğru geri kaçışına intrarenal reflü (IRR) denir. Konkav ya da düz yapıdaki papillalarda IRR ihtimali artar. Çünkü toplayıcı kanallar papillaya dik açıyla açılır. Konveks papillalarda ise oblik açılım olur ve reflü önleyici kapak etkisi meydana gelir. Konkav papillalar, IRR ve skarlanmanın sık görüldüğü polar kalikslerde daha yoğun yerleşim gösterir (Şekil 5).²⁻⁴

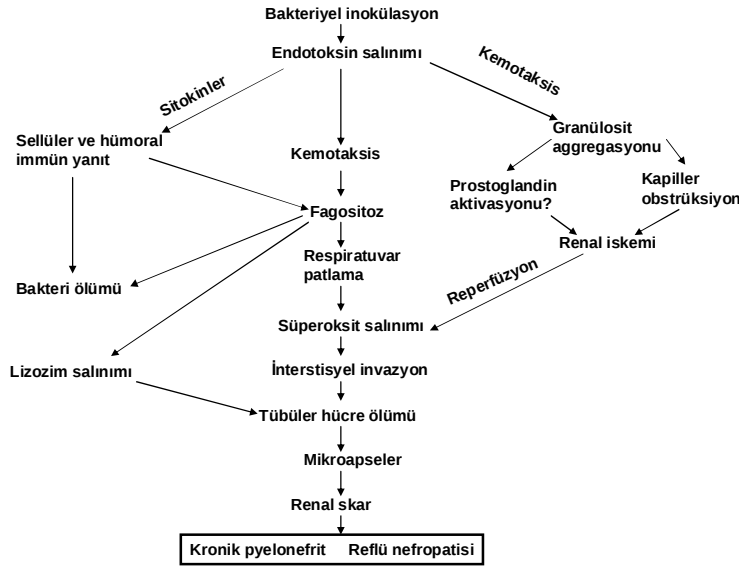


Şekil 5: Reflüde renal papilla yapısı ⁴

2.2.1.4. Enfeksiyon-İnflamasyon

Vezikoüreteral reflü bakterilerin mesaneden böbreklere ulaşmasını kolaylaştıran hidrodinamik bir mekanizma sağlar. Bakteri virülansı ve konağın duyarlılığı bakteri invazyonunu etkiler.^{3,4}

Deneysel çalışmalarda bakterilerin eradikasyonundan sorumlu olan akut inflamatuvar cevabın aynı zamanda erken pyelonefritik hasarlanmadan ve sonrasındaki renal harabiyetten sorumlu olduğu gösterilmiştir.⁴ Roberts primat modeli kullanarak skar gelişimine neden olan olaylar kaskatını şematize etmiştir (Şekil 6).⁶⁵



Şekil 6: Pyelonefritik skar gelişiminde patolojik olayların şematik gösterimi ⁶¹

Böbrek parankiminde hem immün hem de inflamatuvar cevabı başlatan olay bakteri inokülasyonudur. Böylece lipopolisakkaritler (endotoksin) ve çeşitli sitokinler (interlökin-1, interlökin-6, interlökin-8, *tumor necrosis factor* gibi) salınır, kompleman sistemi aktive olur. Makrofajlar, lökositler ve lenfositlerin kemotaksisi ile inflamatuvar yanıt kuvvetlenir. Serbest oksijen radikalleri ve proteolitik enzimler tübül hücrelerini zedeler. Granülositlerin mikrovasküler yapıları doldurup tıkaması ve ödemin etkisiyle peritübüller iskemi olur. İskemik dokunun reperfüzyonu sırasında salınan süperoksit ile renal hücre hasarı daha da artar. Toksik inflamatuvar ajanlar interstisyuma kadar ulaşır. Bu arada makrofajlardan salınan sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin (*transforming growth factor-β-1*, *platelet-derived growth factor*, *fibroblast growth factor*) etkisiyle fibroblastlar proliferer olur; kollajen üretimi başlar. Sonuçta interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi gelişir.^{1,4,64} Periglomerüler fibrozisle birlikte farklı derecelerde glomerüler skleroz gözlenebilir. Bu değişikliklere sadece skar bölgesinde değil, böbreğin sağlam alanlarında da rastlanabilmesi yaygın otoimmün bir olayı akla getirir.⁶¹ Otolog immün cevap bakteriyel bir antijene ya da Tamm-Harsfall proteini ve tübül bazal membranı gibi böbrek dokusuna ait bir antijene karşı gelişebilir. Normalde proksimal tübül hücrelerinde çok az olan MHC sınıf II antijen ekspresyonu reflü nefropatisinde artar. B ve T hücrelerinin farklılaşması, proliferasyonu ve aktivasyonu ile nefritojenik yanıt güçlenir.⁶⁶

Ransley ve Risdon'un ortaya attığı Big Bang teorisine göre renal harabiyetin derecesi daha ilk piyelonefrit atağında belirlenir ve sonraki ataklarda yeni skar görülme ihtimali azalır. Çünkü piyelonefrit sonrasında nedbeleşen fibröz dokuda yeniden IRR görülmez.⁶⁷

2.2.1.5. Yaş

Böbreğin piyelonefritik harabiyete yatkınlığı yaş ile ters orantılıdır. Bir yaş altı bebekler en riskli gruptur. Ancak 5 yaşına kadar skarlanma meydana gelebilir.^{3,4,61,62} Uluslar arası reflü çalışmasının Avrupa ayağında yeni skar gelişme oranı 2 yaş altı çocuklarda % 23,7, 2-4 yaşta % 9,8, 5 yaş ve üzerinde % 4,6 olarak bulunmuştur.⁶⁸ Küçük yaşlarda riski arttıran faktörler arasında İYE'nin daha sık görülmesi, özgül olmayan semptom ve bulgular nedeniyle tanının gecikmesi, konkav papillaların çok düşük intrapelvik basınç değerlerinde dahi IRR'ye izin vermesi, düzensiz mesane kontraksiyonlarının renal pelvis basıncını arttırması ve immün sistemin henüz immatür olması sayılabilir.^{3,5}

2.2.2. Reflü Nefropatisinin Komplikasyonları

2.2.2.1. Hipertansiyon

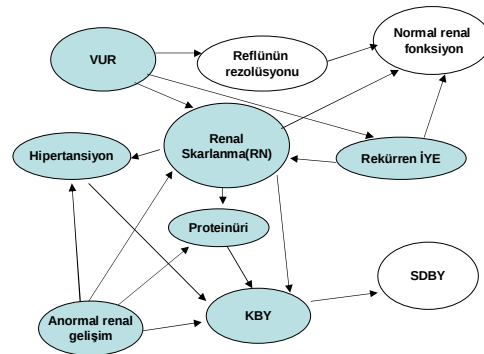
Çocuklarda hipertansiyonun en sık nedenlerinden biri VUR'dur.¹⁻⁴ Renin anjiotensin sistemi ve sodyum-potasyum adenozin trifosfat aktivitesindeki bozukluk suçlansa da patofizyolojisi net değildir.⁴ Tek ya da çift taraflı skar varlığı, böbrek yetmezliğinin derecesi, hastanın yaşı ve takip süresinin uzunluğu hipertansiyon sıklığını etkiler.^{3,61,62} Bir kohort çalışmasında hastalar ortalama 34,2 yıl izlenmiş. Başlangıçta hastaların % 8,5'i hipertansifken takiplerde bu oran % 38,2'ye yükselmiş. Özellikle bilateral parankimal lezyonu olanlarda hipertansiyonun daha yaygın olduğu tespit edilmiş.⁶⁹ Böbrek fonksiyonları normal olan 157 hipertansif erişkinde yapılan bir çalışmada bireylerin % 19,1'inde latent VUR saptanmış. Bu sonuçlar reflü-hipertansiyon ilişkisinin erişkin dönemde de devam ettiğini göstermektedir.⁷⁰

2.2.2.2. Kronik Böbrek Yetmezliği

Son yıllarda erken tanı ve tedavi sayesinde VUR'a bağlı SDBY oranları % 15-25'lerden % 2'lere kadar gerilemiştir. Gelişmekte olan ülkelerde ise ön sıralarda yer alır.^{3,4} Ülkemizde bu oran % 32 bulunmuştur.⁷

Proteinüri, hipertansiyon (özellikle diyastolik), ilk başvuruda yüksek serum kreatinin düzeyi, azalmış GFR, yüksek dereceli VUR, bilateral VUR, erkek cinsiyet varlığında SDBY riski artar.^{71,72} Bilateral evre III-IV VUR'u olan 184 çocukta yapılan bir çalışmada tanı yaşının 24 aydan fazla olması ve İYE'den sonra tanıda 12 aydan fazla gecikme SDBY gelişiminde etkili bulunmuştur.⁷³ İdrarda interlökin-6 ve interlökin-8 artışı da prognostik bir gösterge olabilir.⁶⁶

Reflülü çocuklarda SDBY'ye gidiş mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Progresyon hemen daima proteinüri ve fokal segmental glomerüloskleroz ile birlikte. Patogenezde immünolojik hasarlanma, mezengial disfonksiyon, vasküler değişiklikler ve glomerüler hiperfiltrasyon mekanizmaları suçlanmaktadır.^{3,61} Bu hastaların idrarlarında β_2 -mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein, mikroalbumin, N-asetil- β -D-glukozaminidaz (NAG) ve α_1 -mikroglobulin düzeyleri artar.³ Üriner protein atılımlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada reflü nefropatili çocuklarda henüz anlamlı proteinüri ortaya çıkmadan önce böbrek fonksiyonundaki bozulmayı göstermede en duyarlı belirtecin α_1 -mikroglobulin olduğu tespit edilmiştir.⁷⁴ Hipertansiyon da sıklıkla proteinüriye eşlik eder (Şekil 7). SDBY ile sonuçlanan kinik seyir, ne cerrahi düzeltme ile ne de İYE ve hipertansiyonun kontrolü ile değiştirilemez. Kadınlardaki reflü nefropatisi gebelikle daha da kötüleşebilir.³



Şekil 7. Vezikoüreteral reflülü hastalarda son dönem böbrek yetmezliğine gidişte etkili faktörler⁷¹

2.2.2.3. Büyüme Geriliği

Çocuklarda böbrek fonksiyonunu gösteren en iyi parametrelerden biri somatik büyüme hızıdır. Bilateral reflüsü ve skarı olan çocuklar büyüme eğrisinin altında kalabilir. Uygun medikal ve cerrahi tedavi ile normal boy uzamasını yakalayabilirler.⁴

2.3. İdrar Yolu Enfeksiyonu

İdrar yolu enfeksiyonu, çocukluk çağında solunum yolu enfeksiyonlarından sonra ikinci sıklıkta görülür. Birçok çocukta İYE tekrarlayabilir. Hastaneye yatış oranının ve morbiditenin artması ile böbrek hasarı, hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliği gibi uzun dönem komplikasyonlara neden olabilir.^{75,76}

2.3.1. Epidemiyoloji

Okul taramalarında çoğunluğu asemptomatik olmak üzere bakteriüri insidansı kızlarda % 0,7-1,95, erkeklerde % 0,04-0,2 bulunmuştur.² Geniş bir toplum dayalı çalışmada kızların % 8,4'ünün, erkeklerin % 1,7'sinin 7 yaşına kadar en az bir kez İYE geçirdiği tespit edilmiştir.⁷⁷

Prevalans yaşa göre değişmekle birlikte semptomatik İYE için ömür boyu risk kızlarda erkeklere kıyasla 3-5 kat daha fazladır.² Yenidoğan döneminde ise erkekler İYE'ye 5-10 kat daha fazla yatkındır. Sünnetsiz erkek bebeklerde bu oran en yüksektir. İmmün sistemin immatüritesi ve sünnet derisinin kolonizasyona zemin hazırlaması bunda etkili olabilir.^{78,79} Yaşamın ilk yılından sonra İYE kızlarda daha yaygın hale gelir.^{75,76}

İYE geçiren çocukların % 10-30'unda hastalık tekrarlar. Rekürrens genellikle ilk enfeksiyonu takip eden 12 ay içinde gözlenir. İlk İYE esnasında yaşı 6 aydan küçük olması, renal skar gelişimi ve VUR durumlarında tekrarlama riski artar. Rekürrenste etkili diğer faktörler disfonksiyonel işeme, detrüör instabilitesi ve konstipasyondur.⁷⁵

2.3.2. Etyoloji

Çocukluk çağındaki İYE'lerin yaklaşık % 80-85'inden *E. coli* sorumludur. *Klebsiella*, *Enterobakter*, *Proteus* ve *Psödomonas* gibi diğer gram-negatif bakteriler % 10-15'lik grubu oluşturur.^{75,76} Grup B streptokok yenidoğanlarda, *Staph. saprofitikus* adolesan kız çocuklarında sık görülür.² *Enterokok* ve *Staph. aureus* genellikle bulaş kabul edilir. Klinik semptomun olmaması, yakın zamanda üriner kateterizasyon ya da müdahale öyküsü, idrar mikroskopisinde lökositüri olmaksızın epitelyal hücre görülmesi, idrar kültüründe birden fazla ya da düşük koloni sayısında mikroorganizma üremesi kontaminasyonu düşündürür.⁷⁵ *Psödomonas*, *candida* gibi nadir etkenlerle oluşan enfeksiyon uzun süreli antibiyotik kullanımı, rekürren İYE, immün supresyon ya

da obstrüktif üropati, nörojen mesane gibi altta yatan üriner anomali ile ilişkili olabilir.^{75,76}

2.3.3. Patogenez

Üriner sistem normal koşullarda sterildir.^{76,78} İYE bakterinin periüretal bölgeden asendan ya da hematojen yolla ulaşması ile başlar. Hematojen yayılım normalde vakaların % 1'inden azında görülür.² Hastaneye yatırılmış yenidoğan bebeklerde % 31, ayaktan tedavi edilenlerde % 10'a varan bakteriyemi oranları bildirilmiştir.^{79,80} Hematojen yayılım, genellikle sepsis ve *Staph. aureus* enfeksiyonu ile birliktedir. İntraparankimal apse ve perinefritik apse gibi fokal renal lezyonlara neden olur.²

Bakteriye ve konağa ait faktörlerin tümü İYE oluşumunu etkiler.^{2,75} İdrar akımının yıkama özelliği, düşük idrar pH'sı, üroepitelyal mukozanın yapışmayı önleyen mukopolisakkarit yapısı, sekretuar immunglobulin A salınımı, bazı kan gruplarındaki sekresyonlar bakteriyel invazyonu ve kolonizasyonu azaltmakla birlikte bakterinin virülans faktörlerine karşı yetersiz kalabilir.^{76,78}

2.3.3.1. Bakteriyel Virülans Faktörleri

Adezinler veya fimbrialar, bakteri yüzeyinde bulunan uzantılardır. Bakterinin üriner epitel hücrelerine yapışmasını sağlar. Hemolizin eritrositler başta olmak üzere lökositleri ve renal tübül hücrelerini parçalar, mukozal harabiyet oluşturur. Aerobaktin, bakterinin büyümesi ve çoğalması için gerekli demiri tutar. Kapsül, bakteriyi fagositozdan korur. Serotipler suşların virülansını ve invazyon yeteneğini belirler.^{2,78}

2.3.3.2. Konağın İnflamatuvar Cevabı

Enfeksiyonun şiddetini ve prognozunu belirleyen en önemli faktördür. Bakteri invazyonu ile üroepitelyal hücrelerde sitokin ve kemokinlerin yapımı artar ve immün cevap başlatılır. Bakteriyel endotoksinler kompleman aktivasyonu yaparak kemotaksisi uyarır. Fagositoz ile birlikte bakteri ölümü gerçekleşir.^{2,78}

2.3.3.3. Konağa Ait Predispozan Faktörler

Kızlarda üretranın kısa oluşu, erkeklerde sünnet derisi, obstrüktif üropati, vezikoüretal reflü, işeme disfonksiyonu, P1 ve Lewis kan grupları İYE'ye yatkınlığı artırır.^{2,75,76}

2.3.4. Klinik

İdrar yolu enfeksiyonunun bulguları hastanın yaşına, enfeksiyonun yerine ve şiddetine göre farklılıklar gösterir. Klinik olarak semptomatik-aseptomatik, komplike-nonkomplike, ateşsiz (sistit)-ateşli (piyelonefrit), ilk-rekürren İYE şeklinde çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır.^{2,75}

Sepsis ya da açıklanmayan ateşi olan 3 aylıktan küçük çocuklarda İYE tanısı mutlaka akla gelmelidir. VUR, PUV, hidronefroz gibi bilinen üriner sistem anomalisi olanlarda bu durum daha fazla önem kazanır. Yenidoğanlarda ateş hiç olmayabilir. Hipotansiyon, şok, sarılık, ishal, büyüme geriliği, beslenme bozukluğu, metabolik asidoz gibi bulgular görülebilir.^{75,76}

Süt çocuklarında yine özgül semptomlar yoktur. Halsizlik, iştahsızlık, kilo alamama, ishal, idrarda kötü koku, karında şişlik görülebilir. Okul çağında ve daha büyük çocuklarda dizüri, diurnal enürezis, suprapubik ağrı, hematüri gibi yakınmalar olabilir. Tüm yaş gruplarında yüksek ateş, kusma, böğür ağrısı ve kostovertebral aç hassasiyeti akut piyelonefriti akla getirir.^{75,76}

Fizik muayene esnasında tüm çocuklar nörojen mesane ile ilişkili olabilecek sakral gamze, çukur, kıllanma gibi bulgular açısından değerlendirilmeli, fimozis ve labial sineşiye bakılmalıdır.⁷⁶

2.3.5. Tanı

Tanı için öncelikle idrar tetkiki ve mikroskopisine bakılır. İdrar mikroskopisinde ≥ 5 lökosit varlığı piyüriyi gösterir. Semptomatik İYE’de % 80-90 oranında pozitif bulunur. Piyürinin olmaması İYE olasılığını tamamen dışlamaz. İdrar çubuğu ile bakteriürinin dolaylı göstergeleri olan lökosit esteraz ve nitrit pozitifliği değerlendirilir. Nitrit testi, bakterilerin nitrat redüktaz enzimi ile nitrati nitrite indirgeyebilme yeteneğine dayanır. Ancak bu reaksiyon için idrarın mesanede yaklaşık 3-4 saat beklemesi gerekir. Bu enzimi içermeyen Gram pozitif enfeksiyonlarda ve işemenin sık olduğu bebek ve küçük çocuklarda nitrit testinin duyarlılığı düşüktür.^{2,76} Son bir sistematik derlemede lökosit esteraz ve nitritin birlikte pozitifliğinin İYE tanısının konulmasında, birlikte negatifliğinin ise İYE tanısının dışlanmasında duyarlı olduğu belirtilmiştir.⁸¹ Ancak genellikle tek pozitif sonuç elde edilir. İdrar analizi kesin İYE tanısı koydurtmasa da kültür sonucu çıkana kadar riskli hastalarda ampirik tedavi başlanmasına yardımcı olur.^{2,76}

İdrar yolu enfeksiyonunun kesin tanısı idrar kültürü ile konulur. Torba ile alınan kültür örneklerinde kontaminasyon olasılığı yüksektir. Bulaş riskini azaltmak için temiz işeme, kateterizasyon ya da suprapubik aspirasyon yöntemlerinden biri tercih edilir. Amerikan Pediatri Akademisi yenidoğan ve süt çocuklarında suprapubik aspirasyon veya sonda ile idrar alınmasını önermektedir. Orta akım idrar örneğinde $\geq 10^5$ koloni/ml, sonda ile alınan örnekte $\geq 10^3$ koloni/ml tek tip mikroorganizma üremesi İYE tanısı koydurur. Suprapubik aspirasyonda tek bir kolonin bile üremesi tanı için yeterlidir. Orta akım idrarında tek mikroorganizmanın düşük miktarda üremesi veya iki mikroorganizmanın üremesi gibi şüpheli durumlarda kültür tekrarlanır. Alışılmadık bakteri üremesi ya da az miktarda üremeler bulaş kabul edilir.^{2,76}

Lökositöz, nötrofili, ESR, CRP, PCT ve interlökin-6 gibi akut faz reaktanlarının düzeylerinde artış akut piyelonefrit tanısını destekler.⁸²⁻⁸⁴

2.3.6. Radyolojik Görüntüleme

Akut piyelonefrit tanısını desteklemek ve İYE'ye yatkınlık oluşturan üriner malformasyonları araştırmak amacıyla görüntüleme yöntemlerine başvurulur. Amerikan Pediatri akademisi 2 ay ile 2 yaş arasında İYE geçiren tüm çocuklara USG ile birlikte sistografik inceleme (VCUG veya RNC) yapılmasını önermektedir. İngiltere kılavuz kaynakları ise 1 yaş altında bu tetkiklere ek olarak DMSA yapılmasını, 1-7 yaş grubu çocuklara USG ve eğer endikasyonu varsa VCUG çekilmesini tavsiye etmektedir.^{2,75,76}

USG ile böbrek, üriner kanal ve mesane anatomisi değerlendirilir. Akut piyelonefrit tanısı için duyarlı değildir. Kronik skarlı böbrekte korteks kalınlığında incelme, atrofi görülebilir. Hidronefroz veya hidroüreteronefroz VUR'u düşündürür. Ancak VUR'da USG normal de olabilir.^{2,75,76}

DMSA sintigrafisi akut piyelonefrit tanısında en duyarlı testtir. Dimerkaptosüksinik asit intravenöz verildikten sonra proksimal tübüllerde tutulur ve statik görüntüler alınır. İnflamasyon alanlarında aktivite tutulumu azalır. Fokal lezyonlarla birlikte renal fonksiyonu da gösterir (Şekil 8). Akut ve kronik hasarı ayırt edemez. Kalıcı hasar en az 6 ay sonra çekilen DMSA'da saptanabilir.^{2,75,76}



Şekil 8: DMSA sintigrafisinde her iki böbrekte skar görünümü

VCUG mesane-üreter anomalisini ve VUR'u en iyi gösteren tetkiktir. Erkeklerde PUV varlığı değerlendirilebilir. VUR'lu hastaların takibinde gonadal toksisitesi çok daha az olan RNC tercih edilir.^{2,75,76}

2.3.7.Tedavi

Amaç akut enfeksiyonu düzeltmek, ürosepsisi engellemek ve renal hasar oluşumunu önlemektir. Hastanın klinik ve laboratuvar bulgularına, yaş grubuna göre olası etkenlere, toplumdaki antibiyotik duyarlılığına ve hasta uyumuna göre ampirik tedavi başlanır. İdrar kültür sonuçlarına göre gerekirse tedavi değiştirilir.^{2,76} Tablo 2'de sistit ve piyelonefrit için oral ve parenteral antibiyotik tedavi seçenekleri görülmektedir.

Akut sistitte genellikle oral antibiyotikler yeterlidir. Amerikan Pediatri akademisi tedavi süresini 7 gün olarak önermektedir.⁷⁶ Üriner sistemi intakt olan non-komplike sistitli çocuk hastalarda 3 günlük kısa süreli tedavinin güvenli ve etkili olduğu bulunmuştur.⁸⁵ Tek doz tedavi ise önerilmemektedir.^{2,79}

Piyelonefrit varlığında tüm yenidoğanlar, toksik görünümde, oral alımı bozuk ya da immün yetmezliği olan tüm süt çocukları hastaneye yatırılarak parenteral antibiyotik tedavisi başlanır. Sistemik bulgular kaybolana kadar intravenöz tedaviye devam edilir.^{2,75,76} Yenidoğanlarda daha çok ampisillin-gentamisin kombinasyonu tercih edilir.⁷⁵

Akut piyelonefriti olan 3 aylıktan büyük çocuklarda oral antibiyotikler oldukça etkilidir.^{2,75} Bu hastalar için tedavi seçenekleri 18 randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarının derlendiği bir Cochrane raporunda özetlenmiştir. Dört çalışmada 10-14 günlük uzamış intravenöz tedavi ile ilk önce parenteral başlanıp ateş kaybolduktan sonra oral devam edilen tedavi rejimleri karşılaştırılmış. Renal parankimal defekt ya da rekürrens açısından iki grup arasında fark bulunmamış. Yine iki çalışmada intravenöz başlanıp oral antibiyotik ile devam edilen hastalarla sadece oral tedavi verilen hastaların

sonuçları karşılaştırılmış. Ateşin kaybolma süresi, rekürrens ve skar açısından farklılık görülmemiş.⁸⁶ Optimum oral antibiyotik tedavi süresiyle ilgili yeterli veri yoktur. Klinik pratikte 7-10 gün devam edilmektedir.⁷⁵

Tablo 2: Sistit ve piyelonefritli çocuklarda antibiyotik tedavi seçenekleri⁷⁵

Klinik	Antibiyotik	Veriliş yolu	Doz	Aralık (saat)	Süre (gün)
Sistit	Sefalekssin Trimetoprim-sülfometaksazol	Oral	25 mg/kg/doz	6	3
		Oral	4 mg/kg/doz	12	3
Piyelonefrit	Sefalekssin Trimetoprim-sülfometaksazol	Oral	25 mg/kg/doz	6	7
		Oral	4 mg/kg/doz	12	7
Yenidoğan/ ateşli, toksik, oral alamayan tüm çocuklar	Ampisillin ve gentamisin	İntravenöz	50 mg/kg/doz <10 y 7,5 mg/kg/doz ≥10 y 6 mg/kg/doz	6 24	Oral tedaviye geçecek kadar iyi olana dek

2.3.8. Korunma

İdrar yolu enfeksiyonunun sonraki ilk 1 ayda tekrarlama riski fazladır. Tekrarlayan enfeksiyonlarda renal hasar riski artar. Bu nedenle ilk ateşli İYE geçiren çocuklara görüntüleme tetkikleri tamamlanana kadar kısa süreli antibiyotik profilaksisi önerilir. Ayrıca VUR, obstrüktif üropati, tekrarlayan İYE ve immün supresyon durumlarında da koruyucu antibiyotik tedavisi başlanır. Seçilen ilaç idrarda etkin doza çıkarken fekal konsantrasyonu düşük olmalıdır. Tedavi edici dozun 1/4-1/8'i oranında ve gece verilir. Genellikle 6-12 ay devam edilir. Tablo 3’de koruyucu ilaçlar ve dozları görülmektedir.^{2,75,76}

Tablo 3: İdrar yolu enfeksiyon profilaksisinde kullanılan ilaçlar

İlaç	Doz (mg/kg/gün)
Trimetoprim-sülfometaksazol	1-2
Nitrofurantoin	1-2
Sefalekssin	2-3
Ampisillin	20
Amoksisillin	10

Medikal tedaviye ek olarak bakterilerin mesaneden uzaklaştırılması için sıvı alımının artırılması ve sık aralıklarla işeme önerilir. İşeme disfonksiyonu olanlara işeme eğitimi verilir, davranış tedavisi uygulanır. Gerekirse antikolinergik ilaç başlanır. Kabızlık varsa düzeltilmelidir.^{2,75,76}

2.3. Hipertansiyon

2.3.1. Tanım

Çocuklarda yaş, cins ve boy percentiline göre ölçülen sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı değerlerinin 95 percentilin üzerinde olmasına hipertansiyon denir. Doksan percentilin altındaki değerler normaldir. Sistolik veya diyastolik kan basıncı 90-95 percentil arasında olanlar; percentiline bakılmaksızın kan basıncı $\geq 120/80$ mmHg olan tüm adölesanlar prehipertansif kabul edilir. Hipertansiyon ise evre I ve evre II olarak ikiye ayrılır. Kan basıncı ölçümleri 95-99 percentil + 5 mmHg olan değerler evre I hipertansiyon, bu değerlerin de üzeri evre II hipertansiyon olarak adlandırılır (Tablo 4). Evre II hipertansiyon hızlı tedavi gerektirir ve sıklıkla hedef organ hasarıyla ilişkilidir.^{87,88}

Sonuçların doğrulanması için en az üç ölçüm yapılması önerilir. Muayene sırasında yüksek ölçülüp evde kan basıncı değerlerinin normal bulunması durumuna beyaz önlük hipertansiyonu denir ve 24 saatlik yaşam içi kan basıncı izlemi (YİKBİ) ile ayırt edilir.^{87,88}

Tablo 4: Çocuklarda kan basıncı ölçümlerinin sınıflandırılması

Normal	< 90 percentil
Prehipertansiyon	90 - < 95 percentil $\geq 120/80$ mmHg adölesanlar
Hipertansiyon	≥ 95 percentil
Evre I Hipertansiyon	95 percentil-99 percentil + 5 mmHg
Evre II Hipertansiyon	> 99 percentil + 5 mmHg

2.3.2. Yaşam İçi Kan Basıncı İzlemi

Yaşam içi kan basıncı izlemi (YİKBİ) ile 24 saat boyunca gündüz 20, gece 30 dakikada bir sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı (OKB) ölçümü yapılır. Klinik kan basıncı ölçümüne göre daha doğru ve tekrarlanabilir sonuç alınır. Genellikle ossilometrik yöntem kullanılır. Hastanın uyuduğu ve uyanık olduğu saatler kaydedilir. Kan basıncının diurnal (gündüz) ve noktürnal (gece) bölümlerinden oluşan sirkadiyen

ritmi hakkında bilgi elde edilir. Normalde kan basıncı fiziksel aktivitenin ve sempatik tonusun azalması, hormonların ve emosyonel faktörlerin etkisiyle uykuda düşüş gösterir. OKB’de gece % 10’un üzerindeki düşüş *dipper*, daha altındaki düşüş non-dipper kabul edilir. Özellikle yaşlılarda görülen % 20’nin üzerinde düşüş (*hiper-dipper*) sessiz serebrovasküler hastalıkların habercisi olabilir. Aksine kan basıncı uykuda yükseliyorsa *inverse-dipper* kabul edilir.^{87,89}

YİKBİ’nin uygulama endikasyonları beyaz önlük ve maskeli hipertansiyonun, antihipertansif tedaviye cevabın, ilaç direncinin ve hedef organ hasarının tespitidir. Bunlardan en yaygın kullanım alanı beyaz önlük hipertansiyonunun belirlenmesidir. Geniş bir seride kan basıncı tesadüfen yüksek ölçülen edilen çocukların % 35’inde beyaz önlük hipertansiyonu tespit edilmiştir. Çocuklarda bu tablo tamamen iyi huylu olmayıp prehipertansif bir durumu yansıtabilir.⁹⁰ Zira beyaz önlük hipertansiyonu olan erişkinlerin % 37’sinin ortalama 0,5-6,5 yıllık takip sonrasında persistan hipertansiyona ilerlediği gözlenmiştir. Sol ventrikül hipertrofisinde artış ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.⁸⁷ Beyaz önlük hipertansiyonunun tam tersi, yani klinik kan basıncı ölçümlerinin normal fakat YİKBİ değerlerinin yüksek tespit edildiği durum maskeli hipertansiyondur. Hedef organ hasarı bunlarda daha sık görülür.^{87,89}

YİKBİ verileri henüz yaş, boy, ırk ve ölçüm tekniklerine göre standardize edilmemiştir.⁸⁹ Bugüne kadar yapılmış olan en pratik ve kapsamlı çok merkezli çalışmada sağlıklı çocuklarda osilometrik yöntemle cinsiyet ve boya (115-185 cm) göre gündüz, gece ve 24 saatlik ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncının 50. ve 95. persentil değerleri belirlenmiş. Ellinci persentildeki sistolik kan basıncı boyla birlikte kızlarda 103 mmHg’den 113 mmHg’ye, erkeklerde 105 mmHg’den 120 mmHg’ye yükselirken diyastolik kan basıncı cinsiyet ve yaştan bağımsız olarak 66 ± 1 mmHg bulunmuştur.⁹¹ Avrupa’da yapılan ve renal skarı olan hastalarla sağlam çocukların hipertansiyon açısından karşılaştırıldığı başka bir çalışmada boya göre 95. persentilin üzerinde olan OKB değerleri hipertansiyon olarak kabul edilmiştir.⁹² Daha sonra Wuhl ve ark. kesitsel YİKBİ verilerini “*least mean square*” (LMS) metodu ile standart deviasyon skorlarını hesaplayarak yaşa ve cinsiyete ek olarak vücut kitle indeksine göre yeniden düzenleyen bir referans tablosu geliştirmişlerdir. Gündüz ve gece sistolik ve diyastolik kan basıncının 90 ve 95. persentil değerlerini belirlemişlerdir. Ancak 5 yaşından küçük ve boya 120 cm’nin altındaki çocuklar için düzenleme yapılmamıştır.⁹³

2.4. Sistatin C

Sistatin C tüm çekirdekli hücrelerde ve tüm vücut sıvılarında bulunur. Ekspresyonu değişmeyen tek bir genin kontrolü altında çekirdekli hücrelerde sabit bir hızda sentezlenir. Sistatin C antijen sunumu, protein katabolizması, doku yenilenmesi, ateroskleroz patogeneğinde yer alan sistein proteazlarının potent bir inhibitörüdür. Tümör invazyonu, kemik rezorpsiyonu, embriyo implantasyonu ve inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesi sırasında sistein proteinazları ile etkileşime girer.⁹

Sistatin C düşük moleküler ağırlığı ve fizyolojik pH'da (+) elektriksel yükü nedeniyle glomerülden serbestçe filtre edilir. Proksimal tübülde megalin aracılı endositozla tamamı geri emilir ve tübül epitel hücrelerinde katabolize edilir. Nefrotik sendrom ve tübüler hasar durumunda albumin ve diğer düşük molekül ağırlıklı proteinler sistatin C'nin proksimal tübülde megalin-kubilin reseptör aracılı geri emilimini inhibe eder. Serum kreatininden farklı olarak sistatin C sekresyona uğramaz. Olsa bile çok azı ekstrarenal eliminasyona uğrar. Normal fonksiyon gösteren böbreklerde idrarda sistatin C görülmez. Aksine renal tübüler disfonksiyonda geri emilim bozukluğuna bağlı olarak idrar sistatin C düzeyi artar. Ayrıca ağır proteinüri varlığında filtre edilen sistatin C'nin geri emilimi ve indirgenmesi muhtemelen yarışmalı inhibisyona uğrar. Metabolize edilmeden idrarla atılan sistatin C'nin tübüler bozukluğu göstermede faydalı bir gösterge olabileceği düşünülmektedir. Özellikle akut interstisyel nefritte bu değer yükselir. Akut tübüler nekrozda renal replasman tedavisi gereksinimi ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.^{8,9}

Çocuklarda 2 yaşına kadar artış gösteren böbrek matürasyonuna paralel şekilde, yaşamın ilk gününde en yüksek konsantrasyonda olan serum sistatin C düzeyi sonraki aylarda hızla düşer. Pretermelerde term bebeklere göre düzeyi daha yüksektir. Kreatininin aksine transplasental geçiş görülmez. Bu nedenle yenidoğanlarda hatta fetuslarda bile GFR için daha faydalı bir gösterge olabileceği düşünülmektedir.⁹⁰ Bir yaşından sonra serum düzeyi sabit kalır; kreatininin ise çocukluk çağında yaşla birlikte artmaya devam eder. Sağlıklı bireylerde düzeyi yaklaşık 1 mg/L'dir. Vücut kitlesi, yaş ya da cinsiyetten etkilenmez. Fakat sigara, yüksek CRP, steroid kullanımı ve tiroid bozukluklarından etkilenebilir.^{8,9,96}

Yapım hızının sabit, atılımının sadece böbreklerden olması nedeniyle sistatin C'nin plazma düzeyini daha çok GFR belirler. Teorikte bunlar renal fonksiyon için

sistatin C'yi ideal bir gösterge yapar.⁹ Fakat nefrektomili farelerden elde edilen veriler yaklaşık % 15'inin ekstrarenal bir yoldan elimine edildiğine işaret etmektedir.⁹⁷ İnsanlarda da ekstrarenal eliminasyon gösterilmiştir ancak oranı henüz bilinmemektedir.⁹

Çocuklarda yapılan çok sayıda çalışmada sistatin C'nin böbrek fonksiyonunu yansıtırma açısından kreatinine kıyasla daha değerli olduğu gösterilmiştir. Özellikle küçük yaş, immatür renal fonksiyon, düşük kas kitlesi, GFR < % 50 durumlarında sistatin C daha da anlam kazanır.⁹

Serum sistatin C ile Schwartz formülüne dayalı GFR ölçümlerinin karşılaştırıldığı pediatrik çalışma sonuçları tartışmalıdır. Bir kısmında sistatin C, bir kısmında Schwartz daha üstün bulunurken bir kısmında da her iki değer arasında fark saptanmamıştır. Ancak en azından serum sistatin C ölçümünün Schwartz'a eşit olduğu söylenebilir ve böylece hastanın boyunun ve ona uygun bir sabitin bilinmesine gerek kalmaz.⁹

GFR tahmininde sistatin C'yi temel alan çeşitli formüller (Hoek, Larsson, Zappitelli) geliştirilmiştir. Elde edilen ölçümler tahmini GFR değerinin % 30-40'ı kadar farklı bir aralıkta olabilir. Yine de bu formüllerin en az Schwartz kadar iyi olduğu düşünülmektedir. Ancak hangisinin daha iyi olduğu üzerinde görüş birliği yoktur.⁹

Larsson denklemi: $GFR (ml/dk/1,73m^2) = 77,24 \times sistatin\ C (mg/L)^{-1,2623}$

Zappitelli denklemi: $GFR (ml/dk/1,73m^2) = 75,94 \times sistatin\ C (mg/L)^{-1,17}$

Hoek denklemi: $GFR (ml/dk/1,73m^2) = 80,35 / sistatin\ C (mg/L) - 4,32$

Sistatin C'nin akut böbrek yetmezliği riski olan hastaların erken tespitinde ve kronik böbrek yetmezliği olan hastaların uzun dönem takibinde daha güvenilir olduğu düşünülmektedir. Renal transplant alıcılarında GFR'yi olduğundan daha yüksek yansıtabilir.^{8,96} Sistatin C'nin esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda hedef organ hasarı açısından erken bir gösterge olabileceği düşünülmüştür.⁹⁸

2.5. İnterlökin-18

İnterlökin-18 (IL-18), T hücrelerinde ve doğal öldürücü hücrelerde IL-12 ile birlikte sinerjistik etkiyle interferon-γ yapımını arttıran proinflamatuvar bir sitokindir. İnaktif prekürsör (pro-IL-18) şeklinde sentezlenir. Biyolojik olarak aktif formuna dönüşebilmesi için intrasellüler bir serin proteaz olan kaspaz-1 gerekir. Hem doğuştan hem de kazanılmış bağışıklığı dramatik şekilde arttıran, oldukça pleiotropik bir pro-Th1

sitokindir. T hücre ve doğal öldürücü hücre matürasyonunu ve sitotoksitesini artırır ve *T helper1* kutuplaşmasını düzenler. Bilhassa makrofaj aktivitesini düzenleyerek inflamasyonda hayati rol oynar. Bunu da indüklenebilir nitrik oksit sentaz, TNF- α , kemokinler, adhezyon molekülleri gibi inflamatuvar molekül kaskatının transkripsiyonunu arttırarak yapar. Böylece IL-18, çeşitli mekanizmalarla immün veya non-immün doku hasarına neden olur.¹⁰

IL-18 esasen makrofaj kökenli bir sitokindir. Ancak kemik iliği kökenli makrofajlarda, dentritik hücrelerde, T ve B hücrelerinde, ayrıca tübül epitel hücreleri, podosit, mezengial hücre gibi böbrek parankim hücrelerinde de üretilir. Çok sayıda inflamatuvar ve immün aracılı tabloda makrofaj birikimi ile birlikte IL-18 artışı bildirilmiştir.¹⁰ Bunlardan biri akut böbrek hasarıdır (ABH).^{10,96-98} Çeşitli hayvan modellerinde iskemik ABH'da IL-18 ve kaspaz-1 artışının nötrofil ve CD4 T hücrelerinden bağımsız olduğu, makrofaj aktivasyonunda önemli rolü olduğu ancak makrofajlardan salınan IL-18'in tek başına ABH için yetersiz kaldığı, renal parankimden oranla kemik iliği kökenli hücrelerde daha fazla sentezlendiği, ABH'da IL-6 gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin yapımını arttırdığı gösterilmiştir.^{10,97} Kesitsel bir çalışmada ABH'lı hastalarda idrar IL-18 düzeyinin belirgin yükseldiği, ancak İYE, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom ve prerenal azotemide artmadığı bildirilmiştir.⁹⁹ Bir diğer çalışmada ABH gelişen *akut respiratuvar distress sendromlu* hastalarda idrar IL-18 düzeyinin serum kreatinin artışından yaklaşık 24 saat önce yükseldiği tespit edilmiştir.¹⁰⁰ Kardiyak *by-pass* cerrahisi sonrasında ABH gelişen çocuklarda idrar IL-18 düzeyinin 6. saatte yükseldiği, 12. saatte 25 katına çıkarak pik yaptığı ve 48 saate kadar yüksek kaldığı saptanmıştır.¹⁰¹ Yine IL-18'in böbrek naklinde gecikmiş greft fonksiyonunun erken tespitinde bir biyogösterge olabileceği belirtilmiştir.¹⁰² Çocuk yoğun bakım ünitesinde IL-18 düzeyinin serum kreatinin artışından 2 gün önce yüksek seviyelere çıktığı, sonuçların ABH şiddeti ve mortalite ile paralel olduğu bulunmuş ve ABH için bir biyogösterge kabul edilebileceği düşünülmüştür.¹⁰³

IL-18 ölçümleri endotoksemi, immünolojik hasarlanma ve sisplatin toksisitesi gibi çok sayıda değişkenden etkilenebilir. Ayrıca inflamatuvar artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ve sistemik lupus eritematozus gibi çeşitli patofizyolojik durumlarda IL-18 düzeyi artabilmektedir.^{97,98}

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Eylül 2009 ile Mayıs 2011 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalında vezikoüreteral reflü (VUR) tanısı alıp, takipte olan 93 hastada prospektif olarak yapıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, reflü derecesi, DMSA'da skar varlığı, İYE sıklığı, antibiyotik profilaksisi, antihipertansif ilaç kullanımı, işeme bozukluğu öyküsü dosyalarından kaydedildi. 10.02.2009 tarihinde Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu kararıyla etik kurul onayı alındı. Ailelere ekteki onay formu imzalatılarak çalışma için rızaları alındı.

3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi

Son 1 yıl içinde *voiding sistoüretrografi* (VCUG) ile tespit edilmiş ve halen devam eden VUR'u olan, örnek alımından önceki son 3 hafta içinde aktif İYE geçirmeyen, kreatinin klirensi 30 ml/dk/1,73 m²'nin üzerindeki 2-18 yaş arası çocuklar çalışmaya alındı. Spontan ya da cerrahi ile reflüsü düzelen, PUV, üreteropelvik, üreterovezikal darlık gibi ek üriner sistem anomalisi ve nörojenik bozukluğu olan, immünsupresif ilaç kullanan ve ek sistemik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların kan ve 24 saatlik idrar örnekleri alındı ve tümünün yaşam içi kan basıncı izlemi (YİKBİ) ölçümleri yapıldı. İdrarda mikroalbuminüri varlığının tanımı ≥ 30 mg/g Cr olarak kabul edildi.¹⁰⁴ Mikroalbuminüri (MA) olan ve olmayan hastalar iki gruba ayrıldı ve her iki grubun biyokimyasal parametreleri ile YİKBİ verilerinin karşılaştırılması planlandı.

3.2. Kan ve İdrar Örneklerinin Alınması ve Çalışılma Yöntemleri

Hastaların rutin poliklinik kontrollerinden 24 saat öncesinden zamanlı idrar biriktirmeleri istendi. Muayene sonrasında tüm hastaların tam idrar analizi yapıldı. İdrar yolu enfeksiyonu olmayan hastalardan 4 ml periferik venöz kan örnekleri birisi EDTA'lı, ikisi jelli düz tüp içine alındı. İdrar yolu enfeksiyonu bulgusu olan hastalar, enfeksiyonları düzeldikten 3 hafta sonra tekrar zamanlı idrar toplatılarak çalışmaya dahil edildi. Zamanlı idrar örneklerinden iki ayrı tüpe 5'er ml idrar konuldu. Aynı gün bu idrar örneklerinden birisi idrarda mikroalbumin ve kreatinin çalışılmak üzere, iki ayrı tüpte kan örneği de hemogram ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) çalışmak için EDTA'lı tüp ve kan üre azotu (BUN), kreatinin (Cr), total protein, albumin, c-reaktif

protein (CRP), prokalsitonin (PCT) çalışılmak üzere jelli düz tüp Ç.Ü.T.F Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarına gönderildi. Diğer jelli düz tüp 3000 devir/dk'da toplam 5 dakika santrifüj edilip serumda IL-18 ve sistatin C çalışılması için serumu ayrıştırıldı. Polistren tüplere yerleştirilen serum örnekleri, idrarda IL-18 çalışılacak idrar numuneleri ile birlikte çalışma gününe kadar -80 °C'de derin dondurucuda saklandı. Çalışma gününde tüm tüpler derin dondurucudan çıkarılıp oda ısısına gelene kadar bekletilip, çalışmanın yapıldığı Adana Başkent Hastanesi Merkez Laboratuvarına gönderildi.

Hemogram Siemens Advia kullanılarak kolorimetrik yöntemle, ESR manuel kapalı sistemle, kan biyokimyasında BUN, Cr, total protein, albumin, idrarda mikroalbumin ve kreatinin Beckman Coulter kullanılarak türbidometrik yöntemle, CRP Beckman Coulter kullanılarak nefelometrik yöntem ile, prokalsitonin Brahms Kryptor kullanılarak türbidometrik yöntem ile çalışıldı. Sistatin C, BioVendor human cystatin C ELISA kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı ve ng/ml birimi ile ölçüldü. Daha sonra mg/L cinsine çevrildi. Serum ve idrar IL-18 düzeyleri, EIAab human IL-18 ELISA kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı ve pg/ml birimi ile ölçüldü.

Her bir hastanın GFR değerleri Schwartz, kreatinin klirensi ve sistatin C'yi baz alan Hoek ve Larson formülleriyle ayrı ayrı hesaplandı.

Schwartz formülüne göre;

$$GFR = k^* \times [Boy (cm) / serum Cr (mg/dl)]$$

* k değeri tüm kızlar ve 2-12 yaş erkekler için 0,55, >12 yaş erkekler için 0,70.

Kreatinin klirensine göre;

$$GFR = [\text{İdrar Cr (mg/dl)} / \text{serum Cr (mg/dl)}] \times \text{İdrar hacmi (ml/dk)} \times 1,73 / \text{vücut alanı (m}^2\text{)}$$

Larsson formülüne göre;

$$GFR = 77,24 \times \text{sistatin C (mg/L)}^{-1,2623}$$

Hoek formülüne göre;

$$GFR = 80,35 / \text{sistatin C (mg/L)} - 4,32$$

3.3. Yaşam İçi Kan Basıncı Ölçümü ve Değerlendirmesi

Tüm çocuklara SpaceLab 90207 model cihaz kullanılarak osilometrik yöntemle YİKBİ uygulandı. Dominant olmayan kola uygun manşon yerleştirildi. Cihaz, 24 saat boyunca gündüz 20 dakikada bir, gece 30 dakikada bir kan basıncı ölçümleri yapacak şekilde ayarlandı. Hastaların uyku ve uyanıklılık saatleri gece ve gündüz şeklinde

kaydedildi. Gündüz, gece ve 24 saatlik sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları için boya ve cinsiyete göre Wühl ve ark.'nın “ *least mean square*” (LMS) metodu kullanılarak belirlenen referans değerleri alındı.⁸⁹

LMS metodu veriyi normalize etmek için gerekli olan bir ölçümün (y) median (M), varyasyon katsayısı (S) ve çarpıklık ölçüsünün (L) içindeki dağılımını gösterir. L, M, S parametrelerin tahmini ise yaş, boy gibi bağımsız bir değişken üzerindeki orijinal veriye maksimum olasılık eğrisi uygulayarak yapılır.

Hastaların standart deviasyon skorları (z skoru), referans L,M,S değerleri ile aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı.⁸⁹

$$z \text{ skoru (SDS)} = [(y / M)^L - 1] / (L \times S)$$

Referans LMS değerleri 120 cm ve üzerindeki çocuklar için mevcut olduğundan boyu 120 cm ve üzerindeki toplam 76 çocuğun z skoru tespit edildi. Mikroalbuminürisi olan ve olmayan hastalarda gündüz, gece, 24 saatlik sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı ölçümlerinin z skorları karşılaştırıldı.

3.4. İstatiksel Analiz

Verilerin istatiksel analizi için SPSS/11,0 paket programı kullanıldı. Her iki grubun denek sayısının 30'un üzerinde olması nedeni ile ortalama ve standart sapma kullanılarak parametrik test olan “bağımsız iki örneklem t-testi” uygulandı.¹⁰⁵ Ayrıca her iki grubun ilgili parametrelerinin dağılımlarının normalliği Kolmogorov Smirnov testi ile kontrol edildi. Bu verilere göre normal dağılıma uymayan parametrelerin gruplar arası farkların değerlendirilmesinde, ortanca ve minimum-maksimum değerler kullanılarak uygulanan nonparametrik Mann Whitney-U testi uygulandığında parametrik testlerden farklı olmadığı görüldü. Kategorik ölçümlerle elde edilen gruplar arasında görülme sıklığı (frekans, oran) arasındaki farkların analizinde “khi kare” testi uygulandı. Görülme sıklıkları sayı ve yüzde ile ifade edilirken, normal dağılıma uyan parametrelerde, tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

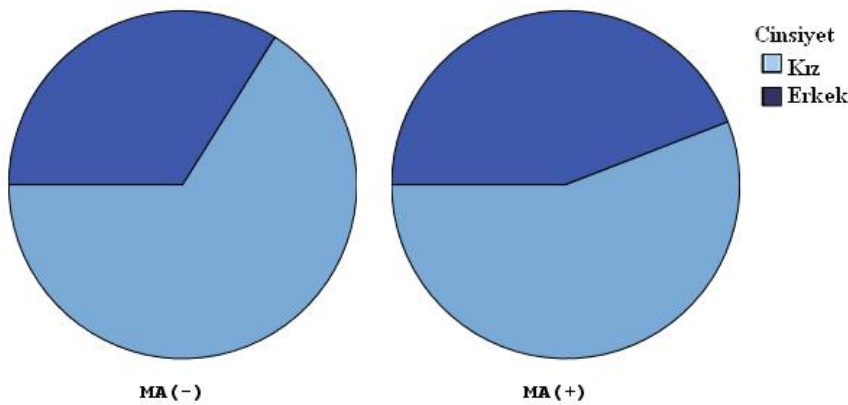
4.1. Hasta Gruplarının Karakteristik Özellikleri

Çalışmaya alınan 93 hasta mikroalbuminüri varlığına göre mikroalbüminürik olmayanlar [MA(-)] (Umalb/Ucr <30 mg/g) ve mikroalbüminürik olanlar [MA(+)] (Umalb/Ucr ≥30 mg/g) olarak iki gruba ayrıldı. MA(-) grupta toplam 59 (% 63,4), MA(+) grupta 34 (% 36,6) hasta mevcuttu.

Tüm olguların 58'i (% 62,4'ü) kız, 35'i (% 37,6) erkekti. Bu değerler toplumdaki kız-erkek dağılımının eşit olduğu beklentisi ile karşılaştırıldığında beklenen değerlere göre gözlenen değerler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=5.68$, $p=0,017$). Ancak MA(-) olanların 39'u (% 66,1) kız, 20'si (% 33,9)'u erkek, MA(+) olanların 19'u (% 55,9) kız, 15'i (% 44,1)'i erkek olup bu iki grup arasındaki cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,377$, Tablo 5, Şekil 9).

Tablo 5: Tüm olguların cinsiyet dağılımı

	Cinsiyet n(%)		Toplam
	Kız	Erkek	
MA(-)	39 (% 66,1)	20 (% 33,9)	59 (% 100)
MA(+)	19 (% 55,9)	15 (% 44,1)	34 (% 100)
Toplam	58 (% 62,4)	35 (% 37,6)	93 (% 100)

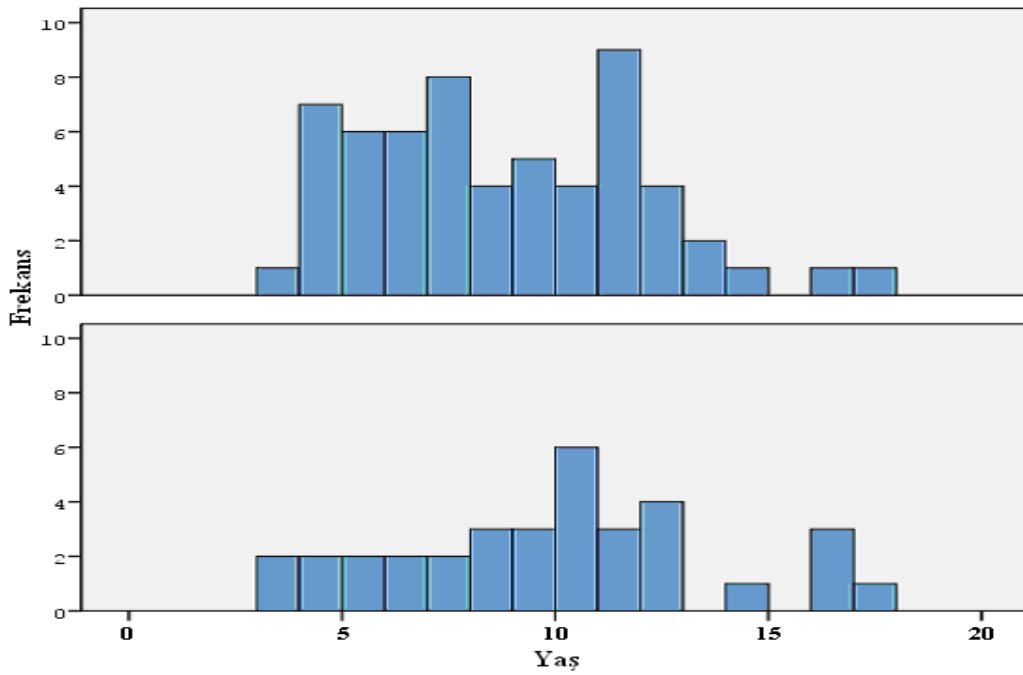


Şekil 9: Hasta gruplarının cinsiyet dağılımı

Çalışmaya alınan toplam 93 hastanın yaş dağılımı 3,5-17,5 yıl arasında olup, ortalama (ort) $\pm$ standart sapması (SS) $8,84 \pm 3,42$ yıl, MA(-) grubun yaş ort $\pm$ SS'ı $8,41 \pm 3,19$ yıl, MA(+) grubun yaş ort $\pm$ SS'ı $9,61 \pm 3,71$ yıl bulundu (Tablo 6). Yaş dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,104$, Şekil 10).

Tablo 6. Hasta gruplarının yaş ortalamaları

	Sayı	Ortalama yaş (yıl)	SS
MA(-)	59	8,41	3,19
MA(+)	34	9,61	3,71
Toplam	93	8,84	3,42



Şekil 10. Hasta gruplarının yaş dağılımı

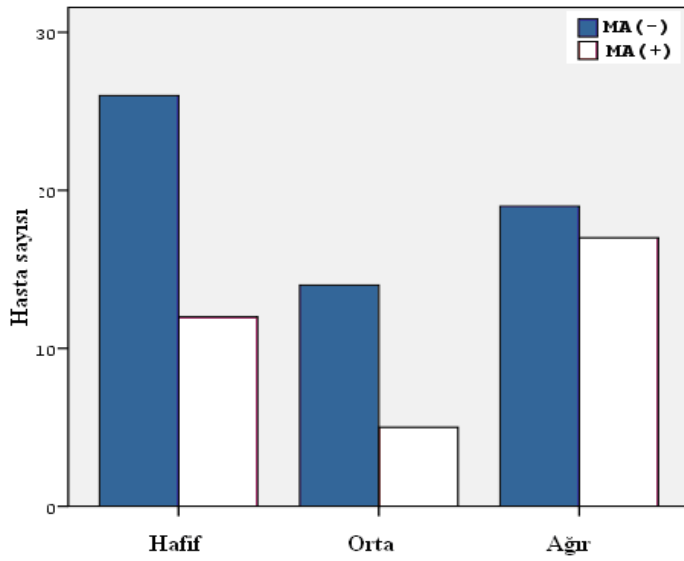
Hastaların VUR derecesine göre reflü ağırlığı hafif, orta ve ağır şeklinde belirlendi. Evre I ve II VUR hafif, Evre III VUR orta, Evre IV ve V VUR ağır kabul edildi. Toplam 93 hastanın 38'inde (% 41) hafif, 19'unda (% 20,3) orta, 36'sında (% 38,7)'sinde ağır derecede VUR mevcuttu. MA(-) grupta 26 hastada (% 44) hafif, 14'ünde (% 23,7) orta, 19'unda (% 32,3) ağır düzeyde reflü mevcuttu. MA(+) grubun

12'sinde (% 35,2) hafif, 5'inde (% 14,8) orta, 17'sinde (% 50) ağır VUR tespit edildi (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların reflü derecesine göre dağılımı

	Reflü Derecesi			Toplam
	Hafif (1-2)	Orta (3)	Ağır (4-5)	
MA(-)	26 (% 44)	14 (% 23,7)	19 (% 32,3)	59 (% 100)
MA(+)	12 (% 35,2)	5 (% 14,8)	17 (% 50)	34 (% 100)
Toplam	38 (% 41)	19 (% 20,3)	36 (% 38,7)	93 (% 100)

MA(-) ve MA(+) gruplarının reflü ağırlık derecesi açısından dağılımına bakıldığında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2=3,03$, $p= 0,22$, Şekil 11).



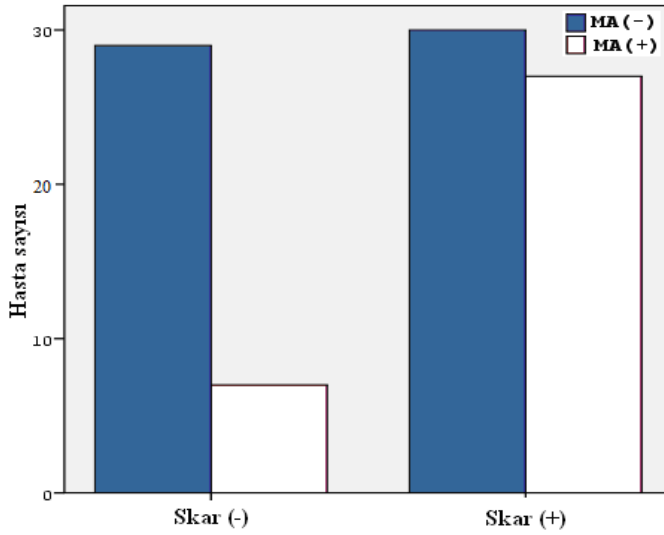
Şekil 11. Hasta gruplarının reflü derecesine göre dağılımı

Toplam 93 hastanın 36'sının (% 38,7) DMSA sintigrafileri normalken 57 hastada (% 61,3) skar tespit edildi. MA(-) gruptaki 59 hastanın 29'unda (% 49,1) sintigrafik anormallik yokken 30'unda (% 50,9) skar görüldü. MA(+) grubun ise 7'sinde (% 20,5) skar yokken 27'sinde (% 79,5) skar tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 8. Tüm olguların DMSA sintigrafi sonuçlarına göre dağılımı

	Skar		Toplam
	Yok	Var	
MA(-)	29 (% 49,1)	30 (% 50,9)	59 (% 100)
MA(+)	7 (% 20,5)	27 (% 79,5)	34 (% 100)
Toplam	36 (% 38,7)	57 (% 61,3)	93 (% 100)

Hasta grupları DMSA’da skar varlığı açısından karşılaştırıldığında MA(+) grupta skar oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($\chi^2=7,418$, $p=0,06$, Şekil 12).



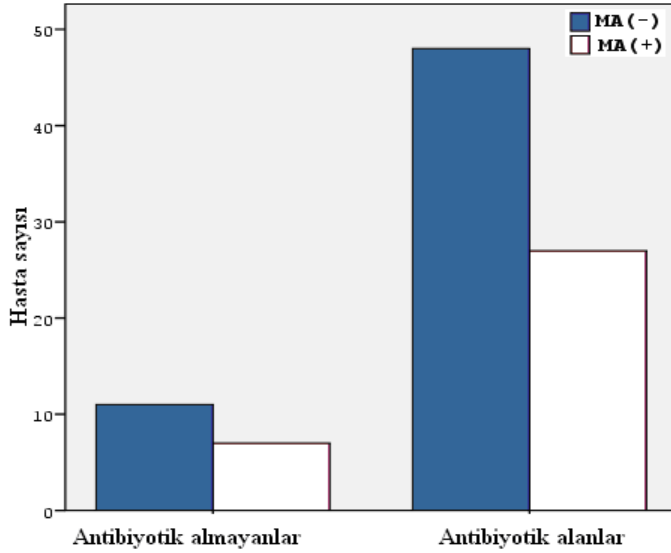
Şekil 12. Hasta gruplarının skar varlığına göre dağılımı

Çalışmaya alınan tüm olguların 75’i (% 80,6), MA(-) grubun 48’i (% 81,4) ve MA(+) grubun 27’si (% 79,4) koruyucu antibiyotik tedavisi alıyorken tüm olguların 18’i (% 19,4), MA(-) grubun 11’i (% 18,6) ve MA(+) grubun 7’si (% 20,6) antibiyotik kullanmıyordu (Tablo 9).

Tablo 9. Tüm olguların koruyucu antibiyotik kullanımına göre dağılımı

	Koruyucu antibiyotik Kullanımı		Toplam
	Yok	Var	
MA(-)	11 (% 18,6)	48 (% 81,4)	59 (% 100)
MA(+)	7 (% 20,6)	27 (% 79,4)	34 (% 100)
Toplam	18 (% 19,4)	75 (% 80,6)	93 (% 100)

Koruyucu antibiyotik kullanımı açısından bakıldığında MA(-) ve MA(+) gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Her iki grupta medikal tedavi oranları benzerdi ($\chi^2=0,052$, $p=0,82$, Şekil 13).



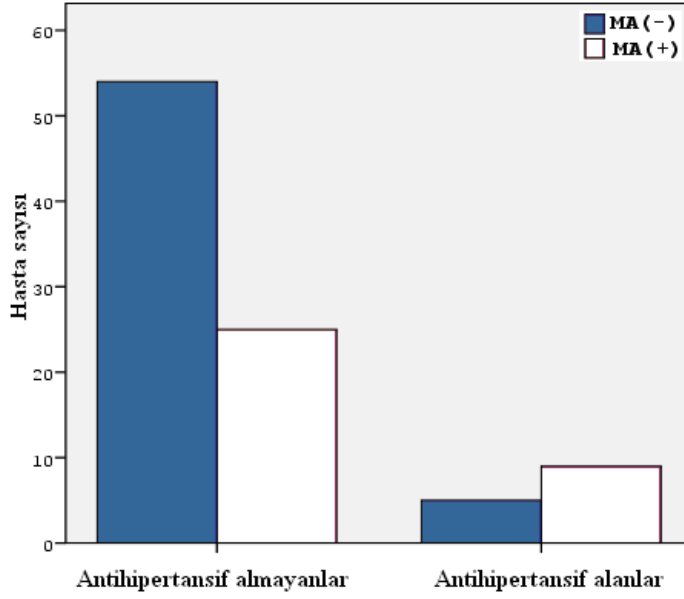
Şekil 13. Hasta gruplarının koruyucu antibiyotik kullanımına göre dağılımı

Çalışmaya alınan tüm hastaların 14'ü (% 15,1), MA(-) grubun 5'i (% 8,5) ve MA(+) grubun 9'u (% 26,5) antihipertansif ilaç kullanıyorken tüm olguların 79'u (% 84,9), MA(-) grubun 54'ü (% 91,5) ve MA(+) grubun 25'i (% 73,5) antihipertansif kullanmıyordu (Tablo 10).

Tablo 10. Tüm olguların antihipertansif ilaç kullanımına göre dağılımı

	Antihipertansif ilaç kullanımı		Toplam
	Yok	Var	
MA(-)	54 (% 91,5)	5 (% 8,5)	59 (% 100)
MA(+)	25 (% 73,5)	9 (% 26,5)	34 (% 100)
Toplam	79 (% 84,9)	14 (% 15,1)	93 (% 100)

MA(-) ve MA(+) gruplar antihipertansif tedavi açısından karşılaştırıldığında antihipertansif ilaç alım oranı MA(+) grupta anlamlı derecede yüksekti ($\chi^2=5,463$, $p=0,02$, Şekil 14).



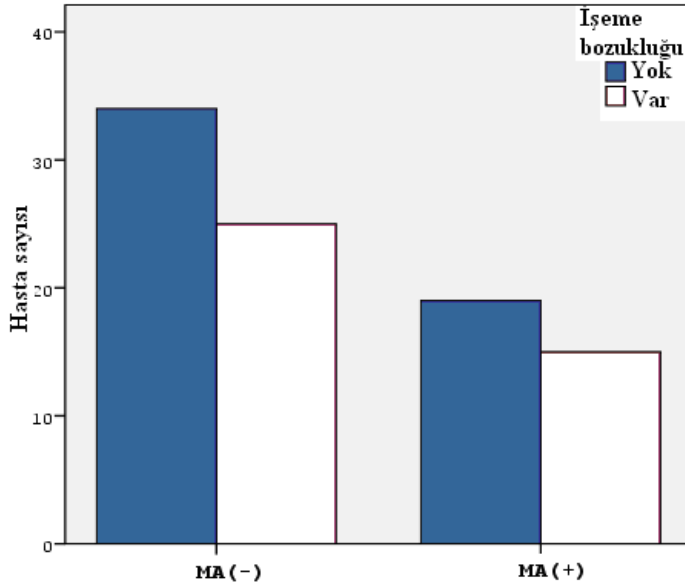
Şekil 14. Hasta gruplarının antihipertansif ilaç kullanımına göre dağılımı

Tüm olguların 40'ında (% 43,1), MA(-) grubun 25'inde (% 42,3), MA(+) grubun 15'inde (% 44,1) işeme bozukluğu varken çalışmaya katılan bütün hastaların 53'ünde (% 56,9), MA(-) hastaların 34'ünde (% 57,7) ve MA(+) olanların 19'unda (% 55,9) işeme bozukluğu yoktu (Tablo 11).

Tablo 11. Tüm olguların işeme bozukluğuna göre dağılımı

	İşeme bozukluğu		Toplam
	Yok	Var	
MA(-)	34 (% 57,7)	25 (% 42,3)	59 (% 100)
MA(+)	19 (% 55,9)	15 (% 44,1)	34 (% 100)
Toplam	53 (% 56,9)	40 (% 43,1)	93 (% 100)

İşeme bozukluğu açısından bakıldığında MA(-) ve MA(+) gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($\chi^2=0,027$, $p=0,87$, Şekil 15).



Şekil 15. Hasta gruplarının işeme bozukluğuna göre dağılımı

4.2.Hasta Gruplarının Biyokimyasal Değerlendirmesi

Mikroalbuminüri olan ve olmayan hastaların laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesinde beyaz küre (BK) sayıları MA(-) grupta 4120-14810/mm³ arasında olup ortalama 8238,8±2355,8 /mm³, MA(+) grupta 5040-11400/mm³ arasında olup ortalama 7755,6±1856,9/mm³; hemoglobin (Hb) değerleri MA(-) grupta 10-14,9 g/dl arasında olup ortalama 12,6±0,9 g/dl, MA(+) grupta 9,4-14,4 g/dl arasında olup ortalama 12,1±1,4 g/dl; eritrosit sedimentasyon hızları (ESR) MA(-) grupta 2-61 mm/saat arasında olup ortalama 12,1±11,4 mm/saat, MA(+) grupta 2-50 mm/saat arasında olup ortalama 12,4±11,3 mm/saat; CRP düzeyleri MA(-) grupta 0,1-3 mg/dl arasında olup ortalama 0,4±0,5 mg/dl, MA(+) grupta 0,1-3,9 mg/dl arasında olup ortalama 0,4±0,7 mg/dl; Prokalsitonin (PCT) değerleri MA(-) grupta 0,01-4,8 ng/ml arasında olup ortalama 0,2±0,6 ng/ml, MA(+) grupta 0,02-6,7 ng/ml arasında olup ortalama 0,3±1,1 ng/ml bulundu. Her iki grubun hemoglobin ve akut faz reaktanları olan BK, ESR, CRP, PCT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 12, p değerleri sırası ile 0,06, 0,31, 0,89, 0,91, 0,48).

Hasta gruplarının böbrek fonksiyon testlerinin değerlendirilmesinde serum BUN düzeyleri MA (-) grupta 4-64 mg/dl arasında ortalama 10,6±8,1 mg/dl, MA(+) grupta 5-70 mg/dl arasında ortalama 19,4±16,8 mg/dl; serum kreatinin değerleri MA(-) grupta 0,2-0,8 mg/dl arasında ortalama 0,4±0,1 mg/dl, MA(+) grupta 0,2-4,1 mg/dl arasında

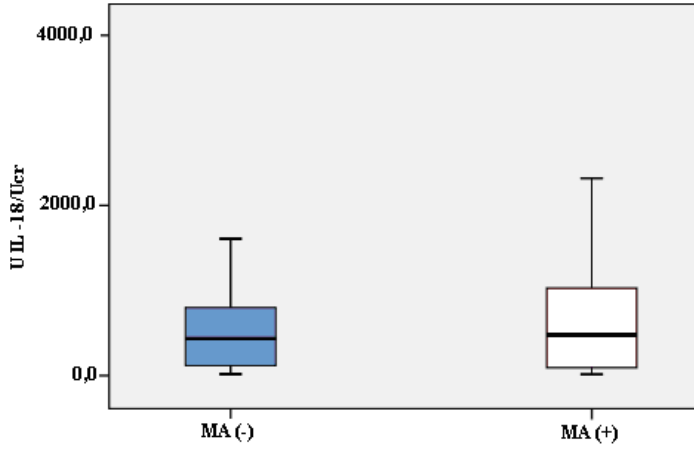
ortalama $0,9 \pm 0,9$ mg/dl bulundu. BUN ve Cr değerleri MA(+) grupta MA(-) gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 12, p değerleri sırası ile 0,006, 0,002).

İdrar biyokimyasına bakıldığında; idrar mikroalbumin/idrar kreatinin (Umalb/Ucr) oranları mg/g Cr cinsinden MA(-) grupta 2,5-26,9 arasında ortalama $11,4 \pm 5$, MA(+) grupta 30,1-1822,6 arasında ortalama 311 ± 444 bulundu. İdrar mikroalbumin/kreatinin oranları MA(-) gruba kıyasla MA(+) grupta anlamlı derecede yüksek tespit edildi (Tablo 12, p = 0,004).

Tablo 12. Hasta gruplarının biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması

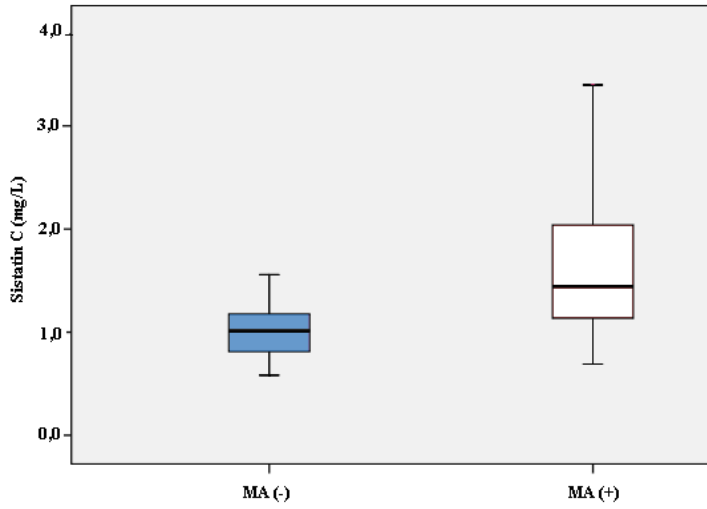
	MA(-)		MA(+)		p
	Ort.	SS	Ort.	SS	
BK (/mm ³)	8238	2355	7755	1856	0,31
Hb (g/dl)	12,6	0,9	12,1	1,4	0,06
ESR (mm/s)	12,1	11,4	12,4	11,3	0,89
CRP (mg/dl)	0,4	0,5	0,4	0,7	0,91
PCT (ng/ml)	0,2	0,6	0,3	1,1	0,48
BUN (mg/dl)	10,6	8,1	19,4	16,8	0,006
Cr (mg/dl)	0,4	0,1	0,9	0,9	0,002
SisC (mg/L)	1,0	0,3	1,9	1,0	0,000
sIL-18 (pg/ml)	66,0	137,6	44,7	83,2	0,41
UIL-18 (pg/ml)	313,9	336,3	325,4	425,1	0,89
UIL-18/Ucr (pg/mg)	544,8	538,1	913,8	1348,2	0,13
Umalb/UCr (mg/g)	11,4	5,0	311,0	444,0	0,004

Hasta gruplarına IL-18 değerleri açısından bakıldığında serum IL-18 düzeyi MA(-) grupta 7,5-776,7 pg/ml arasında ortalama $66 \pm 137,6$ pg/ml, MA(+) grupta 7,5-460,5 pg/ml arasında ortalama $44,7 \pm 83,2$ pg/ml; idrar IL-18 düzeyi MA(-) grupta 10-1200 pg/ml arasında ortalama $313,9 \pm 336,3$ pg/ml, MA(+) grupta 10-1200 pg/ml arasında ortalama $325,4 \pm 425,1$ pg/ml bulundu. Bu değerleri standardize edebilmek için idrar IL-18 değerleri pg/mg Cr cinsinden idrar kreatinin değerleri ile oranlandı. UIL-18/Ucr oranları MA(-) grupta 15,6-2165,3 pg/mg arasında ortalama $544,8 \pm 538,1$ pg/mg, MA(+) grupta 14,5-6420,6 pg/mg arasında $913,8 \pm 1348,2$ pg/mg tespit edildi. Her iki grup arasında serum IL-18, idrar IL-18 ve UIL-18/Ucr değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 12, Şekil 16, p değerleri sırası ile 0,41, 0,89, 0,13).



Şekil 16. Hasta gruplarının idrar IL-18/idrar kreatinin değerlerinin dağılımı

Serum sistatin C değerleri MA (-) grupta 0,6-1,8 mg/L arasında ortalama $1,0 \pm 0,3$ mg/L, MA(+) grupta 0,7-4,3 mg/L arasında ortalama $1,9 \pm 1$ mg/L tespit edildi. Serum sistatin C düzeyleri MA(+) grupta MA(-) gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 12, Şekil 17, $p=0,000$).



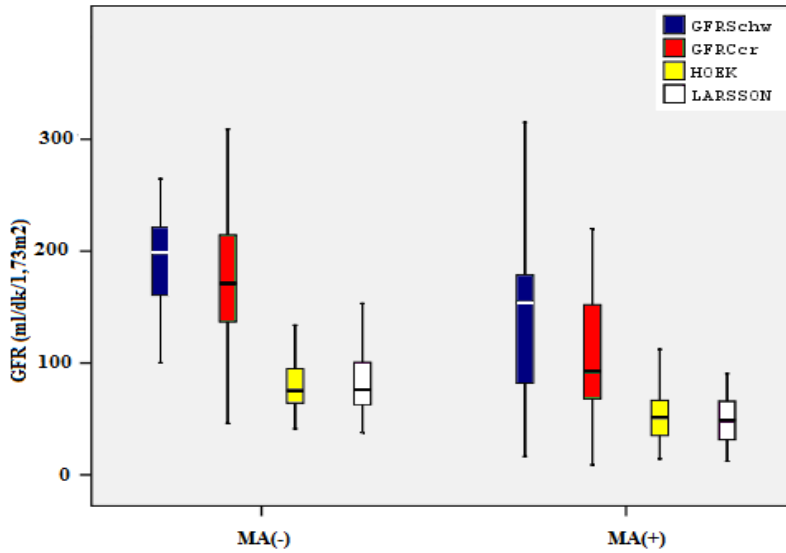
Şekil 17. Hasta gruplarının serum Sistatin C değerlerinin dağılımı

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) açısından hastalar değerlendirildiğinde Schwartz'a göre GFR MA(-) grupta 100,3-426,3 arasında ortalama $195,8 \pm 55,6$, MA(+) grupta 16,4-315 arasında ortalama $132 \pm 71,2$; kreatinin klirensine göre GFR MA(-) grupta 45,9-309,1 arasında ortalama $176,4 \pm 59,5$, MA(+) grupta 9-220 arasında ortalama $102,9 \pm 56,4$; Hoek'e göre GFR MA(-) grupta 41,3-133,9 arasında ortalama $79,1 \pm 21,8$,

MA(+) grupta 14,3-112,2 arasında ortalama $50,9 \pm 25,4$; Larsson'a göre GFR MA(-) grupta 37,8-153,1 arasında ortalama $81,8 \pm 27,1$, MA(+) grupta 12,2-123,5 arasında ortalama $49,7 \pm 28,5$ bulundu. İstatiksel olarak MA(+) hasta grubunda her dört formülle (Schwartz, Cr klirensi, Hoek, Larsson) hesaplanan GFR oranları belirgin düşük bulundu (Tablo 13, Şekil 18, $p = 0,000$).

Tablo 13. Hasta gruplarında farklı formüllerle glomerüler filtrasyon hızının karşılaştırılması

GFR (ml/dk/1,73m ²)	MA(-)		MA(+)		p
	Ort.	SS	Ort.	SS	
SCHWARTZ	195,8	55,6	132,0	71,2	0,000
Ccr	176,4	59,5	102,9	56,4	0,000
HOEK	79,1	21,8	50,9	25,4	0,000
LARSSON	81,8	27,1	49,7	28,5	0,000



Şekil 18. Hasta gruplarında farklı formüllerle glomerüler filtrasyon hızı ortalamaları

Çalışmaya alınan toplam 93 hastadan Hoek veya Larsson'a göre hesaplanan GFR değerleri 60'ın üzerinde olan 60 hasta iyi prognozlu, 60'ın altında olan 33 hasta kötü prognozlu kabul edildi. Prognoz ile sistatin C arasındaki ilişkiye bakıldığında prognozu iyi olan grupta serum sistatin C değerleri 0,6-1,3 mg/L arasında ortalama $1,0 \pm 0,2$ mg/L, prognozu kötü olan grupta 1,3-4,3 mg/L arasında ortalama $2,0 \pm 0,9$ mg/L bulundu. Kötü prognozlu grupta iyi prognozlu olanlara kıyasla serum sistatin C

değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 14, Şekil 18, $p=0,000$).

Tablo 14. Prognoza göre hastaların sistatin C ve İnterlökin-18 değerleri

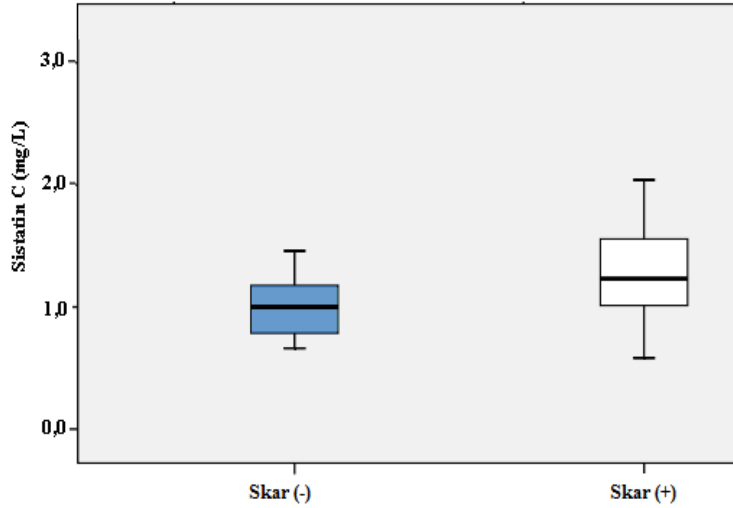
	İyi Prognoz (n=60)		Kötü Prognoz (n=33)		p
	Ort.	SS	Ort.	SS	
SisC (mg/L)	1,0	0,2	2,0	0,9	0,000
sIL-18 (pg/ml)	70,4	137,2	36,1	79,5	0,19
UIL-18 (pg/ml)	299,0	343,8	352,9	414,1	0,50
UIL-18/Ucr (pg/mg)	531,9	539,1	948,3	1356,5	0,099

Prognoza göre hastaların IL-18 değerlerine bakıldığında, prognozu iyi olan grupta serum IL-18 değerleri 7,5-776,7 pg/ml arasında ortalama $70,4 \pm 137,2$ pg/ml, prognozu kötü olan grupta 7,5-460,5 pg/ml arasında ortalama $36,1 \pm 79,5$ pg/ml; idrar IL-18 değerleri prognozu iyi olanlarda 10-1200 pg/ml arasında ortalama $299 \pm 343,8$ pg/ml, prognozu kötü olanlarda 10-1200 pg/ml arasında ortalama $352,9 \pm 414,1$ pg/ml; idrar IL-18/idrar Cr oranları iyi prognozlu grupta 14,5-1980,7 pg/mg arasında ortalama $531,9 \pm 539,1$ pg/mg, kötü prognozlu grupta 47,1-6420,5 pg/mg arasında $948,3 \pm 1356,5$ saptandı. Serum IL-18, idrar IL-18 ve idrar IL-18/idrar Cr oranları ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 14, p değerleri sırası ile 0,19, 0,50, 0,099).

Skar varlığı ile serum sistatin C düzeylerinin arasındaki ilişkiye bakıldığında skar olmayan grupta sistatin C değerleri 0,7-4,2 mg/L arasında ortalama $1, \pm 0,6$ mg/L, skarlı grupta 0,6-4,3 mg/L arasında ortalama $1,5 \pm 0,8$ mg/L bulundu. Skar olan grupta skar olamayan gruba kıyasla serum sistatin C değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 15, Şekil 19, $p=0,005$).

Tablo 15. Skar varlığına göre hastaların sistatin C ve İnterlökin-18 değerleri

	Skar yok (n=36)		Skar var (n=57)		p
	Ort.	SS	Ort.	SS	
SisC (mg/L)	1,1	0,6	1,5	0,8	0,005
s-18 (pg/ml)	48,7	50,2	64,2	149,0	0,549
UIL-18 (pg/ml)	336,3	386,1	306,6	360,7	0,707
UIL-18/Ucr (pg/mg)	550,6	599,2	761,2	1087,0	0,290



Şekil 19. Skar olan ve olmayan gruplarda sistatin C değerlerinin dağılımı

Skar ile IL-18 arasındaki ilişkiye bakıldığında skar olmayan grupta serum IL-18 değerleri 7,5-179,7 pg/ml arasında ortalama $48,7 \pm 50,2$ pg/ml, skar olan grupta 7,5-776,7 pg/ml arasında ortalama $64,2 \pm 149$ pg/ml; idrar IL-18 değerleri skar olmayan grupta 10-1200 pg/ml arasında ortalama $336,3 \pm 386,1$ pg/ml, skar olan grupta 10-1200 pg/ml arasında ortalama $306,6 \pm 360,7$ pg/ml; idrar IL-18/idrar Cr oranları skar olmayan grupta 14,5-1980,7 pg/mg arasında ortalama $550,6 \pm 599,2$ pg/mg, skar olan grupta 19,2-6420,5 pg/mg değerleri arasında ortalama $761,2 \pm 1087$ pg/mg saptandı. Serum IL-18, idrar IL-18 ve idrar IL-18/idrar Cr oranları ile skar varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 15, p değerleri sırası ile 0,549, 0,707, 0,290).

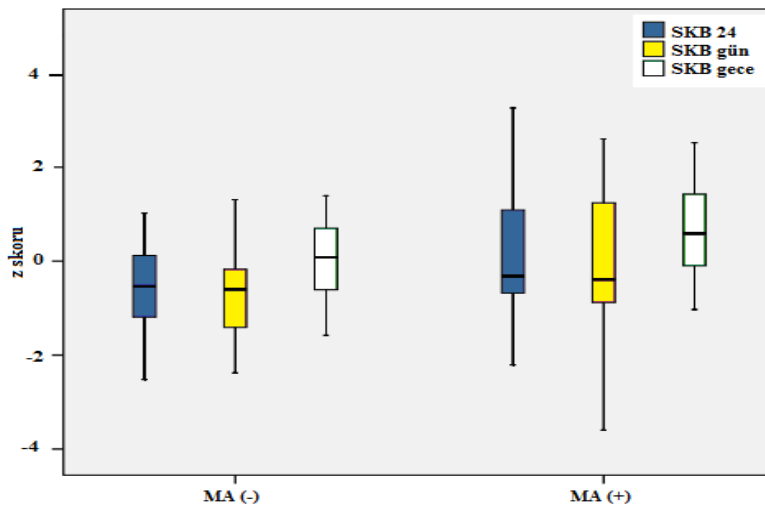
4.3. Hasta Gruplarının Yaşam İçi Kan Basıncı İzlem Sonuçlarının Değerlendirmesi

Çalışmaya alınan tüm hastalara YİKBİ yapıldı. LMS metoduna göre cinsiyete ve boya göre belirlenmiş referans değerler alındı.⁹² Bu değerler 120 cm'in altındaki çocuklarda belirlenmediği için boyu 120 cm ve üzerindeki toplam 76 hastanın YİKBİ sonuçları değerlendirilebildi. Gündüz, gece ve 24 saatlik sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ve ortalama kan basıncı (OKB) ölçümlerinin z skorları hesaplandı. Mikroalbuminürisi olan 30 hastanın ve mikroalbuminürisi olmayan 46 hastanın z skorlarına göre karşılaştırılması yapıldı.

Tablo 16. Hasta gruplarında gündüz, gece ve 24 saatlik sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı z skorlarının dağılımı

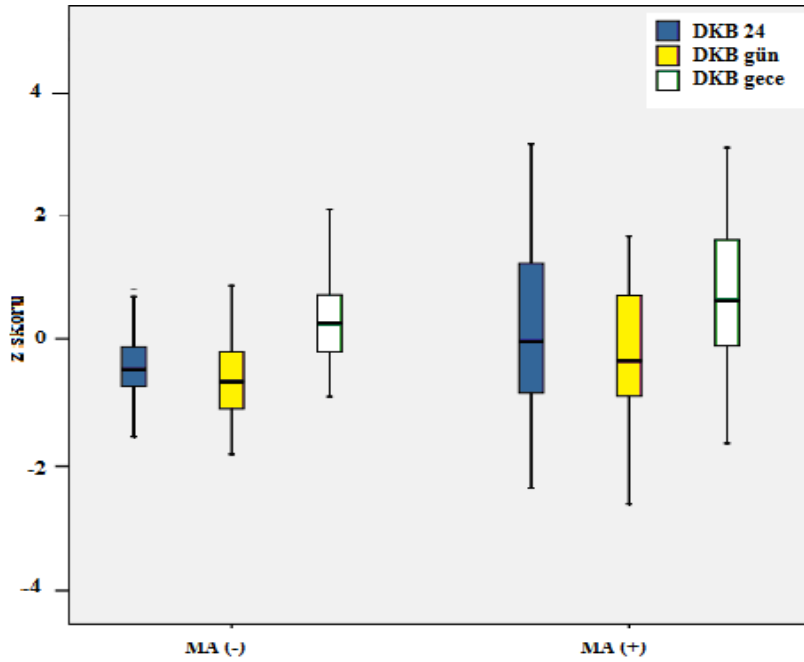
	MA(-) (n=30)		MA(+) (n=46)		p
	z skoru ort	SS	z skoru ort	SS	
SKB 24 saat	- 0,588	0,916	0,150	1,413	0,015
SKB gündüz	- 0,681	0,892	- 0,137	1,449	0,072
SKB gece	0,043	0,767	0,785	1,234	0,005
DKB 24 saat	- 0,283	0,616	0,445	1,599	0,023
DKB gündüz	- 0,507	0,647	- 0,036	1,211	0,057
DKB gece	0,469	0,650	0,919	1,383	0,104
OKB 24 saat	- 0,130	0,600	0,600	1,340	0,008
OKB gündüz	- 0,363	0,602	0,224	1,198	0,017
OKB gece	0,587	0,635	1,119	1,180	0,029

SKB 24 saatlik z değerleri MA(-) grupta -2,52 ile 1,02 arasında ortalama - 0,588±0,916, MA(+) grupta -2,21 ile 3,26 arasında ortalama 0,15±1,413 bulundu. SKB gündüz z değerleri MA(-) grupta -2,38 ile 1,31 arasında ortalama -0,681±0,892, MA(+) grupta -3,6 ile 2,6 arasında ortalama -0,137±1,449 tespit edildi. SKB gece z değerleri MA(-) grupta -1,58 ile 1,39 arasında ortalama 0,043±0,767, MA(+) grupta -1,03 ile 4,03 arasında ortalama 0,785±1,234 bulundu. SKB gündüz z değeri ortalamaları MA(+) grupta yüksek olmasına rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken (p=0,072), SKB 24 saat ve gece z değerleri MA(+) grupta anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 16, Şekil 20, p değerleri sırası ile 0,015 ve 0,005).



Şekil 20. Sistolik kan basıncının 24 saatlik, gündüz ve gece z değerlerinin hasta gruplarında dağılımı

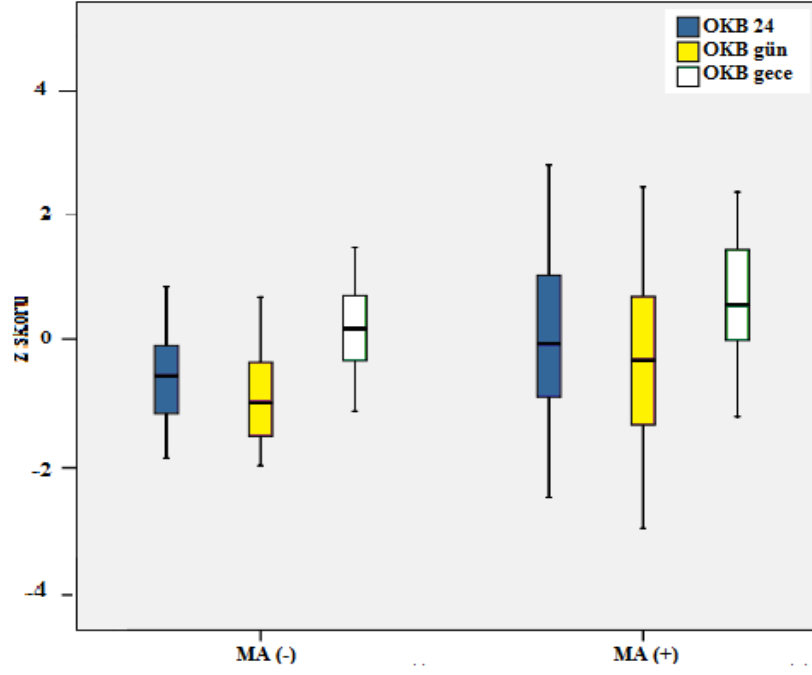
DKB 24 saatlik z değeri MA(-) grupta -1,46 ile 1,6 arasında ortalama $-0,283 \pm 0,616$, MA(+) grupta -2,31 ile 5,49 arasında ortalama $0,445 \pm 1,599$ bulundu. Gündüz diyastolik kan basıncının z değeri MA(-) grupta -1,75 ile 1,03 arasında ortalama $-0,507 \pm 0,647$, MA(+) grupta -2,57 ile 1,85 arasında ortalama $-0,036 \pm 1,211$ bulundu. Gece diyastolik kan basıncının z değeri MA(-) grupta -0,8 ile 2,29 arasında ortalama $0,469 \pm 0,65$, MA(+) grupta -1,57 ile 5,15 arasında ortalama $0,919 \pm 1,383$ bulundu. DKB gündüz ve gece z değeri ortalamaları MA(+) grupta yüksek olmasına rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken (p değerleri sırası ile 0,057 ve 0,104), DKB 24 saatlik z değeri ortalaması MA(+) grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 16, Şekil 21, $p=0,023$).



Şekil 21. Diyastolik kan basıncının 24 saatlik, gündüz ve gece z değerlerinin hasta gruplarında dağılımı

OKB 24 saatlik z değeri MA(-) grupta -1,17 ile 1,1 arasında ortalama $-0,13 \pm 0,60$, MA(+) grupta -1,69 ile 4,47 arasında ortalama $0,60 \pm 1,34$ bulundu. OKB gündüz z değeri MA(-) grupta -1,27 ile 0,96 arasında ortalama $-0,363 \pm 0,602$, MA(+) grupta -2,10 ile 2,42 arasında ortalama $0,224 \pm 1,198$ bulundu. OKB gece z değeri MA(-) grupta -0,55 ile 2,30 arasında ortalama $0,587 \pm 0,635$, MA(+) grupta -0,62 ile 4,63 arasında ortalama $1,119 \pm 1,18$ bulundu. OKB gündüz, gece ve 24 saatlik z değerleri

MA(+) grupta arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 16, Şekil 22, p değerleri sırası ile 0,008, 0,017, 0,029).



Şekil 22. Ortalama kan basıncının 24 saatlik, gündüz ve gece z değerlerinin hasta gruplarında dağılımı

5. TARTIŞMA

Vezikoüreteral reflü (VUR), üreterovezikal (UV) birleşim yerindeki valv mekanizmasının yetersiz çalışması sonucu idrarın mesaneden üst üriner sisteme geri kaçıışı olarak tanımlanır.¹⁻⁶ VUR idrar yolu enfeksiyonuna (İYE) yatkınlık oluşturur.² Erken tanı konulmadığı takdirde tekrarlayan İYE ve piyelonefrit atakları ile renal skarlanma, reflü nefropatisi, büyüme geriliği, hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliğine kadar varan ciddi komplikasyonlara neden olabilir.³

Vezikoüreteral reflü, asemptomatik çocukların yaklaşık % 1-3'ünde, antenatal hidronefrozlu bebeklerin % 10'unda, 5 yaş altında İYE geçiren çocukların % 30-40'unda görülür.^{1,6} Yaş büyüdükçe spontan rezolüsyona bağlı olarak prevalansı azalır.² Tüm dünyada son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) tanısı alan çocukların % 7-17'si VUR ile ilişkilidir.⁶ Türkiye'de ise % 32'lik oranla çocukluk çağı SDBY nedenlerinin arasında ilk sırada yer alır.⁷

Vezikoüreteral reflülü hastaların % 30-60'ında renal skarlanma olur ve reflü nefropatisi gelişir. Reflü nefropatisi gelişen hastaların bir kısmı böbrek yetmezliğine ilerler ve yine bunların % 5-12'sinde SDBY görülür.³ Fakat hangi VUR'lu hastada reflü nefropatisi ve hangi reflü nefropatili hastada SDBY gelişeceği net olarak bilinmemektedir. Ülkemizdeki yüksek oranlar dikkate alındığında riskli hastaların erken tespiti çok daha fazla önem kazanır. Bu çalışmada VUR'lu çocuklarda reflü nefropatisi gelişiminde etkili olan proteinüri, inflamasyon ve hipertansiyonun rolü, sistatin C'nin prediktif etkisinin belirlenmesi amaçlandı. Esas belirteç proteinüri kabul edilerek hastalar mikroalbuminüri varlığına göre iki gruba ayrıldı ve her iki grubun demografik özellikleri, inflamasyon parametreleri, sistatin C düzeyleri ve yaşam içi kan basıncı izlemi (YİKBİ) ile ölçülen hipertansiyon oranları karşılaştırıldı.

Vezikoüreteral reflü cinsiyet dağılımı açısından değerlendirildiğinde literatürde kız ve erkek cinsiyetleri arasında yaşa göre farklılık gösteren bir ilişki görülmektedir. Antenatal hidronefroz tespit edilen yenidoğan bebeklerde ve süt çocuklarında erkeklerde daha sık görülürken^{13,14}, İYE sonrası VUR tespit edilen daha büyük çocukların ise çoğunluğunun kız olduğu görülmektedir.^{4,14} Bizim çalışmamız 2 yaş üzeri hastalardan oluşmakta ve literatür bilgilerine uyumlu olarak tüm olgular değerlendirildiğinde VUR'lu hastaların 58'i (% 62,4) kız, 35'i (% 37,6) erkek olup

kızlardaki VUR görülme oranı istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p=0,017$). Ancak MA(-) grubun 39'u (% 66,1) kız, 20'si (% 33,9) erkek; MA(+) grubun 19'u (% 55,9) kız, 15'i (% 44,1) erkek olup cinsiyet dağılımı açısından bu iki grup arasında fark yoktu (Tablo 5, Şekil 9, $p=0,327$).

Vezikoüreteral reflünün yaşla ilişkisine bakıldığında insidansın yaşla birlikte azaldığı görülür.¹⁻⁴ Bir derlemede 1 yaş altı çocuklarda reflü insidansı % 70, 4 yaş altında % 25, 12 yaş altında % 15 ve erişkinlerde % 5,2 olarak bildirilmiştir.¹⁸ Bizim çalışmamıza alınan toplam 93 hastanın yaş ortalaması $8,84\pm3,42$ (3,5-17,5) yıl, MA(-) grubun yaş ortalaması $8,41\pm3,19$ (3,5-17) yıl, MA(+) grubun yaş ortalaması $9,61\pm3,71$ (3,5-17,5) yıl olup yaş dağılımı açısından gruplar arasında fark yoktu (Tablo 6, Şekil 10, $p=0,104$). Yaş ortalamasında gözlenen bu yükseklik, hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri ile ilişkili olabilir. Zira spontan ya da cerrahi ile düzeltilmemiş, halen reflüsü devam eden, kontinan ve zamanlı idrar biriktirebilecek ve YİKBİ uygulanabilecek hastalar tercih edilmiştir. Ayrıca her iki grupta cinsiyet ve yaş dağılımı açısından anlamlı fark bulunmaması grupların homojenitesini yansıtır. Çalışılan parametrelerin yaş ya da cinsiyetten etkilenme oranını minimize eder.

Vezikoüreteral reflünün şiddetini, olası komplikasyonlarını, spontan düzelme oranını belirleyebilmek için en son 1982'de Uluslararası Reflü Çalışma Grubu tarafından standart bir derecelendirme sistemi geliştirilmiştir. VCUG işlemi sırasında üreter ve üst toplayıcı sistemde kontrast maddenin görünümüne göre VUR beş dereceye ayrılır. Reflü derecesi arttıkça skar oranı artar; spontan rezolüsyon şansı düşer.^{1,3,4} Bizim çalışmada hastaların VUR derecesine göre reflü ağırlığı hafif, orta ve ağır şeklinde belirlendi. Evre I ve II VUR hafif, Evre III VUR orta, Evre IV ve V VUR ağır kabul edildi. MA(-) grupta 26 hastada (% 44) hafif, 14'ünde (% 23,7) orta, 19'unda (% 32,3) ağır VUR; MA (+) grubun 12'sinde (% 35,2) hafif, 5'inde (% 14,8) orta, 17'sinde (% 50) ağır VUR tespit edildi. MA(-) ve MA(+) gruplarının reflü ağırlık derecesi açısından dağılımına bakıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7, Şekil 11, $p=0,22$). Başka bir açıdan bakıldığında hafif ve orta dereceli reflülü hastaların çoğunluğu MA(-) iken (sırasıyla % 68 ve % 73,6); ağır reflülü hastalarda MA(-) ve MA(+) oranları birbirine yakın idi (sırasıyla % 48,8 ve % 47,2). Basic ve ark.'nın reflü derecesinin glomerüler hasar üzerindeki etkisini değerlendirmek için yaptıkları bir çalışmada hastalar bizim çalışmamızdakine benzer şekilde hafif (evre

I-II), orta (evre III) ve ağır (evre IV-V) olarak üç gruba ayrılmış. Hafif ve orta dereceli reflülerde mikroalbuminüri saptanmazken ağır dereceli grupta mikroalbuminüri ve kreatinin klirensinde azalma tespit edilmiş ve bu sonuçların ağır intrarenal reflünün glomerüloskleroz ve takiben glomerüler hiperfiltrasyon yapıcı etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür.¹⁰⁴ Bizim çalışmamızda düşük derecelerde dahi gözlenen mikroalbuminüri, seçilen hasta karakteristikleri ile ilişkili olabilir. Zira grubun yaş ortalaması yüksektir. Yaşla birlikte artan spontan rezolüsyon oranları dikkate alınırsa saptanan reflü derecesi gerçek ağırlığı yansıtmayabilir.

Vezikoüreteral reflülü hastaların yaklaşık üçte birinde renal skar gelişir. Skar varlığı böbrekteki hasar bölgelerine işaret eder ve uzun dönem sekel riskini arttırır. İleri evre VUR'u olan yenidoğanlarda İYE geçirmeden skar tespit edilebilir. Bu konjenital skarların anormal nefrogenez sonucu oluşan fokal hipoplazi ya da displazi alanları olduğu düşünülür.⁶ Öncesinde renal skarı olanlarda, sık piyelonefrit geçirenlerde ve reflü derecesi arttıkça skar insidansı artar.¹⁻⁶ Silva ve ark. primer VUR'u olan 735 çocuk ve adolesanda yaptıkları çalışmada hastaların % 43,5'inde skar tespit etmişler ve ağır (evre IV-V) VUR'da skar oranını daha yüksek bulmuşlardır.¹⁰⁶ Smellie ise reflü nefropatisini intravenöz ürografi ile değerlendirdiği bir seride orta-ağır reflülü hastaların % 69'unda, hafif reflülü hastaların % 24'ünde renal skar tespit etmiştir.¹⁰⁷ Goldraich ve Goldraich'in konservatif tedavi ile takip edilen, yaşları 23,3-31,5 ay arasında değişen 202 VUR'lu çocukta yaptığı prospektif bir çalışmada, başlangıçta reflü olan böbreklerin % 44'ünde, ağır reflülülerin % 68,2'sinde, orta reflülülerin % 27'sinde, hafif reflülü olanların ise % 11,3'ünde skar izlenmiş.¹⁰⁸ Bizim çalışmamızda ise toplam 93 hastanın 57'sinde (% 61,3), MA(-) gruptaki 59 hastanın 30'unda (% 50,9), MA(+) gruptaki 34 hastanın 27'sinde (% 79,5) skar varken skar oranı MA(+) grupta anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 8, Şekil 12, p=0,06). Genel olarak bakıldığında literatüre kıyasla bu çalışmada izlenen yüksek skar oranları yine yüksek yaş ortalaması ve ağır reflü oranı ile ilişkili olabilir. MA(+) grupta skar oranının daha yüksek olması literatürle uyumlu, beklenen bir bulgudur. Zira skar oluşumu ve fibrozis sonucunda glomerüler hiperfiltrasyon meydana gelmekte ve bu klinikte proteinüri ile kendisini göstermektedir.⁷³

Vezikoüreteral reflünün tedavisinde medikal tedavinin en az cerrahi tedavi kadar etkili olduğunun fark edilmesiyle birlikte antibiyotik profilaksisi ile izlem ön plana

geçmiştir.^{5,6} Uluslararası Reflü Çalışma grubu Avrupa’da ağır reflüsü olan 287 çocuktan rastgele 147’sine medikal, 140’ına cerrahi tedavi uygulamış. DMSA ile 5 yıllık takibin sonunda her iki grup arasında skar ve klinik sonuç açısından hiçbir fark saptamamıştır.⁵³ Aynı grup 10 yıllık süre sonunda yine benzer sonuçlar elde etmiştir.⁵⁴ Son yıllarda gündeme gelen bir diğer kavram ise düşük dereceli reflülerde antibiyotiksiz izlemdir. Garin ve ark. akut piyelonefrit atağı sonrası takibe alınan 3 ay ile 18 yaş arası evre I-III VUR’lu çocuklar üzerinde yaptıkları çok merkezli bir çalışmada hastaların yaklaşık yarısına antibiyotik profilaksisi vermiş, yarısına vermemiş. Bir yılın sonunda profilaksiye alınan ve alınmayan gruplar arasında rekürren İYE, piyelonefrit ve renal skarlanma açısından bir fark bulmamışlardır.⁵⁶ Bizim çalışmamızda ise hastaların yaklaşık % 80,6’sı, MA(-) ve MA(+) grupların sırasıyla % 81,4 ve % 79,4’ü antibiyotik supresyonu altında idi. Her iki grubun koruyucu antibiyotik kullanım oranları arasında fark bulunmadı (Tablo 9, Şekil 13, p=0,82). Sadece bu sonuca bakılarak antibiyotik tedavisinin mikroalbuminüri gelişimi üzerinde etkili ya da etkisiz olduğu sonucunu çıkarmak yanlış olur. Zira çalışmaya yeni tanıli hastalar alınmış ve büyük yaşta, düşük dereceli reflüsü olan erkek hastalar hariç tümüne antibiyotik profilaksisi önerilmiştir. Tedaviye uyum problemi olanlar da % 20’lik antibiyotik kullanmayan grup içinde yer alabilir. Yine tanı yaşının ve skar oranlarının yüksek olması antibiyotik etkisini azaltmaktadır. Beş ya da 10 yıl gibi bir sürenin sonunda supresyon etkisinin karşılaştırılması daha uygun olacaktır.

Reflü nefropatisi çocuklarda hipertansiyonun ikinci en sık nedenidir. İnsidansı renal skar derecesine göre artar. Böbrek hasarının ilerlemesini hızlandırır. Reflü nefropatili çocukların yaklaşık % 10’unda görülür. Erişkinlerde ise bu oran % 38-50’ye ulaşır. İlerleyen yaşlarda reflü düzelse bile hipertansiyon riski devam eder.¹⁰⁸ Jacobson ve ark. renal skarı olan hastalarda 27 yıllık takibin sonunda hipertansiyon geliştiğini bildirmişlerdir.¹⁰⁹ Zhang ve ark. 294 hastada yaptıkları bir kohort çalışmasında başlangıçta hastaların % 8,5’i hipertansifken ortalama 34,2 yıllık izlem sonunda bu oran % 38,2’ye yükselmiştir. Özellikle bilateral parankimal lezyonu olanlarda hipertansiyon daha yaygın bulunmuştur.⁶⁹ Finlandiya’da yapılan bir çalışmada çocukluk çağında VUR tanısı alan 127 erişkinin verileri retrospektif olarak değerlendirilmiş. Yaklaşık % 9’unda proteinüri, % 24’ünde albuminüri ve % 11’inde hipertansiyon tespit edilmiş. Bilateral skarı olanların ise % 83’ünde böbrek fonksiyonunda azalma, ¼’ünde proteinüri ve

yaklaşık yarısında hipertansiyon gözlenmiştir.¹¹¹ Adrissiono ve ark. kreatinin klirensi 1,25 ml/sn/1,73 m²'nin altında olan 322 VUR'lu çocukta SDBY'e gidiş riskini belirlemek için yaptıkları retrospektif bir çalışmada hastaların % 29,1'inin hipertansif olduğu ya da antihipertansif tedavi aldığını saptamışlardır.¹¹² Bizim çalışmamızda ise toplam 93 hastadan 14'ü (% 15,1), MA(-) grubun % 8,5'i ve MA(+) grubun % 26,5'i antihipertansif ilaç kullanıyordu. Antihipertansif ilaç alım oranı MA(+) grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 10, Şekil 14, p=0,02). Mikroalbuminüri SDBY gelişiminde kötü bir prognostik faktör kabul edildiğinde ve hipertansiyon ile proteinürinin sinerjik etkileri dikkate alındığında bu grupta daha yüksek bulduğumuz antihipertansif tedavi oranları şaşırtıcı olmayacaktır.

Vezikoüreteral reflü ile mesane disfonksiyonu arasında yakın bir ilişki bulunur. Detrüsr-sfinkter dissinerjisinin neden olduğu çıkış yolu obstrüksiyonu mesane içi basıncı arttırarak reflü gelişimine yol açar. Olguların çoğunda mesane fonksiyonunun düzeltilmesi ile reflü spontan geriler. VUR'lu hastalarda yapılan geniş kohort çalışmalarında % 18-50 oranında mesane disfonksiyonu tespit edilmiştir.¹¹³ Reflüde mesane disfonksiyonu ile renal skarlanma arasındaki ilişki net değildir. Naseer ve Steinhardt reflü ile birlikte mesane disfonksiyonu olan 538 çocuktan 31'inde yeni skar geliştiğini gözlemişlerdir.¹¹⁴ Nielsen küçük bir hasta grubunda renal hasar oranının mesane instabilitesi olan özellikle yüksek dereceli (evre III ve üzerinde) reflüde arttığını saptamıştır.¹¹⁵ Diğer yandan Koff ve Murtagh skar insidansında artış tespit etmemişlerdir.¹¹⁶ Bizim çalışmamızda 93 hastanın 40'ında (% 43,1) işeme bozukluğu mevcuttu. MA(-) ve MA(+) gruplarda bu oranlar benzerdi (sırasıyla % 42,3 ve % 44,1, Tablo 11, Şekil 15, p=0,87). Bu sonuca göre işeme bozukluğunun prognozda etkili olmadığı söylenebilir.

Vezikoüreteral reflüde renal hasarın primer sorumlusu enfekte idrarın intrarenal reflüsüdür. Skar oluşumundaki patofizyolojik olaylar bakterilerin üroepitelyuma invazyonu ile başlar. Bakteriyel endotoksinler konağın immünitesini aktive eder. Çeşitli sitokinler (IL-1, IL-6, IL-8, TNF gibi) ve kemokinler salınır. Kompleman aktivasyonu olur. Makrofajlar, lökositler ve lenfositlerin kemotaksisi ile inflamatuvar yanıt kuvvetlenir. Serbest oksijen radikalleri ve proteolitik enzimler tübül hücrelerini zedeler. İskemi ve reperfüzyon sırasında süperoksit salınımı ile renal hücre hasarı artar. Toksik inflamatuvar ajanlar interstisyuma kadar ulaşır. Bu arada makrofajlardan salınan

sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin etkisiyle fibroblastlar proliferer olur; kollajen üretimi başlar. Sonuçta interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi gelişir.^{1,4,64}

Vezikoüreteral reflü-enfeksiyon-inflamasyon-skar kaskatından yola çıkarak yüksek riskli hastaların erken tespiti amacıyla reflü nefropatisinde çeşitli akut faz reaktanlarına ve sitokin profiline bakılmıştır. Jutley ve ark. reflü nefropatili çocuklarda sadece VUR'u olan çocuklara ve sağlam gruba kıyasla serum IL-6, TNF- α , soluble TNF reseptör-1 düzeylerini yüksek bulmuşlar, IL-8 düzeyini ise her üç grupta düşük ölçmüşlerdir.⁶⁶ Türkiye'de yapılan bir çalışmada Gökçe ve ark. 1 ay-16 yaş arasındaki 114 çocuğu VUR(+)-skar(+) , VUR(+)-skar(-) ve skar(+)-VUR(-) şeklinde üç gruba ayırmış ve sonuçları sağlam kontrollerle karşılaştırmış. Örnekleri standardize etmek ve dilüsyon etkisini azaltmak için sonuçlar idrar kreatinini ile oranlamışlardır. Reflü hastalarda idrar IL-6/Cr oranını, renal parankimal skarı olanlarda idrar IL-8/Cr oranını yüksek bulmuşlardır.¹¹⁷ Sheu ve ark. akut piyelonefrit esnasında bakılan serum ve idrar IL-6 düzeylerini renal skar gelişen hastalarda yüksek tespit etmişlerdir.¹¹⁸ Aynı grup bir diğer çalışmada akut piyelonefrit geçiren çocuklarda serum ve idrar IL-8 düzeylerini yüksek ölçmüş ve renal skar gelişim oranını bu hastalarda yüksek bulmuşlardır.¹¹⁹ Lee ve ark. akut piyelonefrit sırasında saptanan CRP yüksekliğinin renal skar gelişme riskinin arttırdığını bildirmişlerdir.¹²⁰ Soylu ve ark. ateşli İYE nedeniyle VCUG çekilen 88 çocuğun verilerini retrospektif olarak değerlendirdikleri bir çalışmada İYE sırasında ≥ 38 °C ateşin ve 50 mg/l üzerindeki CRP değerinin VUR için yararlı bir gösterge olabileceği sonucuna varmışlardır. ESR artışı ve lökositoz ise anlamlı bulunmamıştır.¹²¹ Bizim çalışmamızda ise MA(-) ve MA(+) grupların beyaz küre ortalamaları (sırası ile $8238,8 \pm 2355,8$ /mm³, $7755,6 \pm 1856,9$ /mm³, Tablo 12, P=0,31) ESR ortalamaları (sırası ile $12,1 \pm 11,4$ mm/saat, $12,4 \pm 11,3$ mm/saat, Tablo 12, P=0,89) CRP ortalamaları (sırası ile $0,4 \pm 0,5$ mg/dl, $0,4 \pm 0,7$, Tablo 12, P=0,91) arasında fark görülmedi. Akut faz reaktanlarının normal sınırlarda olması ve gruplar arasında fark gözlenmemesi örneklerin akut enfeksiyon durumunda alınmaması ile ilişkili olabilir.

Prokalsitonin normalde hiperkalsemiye yanıt olarak tiroid bezinin C hücrelerinde sekrete edilen 116 aminoasitlik kalsitonin öncülü bir peptiddir. Bakteriyel enfeksiyonlar sırasında da serum düzeyi artar. İnflamasyon sonrası PCT yapımı ile ilgili mekanizma henüz net olarak anlaşılamamıştır. Lipopolisakkaritlerin ve sepsisteki sitokinlerin etkisiyle karaciğer ve periferik mononükleer hücrelerde sentezlenir.

Mikrobiyal enfeksiyonlar *CALC1* gen ekspresyonunu ve PCT prekürsörlerinin salınımını arttırır. Bu artış hastalık şiddeti ve mortalite ile korelidir. PCT, bakteriyel enfeksiyon için oldukça spesifiktir. Bakteriyel ve viral enfeksiyonların ayırımını sağlar. CRP'den çok daha hızlı, 2 saat içinde serum düzeyi artar. 12 saatte pik yapıp 2-3 gün içinde normal sınırlara döner. PCT'nin akut immün cevapta patofizyolojik fonksiyonunun bir sitokin, hormon ya da akut faz proteini olup olmadığı belli değildir. Çünkü bunların hepsinin özelliklerini taşır.¹²²

Çeşitli çalışmalarda PCT'nin % 70-100 sensitivite ve % 70-97 spesifite ile akut piyelonefrit tanısında oldukça güvenilir bir gösterge olduğu tespit edilmiştir.¹²³⁻¹²⁷ Belçika grubu ise sensitivite ve spesifitesini daha düşük bulmuştur (% 68 ~ % 23).¹²⁸ Ayrıca ateşli İYE sırasındaki yüksek PCT değerlerinin geç dönem renal skar oluşumu ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.^{124,129,130} Akut piyelonefrit ve skar oluşumu için PCT eşik değeri 0,5 ng/ml belirlendiğinde sonuçlar daha anlamlı bulunmuştur.¹²² Daha sonra PCT'nin VUR tanısında prognostik bir belirteç olup olmayacağı tek merkezli ve çok merkezli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Leroy ve ark. 1 ay-4 yaş arasında ateşli İYE nedeniyle hastaneye başvuran hastaların verilerini retrospektif olarak incelediklerinde 0,5 ng/ml ve üzerindeki PCT değerlerinin VUR ile korele olduğunu ve ileri evre reflülerde bu ilişkinin daha da kuvvetli olduğunu gözlemişlerdir.¹³¹ Aynı grubun Avrupa'da 7 ülkedeki 8 merkezde yaptığı bir çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiş. PCT sensitivitesi tüm VUR evreleri için % 75, evre IV ve V için % 100, spesifitesi ise % 43 bulunmuştur. Böylece ilk kez ateşli İYE geçiren çocukların yaklaşık 1/3'üne gereksiz VCUG çekilmesinin önlenebileceği öngörülmüştür.¹³² Leroy ve ark. 1 ay-4 yaş arasında ateşli İYE geçiren çocuklar için USG bulgularını ve PCT değerlerini kombine eden yeni bir klinik yaklaşım geliştirmişlerdir. USG'de üreteral dilatasyon görünümü ile birlikte PCT değeri $\geq 0,17$ ng/ml olan çocuklara ve USG bulgularına bakılmaksızın PCT değeri $\geq 0,63$ ng/ml olan tüm çocuklara VCUG işlemi yapılmasını önermektedirler.¹²² Bizim çalışmamızda hastaların hemen hepsinde PCT değeri eşik değer olan 0,5 ng/ml'nin altında olup MA(-) ve MA(+) grupların PCT ortalamaları arasında fark saptanmadı (sırası ile $0,2 \pm 0,6$ ng/ml, $0,3 \pm 1,1$ ng/ml, Tablo 12, P=0,48). Literatüre kıyasla elde edilen düşük sonuçlar CRP ve diğer akut faz reaktanları gibi örneklerin aktif enfeksiyon sırasında alınmaması ile ilişkili olabilir.

Vezikoüreteral reflüde renal skar geliştikten sonra böbrekte bir takım kompensatuar vasküler hemodinamik değişiklikler olur ve glomerüler hiperfiltrasyon meydana gelir. Glomerül bazal membranın proteinlere geçirgenliği artar ve direkt tübüler hasara neden olur. Proteinürinin kendisi de proinflamatuvar ve fibrotik kemokinleri ve sitokinleri aktive ederek renal hasarı daha da arttırır. Proteinüri arttıkça prognoz kötüleşir.^{71,105} Çeşitli çalışmalarda reflü nefropatili hastalarda proteinüri ve böbrek yetmezliği arasındaki ilişki gösterilmiştir. Nakashima ve ark. 84 çocuk, 11 erişkin toplam 95 VUR'lu hastanın 5 yıllık takibi sonrasında 100 mg/gün'ün üzerindeki proteinürinin böbrek fonksiyonunda bozulma riskini arttırdığını gözlemişlerdir.¹³³ El-Khatib ve ark. erişkin hastalarda 200 mg/gün'ün üzerindeki değerlerde benzer sonuç elde etmişlerdir.¹³⁴ Ardrissino ve ark. Cr klirensi 1,25 ml/sn/1,73 m²'nin altında olan VUR'lu 322 çocuk hastada yaptıkları bir kohort çalışmasında kronik böbrek yetmezliğinden SDBY'e gidiş için risk faktörlerini değerlendirmiş. 104 hastada proteinüri saptanmış. Bunların da yaklaşık 1/3'ünde orta-ağır proteinüri (idrar protein/idrar kreatinin oranı= 0,95-7,2) tespit edilmiş. Orta-ağır proteinürili grupta hafif proteinüri olan ve proteinüri olmayan gruplara göre kreatinin klirensinde anlamlı azalma gözlenmiştir.¹¹¹ Kore'de Kwak ve ark. yaptığı bir çalışmada İYE geçiren çocuklarda mikroalbuminüri tespit edilmiştir.¹³⁵ Lahdes-Vasama ve ark. çocukluk çağında VUR tanısı alan 147 hastanın akibetini incelemişler. Hastaların % 35'inde unilateral, % 24'ünde bilateral skar izlenmiş. Olguların üçte birinde GFR normalken, unilateral skarı olanların % 68'inde ve bilateral skarı olanların % 83'ünde GFR değerinde azalma gözlenmiş. Hastaların % 9'unda proteinüri, % 30'unda albuminüri tespit edilmiştir.¹¹¹ Benzer şekilde bizim çalışmamızda toplam 93 hastanın 34'ünde (% 36,6)'sında mikroalbuminüri saptandı. MA(-) ve MA(+) grupların idrar mikroalbumin/idrar kreatinin (Umalb/Ucr) oranları değeri ortalamaları arasında fark vardı ve MA(+) grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile 11,4±5 mg/g, 311±444 mg/g, Tablo 12, p=0,004).

İnterlökin-18 çeşitli mekanizmalarla immün veya non-immün doku hasarına neden olan proinflamatuvar bir sitokindir. Çok sayıda inflamatuvar ve immün aracılı tabloda makrofaj birikimi ile birlikte IL-18 artışı bildirilmiştir.¹⁰ Bunlardan biri ABH'dır.^{10,96-98} Çeşitli hayvan modellerinde iskemik ABH'da IL-18 ve kaspaz-1 artışının nötrofil ve CD4 T hücrelerinden bağımsız olduğu, makrofaj aktivasyonunda

önemli rolü olduğu ancak makrofajlardan salınan IL-18'in tek başına ABH için yetersiz kaldığı, ABH'da IL-6 gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin yapımını arttırdığı gösterilmiştir.^{10,97}

Parikh ve ark. idrar IL-18 düzeyinin ABH'lı hastalarda belirgin yükselirken İYE, KBY, nefrotik sendrom ve prerenal azotemide artmadığını tespit etmişlerdir.⁹⁹ Çeşitli çalışmalarda idrar IL-18 düzeyinin akut respiratuvar distress sendromunda, by-pass cerrahisi sonrasında gelişen ABH'da ve böbrek naklinde gecikmiş greft fonksiyonunun erken tespitinde bir biyogösterge olabileceği belirtilmiştir.¹⁰⁰⁻¹⁰² Washburn ve ark. çocuk yoğun bakım ünitesinde IL-18 düzeyinin serum kreatinin artışından 2 gün önce yüksek seviyelere çıktığını, sonuçların ABH şiddeti ve mortalite ile paralel olduğunu gözlemiştir.¹⁰³ Araştırmacılar ABH için en iyi idrar IL-18/UCr eşik değerini 500 pg/mg olarak belirlemiştir.⁹⁷

Nejat ve ark. deneysel bir çalışmada farelerde albuminüri oluşturup idrar biyogöstergeleri üzerindeki etkisini değerlendirmişler. Proteinürinin idrar sistatin C ve NGAL düzeyini arttırırken IL-18 düzeyini etkilemediğini tespit etmişlerdir.¹³⁶ Shanta ve ark. hipertansif erişkinlerde mikroalbuminüriyle inflamasyon parametreleri arasındaki ilişkiye baktıkları kesitsel bir çalışmada mikroalbuminürik hastalarda hsCRP, CD40 ligand ve IL-18 değerleri yüksek bulmuşlardır.¹³⁷ Aksine Tsioufis ve ark. esansiyel hipertansiyonu olan erişkin erkeklerde yaptıkları benzer bir çalışmada mikroalbuminürik olanlarda sadece hs-CRP değerini yüksek tespit ederken CD40 ligand ve IL-18 için anlamlı bir ilişki gözlememişlerdir.¹³⁸

Biz bu çalışmada reflü nefropatisinin fizyopatolojisinde yer alan inflamatuvar olaylardan yola çıkarak bu süreçte IL-18'in etkisi olup olmadığını, mikroalbuminüri ile düzeyinin değişip değişmediğini ve reflü nefropatisi riski yüksek hastaların erken tespiti için bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlemeyi amaçladık. Literatürü incelediğimizde daha önce VUR'da IL-18'in hiç çalışılmadığını gördük. Örnekleri standardize etmek ve dilüsyon etkisini azaltmak için idrar IL-18 sonuçlarını idrar kreatinini ile oranladık. Ancak MA(-) ve MA(+) grupların serum IL-18, idrar IL-18, UIL-18/Ucr değeri ortalamaları arasında fark bulamadık (p değerleri sırası ile 0,41, 0,89 ve 0,13, Tablo 12). Yine IL-18 ile GFR'ye göre prognoz arasındaki ilişkiye baktığımızda iyi ve kötü prognozlu hastaların serum IL-18, idrar IL-18, UIL-18/Ucr

değeri ortalamaları arasında fark saptamadık (p değerleri sırası ile 0,19, 0,50 ve 0,099, Tablo 13).

Fakat hem MA(-)ve MA(+) gruplarda hem de iyi ve kötü prognozlu gruplarda ortalama IL-18/UCr değerlerini eşik seviyesinin üzerinde bulduk (MA(-) grupta $544,8 \pm 538,1$ pg/mg, MA(+) $913,8 \pm 1348,2$ pg/mg; iyi prognoz $531,9 \pm 539,1$ pg/mg, kötü prognoz $948,3 \pm 1356,5$). MA(+) ve kötü prognozlu grupta bu oran daha yüksek görünse de istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Bu sonuçlar IL-18'in reflü nefropatisi gelişiminde yararlı bir gösterge olmadığını desteklemekle beraber en azından VUR'da IL-18 düzeylerinin arttığı söylenebilir. Sağlıklı bir kontrol grubunda IL-18 çalışılıyordu sonuçlar daha rahat karşılaştırılabilirdi. Yine akut piyelonefrit sırasında IL-18 bakılması prognoz açısından daha anlamlı olabilir.

Sistatin C glomerülden serbestçe filtre edilen ve proksimal tübülde tamamı geri emilen düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Serum kreatininden farklı olarak sekresyona uğramaz; 1 yaşından sonra serum düzeyi sabit kalır.^{8,9} Çocuklarda yapılan çok sayıda çalışmada sistatin C'nin böbrek fonksiyonunu yansıtmaya açısından kreatinine kıyasla daha değerli olduğu gösterilmiştir. Özellikle küçük yaş, immatür renal fonksiyon, düşük kas kitlesi, GFR < % 50 durumlarında daha da anlam kazanır.⁹

Literatürde sadece iki çalışmada VUR'da sistatin C düzeyine bakılmış. Ancak iki çalışmada saf reflü grubu alınmamış. Lopez Pereira ve ark. nörojenik mesane nedeniyle enterositoplasti uygulanan 29 çocuğun renal fonksiyonunun takibini serum kreatinini ve sistatin C ile yapmış. Bunlardan 21'inde VUR ve veya hidroüreteronefroz; 22'sinde DMSA'da renal skar mevcutmuş. 11 yıllık takibin sonunda tüm olgularda serum kreatinini normalken 2 hastada sistatin C yüksek bulunmuştur.¹³⁹ Türkiye'de Islekel ve ark.'nın piyelonefritli 28 çocukta yaptıkları bir çalışmada hastalar 6. ayda çekilen kontrol DMSA'daki skar varlığına göre iki gruba ayrılmış. Skar olan gruptaki 19 hastanın 14'ünde, skar olmayan gruptaki 8 hastadan 4'ünde VUR tespit edilmiş. Skar olan gruplar daha sonra DMSA'daki fonksiyon farkının % 10'un üzerinde ve altında oluşuna göre skar-1, skar-2 olarak tekrar iki gruba ayrılmış. Skar olan ve olmayan gruplar ve skar-1 ile skar-2 grupları arasında serum ve idrar sistatin C yönünden anlamlı bir fark gözlenmemiş. Ancak serum sistatin C düzeyleri skarlı grupta referans değerinin üzerinde, idrar sistatin C/Cr oranı tüm hastalarda mikroalbumin ve NAG ile paralel bulunmuştur.¹⁴⁰ Bu sonuçlar çalışmaya alınan hasta sayısının az ve

grupların heterojen oluşundan kaynaklanabilir. Mikroalbuminüri ile birlikte yüksek idrar sistatin C değerleri tübüler disfonksiyonu yansıtır.

Bizim çalışmamızda ise MA(-) ve MA(+) grupların serum sistatin C değeri ortalamaları arasında fark vardı ve MA(+) grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile $1,0 \pm 0,3$ mg/L, $1,9 \pm 1$ mg/L, Tablo 12, Şekil 16, $p < 0,01$). Bu sonuç yine MA(+) grupta yüksek bulunan serum BUN ve kreatinin değerleri ile koreleydi. Prognoza yani GFR'ye göre sistatin C düzeyi değerlendirildiğinde kötü prognozlu grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi (iyi prognoz $1,0 \pm 0,2$ mg/L, kötü prognoz $2,0 \pm 0,9$ mg/L, Tablo 14, Şekil 17, $p < 0,01$). Skar olan ve olmayan hastaların sistatin C değeri ortalamaları karşılaştırıldığında skarlı grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile $1,5 \pm 0,8$ mg/L, $1, \pm 06$ mg/L, Tablo 15, Şekil 19, $p = 0,005$). Nitekim bu çalışmada mikroalbuminüri, düşük GFR durumlarında ve skar varlığında yüksek bulunan değerler, sistatin C'nin reflü nefropatisinin erken tespitinde iyi bir prognostik gösterge olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir.

Çalışmamızda MA(+) grupların BUN ve kreatinin değeri ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ve bu sonuç literatür ile uyumlu idi. Ancak reflü nefropatisinde böbrek fonksiyonlarını daha net değerlendirebilmek için GFR'ye bakmak daha doğru olacaktır. GFR tahmininde kreatinin klirensi ve Schwartz gibi klasik yöntemlerin yanı sıra son yıllarda sistatin C'yi temel alan çeşitli formüller (Hoek, Larsson) geliştirilmiştir. Ölçümler tahmini GFR değerinin % 30-40'ı kadar farklı bir aralıkta olabilse de yine de bu formüllerin en az Schwartz kadar iyi olduğu düşünülmektedir. Ancak hangisinin daha iyi olduğu üzerinde görüş birliği yoktur.⁹ Bachetta ve ark. hafif-orta böbrek yetmezliği olan ve olmayan 252 çocukta inülin klirensini ölçtükten sonra sistatin C bazlı çeşitli formülleri (Hoek, Larsson, Filler, Zappitelli, Le Bricon, Rule), Schwartz formülünü ve kombine formülleri (Zappitelli ve Bouvet) karşılaştırmış. Larsson, Le Bricon ve Zappitelli formüllerinin GFR tahmininde oldukça güvenilir olduğunu, Hoek ve Bouvet formüllerinin GFR'yi olduğundan az, Schwartz'ın ise daha fazla değerlendirdiğini tespit etmişler.¹⁴¹ Hojs ve ark. kronik böbrek yetmezlikli 592 erişkinin Larsson, Hoek, Grubb, basit sistatin C ($GFR = 100 / \text{sistatin C}$) ve kendi formülleri ile hesapladıkları GFR'leri 51CrEDTA klirensi ile karşılaştırdıklarında basit sistatin C dışındakilerin GFR'yi daha az ölçtüğünü

ancak Larsson hariç diğer formüllerin GFR değerlendirmesinde güvenle kullanılabileceğini ve günlük klinik pratikte basit formülün yeterli olabileceğini bildirmişlerdir.¹⁴²

Biz bu çalışmada tüm hasta gruplarının GFR değerlerini dört formülle de hesapladık. Schwartz’a, kreatinin klirensine, Hoek ve Larsson’a göre hesaplanan GFR değeri ortalamaları MA(+) grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 13, $p<0,01$). Bu sonuçlar mikroalbuminürinin reflü nefropatisindeki renal fonksiyon bozukluğunu yansıtmada güvenilir bir parametre olduğunu doğrulamaktadır. Hastanın boyunun bilinmediği ya da anormal vücut kompozisyonunun olduğu durumlarda Schwartz yerine sistatin-C temelli formüller (Hoek, Larsson) rahatlıkla kullanılabilir. Ayrıca kreatinin klirensi hesaplanırken 24 saat idrarın toplama zahmetine gerek kalmaz. Kreatininin tübüler sekresyonuna ve laboratuvarlar arası ölçüm farklılığına bağlı yanlış değerlendirme olasılığı önlenmiş olur.

Reflü nefropatisi hipertansiyon ilişkisi çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Ancak az sayıda çalışmada YİKBİ uygulanmıştır. Reflü nefropatisinde yüksek hipertansiyon oranları ve prognostik etkisi dikkate alındığında riskli hastaları belirlemek için tek bir klinik ölçüm yerine uzun süreli izlem ile değerlendirmek daha doğru olacaktır. Aynı amaçla Lama ve ark. yaş ortalaması $13,5\pm5$ olan ve en az 5 yıldır reflü nefropatisi tanısıyla izlenen 100 normotansif çocuğu skar derecesine göre eşit iki gruba ayırdıktan sonra hepsine YİKBİ uygulamış. Ağır reflü nefropatili grupta ortalama gece, gündüz ve 24 saatlik sistolik ve diyastolik kan basınçları ve kan basıncı yükleri belirgin yüksek ölçülmüş. Yüksek kan basıncı yükleri aynı gruptaki yüksek kreatinin ve mikroalbuminüri ile korele imiş. Bu gruptaki 12 hastadan 3’ünde sol ventrikül geometrisi anormal bulunmuş. Hipertansiyon riski olan bu seçilmiş grupta YİKBİ’nin daha yararlı olduğu sonucuna varılmıştır.¹⁰⁸ Patzer ve ark ise tekrarlayan İYE veya VUR’a sekonder renal skar gelişmiş 61 hastaya YİKBİ uygulamış ve sonuçları 904 sağlıklı kontrolle karşılaştırmış. Renal skar derecesi ve sistolik ve diyastolik kan basıncı SDS’leri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiş. Hasta grubunda ortalama gece sistolik ve diyastolik kan basıncı SDS’leri yüksek, diyastolik dipping düşük bulunmuş. Bu grupta hipertansiyon açısından en hassas göstergenin yüksek gece kan basıncı olduğu düşünülmüştür.⁹² Sırbistan’da yapılan bir çalışmada renal skarı olan çocuklarda klasik kan basıncı ölçümü ile YİKBİ sonuçları karşılaştırılmış. YİKBİ ile 35 hastanın %

45,71'inde, klasik metod ile hastaların % 22,6'sında hipertansiyon tespit edilmiş. Bunların da yaklaşık % 40'ında beyaz önlük hipertansiyonu olduğu saptanmış. YİKBİ ile hastaların % 37,14'ünde non dipper kan basıncı paterni izlenmiş. Noktöurnal sistolik hipertansiyonun (non-dipper) renal skarı olan çocuklarda sık olduğu, sadece YİKBİ ile tespit edilebilen noktöurnal diyastolik hipertansiyonun proteinüri ile korele olduğu ve bu hasta grubunda hipertansiyonun değerlendirilmesinde YİKBİ'nin daha hassas olduğu vurgulanmıştır.¹⁴³

Biz bu çalışmada literatürdekilerden farklı olarak VUR'lu hastalarda YİKBİ ölçümünü LMS metoduna göre standardize ettik. Her bir hastanın yaşa ve boya göre belirlenmiş referans LMS değerlerine göre gündüz, gece ve 24 saatlik sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı ölçümlerinin z skorlarını ayrı ayrı hesapladık. MA(+) grupta gece ve 24 saatlik sistolik kan basıncının z değeri ortalamaları, 24 saatlik diyastolik kan basıncının z değerleri ve 24 saatlik, gündüz ve gece ortalama kan basıncının z değerleri MA(-) gruba kıyasla daha yüksek bulundu (Tablo 16, Şekil 20-22). Bu sonuçlar VUR'lu hastalarda reflü nefropatisi gelişiminde mikroalbuminüri ile birlikte hipertansiyonun yararlı bir prognostik gösterge olduğunu kanıtlamaktadır.

Sonuç olarak VUR'lu hastaları bekleyen hipertansiyon, büyüme geriliği, böbrek yetmezliği gibi ciddi komplikasyonların önlenmesi için öncelikle riskli grubun belirlenmesi ve uygun parametrelerle takibi gerekir. Biz bu çalışmada özellikle proteinüri varlığında renal skar derecesinin yükseldiğini, hipertansiyonun arttığını, bu artışın özellikle ortalama kan basıncında belirgin olduğunu, GFR'nin azaldığını ve böbrek fonksiyonlarının bozulduğunu gözlemledik. Reflü nefropatili hastaların renal fonksiyonlarının tespitinde ve prognozlarının tayininde sistatin C'nin çok hassas bir gösterge olduğunu saptadık. Sistatin C ile yapılan GFR ölçümleri, Schwartz ve kreatinin klirensine iyi birer alternatif olabilir. Bununla birlikte lökositoz, ESR, CRP ve PCT gibi akut faz reaktanlarının ve akut böbrek hasarını gösteren IL-18'in reflü nefropatisinde faydalı öncül bir belirteç olmadıkları gördük. Aktif enfeksiyon döneminde bu parametrelerin çalışılması daha anlamlı olacaktır. Yine hipertansiyon açısından riskli grupların klinik ölçümle değil YİKBİ ile takibi daha uygun olacaktır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan 93 VUR'lu hasta hasta mikroalbuminüri varlığına göre MA(-) (Umalb/Ucr< 30 mg/g) ve MA(+) (Umalb/Ucr≥ 30 mg/g) olarak iki gruba ayrıldı. MA(-) grupta toplam 59 (% 63,4), MA(+) grupta 34 (% 36,6) hasta mevcuttu (Tablo 5).
2. Tüm olguların 58'i (% 62,4'ü) kız, 35'i (% 37,6) erkekti. Bu değerler toplumdaki kız-erkek dağılımının eşit olduğu gerçeği ile karşılaştırıldığında beklenen değerlere göre gölenen değerler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=5.68$, $p=0,017$). Ancak MA(-) olanların 39'u (% 66,1) kız, 20'si (% 33,9)'u erkek, MA(+) olanların 19'u (% 55,9) kız, 15'i (% 44,1)'i erkek olup bu iki grup arasındaki cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 5, Şekil 9, $p=0,377$).
3. Çalışmaya alınan toplam 93 hastanın yaş dağılımı 3,5-17,5 yıl arasında olup, ortalama (ort) $\pm$ standart sapması (SS) $8,84 \pm 3,42$ yıl, MA(-) grubun yaş ort $\pm$ SS'ı $8,41 \pm 3,19$ yıl, MA(+) grubun yaş ort $\pm$ SS'ı $9,61 \pm 3,71$ yıl bulundu (Tablo 6). Yaş dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,104$, Şekil 10).
4. Hastalar reflü ağırlığına göre Evre I ve II VUR hafif, Evre III VUR orta, Evre IV ve V VUR ağır şeklinde belirlendiğinde MA(-) grupta 26 hastada (% 44) hafif, 14'ünde (% 23,7) orta, 19'unda (% 32,3) ağır VUR; MA(+) grubun 12'sinde (% 35,2) hafif, 5'inde (% 14,8) orta, 17'sinde (% 50) ağır VUR tespit edildi. MA(-) ve MA(+) gruplarının reflü ağırlık derecesi açısından dağılımına bakıldığında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7, Şekil 11, $p=0,22$, $\chi^2=3,03$).
5. MA(-) gruptaki 59 hastanın 30'unda (% 50,9), MA(+) gruptaki 34 hastanın 27'sinde (% 79,5) skar varken skar oranı MA(+) grupta anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 8, Şekil 12, $p=0,06$, $\chi^2=7,418$).
6. MA(-) ve MA(+) gruplar arasında koruyucu antibiyotik kullanım oranları açısından fark yoktu (sırasıyla % 81,4, % 79,4) (Tablo 9, Şekil 13, $p=0,82$, $\chi^2=0,052$).

7. Antihipertansif ilaç alım oranı MA(-) grupta % 8,5 ve MA(+) grupta % 26,5 olup bu oranın MA(+) grupta daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 10, Şekil 14, $p=0,02$, $\chi^2=5,463$).
8. İşeme bozukluğu oranları MA(-) grupta % 42,3, MA(+) grupta % 44,1 olup gruplar arasında fark yoktu (Tablo 11, Şekil 15, $p=0,87$, $\chi^2=0,027$).
9. MA(-) ve MA(+) grupların beyaz küre değeri ortalamaları arasında fark yoktu (sırası ile $8238,8 \pm 2355,8 /\text{mm}^3$, $7755,6 \pm 1856,9 /\text{mm}^3$, Tablo 11, $P=0,31$).
10. MA(-) ve MA(+) grupların hemoglobin değeri ortalamaları arasında fark yoktu (sırası ile $12,6 \pm 0,9$ g/dl, $12,1 \pm 1,4$ g/dl, Tablo 12, $P=0,05$).
11. MA(-) ve MA(+) grupların eritrosit sedimentasyon hızı değeri ortalamaları arasında fark yoktu (sırası ile $12,1 \pm 11,4$ mm/saat, $12,4 \pm 11,3$ mm/saat, Tablo 11, $P=0,89$).
12. MA(-) ve MA(+) grupların CRP değeri ortalamaları arasında fark yoktu (sırası ile $0,4 \pm 0,5$ mg/dl, $0,4 \pm 0,7$, Tablo 12, $P=0,91$).
13. MA(-) ve MA(+) grupların prokalsitonin değeri ortalamaları arasında fark yoktu (sırası ile $0,2 \pm 0,6$ ng/ml, $0,3 \pm 1,1$ ng/ml, Tablo 12, $P=0,48$).
14. MA(-) ve MA(+) grupların BUN değeri ortalamaları arasında fark vardı ve MA(+) grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile $10,6 \pm 8,1$ mg/dl, $19,4 \pm 16,8$ mg/dl, Tablo 12, $p=0,006$).
15. MA(-) ve MA(+) grupların serum kreatinin değeri ortalamaları arasında fark vardı ve MA(+) grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile $60,5 \pm 34,9$ mg/dl, $0,9 \pm 0,9$ mg/dl, Tablo 12, $p=0,002$).
16. MA(-) ve MA(+) grupların idrar mikroalbumin/idrar kreatinin (Umalb/Ucr) oranları değeri ortalamaları arasında fark vardı ve MA(+) grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile $11,4 \pm 5$ mg/g, 311 ± 444 mg/g, Tablo 12, $p=0,004$).
17. MA(-) ve MA(+) grupların serum IL-18 değeri ortalamaları arasında fark yoktu (sırası ile $66 \pm 137,6$ pg/ml, $44,7 \pm 83,2$ pg/ml, Tablo 12, $p=0,41$).
18. MA(-) ve MA(+) grupların idrar IL-18 değeri ortalamaları arasında fark yoktu (sırası ile $313,9 \pm 336,3$ pg/ml, $325,4 \pm 425,1$ pg/ml, Tablo 12, $p=0,89$).

19. MA(-) ve MA(+) grupların UIL-18/Ucr değeri ortalamaları arasında fark yoktu (sırası ile 544,8±538,1 pg/mg, 913,8±1348,2 pg/mg, Tablo 12, Şekil 16, p=0,13).
20. MA(-) ve MA(+) grupların serum sistatin C değeri ortalamaları arasında fark vardı ve MA(+) grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile 1,0±0,3 mg/L, 1,9±1 mg/L, Tablo 12, Şekil 17, p=0,000).
21. MA(-) ve MA(+) grupların Schwartz'a göre GFR değeri ortalamaları arasında fark vardı ve MA(+) grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile 195,8±55,6, 132±71,2, Tablo 13, Şekil 18, p=0,000).
22. MA(-) ve MA(+) grupların kreatinin klirensine göre GFR değeri ortalamaları arasında fark vardı ve MA(+) grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile 176,4±59,5, 102,9±56,4, Tablo 13, Şekil 18, p=0,000).
23. MA(-) ve MA(+) grupların Hoek'e göre GFR değeri ortalamaları arasında fark vardı ve MA(+) grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile 79,1±21,8, 50,9±25,4, Tablo 13, Şekil 18, p=0,000).
24. MA(-) ve MA(+) grupların Larsson'a göre GFR değeri ortalamaları arasında fark vardı ve MA(+) grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile 81,8±27,1, 49,7±28,5, Tablo 13, Şekil 18, p=0,000).
25. İyi ve kötü prognozlu hastalarda serum sistatin C değeri ortalamaları arasında fark vardı ve kötü prognozlu grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile 1,0±0,2 mg/L, 2,0±0,9 mg/L, Tablo 14, p=0,000).
26. Prognozu iyi ve kötü olan grupların serum IL-18 değeri ortalamaları arasında fark yoktu (sırası ile 70,4±137,2 pg/ml, 36,1±79,5 pg/ml, Tablo 14, p=0,19).
27. Prognozu iyi ve kötü olan grupların idrar IL-18 değeri ortalamaları arasında fark yoktu (sırası ile 70,4±137,2 pg/ml, 352,9±414,1 pg/ml, Tablo 14, p=0,50).
28. Prognozu iyi ve kötü olan grupların UIL-18/Ucr değeri ortalamaları arasında fark yoktu (sırası ile 531,9±539,1 pg/mg, 948,3±1356,5, Tablo 14, p=0,099).
29. Skar olan ve olmayan hastaların sistatin C değeri ortalamaları arasında fark vardı ve skarlı grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile 1,5±0,8 mg/L, 1,±06 mg/L, Tablo 15, Şekil 19, p=0,005).
30. Skar olan ve olmayan grupların serum IL-18 değeri ortalamaları arasında fark yoktu (sırası ile 64,2±149 pg/ml, 48,7±50,2 pg/ml, Tablo 15, p=0,549).

31. Skar olan ve olmayan grupların idrar IL-18 değeri ortalamaları arasında fark yoktu (sırası ile $306,6 \pm 360,7$ pg/ml $336,3 \pm 386,1$ pg/ml, Tablo 15, $p=0,707$).
32. Skar olan ve olmayan grupların UIL-18/Ucr değeri ortalamaları arasında fark yoktu (sırası ile $761,2 \pm 1087$ pg/mg, $550,6 \pm 599,2$ pg/mg, Tablo 15, $p=0,290$).
33. MA(-) ve MA(+) grupların SKB 24 saatlik z değeri ortalamaları arasında fark vardı ve MA(+) grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile $-0,588 \pm 0,916$, $0,15 \pm 1,413$, Tablo 16, Şekil 20, $p=0,015$).
34. MA(-) ve MA(+) grupların SKB gündüz z değeri ortalamaları arasında fark yoktu (sırası ile $-0,681 \pm 0,892$, $-0,137 \pm 1,449$, Tablo 16, Şekil 20, $p=0,072$).
35. MA(-) ve MA(+) grupların SKB gece z değeri ortalamaları arasında fark vardı ve MA(+) grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile $0,043 \pm 0,767$, $0,785 \pm 1,234$, Tablo 16, Şekil 20, $p=0,005$).
36. MA(-) ve MA(+) grupların DKB 24 saatlik z değeri ortalamaları arasında fark vardı ve MA(+) grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile $0,283 \pm 0,616$, $0,445 \pm 1,599$, Tablo 16, Şekil 21, $p=0,023$).
37. MA(-) ve MA(+) grupların DKB gündüz z değeri ortalamaları arasında fark yoktu (sırası ile $0,507 \pm 0,647$, $-0,036 \pm 1,211$, Tablo 16, Şekil 21, $p=0,057$).
38. MA(-) ve MA(+) grupların DKB gece z değeri ortalamaları arasında fark yoktu (sırası ile $0,469 \pm 0,65$, $0,919 \pm 1,383$, Tablo 16, Şekil 21, $p=0,104$).
39. MA(-) ve MA(+) grupların OKB 24 saatlik z değerleri arasında fark vardı ve MA(+) grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile $-0,13 \pm 0,60$, $0,60 \pm 1,34$, Tablo 16, Şekil 22, $p=0,008$).
40. MA(-) ve MA(+) grupların OKB gündüz z değerleri arasında fark vardı ve MA(+) grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile $-0,363 \pm 0,602$, $0,224 \pm 1,198$, Tablo 16, Şekil 22, $p=0,017$).
41. MA(-) ve MA(+) grupların OKB gece z değerleri arasında fark vardı ve MA(+) grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile $0,587 \pm 0,635$, $1,119 \pm 1,18$, Tablo 16, Şekil 22, $p=0,029$).

7. KAYNAKLAR

1. **Mathews R, Mattoo TK.** Vesicourethral reflux In: Geary DF, Schaefer F, Eds. *Comprehensive Pediatric Nephrology*, Philadelphia: Mosby Elsevier Co, **2007**:549-559
2. **Jantusch B, Kher K.** Urinary tract infection. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP, Eds. *Clinical Pediatric Nephrology* 2nd Ed, London: Informa Co, **2006**:553-574.
3. **Rushton Jr HG.** Vesicourethral reflux and renal scarring. In: Avner E, Harmon W, Niaudet P, Eds. *Pediatric Nephrology*, 5th Ed, Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins Co, **2004**:1027-1048.
4. **Khoury A, Bağlı DJ.** Reflux and megaureter In: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Eds. *Campbell-Walsh Urology* 9th Ed, Philadelphia: Saunders Elsevier Co, **2007**:3423-3481.
5. **Gargollo PC, Diamond DA.** Therapy Insight: what nephrologists need to know about primary vesicoureteral reflux. *Nat Clin Pract Nephrol* **2007**; 3(10):551-563.
6. **Cooper CS.** Diagnosis and management of vesicoureteral reflux in children. *Nat Rev Urol* **2009**; 6:481-489.
7. **Şirin A, Emre S, Alpay H, Nayır A, Bilge I, Tanman F.** Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol* **1995**; 9:549-52.
8. **Langlois V.** Laboratory evaluation at different ages In: Geary DF, Schaefer F (Eds). *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Mosby Elsevier, Philadelphia **2007**: 39-54.
9. **Andersen TB, Eskil-Jensen A, Frøkiaer J, Brøchner-Mortensen J.** Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review. *Pediatr Nephrol* **2009**; 24(5):929-41.
10. **Wu H, Craft ML, Wang P, Wyburn KR, Chen G, Ma J, Hambly B, Chadban SJ.** IL-18 contributes to renal damage after ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol* **2008**; 19(12):2331-41.
11. **Phan V, Traubici J, Hershenfield B, Stephens D, Rosenblum ND, Geary DF.** Vesicoureteral reflux in infants with isolated antenatal hydronephrosis. *Pediatr Nephrol* **2003**; 18(12):1224-1228.
12. **Zerin JM, Ritchey ML, Chang AC.** Incidental vesicoureteral reflux with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. *Radiology* **1993**; 187(1):157-160.
13. **Penido Silva JM, Oliveria EA, Diniz JS, Bouzada MC, Vergara RM, Souza BC.** Clinical course of prenatally detected primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* **2006**; 21(1):86-91.
14. **Ring E, Petrisch P, Riccabona M, Haim-Kuttnig M, Vilits P, Rauchenwald M, Fueger G.** Primary vesicoureteral reflux in infants with a dilated fetal urinary tract. *Eur J Pediatr* **1993**; 152(6):523-525.
15. **Arena F, Romeo C, Cruccetti A, Centonze A, Basile M, Arena S, Romeo G.** Fetal vesicoureteral reflux: neonatal findings and follow-up study. *Pediatr Med Chir* **2001**; 23(1):31-34.
16. **Sjöström S, Sillén U, Bachelard M, Hansson S, Stokland E.** Spontaneous resolution of high grade infantile vesicoureteral reflux. *J Urol* **2004**; 172(2):694-698.
17. **Weiss R, Tamminen-Möbius T, Koskimies O, Olbing H, Smellie JM, Hirche H; Lax-Gross H.** Characteristics at entry of children with severe vesicoureteral reflux recruited for a multicenter, international therapeutic trial comparing medical and surgical management. The International Reflux Study in Children. *J Urol* **1992**; 148(5Pt 2):1644-1649.

18. **Baker R, Maxfed W, Maglath J, Shuman I.** Relation of age, sex and infection to reflux: data indicating high spontaneous cure rate in pediatric patients. *J Urol* **1966**; 95:27.
19. **Smellie JM, Normand ICS, Katz G.** Children with urinary infection and vesicoureteral reflux in children. *Urology* **1991**; 38:341.
20. **Horowitz M, Gershbein AB, Glassberg KI.** Vesicoureteral reflux in infants with prenatal hydronephrosis. *J Urol* **1999**; 161:248-50.
21. **Chand DH, Rhoades T, Poe SA, Kraus S, Strife CF.** Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *J Urol* **2003**; 170:1548-50.
22. **Skoog SJ, Belman AB.** Primary vesicoureteral reflux in the black child. *Pediatrics* **1991**; 87:538-43.
23. **Pinto KJ.** Vesicoureteral reflux in the Hispanic child with urinary tract infection. *J Urol* **2003**; 170:1266-1267.
24. **Hollowel JG, Greenfield SP.** Screening siblings for vesicoureteral reflux. *J Urol* **2002**; 168(24):2138-2141.
25. **Connolly LP, Treves ST, Zurakowski D, Bauer SB.** Natural history of vesicoureteral reflux in siblings. *J Urol* **1996**; 153(65):1805-7.
26. **Kaefer M, Curan M, Treves ST, Bauer S, Hendren WH, Peters CA, Atala A, Diamond D; Retik A.** Sibling vesicoureteral reflux in multiple gestation births. *Pediatrics* **2000**; 105(4):500-4.
27. **Chertin B, Puri P.** Familial vesicoureteral reflux. *J Urol* **2003**; 169(5):1804-8.
28. **Noe HN, Wyatt RJ, Peeden JN Jr, Rivas ML.** The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child. *J Urol* **1992**; 148:1869-1871
29. **Williams G, Fletchner JT, Alexander SI, Craig JC.** Vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol* **2008**; 19(5):847-62.
30. **Feather SA, Malcolm S, Woolf AS, Wright V, Blaydon D, Reid CJ, Flinter FA, Proesmans W, Deyriendt K, Carter J, Warwicker P, Goodship TH, Goodship JA.** Primary, nonsyndromic vesicoureteric reflux and its nephropathy is genetically heterogeneous. *Am J Hum Genet* **2000**; 66(4):1420-5.
31. **Carvas F, Silva A, Nguyen HT.** The genetics of primary, nonsyndromic vesicoureteral reflux. *Curr Opin Urol* **2010**; 20(4):336-42.
32. **Bertoli-Avella AM, Conte ML, Punzo F, de Graaf BM, Lama G, La Manna A, Polito C, Grassia C, Nobili B, Rambaldi PF, Oostra BA, Perrotta S.** ROBO2 gene variants are associated with familial vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol* **2008**; 19(4):825-31.
33. **Zu S, Bartik Z, Zhao S, Sillen U, Nordenskiöld A.** Mutations in the ROBO2 and SLIT2 genes are rare causes of familial vesico-ureteral reflux. *Pediatr Nephrol* **2009**; 24(8): 1501-8.
34. **van Eerde AM, Koeleman BP, van de Kamp JM, de Jong TP, Wijmenga C, Giltay JC.** Linkage study of 14 candidate genes and loci in four large Dutch families with vesico-ureteral reflux. *Pediatr Nephrol* **2007**; 22(8):1129-33.
35. **Cordell HJ, Darlay R, Charoen P, Stewart A, Gulet AM, Lambert HJ, Malcolm S, Feather SA, Woolf AS, Kenda RB, Goodship JA.** Whole-genome linkage and association scan in primary, nonsyndromic vesicoureteric reflux. *J Am Soc Nephrol* **2010**; 21(1):113-23.

36. **Kowaleswska –Pietrzak M, Klich I, Mlynarski W.** TGF-beta1 gene polymorphisms and primary vesicoureteral reflux in childhood. *Pediatr Nephrol* **2008**; 23(12):2195-2200.
37. **Lee-Chen GJ, Liu KP, Lai YC, Juang HS, Huang SY, Lin CY.** Significance of the tissue kallikrein promoter and transforming growth factor-beta1 polymorphisms with renal progression in children with vesicoureteral reflux. *Kidney Int* **2004**; 65(4):1467-72.
38. **Tanagho EA.** Embriology of the genitourinary system In: Tanagho EA, McAninch JW (Eds). *Smith's General Urology*, 17th edition, The McGraw Hill Companies, United States of America **2004**:18-30.
39. **Schwentner C, Oswald J, Lunacek A, Fritsch H, Deibl M, Bartsch G, Radmayr C.** Loss of interstitial cells of Cajal and gap junction protein connexin 43 at the vesicoureteral junction in children with vesicoureteral reflux. *J Urol* **2005**; 174:1981-1986.
40. **Bataourina E, Tsai S, Lambert S, Sprengle P, Viana R, Dutta S, Hensle T, Wang F, Niederreither K, McMahon AP, Carroll TJ, Mendelsohn CL.** Apoptosis induced by vitamin A signaling is crucial for connecting ureters to the bladder. *Nat Genet* **2005**; 37:1082-1089.
41. **Tanagho EA.** Vesicoureteral reflux In: Tanagho EA, McAninch JW, Eds. *Smith's General Urology*, 17th Ed, United States of America: The McGraw Hill Co, **2008**:179-192.
42. **Chesney RW, Carpenter MA, Moxey-Mims M, Nyberg L, Greenfield SP, Hoberman A, Keren R, Matthews R, Matoo TK; members of RIVUR Steering Committee.** Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR): background commentary of RIVUR investigators. *Pediatrics* **2008**; 122(5):233-9.
43. **van Gool JD, Hjalmas K, Tamminen-Möbius T, Olbing H.** Historical clues to the complex of dysfunctional voiding, urinary tract infection and vesicoureteral reflux. The International Reflux Study in Children. *J Urol* **1992**; 148(5):1699-702.
44. **Chandra M, Maddix H.** Urodynamic dysfunction in infants with vesicoureteral reflux. *J Pediatr* **2000**; 136(6):754-759.
45. **Naseer SR, Steinhardt GF.** New renal scars in children with urinary tract infections, vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective evaluation. *J Urol* **1997**; 158(2):566-8.
46. **Halachmi S, Farhat WA.** Interactions of constipation, dysfunctional elimination syndrome and vesicoureteral reflux. *Adv Urol* **2008**:828275.
47. **Dave S, Khoury AE.** Diagnostic approach to reflux in 2007. *Adv Urol* **2008**:367320.
48. **Darge K.** Voiding urosonography with ultrasound contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children. I procedure. *Pediatr Radiol* **2008**; 38(1):40-53.
49. **Elder JS, Peters CA, Arant BS Jr, Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, Parrott TS, Snyder HM 3rd, Weiss RA, Woolf SH, Hasselblad V.** Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* **1997**; 157(5): 1846-51.
50. **Huang FY, Tsai TC.** Resolution of vesicoureteral reflux during medical management in children. *Pediatr Nephrol* **1995**; 9(6):715-7.
51. **McLorie GA, McKenna PH, Jumper BM, Churchill BM, Gilmour RF, Khoury AE.** High grade vesicoureteral reflux: analyses of observational therapy. *J Urol* **1990**; 144(2 Pt 2):537-40.

52. **Mathews R, Carpenter M, Chesney R, Hoberman A, Keren R, Mattoo T, Moxey-mims M, Nyberg L, Greenfield S.** Controversies in the management of vesicoureteral reflux: the rationale for the RIVUR study. *J Pediatr Urol* **2009**; 5(5):336-41.
53. **Piepsz A, Tamminen-Möbius T, , Reiners C, Heikkilä J, Kivisaari A, Nilsson NJ, Sixt R, Risdon RA, Smellie JM, Söderborg B.** Five-year study of medical or surgical treatment in children with severe vesico-ureteral reflux dimercaptosuccinic acid findings. International Reflux Study Group in Europe. *Eur J Pediatr* **1998**; 157(9):753-8.
54. **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. *Pediatr Nephrol* **2006**; 21(6):785-92.
55. **Decter MR.** Update on vesicoureteral reflux: Pathogenesis, nephropathy, and management. *Rev Urol* **2001**; 3(4):172-8.
56. **Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos AH, Young L.** Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* **2006**; 117(3):626-32.
57. **Kirsch AJ, Perez-Brayfield M, Smith EA, Scherz HC.** The modified sting procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. *J Urol* **2004**; 171(6 Pt 1):2413-6.
58. **Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, Cendron M, Greenfield S, Hurwitz R, Kirsch A, Kolye MA, Pope J, Shapiro E.** Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analyses. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol* **2006**; 175(2):716-22.
59. **Keating MA.** Role of periureteral injections in children with vesicoureteral reflux. *Curr Opin Urol* **2005**; 15(6):369-73.
60. **Bailey RR.** The relationship of vesicoureteral reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. *Clin Nephrol* **1973**; 1(3):132-41.
61. **Cendron M.** Reflux nephropathy. *J Pediatr Urol* **2008**; 4(6):414-2.
62. **Smith EA.** Pyelonephritis, renal scarring and reflux nephropathy: a pediatric urologist's perspective. *Pediatr Radiol* **2008**; 38(1):576-582.
63. **Hodson CJ, Maling TM, McManamon PJ, Lewis MG.** The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radiol* **1975**; 13:1-26.
64. **Ransley PG, Risdon RA.** Reflux and renal scarring. *Br J Radiol* **1978**; 51(Suppl 14):1.
65. **Roberts JA.** VUR and pyelonephritis in the monkey: a review. *J Urol* **1992**; 148:1721-5.
66. **Jutley RS, Youngson GG, Eremin O, Ninan GK.** Serum cytokine profiles in reflux nephropathy. *Pediatr Surg Int* **2000**; 16:64-68.
67. **Ransley PG, Risdon RA.** Reflux nephropathy: effects of antimicrobial therapy on the evolution of the early pyelonephritic scar. *Kidney Int* **1981**; 20(6):733-42.
68. **Olbing H, Clessen I, Ebel KD.** Renal scars and parenchymal thinning in children with VUR: a 5-year report of the International Reflux Study in Children (European Branch). *J Urol* **1992**; 148:1653-6.
69. **Zhang Y, Bailey RR.** A long term follow up of adults with reflux nephropathy. *N Z Med J* **1995**; 108:142-4.

70. **Barai S, Bandopadhyay GP, Bhowmik D, Patel CD, Malhotra A, Aqarwal P, Singhal T.** Prevalence of vesicoureteral reflux in patients with incidentally diagnosed adult hypertension. *Urology* **2004**; 63(6):1045-8.
71. **Brakeman P.** Vesicoureteral reflux, reflux nephropathy and end-stage renal disease. *Adv Urol* **2008**;508949.
72. **Silva JM, Diniz JS, Silva AC, Azevedo MV, Pimenta MR, Oliveria EA.** Predictive factors of chronic kidney disease in severe vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* **2006**; 21(9):1285-92.
73. **Konda R, Sakal K, Ota S, Takeda A, Orikasa S.** Follow up study of renal function in children with reflux nephropathy in children with reflux nephropathy after resolution of vesicoureteral reflux. *J Urol* **1997**; 157:975-979.
74. **Williams G, Craig JC.** Diagnosis and management of urinary tract infections In: Geary DF, Schaefer F (Eds). *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Mosby Elsevier, Philadelphia **2007**: 539-548.
75. **Yalçınkaya F.** Çocukluk çağında idrar yolu enfeksiyonları ve vezikoüreteral reflü. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* **2008**; 4(1):42-48.
76. **Hellström A, Hanson E, Hansson S, Hjalmas K, Jodal U.** Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Arch Dis Child* **1991**; 66(2):232-4.
77. **Roberts JA.** Factors predisposing to urinary tract infections in children. *Pediatr Nephrol* **1996**; 10:517-22.
78. **Ginsburg CM, McCracken GH Jr.** Urinary tract infections in young infants. *Pediatrics* **1982**; 69(4):409-12.
79. **Newman TB, Bernzweig JA, Takayama JI, Finch SA, Wasserman RC, Pantel RH.** Urine testing and urinary tract infections in febrile infants seen in Office settings: the Pediatric Research in Office Settings' Febrile Infant Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* **2002**; 156(1):44-54.
80. **Whiting P, Westwood M, Watt I, Cooper J, Kleijnen J.** Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr* **2005**; 5(1):4.
81. **Kotoula A, Gardikis S, Tsalkidis A, Mantadakis E, Zissimopoulos A, Deftereos S, Tripsianis G, Manolas K, Chatzimichael A, Vaos G.** Comparative efficacies of procalcitonin and conventional inflammatory markers for prediction of renal parenchymal inflammation in pediatric first urinary tract infection. *Urology* **2009**; 73(4):782-6.
82. **Smolkin V, Koren A, Raz R, Colodner R, Sarkan W, Halew R.** Procalcitonin as a marker of acute pyelonephritis in infants and children. *Pediatr Nephrol* **2002**; 17(6):409-12.
83. **Rodríguez LM, Robles B, Marugán JM, Suárez A, Santos F.** Urinary interleukin-6 is useful in distinguishing between upper and lower urinary tract infections. *Pediatr Nephrol* **2008**; 23(3):429-33.
84. **Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Mover MA.** Short versus Standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* **2003**; (1):CD003966.
85. **Bloomfield P, Hodson EM, Craig JC.** Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* **2003**; (3):CD003772.

86. **Lurbe E, Alcon JJ, Redon J.** Epidemiology and consequences of childhood hypertension In: Geary DF, Schaefer F, Eds. *Comprehensive Pediatric Nephrology*, Philadelphia: Mosby Elsevier Co, **2007**: 637-644.
87. **McNiece KL, Portman RJ.** Hypertension: Epidemiology and evaluation In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP, Eds. *Clinical Pediatric Nephrology* 2nd Ed, London: Informa Co, **2006**:462-480.
88. **Bender JU, Bonilla-Felix MA, Portman RJ.** Epidemiology of hypertension In: Avner E, Harmon W, Niaudet P, Eds. *Pediatric Nephrology*, 5th Ed, Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins Co, **2004**:1125-1151.
89. **Sorof JM, Portman RJ.** White coat hypertension in children with elevated causal blood pressure. *J Pediatr* **2000**; 137:493-97.
90. **Soergel M, Kirchstein M, Busch C, Dane T, Gellermann J, Holl R, Krull F, Reichert H, Reusz GS, Rascher W.** Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr* **1997**; 130:178-184.
91. **Patzer L, Seman T, Luck C, Wühl E, Janda J, Misselwitz J.** Day-and night-time blood pressure evaluation in children with higher grades of renal scarring. *J Pediatr* **2003**; 142(2):117-22.
92. **Wühl 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. *J Hypertens* **2002**; 20(10):1995-2007.
93. **Schwartz GJ.** Clinical evaluation of renal functions In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP (Eds). *Clinical Pediatric Nephrology* Second Edition, Informa, London **2006**: 71-93.
94. **Tenstad O, Roald AB, Grubb A, Aukland K.** Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scand J Clin Lab Invest* **1996**; 56(5):409-414.
95. **Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A.** Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* **2004**; 63(3):1115-22.
96. **Phan V, Brophy PD, Fleming GM.** Acute renal failure: Prevention causes, and investigation In: Geary DF, Schaefer F (Eds). *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Mosby Elsevier, Philadelphia **2007**:607-627.
97. **Belcher JM, Edelstein CL, Parikh CR.** Clinical applications of biomarkers for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* **2011**; 57(6):930-940.
98. **Devarajan P.** Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Pediatr* **2011**; 23:194-200.
99. **Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL.** Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* **2004**; 43(3):405-414.
100. **Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL.** Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol* **2005**; 16(10):3046-52.
101. **Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Dent C, Devarajan P, Edelstein CL.** Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* **2006**; 70(1):199-203.

102. **Parikh CR, Jani A, Mishra J, Kelly C, Barasch J, Edelstein CL, Devarajan P.** Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant* **2006**; 6(7):1639-45.
103. **Washburn KK, Zappitelli M, Arikian AA, Loftis L, Yalavarthy R, Parikh CR, Edelstein CL, Goldstein SL.** Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children. *Nephrol Dial Transplant* **2008**; 23(2):566-72.
104. **Basic J, Golubovic E, Milikovic P, Bjelakovic G, Cvetkovic T, Milosevic V.** Microalbuminuria in children with vesicoureteral reflux. *Ren Fail* **2008**; 30(6):639-43.
105. **Özdemir O.** Medikal İstatistik. İstanbul:İstanbul Medikal Yayıncılık, **2006**:128-129.
106. **Silva JM, Santos Diniz JS, Mariono VS, Lima EM, Cardoso LS, Vasconcelos MA, Oliveria EA.** Clinical course of 735 children with primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* **2006**; 21(7):981-8.
107. **Smellie JM.** The intravenous urogram in the detection and evaluation of renal damage following urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* **1995**; 9(2):213-9.
108. **Goldraich NP, Goldraich IH.** Followup of conservatively treated children with high and low grade vesicoureteral reflux: a prospective study. *J Urol* **1992**; 148(5):1688-92.
109. **Lama G, Tedesco MA, Graziano L, Grassia C, Natale F, Pacileo G, Rambaldi PF, Esposito-Salsano M.** Reflux nephropathy and hypertension: correlation with the progression of renal damage. *Pediatr Nephrol* **2003**; 18(3):241-5.
110. **Jacobson SH, Eklöf O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J.** Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ* **1989**; 16(299):703-6.
111. **Lahdes-Vasama T, Niskanen K, Rönholm K.** Outcome of kidneys in patients treated for vesicoureteral reflux (VUR) during childhood. *Nephrol Dial Transplant* **2006**; 21:2491-2497.
112. **Ardissino G, Daccò V, Testa s, Bonaudo R, Claris_Appiani A, Taioli E, Marra G, Adefonti A, Sereni F.** Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid Project. *Pediatrics* **2003**; 111(4):382-7.
113. **Sillén U.** Bladder dysfunction and vesicoureteral reflux. *Adv Urol* **2008**:815472
114. **Naseer SR, Steinhardt GF.** New renal scars in children with urinary tract infections and voiding dysfunction: a prospective evaluation. *J Urol* **1997**; 152(2):566-8.
115. **Nielsen JB.** Lower urinary tract function in vesicoureteral reflux. *Scand J Urol Nephrol Suppl* **1998**; 125:15-21.
116. **Koff SA, Murtagh DS.** The uninhibited bladder in children: effect of treatment on recurrence of urinary infection and on vesicoureteral reflux resolution. *J Urol* **1983**; 130:1138-1141.
117. **Gökçe I, Alpay H, Bıyıklı N, Ünlügüzel G, Dede F, Topuzoğlu A.** Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in patients with vesicoureteral reflux and renal parenchymal scar. *Pediatr Nephrol* **2010**; 25:905-912.
118. **Sheu JN, Chen MC, Chen SM, Chen SL, Chiou SY, Lue KH.** Relationship between serum and urine interleukin-6 elevations and renal scarring in children with acute pyelonephritis. *Scand J Urol Nephrol* **2009**; 43(2):133-7.

119. **Sheu JN, Chen SM, Meng MH, Lue KH.** The role of serum and urine interleukin-8 on subsequent renal scarring in children. *Pediatr Infect Dis J* **2009**; 28(10):885-90.
120. **Lee JH, Son CH, Lee MS, Park YS.** Vesicoureteral reflux increases the risk of renal scars: a study of unilateral reflux. *Pediatr Nephrol* **2006**; 21(9):1281-4.
121. **Soylu A, Kasap B, Demir K, Türkmen M, Kavukçu S.** Predictive value of clinical and laboratory variables for vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Nephrol* **2007**; 22:844-848.
122. **Leroy S, Gervaix A.** Procalcitonin: A key marker in children with urinary tract infection. *Adv Urol* **2011**;2011:397618.
123. **Kotoula A, Gardikis S, Tsalkidis A, Mantadakis E, Zissimopoulos A, Kambouri K, Deftereos S, Tripsianis G, Manolas K, Chatzimichael A, Vaos G.** Procalcitonin for the early prediction of renal parenchymal involvement in children with UTI: preliminary results. *Int Urol Nephrol* **2009**; 41(2):393-9.
124. **Pecile P, Morin E, Romanello C, Falletti E, Valent F, Giacomuzzi F, Tenore A.** Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children. *Pediatrics* **2004**; 114(2):249-54.
125. **Gervaix A, Galetto-Lacour A, Gueron T, Vadas L, Zamora S, Suter S, Girardin E.** Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid tests for the management of children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* **2001**; 20(5):507-11.
126. **Smolkin V, Koren A, Raz R, Colodner R, Sarkan W, Halevy R.** Procalcitonin as a marker of acute pyelonephritis in infants and children. *Pediatr Nephrol* **2002**; 17(6):409-12.
127. **Guven AG, Kazdal HZ, Koyun M, Aydın F, Güngör F, Akman S, Baysal YE.** Accurate diagnosis of acute pyelonephritis: How helpful is procalcitonin? *Nucl Med Commun* **2006**; 27(9):715-21.
128. **Tuerlinckx D, Vander Borgh T, Glupczynski Y, Galanti L, Roelants V, Krug B, de Bilderling G, Bodart E.** Is procalcitonin a good marker of renal lesions in febrile urinary tract infection? *Eur J Pediatr* **2005**; 164(10):651-2.
129. **Prat C, Domínguez J, Rodrigo C, Giménez M, Azuara M, Jiménez O, Galí N, Ausina V.** Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* **2003**; 22(5):438-42.
130. **Benador N, Siegrist CA, Gendrel D, Greder C, Benador D, Assicot M, Bohuon C, Girardin E.** Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics* **1998**; 102(6):1422-5.
131. **Leroy S, Adamsbaurn C, Marc E, Moulin F, Raymond J, Gendrel D, Bréart G, Chalumeau M.** Procalcitonin as a predictor of vesicoureteral reflux in children with a first urinary tract infection. *Pediatrics* **2005**; 115(6):706-9.
132. **Leroy S, Romanello C, Galetto-Lacour A et al.** Procalcitonin to reduce the number of unnecessary cystographies in children with a urinary tract infection: a European validation study. *J Pediatr* **2007**; 150(1):89-95.
133. **Nakashima Y, Matsuoka H, Oshima K, Sakamoto K.** Progression of renal disease in patients with reflux nephropathy. Follow-up study. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* **1997**; 88(5):557-65.
134. **El-Khatib MT, Becker GJ, Kincaid-Smith PS.** Reflux nephropathy and primary vesicoureteric reflux in adults. *Quarterly Journal of Medicine* **1990**; 77(284):1241-1253.
135. **Kwak BO, Chung S, Kim KS.** Microalbuminuria in children with urinary tract infection. *Korean J Pediatr* **2010**; 53(9):840-844.

136. **Nejat M, Hill JV, Pickering JW, Edelstein CL, Devarajan P, Endre ZH.** Albuminuria increases cystatin C excretion: implications for urinary biomarkers. *Nephrol Dial Transplant* **2011**; 0:1-8.
137. **Shanta GP, Kumar AA, Bharadhi MK, Arthur P.** Role of gender in the associations of microalbuminuria with inflammatory markers in hypertensive subjects: a cross-sectional study. *Kidney Blood Pres Res* **2009**; 32(6):634-9.
138. **Tsioufis C, Dimitriadis K, Taxiarchou E et al.** Diverse associations of microalbuminuria with C-reactive protein, interleukin-18 and soluble CD 40 ligand in male essential hypertensive subjects. *Am J Hypertens* **2006**; 19(5):462-6.
139. **López Pereira P, Moreno Vale JA, Espinosa L et al.** Enterocytosty in children with neuropathic bladders: long-term follow-up. *J Pediatr Urol* **2008**; 4(1):27-31.
140. **Islekel H, Soylu A, Altun Z, Yis U, Turkmen M, Kavukcu S.** Serum and urine cystatin C levels in children with post-pyelonephritic renal scarring: a pilot study. *Int Urol Nephrol* **2007**; 39:1241-1250.
141. **Bachetta J, Cochat P, Rognant N, Ranchin B, Hadj-Aissa A, Dubourg L.** Which creatinine and cystatin C equationn can be reliably used in children. *Clin J Am Soc Nephrol* **2011**; 6(3):552-60.
142. **Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L.** Serum cystatin C-based formulas for prediction of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* **2010**; 114(2):118-26.
143. **Milosevski G, Kostić M, Babić D et al.** Classic and automated blood pressure monitoring in children with renal scarring nephropathy. *Srp Arh Celok Lek* **2005**; 133(9-10):417-23.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Sevgi YAVUZ
Doğum Tarihi ve Yeri : 07.09.1978, Kozan/Adana
Medeni Durumu : Bekar
Adres : Mahfesiğmaz Mah. 3. sok. Şahika Apt. 7/13
Çukurova/ADANA
Telefon : 05339603829
e-posta : syavuz@cu.edu.tr
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev yerleri : Ç.Ü.T.F Çocuk Sağ ve Hst A.B.D
Dernek Üyelikleri : Türk Pediatri Derneği, Ç.Ü.T.F. Mezunlar Derneği
Yabancı Dil : İngilizce

9. EKLER

EK 1. MA(-) hasta grubunun demografik verileri

İsi m	Yaş	Cins	İşeme bozukluğu	VUR derecesi	Skar	Antibiyotik	Antihipertansif
RS	10	E	Var	4	var	var	yok
MSÇ	11	K	Var	3	var	var	yok
SC	11	K	Yok	3	var	yok	yok
ŞK	12	K	Var	4	var	var	yok
ŞNY	5	K	Yok	2	yok	yok	yok
SD	17	E	Yok	1	var	yok	yok
SF	14	E	Yok	2	yok	yok	yok
FZC	7	K	Var	5	var	var	yok
GY	11	K	Var	2	yok	var	yok
BK	9	K	Var	1	var	var	yok
HY	10	E	Var	1	var	var	yok
HO	11	E	Var	2	yok	var	yok
BÖ	11	K	Yok	1	yok	yok	yok
SB	7	K	Yok	2	var	var	yok
ÖA	6.5	K	Var	3	var	var	var
CE	5	K	Yok	2	var	var	yok
BK	11	K	Var	2	var	var	yok
MEK	9	E	Yok	4	yok	yok	yok
GND	7	K	Yok	2	var	yok	yok
YD	4.5	E	Var	4	var	var	var
EA	11	K	Var	4	var	var	yok
RA	5	K	Yok	2	yok	var	yok
YD	6	K	yok	3	yok	var	yok
TA	5.5	E	Var	3	yok	var	var
EA	11	K	Yok	4	yok	var	yok
GD	13	K	Var	2	var	var	yok
ME	4	E	Yok	5	var	var	yok
MB	7	K	Var	1	yok	var	yok
BB	8	K	Yok	3	yok	yok	yok
SS	10	K	Var	3	yok	var	yok
ES	9	E	Yok	3	yok	var	yok
MY	8	E	Var	4	var	var	yok
YA	3.5	E	Yok	4	yok	var	yok
RA	4	K	Yok	5	var	var	yok
KCD	7	E	Yok	3	yok	var	yok
HT	11	K	Var	3	var	var	yok
ZE	12.5	K	Yok	2	yok	yok	yok
ÜGS	5.5	K	Yok	3	var	var	yok
HB	10	K	yok	1	yok	yok	yok
AA	9	E	yok	1	var	var	var
UBK	4	E	yok	2	yok	var	yok
NY	7.5	K	yok	4	var	var	yok
BG	9	K	var	1	yok	var	yok
AÇ	7	E	var	1	yok	var	yok
AK	6	E	yok	4	var	var	yok
Al	8	K	var	4	var	var	var
GT	12	K	var	1	yok	var	yok
GI	16	K	var	3	var	var	yok
NT	6	K	yok	4	var	var	yok
SK	13	K	yok	1	yok	var	yok
NSG	12.5	K	yok	1	yok	var	yok
DK	7	K	yok	5	var	var	yok
BS	8	K	var	1	yok	var	yok
HG	4.5	K	yok	4	var	var	yok
TÖ	6	K	yok	3	var	var	yok
EÖ	4.5	K	yok	2	yok	var	yok
ŞÜ	4	E	yok	4	yok	yok	yok
YEN	6.5	E	yok	5	var	var	yok
EEG	5.5	E	var	3	yok	var	yok

EK 2. MA(+) hasta grubunun demografik verileri

İsim	Yaş	Cins	İşeme bozukluğu	VUR derecesi	Skar	Antibiyotik	Antihipertansif
RS	17.5	E	1	5	var	yok	yok
EE	8	K	1	2	yok	yok	yok
SK	10	K	0	2	var	yok	yok
İY	9	K	1	3	var	var	var
AÇ	11	K	1	5	var	var	yok
İP	10	K	1	4	var	var	yok
RÇ	16	E	1	2	yok	var	var
EY	10	K	1	1	yok	var	yok
HD	5	E	0	5	yok	var	yok
MK	3.5	K	0	2	yok	var	yok
SE	8.5	K	1	3	var	var	var
BB	10	K	0	3	var	var	yok
ÜZÖ	12	K	1	5	var	var	yok
OG	5.5	E	0	2	yok	var	yok
YT	9	K	0	1	var	var	yok
İK	12	E	1	4	var	yok	yok
YY	6	K	0	5	yok	var	yok
SY	4.5	E	1	5	var	var	yok
GT	12.5	K	0	1	var	var	yok
ŞK	7	K	1	2	var	var	yok
MRÖ	11	E	1	1	var	var	yok
SÇD	6	E	1	5	var	yok	yok
MEK	4.5	E	0	5	var	var	yok
ŞA	8	E	0	5	var	var	var
HBK	3.5	E	0	4	var	var	yok
İT	9	K	0	3	yok	yok	yok
AD	14	E	0	1	yok	yok	var
NB	10	K	0	4	var	var	yok
ED	11	K	1	3	var	var	var
NÖ	10.5	E	0	2	var	var	var
MK	16.5	E	0	0	var	var	var
HB	16	K	0	4	var	var	yok
SHÇ	7.5	K	0	4	var	var	yok
OEB	12	E	0	4	var	yok	var

EK 3. MA(-) hasta grubunun beyaz küre, hemoglobin, ESR, CRP, prokalsitonin, total protein, albumin, BUN, serum kreatinin, idrarda kreatinin, mikroalbumin, mikroalbumin/kreatinin ve volüm değerleri

İsim	BK (mm ³)	Hb (g/dl)	ESR (mm/s)	CRP (mg/dl)	PCT (ng/ml)	T.protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Ucr (mg/dl)	Umalb (ug/dl)	Umalb (mg/dl)	Umalb/Cr (mg/g)	Uvolüm (ml)
RS	8310	11.6	37	0.262	0.05	7.4	3.9	29	0.65	81.43	200	0.2	2.46	500
MSÇ	6380	12	11	0.126	0.03	7	4.1	8	0.32	25.61	100	0.1	3.90	2000
SC	8720	12.5	11	0.186	0.1	7.1	4.2	7	0.33	49.91	200	0.2	4.01	1250
ŞK	9520	13	52	1.45	0.09	7.5	3.7	8	0.51	49.39	200	0.2	4.05	1000
ŞNY	8570	12.5	9	0.275	0.14	6.5	4.1	11	0.29	81.6	400	0.4	4.90	400
SD	10750	14.9	7	0.301	0.22	7.5	4.3	9	0.79	79.28	400	0.4	5.05	1600
SF	6300	13.6	6	0.12	0.03	6.5	3.8	8	0.53	194.67	1000	1	5.14	200
FZC	6780	12.4	26	0.408	0.07	8	4.3	9	0.39	50.63	300	0.3	5.93	650
GY	6640	12.7	14	0.154	0.05	7.7	4.6	13	0.59	127.76	800	0.8	6.26	1000
BK	7240	11.6	4	0.1	0.04	6.6	4.1	11	0.48	91.36	600	0.6	6.57	750
HY	8050	13.9	2	0.1	0.06	7.4	3.6	10	0.45	45.25	300	0.3	6.63	1520
HO	4120	12.6	7	0.137	0.06	6.3	3.9	9	0.37	57.77	400	0.4	6.92	1300
BÖ	8420	13.8	12	0.1	0.05	7.4	4.2	7	0.47	41.15	300	0.3	7.29	3200
SB	14810	13.1	6	0.135	0.03	7.2	4.2	13	0.42	66.69	500	0.5	7.50	350
ÖA	7270	12.5	9	0.179	0.09	7.1	4.3	7	0.29	88.13	700	0.7	7.94	550
CE	7580	12.5	6	0.212	0.05	7.3	4.1	9	0.33	37.5	300	0.3	8.00	1900
BK	8100	12.8	15	0.474	0.04	7.8	4.6	6	0.49	49.86	400	0.4	8.02	2100
MEK	7960	12.7	5	0.161	0.03	6.8	4	9	0.5	83.02	700	0.7	8.43	750
GND	6330	14.1	11	0.17	0.05	7	4.2	8	0.44	34.77	300	0.3	8.63	1450
YD	9500	12.4	3	0.158	0.02	6.7	4.1	12	0.44	68.7	600	0.6	8.73	400
EA	12.2	35.5	7	0.146	0.03	6.7	3.8	9	0.46	11.44	100	0.1	8.74	2100
RA	6560	12.2	2	0.157	0.09	6.4	4.2	7	0.27	90.77	800	0.8	8.81	250
YD	12680	13.2	13	0.254	0.02	7	4	5	0.18	43.97	400	0.4	9.10	500
TA	12440	11.8	7	0.298	0.07	6.5	4	15	0.44	63.95	600	0.6	9.38	700
EA	6640	14.7	3	0.202	0.03	7.5	4.6	4	0.2	31.23	300	0.3	9.61	2250
GD	8650	12.7	16	0.826	0.03	7.7	4.1	9	0.39	79.96	800	0.8	10.01	900
ME	7710	12.3	6	0.159	0.03	6.4	4.3	7	0.26	106.44	1100	1.1	10.33	350
MB	9220	12.1	12	0.174	0.15	7.1	4.4	9	0.31	47.85	500	0.5	10.45	750
BB	6640	12.7	18	0.127	0.01	7.6	4.6	12	0.45	75.24	800	0.8	10.63	200
SS	7930	11.8	7	0.16	0.02	7.6	4.6	8	0.32	27.23	300	0.3	11.02	2400
ES	7160	12.7	3	0.129	0.06	6.5	4.4	17	0.38	124.77	1400	1.4	11.22	850
MY	10380	12.9	13	0.248	0.07	7.7	4.2	11	0.35	44.34	500	0.5	11.28	1400
YA	7760	11.3	29	0.531	0.05	6.6	3.7	5	0.26	26.46	300	0.3	11.34	1000
RA	7680	12.6	4	0.228	0.03	7	4.2	8	0.26	26.04	300	0.3	11.52	810
KCD	6480	13.5	6	0.141	0.1	7.2	4.5	10	0.3	25.78	300	0.3	11.64	2200
HT	8240	11.7	26	0.366	0.03	7.9	4.2	10	0.52	108.26	1300	1.3	12.01	1000
ZE	8470	11.2	61	1.43	0.03	8.1	3.8	7	0.57	129.4	1600	1.6	12.36	550
ÜGS	6130	12.9	4	0.161	0.03	6.1	3.9	7	0.29	31.78	400	0.4	12.59	850
HB	11000	14.2	18	0.229	0.02	7.5	4.4	4	0.46	47.36	600	0.6	12.67	1250
AA	13.3	39.1	13	0.168	0.04	6.6	4.1	8	0.38	30.53	400	0.4	13.10	1500
UBK	6090	13	2	0.1	1.1	6	4	8	0.41	15.23	200	0.2	13.13	1500
NY	6400	11.1	4	0.201	0.03	6.1	3.8	19	0.59	29.68	400	0.4	13.48	1350
BG	9720	13.2	13	1.65	0.07	6.8	3.8	7	0.35	77.21	1100	1.1	14.25	600
AÇ	10700	12.2	24	2.36	0.18	6.4	3.7	13	0.27	112.29	1600	1.6	14.25	420
AK	13300	13.3	16	0.297	0.14	6.5	3.9	16	0.25	61.44	900	0.9	14.65	350
Al	5270	10.8	5	0.19	0.04	6.8	4.1	12	0.36	74.85	1100	1.1	14.70	600
GT	6780	12.3	17	3	4.75	7.3	4.4	10	0.41	81.5	1200	1.2	14.72	1200
GI	7430	13.3	19	0.267	0.04	7.9	4.1	9	0.79	78.92	1200	1.2	15.21	1375
NT	7890	13	2	0.461	0.04	6.7	4.1	10	0.43	32.14	500	0.5	15.56	900
SK	5290	13.1	5	0.187	0.04	7.4	4.4	7	0.32	84.41	1400	1.4	16.59	800
NSG	12880	13.3	6	0.193	0.15	7	4.3	8	0.34	35.66	600	0.6	16.83	2400
DK	4200	11.6	21	0.259	0.03	7	3.9	8	0.37	28.17	500	0.5	17.75	1000
BS	7600	12.3	12	0.112	0.04	7.7	4.4	11	0.35	78.3	1400	1.4	17.88	850
HG	8300	12.8	9	0.12	0.04	7	4	8	0.27	22.33	400	0.4	17.91	650
TÖ	10300	10	22	0.289	0.05	6.9	3.8	12	0.26	33.22	600	0.6	18.06	700
EÖ	6790	13	4	0.1	0.03	6.4	4.1	10	0.26	19.75	400	0.4	20.25	1240
ŞÜ	7890	12.9	3	0.129	0.03	7.1	4	8	0.24	60.91	1300	1.3	21.34	500
YEN	5080	12	2	0.1	0.05	5.8	3.7	64	0.65	40.45	900	0.9	22.25	1600
EEG	5560	12	5	0.242	0.04	6.5	4	9	0.36	26.04	700	0.7	26.88	1050

EK 4. MA(+) hasta grubunun beyaz küre, hemoglobin, ESR, CRP, prokalsitonin, total protein, albumin, BUN, serum kreatinin, idrarda kreatinin, mikroalbumin, mikroalbumin/kreatinin ve volüm değerleri

İsim	BK (mm ³)	Hb (g/dl)	ESR (mm/s)	CRP (mg/dl)	PCT (ng/ml)	T.protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Ucr (mg/dl)	Umalb (mg/dl)	Umalb/Cr (mg/g)	Uvolüm (ml)
RS	5770	11.3	9	0.262	0.08	6.5	3.7	15	0.99	29.88	0.9	30.12	3200
EE	8190	11.9	12	0.1	0.05	7.3	4.2	8	0.43	72.02	2.2	30.55	650
SK	7220	14.2	4	0.107	0.02	7.3	4.4	13	0.45	43.13	1.5	34.78	750
İY	9430	11.9	50	3.9	0.07	7.1	3.9	7	0.41	86.63	3.1	35.78	750
AÇ	8040	12.6	8	0.128	0.04	6.9	3.8	13	0.44	28.12	1.4	49.79	200
İP	8080	11.4	30	0.6	0.04	6.8	3.8	9	0.37	31.12	1.6	51.41	1750
RÇ	6790	14.1	5	0.2	0.05	7.5	4.5	10	0.57	68.96	3.6	52.20	2000
EY	5240	11.5	7	0.1	0.06	7	4.2	12	0.38	64.26	3.7	57.58	530
HD	6010	12.6	2	0.1	0.08	7	4.1	9	0.34	44.67	2.9	64.92	750
MK	5040	11.8	2	0.18	0.05	6.3	4.2	11	0.25	43.3	2.9	66.97	300
SE	7620	9.8	19	0.62	0.49	6	3.2	52	1.6	23.4	1.6	68.38	1150
BB	5930	12.9	9	0.149	0.06	6.8	4.2	8	0.41	27.34	2	73.15	1400
ÜZÖ	10380	9.8	26	0.228	0.04	7.1	3.7	14	0.64	18.69	1.4	74.91	2400
OG	7540	11.3	8	0.125	0.09	6.7	4.1	13	0.28	21.22	1.6	75.40	100
YT	6170	13.7	12	0.237	0.15	7.8	4.7	7	0.45	37.35	4.1	109.77	1300
İK	5930	13	15	0.1	0.07	7.5	4.1	15	0.69	51.74	6	115.96	1100
YY	10710	13.2	20	0.452	0.04	7.2	4.2	7	0.22	23.69	2.8	118.19	2000
SY	10080	11.1	20	0.295	0.32	6.3	3.5	27	1	25.05	3.1	123.75	1500
GT	6870	12	44	0.267	0.06	7.2	3.9	22	0.98	30.25	3.8	125.62	2300
ŞK	6610	12	9	0.458	0.06	6.6	3.9	7	0.38	26.66	4.3	161.29	2100
MRÖ	11400	14.2	4	0.168	0.1	8	4.2	16	0.5	24.81	4.3	173.32	1510
SÇD	7600	13.2	3	0.141	0.02	6.5	4.1	5	0.41	42.7	8.4	196.72	450
MEK	10870	10.6	17	0.114	0.03	6.4	3.7	13	0.39	38.62	8.2	212.33	750
ŞA	10630	12.8	4	0.274	0.07	6.4	3.8	12	0.75	30.09	7.3	242.61	1750
HBK	7820	13.6	2	0.1	0.04	7	4.4	12	0.32	31.41	7.9	251.51	1000
İT	10.1	29.3	10	0.186	0.14	7.2	3.9	51	2.85	17.27	4.6	266.36	475
AD	8820	14.4	2	0.315	0.05	6.9	4.4	10	0.6	172.67	58.3	337.64	650
NB	10040	12.8	16	0.912	6.72	7	4.1	20	0.96	48.38	20.8	429.93	1100
ED	7230	10.5	3	0.1	0.08	6.6	3.6	70	4.09	12.81	7	546.45	2000
NÖ	6790	10.8	6	0.119	0.09	6.3	3.9	34	1.63	42.28	37.5	886.94	1485
MK	7280	11.3	18	0.263	0.09	6.8	3.9	31	2.58	29.41	32	1088.07	2300
HB	6380	12.9		0.198	0.07	6.7	3.8	13	1.05	79.83	88.2	1104.85	1250
SHÇ	5350	11.9	8	0.1	0.07	6.5	4	27	0.87	22.08	33	1494.57	800
OEB	5730	10.2	13	0.373	0.2	6.4	3.6	67	3.43	30.67	55.9	1822.63	3500

EK 7. MA(-) hasta grubunun sistatin C, serum interlökin-18, idrar interlökin-18, idrarinterlökin-18/idrar kreatinin değerleri ve Schwartz, kreatinin klirensi, Hoek ve Larsson formüllerine göre glomerüler filtrasyon değerleri ve prognozları

İsim	SisC (ng/ml)	SisC (mg/L)	sIL-18 (pg/ml)	U IL-18 (pg/ml)	UIL8/Ucr (pg/mg)	GFR Schwartz	GFR Ccr	HOEK	LARSSON	Prognoz
RS	1011.35	1.01	727.47	15.60	19.16	110.00	85.49	75.13	76.15	iyi
MSÇ	788.28	0.79	30.96	26.87	104.91	237.19	174.15	97.61	104.29	iyi
SC	1017.10	1.02	18.94	309.77	620.65	236.67	198.94	74.68	75.60	iyi
ŞK	834.73	0.83	14.00	68.97	139.63	160.69	74.48	91.94	97.02	iyi
ŞNY	988.03	0.99	18.57	317.80	389.46	203.88	202.83	77.00	78.42	iyi
SD	1238.70	1.34	7.50	46.24	58.32	119.40	115.83	55.70	53.45	kötü
SF	1185.20	1.19	7.50	77.55	39.83	171.23	216.44	63.47	62.33	iyi
FZC	1141.45	1.14	201.28	376.93	744.47	182.63	114.63	66.07	65.36	iyi
GY	698.12	0.70	24.89	237.31	185.74	145.42	183.75	110.77	121.58	iyi
BK	1281.30	1.28	8.00	723.66	792.10	154.69	181.73	58.39	56.49	kötü
HY	1121.90	1.12	776.67	145.32	321.15	177.22	143.41	67.30	66.80	iyi
HO	731.26	0.73	101.57	255.14	441.65	216.28	201.99	105.56	114.66	iyi
BÖ	1406.20	1.41	14.50	215.11	522.75	176.70	223.08	52.82	50.23	kötü
SB	787.75	0.79	12.00	536.16	803.96	150.60	149.52	97.68	104.38	iyi
ÖA	595.42	0.60	20.80	420.63	477.28	248.45	212.78	130.63	148.62	iyi
CE	1145.55	1.15	46.27	116.51	310.69	205.00	240.66	65.82	65.06	iyi
BK	806.05	0.81	16.34	106.15	212.90	172.86	167.63	95.36	101.40	iyi
MEK	1148.65	1.15	14.00	236.20	284.50	160.60	128.71	65.63	64.84	iyi
GND	1128.05	1.13	14.00	262.01	753.55	163.75	125.76	66.91	66.34	iyi
YD	1012.60	1.01	39.32	41.79	60.83	135.00	234.00	75.03	76.03	iyi
EA	1231.70	1.23	7.50	67.72	591.91	173.37	45.94	60.92	59.37	iyi
RA	874.51	0.87	14.00	954.71	1051.79	217.96	306.40	87.56	91.48	iyi
YD	666.02	0.67	106.18	868.54	1975.30	357.50	189.03	116.32	129.02	iyi
TA	998.75	1.00	126.76	10.00	15.64	147.50	139.51	76.13	77.36	iyi
EA	775.25	0.78	51.12	49.94	159.90	426.25	309.07	99.32	106.51	iyi
GD	1167.49	1.17	14.00	526.86	658.90	209.42	150.30	64.50	63.52	iyi
ME	1547.65	1.55	100.42	487.62	458.11	226.35	284.16	47.60	44.50	kötü
MB	661.15	0.66	14.00	770.00	1609.20	221.77	183.88	117.21	130.22	iyi
BB	1002.90	1.00	50.91	792.98	1053.93	162.56	133.20	75.80	76.96	iyi
SS	897.64	0.90	179.66	146.86	539.33	233.75	239.11	85.19	88.52	iyi
ES	1035.30	1.04	13.00	33.50	26.85	199.74	279.78	73.29	73.93	iyi
MY	952.94	0.95	41.05	63.96	144.25	204.29	208.68	80.00	82.08	iyi
YA	1069.30	1.07	121.25	19.15	72.35	215.77	201.83	70.82	70.97	iyi
RA	625.92	0.63	36.23	33.76	129.63	211.54	145.51	124.05	139.54	iyi
KCD	1250.87	1.25	96.59	17.33	67.22	220.00	283.01	59.92	58.23	iyi
HT	1446.45	1.45	7.50	1200.00	1108.44	152.31	165.20	51.23	48.47	kötü
ZE	786.00	0.79	15.00	660.38	510.34	152.46	180.08	97.91	104.68	iyi
ÜGS	936.04	0.94	49.75	138.42	435.56	218.10	156.23	81.52	83.96	iyi
HB	1182.60	1.18	32.36	938.08	1980.74	169.78	154.80	63.62	62.50	iyi
AA	868.27	0.87	7.50	10.00	32.75	189.61	143.93	88.22	92.32	iyi
UBK	1459.85	1.46	33.08	10.00	65.66	150.24	88.25	50.72	47.91	kötü
NY	1558.35	1.56	14.00	277.00	933.27	104.41	104.12	47.24	44.12	kötü
BG	756.38	0.76	7.50	973.20	1260.46	220.79	160.52	101.91	109.88	iyi
AÇ	815.38	0.82	14.00	21.23	18.91	246.48	255.97	94.22	99.94	iyi
AK	1016.62	1.02	44.99	52.71	85.78	257.40	226.28	74.72	75.65	iyi
Al	867.65	0.87	14.00	163.39	218.28	198.61	171.07	88.29	92.40	iyi
GT	718.70	0.72	24.51	709.97	871.13	198.54	260.38	107.48	117.20	iyi
GI	1325.90	1.33	20.80	869.22	1101.39	110.70	96.63	56.28	54.10	kötü
NT	1762.55	1.76	11.00	695.94	2165.32	134.30	113.80	41.27	37.77	kötü
SK	949.79	0.95	7.50	136.12	161.26	264.69	197.67	80.28	82.43	iyi
NSG	1115.90	1.12	59.02	164.49	461.27	248.31	226.38	67.68	67.25	iyi
DK	1170.05	1.17	108.33	234.28	831.66	175.41	109.66	64.35	63.35	iyi
BS	1014.00	1.01	47.43	1200.00	1532.57	202.71	226.53	74.92	75.90	iyi
HG	1006.06	1.01	181.27	275.22	1232.51	234.26	139.99	75.55	76.65	iyi
TÖ	581.47	0.58	38.86	230.27	693.15	241.15	142.22	133.86	153.14	iyi
EÖ	891.51	0.89	31.20	65.97	334.04	226.35	168.95	85.81	89.29	iyi
ŞÜ	1345.90	1.35	7.50	35.34	58.02	213.13	204.21	55.38	53.09	kötü
YEN	1404.70	1.40	12.00	69.83	172.63	100.27	134.01	52.88	50.30	kötü
EEG	785.42	0.79	18.57	10.00	38.40	186.39	103.17	97.98	104.77	iyi

EK 8. MA(+) hasta grubunun sistatin C, serum interlökin-18, idrar interlökin-18, idrarinterlökin-18/idrar kreatinin değerleri ve Schwartz, kreatinin klirensi, Hoek ve Larsson formüllerine göre glomerüler filtrasyon değerleri ve prognozları

İsim	SisC (ng/ml)	SisC (mg/L)	sIL-18 (pg/ml)	U IL-18 (pg/ml)	UIL8/Ucr (pg/mg)	GFR Schwartz	GFR Ccr	HOEK	LARSSON	Prognoz
RS	1930.35	1.93035	61.196	238.76	799.0629	86.67	87.79	37.30	33.67	kötü
EE	1170	1.17	115	1200	1666.204	162.44	142.21	64.36	63.35	iyi
SK	1121.9	1.1219	7.5	444.25	1030.026	160.72	172.36	67.30	66.80	iyi
İY	881.86	0.88186	21.914	620.35	716.0914	182.44	193.69	86.79	90.52	iyi
AÇ	1399.75	1.39975	59.438	776.34	2760.811	162.50	63.68	53.08	50.52	kötü
İP	1296.5	1.2965	87.5	192.1	617.2879	209.59	117.20	57.65	55.65	kötü
RÇ	1060.83	1.06083	141.425	10	14.50116	152.94	170.66	71.42	71.69	iyi
EY	689.69	0.68969	10	1200	1867.414	185.26	150.02	112.18	123.45	iyi
HD	1328.8	1.3288	460.475	473.92	1060.936	173.09	162.51	56.15	53.95	kötü
MK	691.88	0.69188	16.343	73.598	169.9723	226.60	186.40	111.81	122.96	iyi
SE	3026.5	3.0265	23.4	803.975	3435.791	39.53	30.17	22.23	19.09	kötü
BB	1067.73	1.06773	28.228	53.344	195.1134	182.44	106.72	70.93	71.11	iyi
ÜZÖ	1998.15	1.99815	14	1200	6420.546	120.31	70.26	35.89	32.24	kötü
OG	1311.15	1.31115	9	10	47.12535	233.75	95.68	56.96	54.87	kötü
YT	1961.9	1.9619	10	308.85	826.9076	169.89	87.14	36.64	32.99	kötü
İK	1556.1	1.5561	7.5	1200	2319.289	111.59	89.55	47.32	44.20	kötü
YY	1095.13	1.09513	165.09	211.87	894.3436	315.00	220.01	69.05	68.87	iyi
SY	3397.6	3.3976	14	50.072	199.8882	55.00	74.52	19.33	16.49	kötü
GT	1966.75	1.96675	23.771	21.666	71.62314	82.50	71.17	36.53	32.89	kötü
ŞK	923.47	0.92347	9	134.97	506.2641	175.13	164.97	82.69	85.41	iyi
MRÖ	1485.45	1.48545	12	14.018	56.50141	143.00	99.93	49.77	46.87	kötü
SÇD	1134.1	1.1341	7.5	10	23.4192	154.94	109.20	66.53	65.89	iyi
MEK	1516.2	1.5162	13	1200	3107.198	162.18	121.48	48.67	45.67	kötü
ŞA	2041.45	2.04145	7.5	30.577	101.6185	88.73	86.04	35.04	31.38	kötü
HBK	1213.4	1.2134	34.678	29.073	92.55969	178.75	164.63	61.90	60.51	iyi
İT	4243.2	4.2432	35.837	79.861	462.4262	23.16	13.47	14.62	12.46	kötü
AD	1182.6	1.1826	7.5	60.199	34.86361	198.30	151.99	63.62	62.50	iyi
NB	2785.7	2.7857	8	84.491	174.6403	69.32	67.94	24.52	21.19	kötü
ED	4323.75	4.32375	14	71.454	557.7986	16.41	8.96	14.26	12.17	kötü
NÖ	3432.55	3.43255	9	38.104	90.12299	43.53	45.89	19.09	16.28	kötü
MK	3715.55	3.71555	30.152	16.033	54.51547	32.62	19.13	17.31	14.73	kötü
HB	1740.9	1.7409	17.829	58.454	73.2231	83.81	75.41	41.83	38.36	kötü
SHÇ	1360.75	1.36075	14	108.645	492.0516	81.87	57.52	54.73	52.36	kötü
OEB	3071.25	3.07125	23.4	39.291	128.1089	25.17	21.64	21.84	18.74	kötü

EK 9. MA(-) hasta grubunun sistolik 24 saatlik, gündüz, gece ölçümlerinin L, M, S ve z değerleri

İsim	Sis 24	L	M	S	z	Sis gün	L	M	S	z	Sis gece	L	M	S	z
AK	97	1.123	104.5	0.063	-1.13	99	1.291	110.8	0.069	-1.52	90	0.053	93.6	0.077	-0.51
TA	108	1.123	104.5	0.063	0.53	111	1.291	110.8	0.069	0.03	101	0.053	93.6	0.077	0.99
YEN	101	1.123	104.5	0.063	-0.53	103	1.291	110.8	0.069	-1.01	97	0.053	93.6	0.077	0.46
KCB	98	1.123	104.5	0.063	-0.98	101	1.291	110.8	0.069	-1.26	92	0.053	93.6	0.077	-0.22
AÇ	101	1.123	104.5	0.063	-0.53	103	1.291	110.8	0.069	-1.01	98	0.053	93.6	0.077	0.60
EEG	104	1.123	104.5	0.063	-0.08	108	1.291	110.8	0.069	-0.36	97	0.053	93.6	0.077	0.46
MY	98	0.856	106.2	0.065	-1.19	102	0.71	111.5	0.069	-1.25	91	0.57	95.6	0.08	-0.61
RA	107	0.856	106.2	0.065	0.12	116	0.71	111.5	0.069	0.58	94	0.57	95.6	0.08	-0.21
AA	105	0.856	106.2	0.065	-0.17	109	0.71	111.5	0.069	-0.33	101	0.57	95.6	0.08	0.70
ES	108	0.556	108.3	0.066	-0.04	111	0.075	112.7	0.067	-0.23	101	0.997	97.9	0.082	0.39
HY	102	0.406	109.5	0.067	-1.04	107	0.117	113.7	0.067	-0.90	94	1.106	99	0.082	-0.61
HO	103	0.406	109.5	0.067	-0.90	106	0.117	113.7	0.067	-1.04	98	1.106	99	0.082	-0.12
MEK	112	0.406	109.5	0.067	0.34	118	0.117	113.7	0.067	0.56	102	1.106	99	0.082	0.37
SF	112	0.154	116.1	0.066	-0.54	116	0.431	120.6	0.068	-0.57	107	0.795	104.1	0.079	0.35
SD	108	0.378	118	0.066	-1.32	111	0.463	122.6	0.069	-1.41	103	0.626	105.6	0.079	-0.31
HG	93	0.593	104	0.059	-1.83	99	2.107	110	0.061	-1.55	90	1.565	95	0.07	-0.74
ÜS	89	0.593	104	0.059	-2.52	93	2.107	110	0.061	-2.32	85	1.565	95	0.07	-1.46
SB	105	0.593	104	0.059	0.16	108	2.107	110	0.061	-0.30	101	1.565	95	0.07	0.92
YD	93	0.593	104	0.059	-1.83	95	2.107	110	0.061	-2.07	88	1.565	95	0.07	-1.03
DK	106	0.593	104	0.059	0.32	108	2.107	110	0.061	-0.30	104	1.565	95	0.07	1.39
CE	108	0.553	105	0.06	0.47	116	1.947	110.5	0.062	0.82	99	1.184	95.7	0.071	0.49
BS	101	0.535	106	0.06	-0.79	108	1.804	111	0.063	-0.42	92	0.823	96.4	0.073	-0.63
FZC	100	0.535	106	0.06	-0.96	104	1.804	111	0.063	-0.98	97	0.823	96.4	0.073	0.09
Al	101	0.535	106	0.06	-0.79	104	1.804	111	0.063	-0.98	96	0.823	96.4	0.073	-0.06
ÖA	111	0.535	106	0.06	0.78	116	1.804	111	0.063	0.73	102	0.823	96.4	0.073	0.79
GND	106	0.535	106	0.06	0.00	108	1.804	111	0.063	-0.42	104	0.823	96.4	0.073	1.07
BB	95	0.566	106.8	0.061	-1.86	98	1.686	111.6	0.064	-1.82	90	0.518	96.9	0.075	-0.97
BK	106	0.566	106.8	0.061	-0.12	110	1.686	111.6	0.064	-0.22	99	0.518	96.9	0.075	0.29
SS	103	0.566	106.8	0.061	-0.59	105	1.686	111.6	0.064	-0.91	100	0.518	96.9	0.075	0.42
MSÇ	97	0.657	107.6	0.062	-1.62	101	1.583	112.2	0.065	-1.49	91	0.292	97.5	0.077	-0.89
BG	112	0.657	107.6	0.062	0.66	115	1.583	112.2	0.065	0.39	104	0.292	97.5	0.077	0.85
HB	102	0.657	107.6	0.062	-0.85	106	1.583	112.2	0.065	-0.84	97	0.292	97.5	0.077	-0.07
SC	106	0.657	107.6	0.062	-0.24	110	1.583	112.2	0.065	-0.30	98	0.292	97.5	0.077	0.07
HT	112	0.797	108.7	0.062	0.49	116	1.480	113.1	0.066	0.39	104	0.167	98.1	0.079	0.74
ES	111	0.797	108.7	0.062	0.34	112	1.480	113.1	0.066	-0.15	105	0.167	98.1	0.079	0.87
GT	97	0.973	109.9	0.063	-1.87	99	1.367	114.3	0.066	-1.98	92	0.186	98.9	0.08	-0.90
GD	117	0.973	109.9	0.063	1.02	124	1.367	114.3	0.066	1.31	106	0.186	98.9	0.08	0.87
ŞK	114	0.973	109.9	0.063	0.59	119	1.367	114.3	0.066	0.63	103	0.186	98.9	0.08	0.51
BÖ	110	0.973	109.9	0.063	0.01	113	1.367	114.3	0.066	-0.17	105	0.186	98.9	0.08	0.75
NSG	97	1.194	111.2	0.062	-2.03	100	1.259	115.6	0.066	-2.01	88	0.378	100	0.079	-1.58
BK	110	1.194	111.2	0.062	-0.17	111	1.259	115.6	0.066	-0.60	109	0.378	100	0.079	1.11
SK	94	1.194	111.2	0.062	-2.46	97	1.259	115.6	0.066	-2.38	88	0.378	100	0.079	-1.58
EK	107	1.194	111.2	0.062	-0.61	111	1.259	115.6	0.066	-0.60	100	0.378	100	0.079	0.00
GY	102	1.194	111.2	0.062	-1.32	104	1.259	115.6	0.066	-1.50	100	0.378	100	0.079	0.00
ZE	99	1.485	112.4	0.06	-1.93	105	1.220	117	0.064	-1.58	93	0.745	101.1	0.077	-1.05
GI	112	1.485	112.4	0.06	-0.06	117	1.220	117	0.064	0.00	101	0.745	101.1	0.077	-0.01

EK 10. MA(-) hasta grubunun diyastolik 24 saatlik, gündüz, gece ölçümlerinin L, M, S ve z değerleri

İsim	Dias 24	L	M	S	z	Dias gün	L	M	S	z	Dias gece	L	M	S	z
AK	63	1.177	65.6	0.087	-0.45	65	1.345	72.3	0.087	-1.14	54	0.44	54.3	0.089	-0.06
TA	69	1.177	65.6	0.087	0.60	73	1.345	72.3	0.087	0.11	61	0.44	54.3	0.089	1.34
YEN	63	1.177	65.6	0.087	-0.45	64	1.345	72.3	0.087	-1.29	60	0.44	54.3	0.089	1.15
KCB	65	1.177	65.6	0.087	-0.11	68	1.345	72.3	0.087	-0.68	59	0.44	54.3	0.089	0.95
AÇ	69	1.177	65.6	0.087	0.60	71	1.345	72.3	0.087	-0.21	66	0.44	54.3	0.089	2.29
EEG	63	1.177	65.6	0.087	-0.45	66	1.345	72.3	0.087	-0.99	55	0.44	54.3	0.089	0.14
MY	63	0.733	66.1	0.087	-0.54	69	1.531	72.2	0.086	-0.51	54	0.421	55.1	0.095	-0.21
RA	65	0.733	66.1	0.087	-0.19	74	1.531	72.2	0.086	0.29	51	0.421	55.1	0.095	-0.80
AA	70	0.733	66.1	0.087	0.67	74	1.531	72.2	0.086	0.29	65	0.421	55.1	0.095	1.80
ES	59	0.322	66.6	0.086	-1.38	61	1.711	72.1	0.083	-1.75	55	0.398	55.8	0.1	-0.14
HY	59	0.183	66.9	0.085	-1.46	64	1.763	72.1	0.082	-1.31	52	0.391	56	0.101	-0.72
HO	65	0.183	66.9	0.085	-0.34	68	1.763	72.1	0.082	-0.68	61	0.391	56	0.101	0.86
MEK	75	0.183	66.9	0.085	1.36	78	1.763	72.1	0.082	1.03	67	0.391	56	0.101	1.84
SF	63	0.324	67.5	0.082	-0.83	67	1.509	72.3	0.081	-0.89	59	0.487	56.5	0.099	0.44
SD	65	0.479	67.6	0.081	-0.48	70	1.329	72.6	0.082	-0.43	59	0.556	56.7	0.097	0.41
HG	60	2.996	65.9	0.065	-1.26	70	1.952	73.2	0.077	-0.56	56	1.491	55.4	0.112	0.10
ÜS	60	2.996	65.9	0.065	-1.26	64	1.952	73.2	0.077	-1.53	55	1.491	55.4	0.112	-0.06
SB	62	2.996	65.9	0.065	-0.86	67	1.952	73.2	0.077	-1.06	56	1.491	55.4	0.112	0.10
YD	62	2.996	65.9	0.065	-0.86	64	1.952	73.2	0.077	-1.53	55	1.491	55.4	0.112	-0.06
DK	66	2.996	65.9	0.065	0.02	70	1.952	73.2	0.077	-0.56	59	1.491	55.4	0.112	0.59
CE	66	2.790	65.9	0.07	0.02	76	1.915	72.8	0.08	0.56	53	1.276	55.3	0.115	-0.36
BS	70	2.592	66	0.075	0.85	78	1.881	72.4	0.083	0.96	61	1.075	55.1	0.118	0.91
FZC	65	2.592	66	0.075	-0.20	70	1.881	72.4	0.083	-0.39	61	1.075	55.1	0.118	0.91
AI	63	2.592	66	0.075	-0.58	66	1.881	72.4	0.083	-1.02	59	1.075	55.1	0.118	0.60
ÖA	62	2.592	66	0.075	-0.77	67	1.881	72.4	0.083	-0.87	53	1.075	55.1	0.118	-0.32
GND	71	2.592	66	0.075	1.07	75	1.881	72.4	0.083	0.44	63	1.075	55.1	0.118	1.22
BB	63	2.407	66.1	0.08	-0.57	69	1.851	72.1	0.087	-0.49	54	0.891	54.8	0.12	-0.12
BK	64	2.407	66.1	0.08	-0.39	70	1.851	72.1	0.087	-0.33	57	0.891	54.8	0.12	0.33
SS	62	2.407	66.1	0.08	-0.74	66	1.851	72.1	0.087	-0.94	56	0.891	54.8	0.12	0.18
MSÇ	60	2.221	66.2	0.084	-1.05	64	1.832	71.8	0.09	-1.15	53	0.705	54.6	0.121	-0.24
BG	67	2.221	66.2	0.084	0.14	70	1.832	71.8	0.09	-0.28	62	0.705	54.6	0.121	1.10
HB	67	2.221	66.2	0.084	0.14	72	1.832	71.8	0.09	0.03	58	0.705	54.6	0.121	0.51
SC	66	2.221	66.2	0.084	-0.04	70	1.832	71.8	0.09	-0.28	57	0.705	54.6	0.121	0.36
HT	66	2.006	66.3	0.087	-0.05	73	1.828	71.7	0.092	0.20	55	0.497	54.4	0.121	0.09
ES	66	2.006	66.3	0.087	-0.05	68	1.828	71.7	0.092	-0.55	59	0.497	54.4	0.121	0.68
GT	65	1.743	66.5	0.089	-0.25	66	1.835	72.4	0.085	-1.00	60	0.279	54.3	0.118	0.86
GD	68	1.743	66.5	0.089	0.26	75	1.835	72.4	0.085	0.43	57	0.279	54.3	0.118	0.41
ŞK	65	1.743	66.5	0.089	-0.25	71	1.835	72.4	0.085	-0.23	53	0.279	54.3	0.118	-0.20
BÖ	63	1.743	66.5	0.089	-0.58	66	1.835	72.4	0.085	-1.00	55	0.279	54.3	0.118	0.11
NSG	63	1.435	66.7	0.087	-0.63	66	1.846	72	0.09	-0.89	56	0.074	54.3	0.114	0.27
BK	65	1.435	66.7	0.087	-0.29	67	1.846	72	0.09	-0.75	60	0.074	54.3	0.114	0.88
SK	64	1.435	66.7	0.087	-0.46	68	1.846	72	0.09	-0.60	59	0.074	54.3	0.114	0.73
EK	68	1.435	66.7	0.087	0.22	72	1.846	72	0.09	0.00	59	0.074	54.3	0.114	0.73
GY	62	1.435	66.7	0.087	-0.80	64	1.846	72	0.09	-1.18	59	0.074	54.3	0.114	0.73
ZE	67	1.088	67	0.083	0.00	72	1.835	72.4	0.085	-0.06	61	0.091	54.6	0.11	1.01
GI	65	1.088	67	0.083	-0.36	69	1.835	72.4	0.085	-0.54	56	0.091	54.6	0.11	0.23

EK 11. MA(-) hasta grubunun 24 saatlik, gündüz, gece ortalama kan basıncı ölçümlerinin L, M, S ve z değerleri

İsim	OKB 24	L	M	S	z	OKB gün	L	M	S	z	OKB gece	L	M	S	z
AK	74	1.747	77.5	0.076	-0.58	76	0.135	83.8	0.081	-1.20	67	2.736	66.8	0.084	0.04
TA	81	1.747	77.5	0.076	0.60	84	0.135	83.8	0.081	0.03	75	2.736	66.8	0.084	1.62
YEN	77	1.747	77.5	0.076	-0.08	78	0.135	83.8	0.081	-0.88	75	2.736	66.8	0.084	1.62
KCB	75	1.747	77.5	0.076	-0.42	78	0.135	83.8	0.081	-0.88	70	2.736	66.8	0.084	0.59
AÇ	80	1.747	77.5	0.076	0.43	81	0.135	83.8	0.081	-0.42	78	2.736	66.8	0.084	2.30
EEG	79	1.747	77.5	0.076	0.26	82	0.135	83.8	0.081	-0.27	70	2.736	66.8	0.084	0.59
MY	76	0.951	78.7	0.076	-0.45	80	0.604	84.3	0.079	-0.65	70	1.867	68.3	0.086	0.29
RA	78	0.951	78.7	0.076	-0.12	87	0.604	84.3	0.079	0.40	65	1.867	68.3	0.086	-0.55
AA	82	0.951	78.7	0.076	0.55	86	0.604	84.3	0.079	0.25	77	1.867	68.3	0.086	1.56
ES	76	0.148	79.9	0.075	-0.66	78	1.083	84.7	0.077	-1.02	73	0.932	69.6	0.087	0.56
HY	74	0.235	80.5	0.076	-1.10	78	1.309	85	0.076	-1.07	68	0.427	70.1	0.087	-0.35
HO	77	0.235	80.5	0.076	-0.58	80	1.309	85	0.076	-0.77	73	0.427	70.1	0.087	0.47
MEK	87	0.235	80.5	0.076	1.03	91	1.309	85	0.076	0.94	80	0.427	70.1	0.087	1.56
SF	81	1.509	83.1	0.077	-0.33	84	1.963	87.1	0.078	-0.45	76	1.706	72.7	0.084	0.55
SD	79	1.805	83.9	0.077	-0.74	82	2.092	88	0.08	-0.82	75	2.269	73.6	0.082	0.23
HG	72	1.848	77.2	0.067	-0.98	80	2.092	83.3	0.074	-0.52	68	0.335	68	0.097	0.00
ÜS	71	1.848	77.2	0.067	-1.16	75	2.092	83.3	0.074	-1.27	66	0.335	68	0.097	-0.31
SB	78	1.848	77.2	0.067	0.16	80	2.092	83.3	0.074	-0.52	75	0.335	68	0.097	1.03
YD	72	1.848	77.2	0.067	-0.98	75	2.092	83.3	0.074	-1.27	66	0.335	68	0.097	-0.31
DK	81	1.848	77.2	0.067	0.75	84	2.092	83.3	0.074	0.11	76	0.335	68	0.097	1.17
CE	79	1.976	77.8	0.068	0.23	86	2.039	83.7	0.076	0.37	69	0.41	68.2	0.096	0.12
BS	80	2.103	78.3	0.069	0.32	88	2.014	84	0.077	0.63	71	0.477	68.4	0.096	0.39
FZC	78	2.103	78.3	0.069	-0.06	81	2.014	84	0.077	-0.46	75	0.477	68.4	0.096	0.98
AI	76	2.103	78.3	0.069	-0.42	79	2.014	84	0.077	-0.75	72	0.477	68.4	0.096	0.54
ÖA	81	2.103	78.3	0.069	0.51	85	2.014	84	0.077	0.16	72	0.477	68.4	0.096	0.54
GND	84	2.103	78.3	0.069	1.10	87	2.014	84	0.077	0.47	79	0.477	68.4	0.096	1.55
BB	76	2.236	78.7	0.071	-0.47	80	2.032	84.1	0.079	-0.60	69	0.553	68.5	0.096	0.08
BK	77	2.236	78.7	0.071	-0.30	82	2.032	84.1	0.079	-0.31	71	0.553	68.5	0.096	0.38
SS	77	2.236	78.7	0.071	-0.30	80	2.032	84.1	0.079	-0.60	71	0.553	68.5	0.096	0.38
MSÇ	72	2.366	79.2	0.073	-1.17	76	2.099	84.3	0.08	-1.16	66	0.65	68.7	0.097	-0.41
BG	82	2.366	79.2	0.073	0.50	85	2.099	84.3	0.08	0.10	76	0.65	68.7	0.097	1.08
HB	79	2.366	79.2	0.073	-0.03	84	2.099	84.3	0.08	-0.04	73	0.65	68.7	0.097	0.64
SC	78	2.366	79.2	0.073	-0.21	81	2.099	84.3	0.08	-0.48	71	0.65	68.7	0.097	0.34
HT	81	2.479	79.7	0.074	0.22	86	2.217	84.5	0.08	0.22	72	0.778	69	0.097	0.45
ES	81	2.479	79.7	0.074	0.22	83	2.217	84.5	0.08	-0.22	75	0.778	69	0.097	0.89
GT	75	2.591	80.2	0.074	-0.83	77	2.404	84.9	0.079	-1.10	71	0.955	69.3	0.097	0.25
GD	84	2.591	80.2	0.074	0.66	91	2.404	84.9	0.079	0.96	75	0.955	69.3	0.097	0.85
ŞK	81	2.591	80.2	0.074	0.14	85	2.404	84.9	0.079	0.01	70	0.955	69.3	0.097	0.10
BÖ	80	2.591	80.2	0.074	-0.03	82	2.404	84.9	0.079	-0.42	76	0.955	69.3	0.097	0.99
NSG	75	2.751	80.8	0.073	-0.92	78	2.684	85.5	0.077	-1.06	68	1.202	69.8	0.095	-0.27
BK	83	2.751	80.8	0.073	0.38	84	2.684	85.5	0.077	-0.22	80	1.202	69.8	0.095	1.56
SK	75	2.751	80.8	0.073	-0.92	78	2.684	85.5	0.077	-1.06	69	1.202	69.8	0.095	-0.12
EK	82	2.751	80.8	0.073	0.21	86	2.684	85.5	0.077	0.08	75	1.202	69.8	0.095	0.79
GY	76	2.751	80.8	0.073	-0.77	77	2.684	85.5	0.077	-1.19	74	1.202	69.8	0.095	0.64
ZE	81	2.967	81.5	0.072	-0.08	86	3.042	86.2	0.074	-0.03	75	1.514	70.4	0.093	0.71
GI	84	2.967	81.5	0.072	0.44	88	3.042	86.2	0.074	0.29	76	1.514	70.4	0.093	0.87

EK 12. MA(+) hasta grubunun sistolik 24 saatlik, gündüz, gece ölçümlerinin L, M, S ve z değerleri

İsim	Sis 24	L	M	S	z	Sis gün	L	M	S	z	Sis gece	L	M	S	z
MEK	100	1.123	104.5	0.063	-0.68	103	1.291	110.8	0.069	-1.01	92	0.053	93.6	0.077	-0.22
SÇD	110	1.123	104.5	0.063	0.84	116	1.291	110.8	0.069	0.68	102	0.053	93.6	0.077	1.12
OG	98	1.123	104.5	0.063	-0.98	104	1.291	110.8	0.069	-0.88	90	0.053	93.6	0.077	-0.51
ŞA	102	1.123	104.5	0.063	-0.38	104	1.291	110.8	0.069	-0.88	95	0.053	93.6	0.077	0.19
NÖ	129	0.856	106.2	0.065	3.26	132	0.71	111.5	0.069	2.60	127	0.57	95.6	0.08	3.85
MRÖ	111	0.856	106.2	0.065	0.69	114	0.71	111.5	0.069	0.32	106	0.57	95.6	0.08	1.33
İK	99	0.556	108.3	0.066	-1.33	103	0.075	112.7	0.067	-1.34	94	0.997	97.9	0.082	-0.49
MK	121	0.155	112.5	0.067	1.09	124	0.031	116.8	0.066	0.91	114	1.068	101.3	0.081	1.55
RS	100	0.155	112.5	0.067	-1.74	92	0.031	116.8	0.066	-3.60	101	1.068	101.3	0.081	-0.04
OEB	126	0.155	112.5	0.067	1.71	131	0.031	116.8	0.066	1.74	113	1.068	101.3	0.081	1.43
RÇ	105	0.017	114.2	0.067	-1.25	112	0.251	118.6	0.067	-0.85	98	0.948	102.6	0.08	-0.56
AD	115	0.378	118	0.066	-0.39	117	0.463	122.6	0.069	-0.67	112	0.626	105.6	0.079	0.76
SE	91	0.593	104	0.059	-2.18	92	2.107	110	0.061	-2.44	88	1.565	95	0.07	-1.03
İT	100	0.593	104	0.059	-0.66	100	2.107	110	0.061	-1.42	100	1.565	95	0.07	0.76
ŞK	115	0.593	104	0.059	1.76	120	2.107	110	0.061	1.57	107	1.565	95	0.07	1.87
NB	116	0.593	104	0.059	1.91	118	2.107	110	0.061	1.24	111	1.565	95	0.07	2.52
ED	119	0.593	104	0.059	2.38	118	2.107	110	0.061	1.24	120	1.565	95	0.07	4.03
YY	103	0.553	105	0.06	-0.32	108	1.947	110.5	0.062	-0.36	95	1.184	95.7	0.071	-0.10
EEG	102	0.553	105	0.06	-0.48	106	1.947	110.5	0.062	-0.64	98	1.184	95.7	0.071	0.34
EY	99	0.535	106	0.06	-1.12	102	1.804	111	0.063	-1.24	95	0.823	96.4	0.073	-0.20
SHÇ	118	0.535	106	0.06	1.84	120	1.804	111	0.063	1.33	111	0.823	96.4	0.073	2.05
AÇ	102	0.535	106	0.06	-0.63	105	1.804	111	0.063	-0.84	96	0.823	96.4	0.073	-0.06
SK	104	0.535	106	0.06	-0.32	108	1.804	111	0.063	-0.42	98	0.823	96.4	0.073	0.23
İY	108	0.566	106.8	0.061	0.18	110	1.686	111.6	0.064	-0.22	103	0.518	96.9	0.075	0.83
BB	104	0.566	106.8	0.061	-0.43	106	1.686	111.6	0.064	-0.77	100	0.518	96.9	0.075	0.42
YT	113	0.657	107.6	0.062	0.80	122	1.583	112.2	0.065	1.38	99	0.292	97.5	0.077	0.20
ÜZÖ	113	0.657	107.6	0.062	0.80	117	1.583	112.2	0.065	0.67	108	0.292	97.5	0.077	1.35
ID	123	0.657	107.6	0.062	2.26	128	1.583	112.2	0.065	2.25	110	0.292	97.5	0.077	1.59
GT	94	0.797	108.7	0.062	-2.21	95	1.480	113.1	0.066	-2.33	93	0.167	98.1	0.079	-0.67
HB	113	1.485	112.4	0.06	0.09	116	1.220	117	0.064	-0.13	109	0.745	101.1	0.077	1.01

EK 13. MA(+) hasta grubunun diyastolik 24 saatlik, gündüz, gece ölçümlerinin L, M, S ve z değerleri

İsim	Dias 24	L	M	S	z	Dias gün	L	M	S	z	Dias gece	L	M	S
MEK	1.177	65.6	0.087	-0.45	66	1.345	72.3	0.087	-0.99	55	0.44	54.3	0.089	0.14
SÇD	1.177	65.6	0.087	-0.97	69	1.345	72.3	0.087	-0.52	47	0.44	54.3	0.089	-1.57
OG	1.177	65.6	0.087	-0.80	66	1.345	72.3	0.087	-0.99	53	0.44	54.3	0.089	-0.27
ŞA	1.177	65.6	0.087	0.25	71	1.345	72.3	0.087	-0.21	59	0.44	54.3	0.089	0.95
NÖ	0.733	66.1	0.087	2.02	82	1.531	72.2	0.086	1.63	74	0.421	55.1	0.095	3.31
MRÖ	0.733	66.1	0.087	1.18	76	1.531	72.2	0.086	0.62	64	0.421	55.1	0.095	1.63
İK	0.322	66.6	0.086	-0.46	68	1.711	72.1	0.083	-0.67	56	0.398	55.8	0.1	0.04
MK	0.11	67.2	0.083	1.81	81	1.740	72.1	0.08	1.61	72	0.413	56.2	0.101	2.58
RS	0.11	67.2	0.083	-0.77	59	1.740	72.1	0.08	-2.12	64	0.413	56.2	0.101	1.32
OEB	0.11	67.2	0.083	0.83	77	1.740	72.1	0.08	0.87	62	0.413	56.2	0.101	0.99
RÇ	0.189	67.3	0.083	-0.79	71	1.650	72.2	0.081	-0.20	54	0.442	56.3	0.1	-0.41
AD	0.479	67.6	0.081	-0.67	68	1.329	72.6	0.082	-0.76	59	0.556	56.7	0.097	0.41
SE	2.996	65.9	0.065	-2.31	57	1.952	73.2	0.077	-2.57	48	1.491	55.4	0.112	-1.15
İT	2.996	65.9	0.065	-0.43	66	1.952	73.2	0.077	-1.22	57	1.491	55.4	0.112	0.26
ŞK	2.996	65.9	0.065	0.26	72	1.952	73.2	0.077	-0.21	58	1.491	55.4	0.112	0.42
NB	2.996	65.9	0.065	3.37	83	1.952	73.2	0.077	1.85	66	1.491	55.4	0.112	1.79
ED	2.996	65.9	0.065	5.49	83	1.952	73.2	0.077	1.85	84	1.491	55.4	0.112	5.15
YY	2.790	65.9	0.07	-0.40	71	1.915	72.8	0.08	-0.31	54	1.276	55.3	0.115	-0.20
EEG	2.790	65.9	0.07	0.02	71	1.915	72.8	0.08	-0.31	61	1.276	55.3	0.115	0.91
EY	2.592	66	0.075	-0.77	64	1.881	72.4	0.083	-1.33	60	1.075	55.1	0.118	0.76
SHÇ	2.592	66	0.075	2.53	81	1.881	72.4	0.083	1.51	68	1.075	55.1	0.118	2.00
AÇ	2.592	66	0.075	0.41	71	1.881	72.4	0.083	-0.23	58	1.075	55.1	0.118	0.45
SK	2.592	66	0.075	0.20	72	1.881	72.4	0.083	-0.07	61	1.075	55.1	0.118	0.91
İY	2.407	66.1	0.08	1.40	76	1.851	72.1	0.087	0.64	67	0.891	54.8	0.12	1.83
BB	2.407	66.1	0.08	-0.74	67	1.851	72.1	0.087	-0.79	51	0.891	54.8	0.12	-0.58
YT	2.221	66.2	0.084	-0.04	74	1.832	71.8	0.09	0.34	53	0.705	54.6	0.121	-0.24
ÜZÖ	2.221	66.2	0.084	2.36	83	1.832	71.8	0.09	1.84	72	0.705	54.6	0.121	2.52
ID	2.221	66.2	0.084	0.71	74	1.832	71.8	0.09	0.34	60	0.705	54.6	0.121	0.81
GT	2.006	66.3	0.087	-1.35	59	1.828	71.7	0.092	-1.78	58	0.497	54.4	0.121	0.54
HB	1.088	67	0.083	1.45	79	1.835	72.4	0.085	1.11	70	0.091	54.6	0.11	2.28

EK 14. MA(+) hasta grubunun 24 saatlik, gündüz, gece ortalama kan basıncı ölçümlerinin L, M, S ve z değerleri

İsim	OKB 24	L	M	S	z	OKB gün	L	M	S	z	OKB gece	L	M	S
MEK	1.747	77.5	0.076	0.26	82	0.135	83.8	0.081	-0.27	70	2.736	66.8	0.084	0.59
SÇD	1.747	77.5	0.076	0.43	86	0.135	83.8	0.081	0.32	71	2.736	66.8	0.084	0.79
OG	1.747	77.5	0.076	-0.75	79	0.135	83.8	0.081	-0.73	65	2.736	66.8	0.084	-0.31
ŞA	1.747	77.5	0.076	0.43	83	0.135	83.8	0.081	-0.12	72	2.736	66.8	0.084	0.99
NÖ	0.951	78.7	0.076	2.71	98	0.604	84.3	0.079	2.00	92	1.867	68.3	0.086	4.63
MRÖ	0.951	78.7	0.076	1.22	89	0.604	84.3	0.079	0.70	79	1.867	68.3	0.086	1.94
İK	0.148	79.9	0.075	-0.66	79	1.083	84.7	0.077	-0.87	70	0.932	69.6	0.087	0.07
MK	0.914	81.7	0.076	1.65	95	1.680	85.8	0.076	1.46	86	0.62	71.2	0.086	2.33
RS	0.914	81.7	0.076	-0.76	72	1.680	85.8	0.076	-2.00	78	0.62	71.2	0.086	1.09
OEB	0.914	81.7	0.076	1.65	98	1.680	85.8	0.076	1.96	80	0.62	71.2	0.086	1.41
RÇ	1.217	82.3	0.077	-0.36	88	1.829	86.4	0.076	0.25	72	1.159	71.9	0.085	0.02
AD	1.805	83.9	0.077	-0.29	84	2.092	88	0.08	-0.55	78	2.269	73.6	0.082	0.76
SE	1.848	77.2	0.067	-1.69	69	2.092	83.3	0.074	-2.10	64	0.335	68	0.097	-0.62
İT	1.848	77.2	0.067	-0.04	78	2.092	83.3	0.074	-0.83	74	0.335	68	0.097	0.88
ŞK	1.848	77.2	0.067	1.16	88	2.092	83.3	0.074	0.79	75	0.335	68	0.097	1.03
NB	1.848	77.2	0.067	2.65	95	2.092	83.3	0.074	2.04	79	0.335	68	0.097	1.59
ED	1.848	77.2	0.067	4.47	97	2.092	83.3	0.074	2.42	99	0.335	68	0.097	4.13
YY	1.976	77.8	0.068	-0.15	83	2.039	83.7	0.076	-0.11	68	0.41	68.2	0.096	-0.03
EEG	1.976	77.8	0.068	0.04	83	2.039	83.7	0.076	-0.11	73	0.41	68.2	0.096	0.72
EY	2.103	78.3	0.069	-0.60	77	2.014	84	0.077	-1.04	73	0.477	68.4	0.096	0.69
SHÇ	2.103	78.3	0.069	2.34	92	2.014	84	0.077	1.30	84	0.477	68.4	0.096	2.25
AÇ	2.103	78.3	0.069	-0.06	81	2.014	84	0.077	-0.46	71	0.477	68.4	0.096	0.39
SK	2.103	78.3	0.069	0.13	84	2.014	84	0.077	0.00	74	0.477	68.4	0.096	0.84
İY	2.236	78.7	0.071	0.80	87	2.032	84.1	0.079	0.44	78	0.553	68.5	0.096	1.40
BB	2.236	78.7	0.071	-0.64	78	2.032	84.1	0.079	-0.88	68	0.553	68.5	0.096	-0.08
YT	2.366	79.2	0.073	0.50	90	2.099	84.3	0.08	0.88	70	0.65	68.7	0.097	0.19
ÜZÖ	2.366	79.2	0.073	2.04	95	2.099	84.3	0.08	1.70	85	0.65	68.7	0.097	2.35
İD	2.366	79.2	0.073	1.25	90	2.099	84.3	0.08	0.88	75	0.65	68.7	0.097	0.93
GT	2.479	79.7	0.074	-0.92	75	2.217	84.5	0.08	-1.31	73	0.778	69	0.097	0.59
HB	2.967	81.5	0.072	1.20	92	3.042	86.2	0.074	0.97	83	1.514	70.4	0.093	2.01

EK 15. Bilgi rıza formu

REFLÜ NEFROPATİSİ GELİŞİMİNDE ETKİLİ PREDİKTİF FAKTÖRLER: PROTEİNÜRİ, İNFLAMASYON ve HİPERTANSİYON ÇALIŞMASI

HASTA BİLGİLENDİRME ve RIZA FORMU

Bu çalışmada, veziköüretal reflü tanısı ile Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji kliniğinde takip edilen çocuklarınızda kronik böbrek yetmezliği gelişme riskinin belirlenmesi ve bunun mümkün olduğunca erken tespiti amaçlanmaktadır. Böbrek yetmezliğini erken tespit edebilmek için kanda ve 24 saat biriktirilmiş idrarda özel tetkikler yapılacak ve çocuklarınıza 24 saatlik yaşam içi kan basıncı ölçümü yapılacaktır. Kan ve idrar örnekleri rutin poliklinik kontrolleri sırasında alınacaktır. Bedeli size ve sosyal güvenlik kurumunuza yansıtılmayacak olan bu çalışmanın çocuğunuza bir zarar vermesi de söz konusu değildir. Araştırma sonuçları bilimsel amaçla kullanılacak, çocuğunuzun kişisel bilgileri de gizli tutulacaktır. Bu çalışmaya katılmama ve katıldıktan sonra da geri çekilme hakkınız bulunmaktadır. Bu hakları kullanmanız çocuğunuzun takibinde bir aksamaya yol açmayacaktır. Ek bilgi talebiniz olursa sözlü olarak karşılanacaktır.

Çocuğunuzun araştırmaya katılmasını kabul ediyorsanız lütfen aşağıdaki bölüme adınızı, soyadınızı yazıp tarih ve imza atınız. Teşekkür ederiz.

YUKARIDA BELİRTİLEN KOŞULLAR ÇERÇEVESİNDE ÇOCUĞUMA İNCELEME
YAPILMASINI KABUL EDİYORUM.

İsim

Tarih

İmza