



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

VEZİKOÜRETERAL REFLÜ TANISI ALMIŞ HASTALARIN UZUN
DÖNEM TAKİBİ

Dr. Zeynep Sarıhan
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/ 2025



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

VEZİKOÜRETERAL REFLÜ TANISI ALMIŞ HASTALARIN UZUN
DÖNEM TAKİBİ

Dr. Zeynep Sarıhan

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sevgi Yavuz

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/ 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi aldığım Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları biriminde görev yapmakta olan tüm saygıdeğer hocalarıma,

Vizyonuyla bize her koşulda yol gösteren, kliniğimiz idari ve eğitim sorumlusu sayın Prof. Dr. Esra Şevketoğlu hocama,

Hekimlik tecrübesiyle asistanlığım sürecinde bana kattıkları ve tez çalışmamda verdiği tüm destekleri için sayın Prof. Dr. Sevgi Yavuz hocama,

Kliniğimiz kuruluşundan beri verdikleri tüm emek ve yol göstericilikleri için sayın Prof. Dr. Merih Çetinkaya ve sayın Prof. Dr. Hasan Önal hocalarıma,

Hayatımın her alanında yanımda olarak beni destekleyen çok kıymetli aileme

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Zeynep SARIHAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. VEZİKOÜRETERAL REFLÜ.....	2
2.1.1. Tarihçe	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Embriyoloji	3
2.1.4. Üriner Sistem Anatomisi	4
2.1.5. Etyoloji	5
2.1.6. Klinik	5
2.1.7. Derecelendirme.....	5
2.1.8. Tanı	6
2.1.9. Doğal Seyir	7
2.1.10. Tedavi	7
2.2. REFLÜ NEFROPATİSİ.....	9
2.2.1. Etyopatogenez.....	9
2.2.2. Reflü Nefropatisinin Komplikasyonları.....	11
2.3. İDRAR YOLU ENFEKSİYONU.....	12

2.3.1. Etyopatogenez.....	13
2.3.2. Klinik	13
2.3.3. Tanı	14
2.3.4. Tedavi	16
2.4. HİPERTANSİYON	17
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	18
3.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ SEÇİMİ	18
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	19
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR.....	44
KAYNAKLAR	48
ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EKLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Çocuklarda kan basıncı ölçümlerinin sınıflandırılması

Tablo 2: Hastaların demografik ve karakteristik özellikleri

Tablo 3: Hastaların radyolojik, klinik ve prognostik özellikleri

Tablo 4: Hasta özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 5: İdrar yolu enfeksiyonu geçirme riski için prediktif faktörler

Tablo 6: Cerrahiye gidiş için prediktif faktörler

Tablo 7: Spontan rezolüsyon için prediktif faktörler

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Ürogenital sinüsün gelişimi

Şekil 2: Uluslararası vezikoüreteral reflü sınıflaması

Şekil 3: Reflüde renal papilla yapısı

Şekil 4: Piyelonefritik skar gelişiminde patolojik olayların şematik gösterimi

Şekil 5: DMSA sintigrafisinde her iki böbrekte skar görünümü

Şekil 6: Hastaların cinsiyet dağılımı

Şekil 7: Hastaların başvuru semptomlarının yüzdelerik dağılımı

SİMGELER VE KISALTMALAR

VUR: Vezikoüreteral Reflü

İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu

MA: Mikroalbuminüri

KBH: Kronik Böbrek Hasarı

UDR: Üreter Çapı Oranı (Ureteral Diameter Ratio)

UV: Üreterovezikal

CAKUT: Doğumsal Böbrek ve İdrar Yolu Anomalileri

PUV: Posterior Üretral Valv

USG: Ultrasonografi

VCUG: Voiding Sistoüretrografi

RNC: Radyonüklid sistografi

DMSA: Dimerkaptosüksinik Asit

UNC: Üreteroneosistostomi

CRP: C-Reaktif Protein

HT: Hipertansiyon

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

SS: Standart Sapma

OR: Olasılık Oranı (Odds Ratio)

CI: Güven Aralığı (Confidence Interval)

UPD: Üreteropelvik Bileşke Darlığı

UVD: Üreterovezikal Bileşke Darlığı

MKDB: Multikistik Displastik Böbrek

NM: Nörojen Mesane

MBD: Mesane Barsak Disfonksiyonu

ÖZET

Vezikoüreteral Reflü Tanısı Almış Hastaların Uzun Dönem Takibi

Amaç: Vezikoüreteral reflü tanısı almış hastaların demografik, klinik ve radyolojik verilerinden oluşan parametreler ile reflünün prognozu arasındaki ilişkinin incelenmesi

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma 1 Haziran 2020 ile 1 Mart 2024 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Nefroloji Polikliniği'nde vezikoüreteral reflü (VUR) tanısı almış olan 130 hasta ile retrospektif olarak yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, başvuru şikayetleri, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) öyküsü, mesane barsak disfonksiyonu, ek üriner ya da sistemik anomali varlığı, sünnet durumu, reflünün derecesi, tarafı, zamanlaması, sintigrafik renal skar mevcudiyeti, reflünün kendiliğinden iyileşme durumu ya da cerrahi müdahale gereksinimi, mikroalbuminüri (MA), kronik böbrek hasarı (KBH), hipertansiyon gelişme durumları, VUR indeksi, ureter çapı oranı (ureteral diameter ratio, UDR), distal ureter çapı not edildi. Spontan rezolüsyona uğrayanlar ve açık ya da kapalı cerrahi tedaviye yönlendirilenler olarak hastalar gruplandırıldı ve istatistiksel analizleri yapıldı.

Bulgular: Hastaların çoğunluğunu kızların oluşturduğu (%60), en sık İYE ile başvurdukları (%58), yaklaşık yarısında mesane barsak disfonksiyonunun eşlik ettiği, %50'sinde reflünün bilateral ve en sık geç dolun fazında (%50) gözlendiği, skar oranının yüksek (%51,5) olduğu, yaklaşık üçte ikisinin cerrahi müdahale gerektirdiği, %15 olgunun spontan düzeldiği, yaş arttıkça spontan rezolüsyon oranının düştüğü ($p=0,01$), geç dolun fazında reflü tespit edilenlerde cerrahi müdahale olasılığının yükseldiği ($p=0,044$) ortaya konuldu. UDR ve VUR indeksinin açık cerrahi uygulanan olgularda daha yüksek olduğu gözlendi (sırasıyla $p=0,049$, $p=0,023$).

Sonuç: Vezikoüreteral reflülü hastalar en sık İYE kliniği ile başvurmakta, yaklaşık yarısında mesane barsak disfonksiyonu eşlik etmekte, sıklıkla cerrahi

müdahale gerektirmekte ve yine yaklaşık yarısında renal skar gelişebilmektedir. Yaş küçüldükçe spontan rezolüsyon şansı artmakta, cerrahi müdahale gereksinimi azalmaktadır. Geç dolun fazında reflünün saptanması cerrahiye gidiş açısından öngörücü bir parametre olabilir. Tanı anındaki distal üreter çapı, UDR ve VUR indekslerinin yakın takibi açık cerrahi gerektirecek hastaların erken belirlenmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: İdrar yolu enfeksiyonu, mesane barsak disfonksiyonu, üreter çapı oranı, vezikoüreteral reflü



ABSTRACT

Long Term Follow Up of Patients Diagnosed with Vesicoureteral Reflux

Aim: Investigation of the relationship between the demographic, clinical and radiological parameters of patients diagnosed with vesicoureteral reflux and the prognosis of the reflux.

Materials and Methods: This retrospective study was conducted with 130 patients diagnosed with vesicoureteral reflux (VUR) at the Pediatric Nephrology Outpatient Clinic of Başakşehir Çam and Sakura City Hospital between June 1, 2020 and March 1, 2024. The study evaluated patients demographic characteristics, presenting complaints, history of urinary tract infections, presence of bladder and bowel dysfunction, accompanying urinary or systemic anomalies, circumcision status, grade, laterality and timing of reflux, presence of scintigraphic renal scarring, spontaneous resolution of reflux or need for surgical intervention, presence of microalbuminuria, chronic kidney disease, development of hypertension, VUR index, ureteral diameter ratio (UDR) and distal ureteral diameter. Patients were categorized into two groups based on whether they experienced spontaneous resolution or required open or endoscopic surgical intervention. Statistical analyses were then performed to evaluate the data.

Results: The majority of the patients were female (60%) and most commonly presented with urinary tract infections (58%). Approximately half of the patients had concomitant bladder and bowel dysfunction. Vesicoureteral reflux (VUR) was bilateral in 50% of the cases and most frequently observed during the delayed filling phase (50%). The incidence of renal scarring was high (51.5%), and approximately two-thirds of the patients required surgical intervention. Spontaneous resolution occurred in 15% of the cases. It was found that the rate of spontaneous resolution decreased with increasing age ($p=0.01$) and the likelihood of requiring surgical intervention was higher in patients with reflux detected during the delayed filling phase ($p=0.044$). Both the ureteral diameter ratio (UDR) and the VUR index were

significantly higher in patients who underwent open surgical intervention ($p=0.049$ and $p=0.023$, respectively).

Conclusion: Patients with vesicoureteral reflux most commonly present with urinary tract infection symptoms. Approximately half of these patients have concomitant bladder and bowel dysfunction, frequently require surgical intervention and nearly half develop renal scarring. The likelihood of spontaneous resolution increases with younger age, while the need for surgical treatment decreases. Detection of reflux during the delayed filling phase may serve as a predictive parameter for the necessity of surgery. Close monitoring of distal ureteral diameter, ureteral diameter ratio (UDR) and VUR index at the time of diagnosis can aid in the early identification of patients who may require open surgical intervention.

Key words: Bladder bowel dysfunction, ureteral diameter ratio, urinary tract infection, vesicoureteral reflux

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vezikoüreteral reflü (VUR), üreterovezikal (UV) bileşkedeki valv mekanizmasının yetersiz çalışması nedeniyle idrarın mesaneden üst üriner sisteme geri kaçışıdır (1). Sağlıklı çocuklarda VUR prevalansı %1,3 saptanmıştır. İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) geçiren çocuklarda ise %8-50 oranında VUR tespit edilmiştir. İYE sonrası VUR tanısı alan hastalarda çoğunluk kız iken, antenatal hidronefroz takibi sırasında VUR saptananlarda ise çoğunluğu erkekler oluşturur (2).

Vezikoüreteral reflü erken tespit edilmediği takdirde tekrarlayan piyelonefrit ataklarına sebep olur. Bunun sonucunda ise renal skarlanma, hipertansiyon, büyüme geriliği, reflü nefropatisi ve kronik böbrek hasarına neden olabilir. Reflü nefropatisi, VUR'da görülen böbreklerdeki hasarlanmayı yansıtır. VUR tanılı hastalardaki reflü nefropatisi ve renal skar oranları %30-60'tır. Reflü nefropatisi sonucu bu hastaların bazılarında kronik böbrek hasarı gelişebilir. Günümüzde erken tanı ve tedavi ile reflü nefropatisi oranı eskiye göre daha da azalmıştır (3).

Reflü derecesi hastalığın klinik gidişatı, tedavisi ve prognozu hakkında fikir verir. Yüksek dereceli reflülü hastalarda, özellikle evre 3 ve üzeri olanlarda renal skar gelişim riski daha fazladır (4). Düşük dereceli reflülerde (1-3.) medikal tedavi ile takip daha uygundur. 4. derece reflüde 5 yıllık takip ile spontan rezolüsyon ihtimali %40'dan az olması nedeniyle medikal-cerrahi tedavi kararı tartışmalıdır. 5. derece VUR ise klasik olarak cerrahi tedavi endikasyonu olarak kabul edilir (5).

Biz bu çalışmada vezikoüreteral reflü tanılı hastaların demografik, klinik, radyolojik verilerini inceledik. Hastaları reflünün spontan rezolüsyonu ve cerrahi prosedür şekline göre enjeksiyon ve açık cerrahi olarak gruplara ayırdık. Çeşitli parametrelere göre bu grupları birbirleri ile kıyasladık. VUR tanılı hastaların tedavi kararı ve prognozunu belirlemede geleneksel olarak kullanılan derecelendirme sistemine alternatif olabilecek yeni ölçüm yöntemlerini inceledik. Son yıllarda sınırlı çalışmada kendine yer bulan ureter çapı oranı (ureteral diameter ratio, UDR) ve VUR indeksi ölçümlerini çalışmaya dahil edilen hastalarda hesaplayıp analiz ederek, bu konuda literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. VEZİKOÜRETERAL REFLÜ

Vezikoüreteral reflü (VUR), idrarın mesaneden üst üriner sisteme geri akışıdır (1). İnsanlarda patolojiktir, erken tanı konulamadığı durumda tekrarlayan piyelonefrit atakları ile renal skarlanma, hipertansiyon, reflü nefropatisi ve kronik böbrek hasarına neden olabilir (3).

2.1.1. Tarihçe

İlk kez Leonardo da Vinci ve Galen VUR'u tanımlamışlar ve üreterovezikal (UV) bileşkenin önemini belirtmişlerdir (6). Reflüyü 1893 yılında Pozzi, nefrektomi yaparken distal üreter ucundan reflü gözlemlediğinde saptadı. 1952 yılında Hutch paraplejik hastalarda reflü oluşumunu, enfeksiyonla ilişkisini ve böbrek üzerindeki olumsuz etkisini gösterdi. 1960' larda, UV bileşkenin konjenital anomalisinin reflüye neden olduğu saptandı. UV bileşkenin yeterliliğinin submukozal üreter uzunluğu ve üreter altındaki kas desteğinden etkilendiği öğrenildi. Lyon ve arkadaşları orifisin anormal morfolojisini stadyum, at nalı veya golf sahası gibi görünüm olarak tanımladılar. 1960'ta Hodson ve Edwards ilk olarak reflü ve skarlaşma arasındaki ilişkiyi gösterdi. 1978 yılında Ransley ve Risdon, idrar yolu enfeksiyonu (İYE), reflü ve skar arasındaki ilişkiyi, patofizyolojiyi tanımladı (7).

2.1.2. Epidemiyoloji

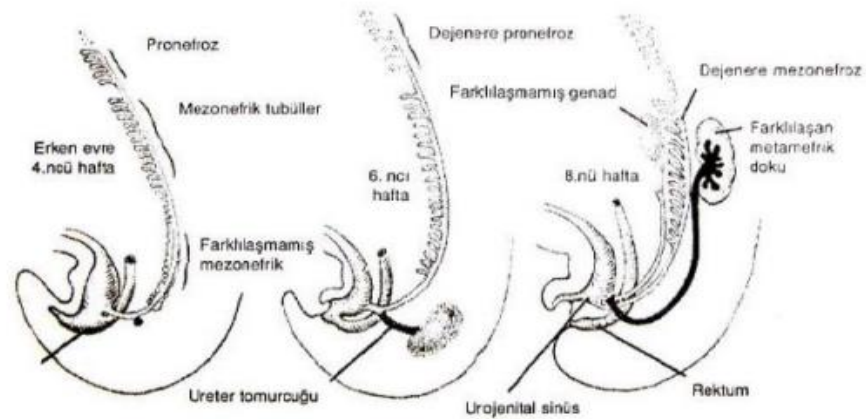
Vezikoüreteral reflü prevalansı sağlıklı çocuklar için %1,3'tür. İYE geçiren çocuklar için %8-50'dir. Yenidoğan ve infantlarda İYE sonrası saptanan VUR insidansı %36-49'dur. İYE sonrası VUR saptanan hastalar çoğunlukla kızlardır. Antenatal hidronefroz ile takip edilip VUR tanısı alanlar da çoğunlukla erkeklerdir (2).

Reflü beyaz ırkta daha fazla görülür. Chand ve arkadaşlarının yaptığı, 15504 hastanın dahil edildiği bir çalışmada beyaz ırktaki çocukların, siyah ırktaki çocuklara göre VUR tanısı alma ihtimali 3 kat daha sıktır. VUR tanısı alan kız çocukları, erkek çocuklara göre 2 kat daha fazladır. Yaş grupları kendi içinde karşılaştırıldığında; 0-2 yaş grubunda tanı alanlar, 3-6 yaşta tanı alanların 0,5 katı, 7-11 yaşta tanı alanların

0,3 katı, 12-21 yaşta tanı alanların 0,15 katıdır. 7 yaşından küçük hastalar tüm grubun yaklaşık %65'ini kapsamaktadır. İYE tanısı alan 7 yaş altı kız çocukları karşılaştırıldığında siyah ırk, beyaza göre %10'dan azdır. Siyah ırka ait kız çocuklarında yüksek derece reflü saptanmamıştır (8). İspanyol kökenli çocuklarda VUR oranı beyaz ırk ile benzerdir (9). VUR kalıtımı hakkındaki veriler kısıtlıdır. VUR tanısı alan hastanın kardeşinde görülme ihtimali %27-51, çocuğunda görülme ihtimali %66 olarak bildirilmiştir. İzole VUR'lu ailelerde ROBO2, SOX17, TXNB genlerinde nadir mutasyonlar saptanmıştır (10). Çoğul gebelik doğumlarında kardeşlerdeki primer VUR insidansının bildirildiği bir çalışmada, dizigotik ikizlerde bu oran %35-50, monozigotiklerde ise %80-100 saptanmıştır (11).

2.1.3. Embriyoloji

Ürogenital sistem gelişimi; pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olarak üç aşamadan oluşur. İlk renal tübüler sistem pronefrozdur. Embriyonik gelişimin dördüncü haftasında oluşur ancak mezonefroz oluşmaya başladıkça hızla dejenere olur. Mezonefrozun kalıntılarının erkek üreme sistemine dahil olması ve dejenere olması ile metanefroz gelişir. Embriyonik gelişimin beşinci haftasında metanefroz, üreter tomurcuğu olarak gelişmeye başlar. Üreter tomurcukları oluşmasıyla da nefron gelişimi başlar. Üreter tomurcuklarının proksimal ucu üreterlere, distal ucu ise renal pelvis, kaliksler ve toplayıcı tübüllere dönüşür. Kloaka adı verilen yapı anal kanal, rektum ve ürogenital sinüsü oluşturmak üzere gelişir (Şekil 1). Ürogenital sinüs ise mesane ve üretraya dönüşür. Fetal hayatın üçüncü ayında metanefrik böbrek tarafından oluşturulan idrar, amniyon sıvısına atılır (14,15).



Şekil 1: Ürogenital sinüsün gelişimi (15).

2.1.4. Üriner Sistem Anatomisi

Üriner sistem böbrekler, ureterler, mesane ve uretradan oluşur. Böbrekler umbilicus hizasının hemen üzerinde, retroperitoneal olarak yerleşmiştir. Böbreğin korteks tabakası glomerülleri, proksimal ve distal kıvrımlı tübüleri, toplayıcı kanalları içerir. Medulla tabakası ise tübüllerin düz kısımlarını, Henle kulpunu, *vasa recta* ve terminal toplayıcı kanalları içerir (19). Böbreğin genel işlevi toksinlerin, metabolik atık ürünlerinin ve fazla iyonun atılmasını sağlayıp, kanda gerekli maddeleri tutmaktır. Böbrekler plazma osmolaritesini düzenler, asit-baz dengesini sağlar. Kırmızı kan hücresi üretimini uyaran eritropoetini üretir. Kan basıncının düzenlenmesinde etkili olan renini üretir ve D vitamininin aktif formuna dönüşümünü sağlar (14). Böbrekler tarafından oluşturulan idrar önce toplayıcı sisteme, oradan ureterlere ve alt üriner sisteme iletilir. Üreterlerin üç yerde fizyolojik darlığı vardır. İlki ureteropelvik bileşke, ikincisi iliak arterin ureteri çaprazladığı alt bölüm ve üçüncü darlık ise UV bileşkedir. UV bileşke mesanenin musküler tabakası ile submukozal tabakası arasında 1-2 cm'lik oblik geçiş bölümüdür. Bu oblik ve alt mediale doğru seyir sayesinde, mesane içi basınç artışında, idrarın mesaneden ureterlere doğru geriye kaçışı önlenir. Mesanenin detrusör kasındaki birbirini çaprazlayan düz kas demetleri, mesane boynunda dairesel bir şekil alarak fonksiyonel bir sfinkter görevi görür. Üreter orifislerinden mesane boynuna doğru uzanan yapıya trigon adı verilir; mesane tabanındaki ureter orifisleri ve mesane boynunda yer alan internal üretral meatusun oluşturduğu düzgün yüzeyli alandır. Mesane tabanı, trigon ve mesane boynundan oluşur; mesane gövdesi supratrigon kısmından oluşur (17). Üretra, idrarın mesaneden dışarı atılmasını sağlar. İnternal üretral sfinkter, mesane çıkışında, uretranın proksimalinde yer alır, detrusör kasının devamıdır. Erkeklerde proksimal lifler mesane tabanı ile prostat üstü arasında uzanan bir demettir. Mesanenin düz kas lifleriyle devamlılık gösteren at nalı şeklinde görünüme sahiptir. İnternal üretral sfinkter otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilir. Eksternal üretral sfinkter, çizgili kastan oluşur ve istemli idrara çıkmayı kontrol eder (12).

2.1.5. Etyoloji

Reflü primer ve sekonder olabilir. Primer VUR genellikle, idrar yolu enfeksiyonu sonrasında, antenatal hidronefroz ya da doğumsal böbrek ve idrar yolu anomalileri (CAKUT) değerlendirilmesi sırasında teşhis edilir. Konjenital olarak üreterovezikal bileşkenin yapı veya fonksiyonundaki bir bozukluk nedenli gelişir. Üreterin mesane girişinde, submukozal tünelin kısa olması asıl patolojidir (2,15).

Sekonder VUR çocukluk döneminde daha az sıklıkta görülür. Posterior üretral valv (PUV), ciddi üretral darlık gibi mesane çıkış obstrüksiyonu kaynaklı mesane basıncının artması durumlarında olabilir. Nörojenik mesane ve kronik mesane inflamasyonu nedenli olabileceği gibi; böbrek nakli, mesane cerrahisi ve üreteral taş cerrahisi sonrası travmatik olarak da ortaya çıkabilir (2,13).

2.1.6. Klinik

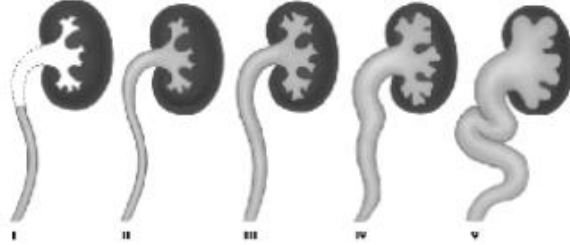
Vezikoüreteral reflünün ortaya çıkış biçimi yaşa göre değişir. Gebelikte ultrasonografinin (USG) kullanımının yaygınlaşması ile antenatal hidronefroz saptanma sıklığı artmıştır (5). Yenidoğan dönemi sonrasında VUR, genellikle İYE tanısı ile veya aile taramasında tespit edilir. İYE tanısı alan çocukların yaklaşık 1/3'ünde VUR mevcuttur. Reflüsü olan çocukların yaklaşık %30-40'ında İYE tekrarlar. Özellikle renal skar için büyük risk taşıyan küçük çocuklarda İYE sırasında VUR olup olmaması açısından klinik ayırım zordur. Hastalar ateş, kusma, huzursuzluk, beslenme bozukluğu gibi özgün olmayan semptomlarla gelir (3). Bir kısım hasta ise batında kitle, büyüme geriliği, böbrek yetmezliği veya sepsis ile gelebilir (11). Büyük çocuklarda başvuru şikayetleri; idrar yaparken yanma, sık idrara çıkma, noktürnal ve diürnal enürezis, acil idrar yapma isteği gibi işeme disfonksiyonlarıdır (5,15).

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, 5 dereceye ayrılır (Şekil 2), (3,15,18).

1. Derece: Kontrast madde sadece üreteri doldurur.
2. Derece: Kontrast madde renal kalıklara kadar çıkar, üreter dilate değil.

3. Derece: Üreter ve renal pelvis hafif dilate, kaliksler küntleşmemiştir.
4. Derece: Üreter hafif tortioze, renal pelvis dilate, kaliksler küntleşmiştir.
5. Derece: Üreter belirgin tortioze, renal pelvis ve kaliksler oldukça dilate.



Şekil 2: Uluslararası vezikoüreteral reflü sınıflaması (18).

Reflü derecesi, renal skar oranı ve spontan rezolüsyon sıklığı ile ilişkilidir. Tedavi tercihi için yol göstericidir (3,15,18).

2.1.8. Tanı

Vezikoüreteral reflü tanısında altın standart VCUG'dur. Üretra, mesane ve üst üriner sistemin anatomisini detaylı gösterir. Reflünün derecelendirilmesinde kullanılır. İYE'den sonraki 1 hafta içinde yapılabilir (4,18). VUR riski olan antenatal hidronefrozu tüm yenidoğanlara, beş yaşından küçük olup İYE geçiren tüm çocuklara, ateşli İYE geçiren tüm çocuklara, yaşına bakılmaksızın İYE geçiren tüm erkek çocuklarına VCUG çekilmesi önerilir (5).

Radyonüklid sistografi (RNC) de, VCUG'da olduğu gibi mesane kataterizasyonu gerektirir. Sonuçları VCUG ile benzerdir, ancak radyasyon oranı VCUG'dan 100 kat daha düşüktür. Dezavantajları üretrayı gösterememesi ve anatomik rezolüsyonun daha kötü olmasıdır. RNC'de VUR derecelendirilmesi; hafif, orta ve ağır şeklinde yapılır. Genelde VUR takiplerinde, düzeliş düzelmediğini ve cerrahi girişimin başarısını göstermede kullanılır. Ayrıca VCUG negatif gelen, ancak sık İYE geçiren çocuklarda hafif dereceli reflüyü saptamak için kullanılır. Aile taramalarında da tercih edilebilir (5,18).

Ultrasonografi tek başına VUR tanısı koydurtmaz ancak İYE ile başvuran hastalarda yapılan ilk görüntüleme yöntemidir. Üst üriner sistemin ve mesanenin ayrıntılı değerlendirilmesini ve anomalilerin saptanmasını sağlar (18).

Teknesyum 99m dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisi, renal skarı saptamada en iyi yöntemdir. Renal parankimin fonksiyonunu gösterir. Yüksek dereceli reflüde skar riski artar (4,18).

Manyetik rezonans görüntülemenin güvenilirliği VCUG'a yakındır, ancak küçük çocuklarda sedasyon veya anestezi gerektirebilir. Sınırlı merkezde yapılır (18).

Reflü tanısında yeni bir yöntem olan voiding ürosonografisi, mesane içine verilen kontrast maddenin USG ile incelenmesidir. Radyasyon içermez, üst üriner sistemi gösterir. Ancak bu yöntem ile üretra ve mesane morfolojisi detaylı incelenemez. Maliyeti yüksektir, uzun süren ve yapan kişiye bağlı bir işlemdir (20,21).

2.1.9. Doğal Seyir

Reflü çoğunlukla spontan düzelmeye doğal olarak yatkındır, çünkü çocuk büyüdükçe submukozal üreter boyu uzar ve anti reflü mekanizma güçlenir. Bu anatomik gelişimlerin tamamlandığı 5 yaş, rezolüsyon için klasik gözlem süresidir. Reflü tanısının konduğu yaş ve derecesi spontan rezolüsyon ihtimalini belirlemede önemlidir; yenidoğan ve süt çocuklarında rezolüsyon ihtimali daha fazla ve süresi daha kısadır (15). Düşük dereceli ve tek taraflı reflülerde spontan rezolüsyon ihtimali daha fazladır (5,15,18). Spontan rezolüsyon oranları bir çalışmada evre 1 VUR'da %82, evre 2'de %80, evre 3'de %46 olarak saptanmıştır (22). Medikal tedavi ile izlenen hastalarda da oranlar benzerdir (23). Yüksek dereceli reflülerde yıllık spontan rezolüsyon oranı %8 olarak bulunmuş olup, tanı konulmasından itibaren 5 yıl içinde evre 4 VUR'da %30, evre 5 VUR'da %11 saptanmıştır (22,24).

2.1.10. Tedavi

Reflü tedavisinin temeli, renal skar oluşumuna ve böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabileceği için İYE ataklarını önlemektir. Spontan rezolüsyon ihtimali nedenli, tedavi şekli cerrahiden medikal izleme kaymıştır (5,15,25).

Medikal tedavide, düşük doz antibiyotik ile tedavi, en az cerrahi tedavi kadar etkindir (4,5). Evre 1-3 VUR'da medikal tedavi daha uygundur. Evre 4'de medikal-cerrahi tedavi kararı tartışmalıdır. Çünkü 5 yıllık takipte spontan rezolüsyon ihtimali %40'dan azdır. Evre 5 VUR ise klasik olarak cerrahi tedavi endikasyonu olarak kabul edilir (5). Avrupa'da, Uluslararası Reflü Çalışma Grubu tarafından yapılan bir çalışmada, ileri evre reflüsü olan 287 çocuktan rastgele 147'sine medikal, 140'ına cerrahi tedavi uygulanmış, 5 yıllık takip sonrasında DMSA sintigrafisi ile bakıldığında her iki grup arasında skar ve klinik sonuç açısından fark saptanmamıştır. Aynı grupta 10 yıllık izlem sonrası yine benzer sonuçlar elde edilmiştir (26,27). En az 2 yıl boyunca semptomatik İYE geçirmeyen, yeni skar gelişimi, hidronefrozu ve işeme bozukluğu olmayan hastalarda, yaygın görüşe göre medikal tedavi kesilebilir (5). Düşük dereceli reflüsü devam eden büyük çocuklarda antibiyotik kesilip İYE açısından izlenir (7).

Antibiyotik profilaksisine rağmen sık İYE geçiren, renal skar gelişen hastalarda, evre 5 VUR veya prepubertal yaş gibi spontan rezolüsyon ihtimali düşük olanlarda (özellikle kızlarda), UV bileşkenin anatomik bozukluklarında cerrahi tedavi tercih edilir. Cerrahi tedavi çeşitleri; endoskopik, laparoskopik ve açık cerrahidir. Endoskopik yöntemde, subüreterik hacim artırıcı madde enjekte edilerek, üreter orifisinin direncinin artırılması hedeflenir. 1980'lerde ilk olarak politetrafloroetilen kullanılmıştır ancak bu maddenin migrasyon riski nedeni ile sonrasında dextranomer/hyaluronidaz (deflux) enjeksiyonuna geçilmiştir (4,5). Enjeksiyon tedavisinin başarı oranları; evre 1 VUR'da %94, evre 2'de %85, evre 3'de %78, evre 4'de %71 olarak saptanmıştır (28). VUR'un cerrahi tedavisi için öncelikli olarak enjeksiyon yöntemi seçilse de, kür oranı açık cerrahide daha yüksektir (29). Açık cerrahi (üreteroneosistostomi, UNC) tedavisinde intravezikal (Cohen, Glenn-Anderson, Politano-Leadbetter) ve ektravezikal (Lich-Gregoir) olarak çeşitli teknikler vardır. Ameliyat sonrası reflünün düzelme oranı yüksektir, %95-99'dur; ancak renal skar insidansını düşürmez (5).

2.2. REFLÜ NEFROPATİSİ

Reflü nefropatisi VUR nedenli gelişen, böbrek fonksiyon bozukluğu ve böbrek parankimindeki skar oluşumunu ifade etmek için kullanılır. Reflü nefropatisi terimini ilk kez Bailey, 1970'lerin başında VUR'lu hastalarda renal anomalileri tarif etmek için kullanmıştır. Böbreklerde skar oluşumunu etkileyen faktörler; hastanın yaşı, VUR derecesi, İYE başlaması ile antibiyotik başlanması arasındaki süre, idrar yolu enfeksiyonuna neden olan bakteri suşu, intrarenal reflü olmasıdır. Histolojik olarak kanıtlanması gereken bu patolojik durum, radyolojik olarak, örneğin DMSA sintigrafisinde radyonüklid tutulumunun azaldığı bölgeler olarak görülür. Histolojik ve radyolojik bulguların karşılaştırıldığı, nefrektomi spesimenleri haricinde çok az çalışma vardır (30). Eskiden %30-60 gibi yüksek olan reflü nefropatisi oranı, günümüzde erken tanı ve tedavi ile %10-20'lere kadar düşmüştür (3). Reflü derecesinin yüksek olması böbreklerde skar gelişimi için risk faktörüdür. Evre 3 ve üzeri VUR olan hastalarda risk daha fazladır (4).

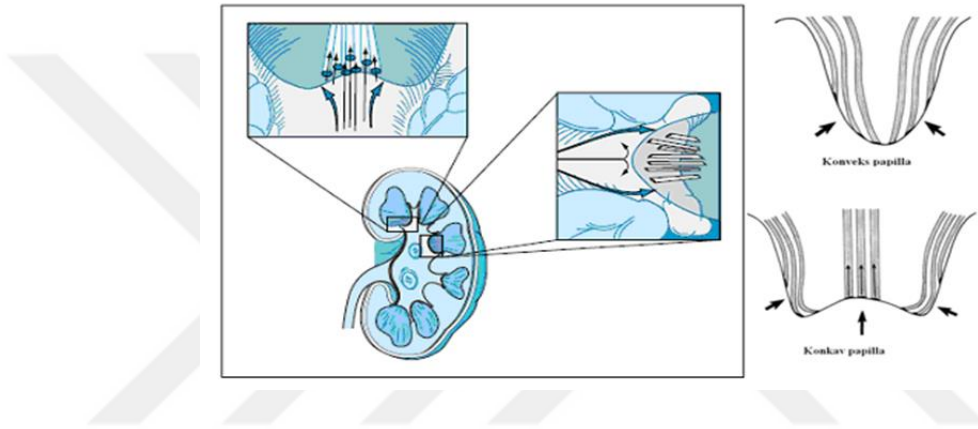
2.2.1. Etyopatogenez

Böbreklerin embriyolojik displazisini açıklayan Mackie ve Stephens'in teorisinde; üreteral tomurcuğun olması gerekenin dışında bir yerden çıkmasıyla, metanefrik blastemle ilişkisini bozması ve hipoplazik veya displastik böbreklerin oluşmasından bahsedilir. Ektopik üreterlerin mesaneye açıldığı delikleri olması gerekenden daha lateralde kalır ve intramural üreter boyu kısalmış olur ve bu da reflüye neden olur (3,15). Antenatal hidronefrozu olup reflü tanısı alan ileri evre primer VUR tanılı hastalardaki böbrek bozukluklarını bu hipotezler açıklayabilir. Ancak akkiz reflü nefropatilerinde olan böbrek skarlarında, öncelikli olarak embriyolojik displazi düşünülmemiş, daha çok piyelonefrit sekeli olduğu düşünülmektedir (3,15,31).

Hodson ve arkadaşlarının domuzlar üzerinde yaptığı bir çalışmada, yüksek mesane basıncı ile steril intrarenal reflünün, progresif interstisyel fibrozis ve böbrek skarı oluşumuna sebep olduğunu göstermiştir (32). Yine Ransley ve Risdon'un hayvanlarda yaptığı bir çalışmanın Hodson modelinden farklılığı, mesane çıkımında obstrüksiyon oluşturmamıştır ve steril reflü sonucu skar izlenmemiştir (33).

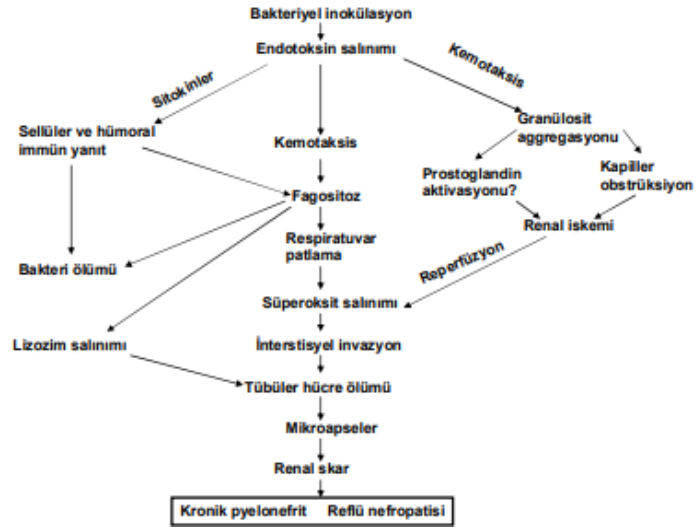
Enfeksiyon yok ise ve mesane dinamiği normale yalnızca reflünün olması, böbrek parankiminde hasara sebep olmuyor gibi görünmektedir (15).

Böbreklerde iki çeşit papilla bulunur (Şekil 3). Bunların üçte ikisi basit (konveks) üçte biri bileşik (konkav) şeklindedir. İdrarın böbrek pelvisinden parankimine doğru geri kaçışına intrarenal reflü denir. Konkav veya düz şekilde olan papillalarda intrarenal reflü riski artar. Bunun sebebi, toplayıcı kanalların papillaya dik açıyla açılmasıdır; konveks papillalarda ise reflüyü önleyen bir kapak gibi görev yapacak şekilde, toplayıcı kanallar papillaya oblik açıyla açılır (3,13,15).



Şekil 3: Reflüde renal papilla yapısı (15).

Veziköüreteral reflü bakterilerin mesaneden böbreklere ulaşmasını kolaylaştıran hidrodinamik bir mekanizma sağlar. Bakteri invazyonuna etki eden faktörler ise bakterilerin virülansı ve konağın duyarlılığıdır (3,15). Deneysel çalışmalar göstermiştir ki; bakterileri ortadan kaldırmak için gelişen akut inflamatuvar yanıt, erken piyelonefritik hasarlanma ve sonrasında gelişen böbrek harabiyetinden de sorumludur (15). Roberts, piyelonefritik skar gelişimini şematize etmiştir (Şekil 4), (34). Ransley ve Risdon, Big Bang teorisinde, ilk piyelonefrit atağıyla beraber böbreklerdeki hasarlanma miktarının belirlendiği ve tekrarlayan ataklarda yeniden skar görülme riskinin azaldığından bahsetmiştir. Bu durum da, piyelonefrit sonrası fibröz dokunun nedbeleşmesi ve aynı bölgede tekrar intrarenal reflünün görülmemesi ile açıklanır (35).



Şekil 4: Piyelonefritik skar gelişiminde patolojik olayların şematik gösterimi (34).

Böbreklerin skarlanması bir yaşından küçük çocuklar en riskli gruptur, 5 yaşına kadar skarlanma olabilir. Skara yatkınlık yaş ile ters orantılıdır (31,36). Yaş küçüldükçe riskin artma sebepleri; İYE'nin daha sık olması, nonspesifik bulgulardan dolayı tanının gecikmesi, mesane kasılmalarının düzensiz olması ve bu durumun renal pelvis basıncını artırması, konkav papillaların düşük intrapelvik basınçta bile intrarenal reflüye izin vermesi ve immün sistemin immatür olmasıdır (3,5).

2.2.2. Reflü Nefropatisinin Komplikasyonları

Veziköüreteral reflü, çocuklarda hipertansiyonun en sık sebeplerinden biridir (3,15,18). Skarın tek veya çift taraflı olması, böbrek yetmezliğinin derecesi, hastanın yaşı ve takip süresinin uzunluğu hipertansiyon sıklığını etkiler (3,36). Bir kohort çalışmasında hastalar ortalama 34,2 yıl izlenmiş olup, çalışma başında hipertansiyonu olan hasta oranı %8,5 iken, takip boyunca bu oran %38,2'ye çıkmıştır. Bilateral böbreklerde parankimal hasarı olan hastalarda hipertansiyon oranı daha sık bulunmuştur (37). Yine başka bir çalışmada hipertansiyonu olan ancak böbrek fonksiyonları normal olan 157 hastanın %19,1'inde latent VUR tespit edilmiştir. Bu sonuçlar VUR ile hipertansiyon arasındaki bağlantının erişkin yaşlarda da devam ettiğini göstermektedir (38).

Reflü nefropatisi kronik böbrek hasarı (KBH) ve nadiren son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebilir; bu ilerleme riski GFR'si düşük, bilateral reflüsü olan, evre

5 VUR olan, proteinüri ve hipertansiyonu olan hastalarda daha fazladır (39). Son yıllarda erken teşhis ve tedavi sayesinde reflüye bağlı son dönem böbrek yetmezliği oranı %15-25'lerden %2'lere kadar düşmüştür. Gelişmekte olan ülkelerde bu oran daha yüksektir (3,15). Ülkemiz için bu oran %32 saptanmıştır (40). Bilateral evre 3-4 reflüsü olan 184 çocuk ile yapılan bir çalışmada, 24 aydan büyük iken tanı konması ve İYE ardından tanıda 12 aydan fazla gecikme olması durumu son dönem böbrek yetmezliğine gidişte etkili bulunmuştur (41). VUR'lu hastalarda son dönem böbrek yetmezliğine gidiş mekanizması net anlaşılamamıştır. Bu ilerleyiş hemen daima proteinüri ve fokal segmental glomerüloskleroz ile beraberdir. Patogeneizde immünolojik hasarlanma, mezengial disfonksiyon, vasküler değişiklikler ve glomerüler hiperfiltrasyonun etkili olduğu düşünülmektedir (3,36). Son dönem böbrek yetmezliği gelişmiş bir hastada İYE ve hipertansiyonun kontrolü veya cerrahi tedavi ile böbrek fonksiyonları geri kazanılamaz (3).

Bilateral VUR ve skarlı olan çocuk hastalarda büyüme geriliği görülebilir. Bu hastalar medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri ile normal boy uzamasını yakalayabilirler (15).

2.3. İDRAR YOLU ENFEKSİYONU

İdrar yolu enfeksiyonu çocuklarda en sık görülen enfeksiyonlardan biridir. Çocukların önemli bir kısmında İYE tekrarlayabilir ve uzun dönemde böbreklerde skar gelişmesine, hipertansiyona ve kronik böbrek yetmezliğine sebep olabilir (42).

Toplum dayalı geniş bir çalışmada 7 yaşına kadar en az bir kere İYE geçirme sıklığı kızlarda %8,4 erkeklerde %1,7 olarak bulunmuştur (43). İYE prevalansı yaşa göre değişiklik gösterir. Yenidoğan döneminde erkeklerde İYE yatkınlığı 5-10 kat daha fazladır. Sünnetsiz erkek bebeklerde bu oran en yüksektir. Bunun sebebinin, immün sistemin henüz gelişmemiş olması ve sünnet derisinin kolonizasyona zemin hazırlaması olduğu düşünülür (44,45). 1 yaş sonrasında ise İYE kızlarda daha yaygındır (42). Ömür boyu semptomatik İYE geçirme riski kızlarda erkeklere göre 3-5 kat daha fazladır (13). İYE'de rekürrens oranı %10-30'dur ve genellikle ilk enfeksiyon sonrası 1 yıl içinde olur. Tekrarlama riskini artıran durumlar; 6 aydan küçükken ilk İYE geçirmiş olmak, reflü ve renal skar olması, ayrıca işeme bozukluğu, detrüsr kasının instabilitesi ve konstipasyon olmasıdır (42).

Gelfand ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İYE geçiren 919 kız hasta değerlendirilmiş olup, %28,8'inde VUR saptanmıştır. Bu hastalar içinde, 6 aydan küçük ve 38,5° C'nin üzerinde vücut sıcaklığı olanların VUR sıklığı %56,1 bulunmuştur. 10 yaşından büyük olan ve 38,5° C'nin altında vücut sıcaklığı olanlarda VUR sıklığı %13 bulunmuştur (16).

2.3.1. Etyopatogenez

Çocuk hastalardaki İYE'lerin yaklaşık %80-85'inde *E.coli* etkindir. Kalan %10-15'lik kısmı oluşturanlar; *Klebsiella*, *Enterobakter*, *Proteus* ve *Psödomonas* gibi gram negatif bakterilerdir (42,46). Yenidoğan döneminde en sık etken *Grup B streptokok*, adölesan kızlarda ise *Staph. saprofitikus*'tur (13). *Enterokok* ve *Staph. aureus* genellikle bulaş kabul edilir. Kontaminasyon düşündüren diğer durumlar ise; klinik semptom olmaması, yakın zamanda üriner kataterizasyon veya müdahale öyküsü, idrar mikroskopisinde lökositüri yokken epitelyal hücre görülmesi, idrar kültüründe koloni sayısı az veya birden fazla mikroorganizma üremesidir (42). *Psödomonas* ve *Candida* gibi nadir etkenlerin saptanmasında; uzun süren antibiyotik kullanımı, rekürren İYE, immün supresyon veya obstrüktif üropati, nörojen mesane gibi altta yatan üriner anomali olabileceği düşünülür (42,46).

İdrar yolları normalde birçok faktörden dolayı sterildir. Bu faktörler; idrar ve mukus akışı ile bakteriyel eradikasyon, ürotelyal bakterisidal aktivite, idrardaki sekretuar immünglobulin A ve salgıların içindeki bazı kan grubu antijenlerinin bakteriyel yapışmayı önlemesidir. Ancak bu faktörler kolonizasyonu azaltmakla beraber bakterilerin virülansına karşı bazen yetersiz kalabilir (43). Enfeksiyon olması durumu, mikroorganizmaların periüretral bölgeden asendan veya hematogen yolla yayılımı ile olur. Hematojen yayılım çok nadirdir, %1'den azdır. Hematojen yayılım genelde sepsis ve *Staph. aureus* enfeksiyonu ile beraberdir ve bu durum intraparankimal ve perinefritik apse gibi fokal böbrek lezyonlarına sebep olur (13).

2.3.2. Klinik

İdrar yolu enfeksiyonunda klinik bulgular hastanın yaşı, daha önce geçirilen İYE varlığı, altta yatan anomali varlığı, enfeksiyonun yeri ve şiddetine göre değişir. Asemptomatik olabileceği gibi özellikle yenidoğan döneminde sepsis ve şoka sebep

olabilir. Açıklanamayan ateşi ve sepsis bulguları olan 3 aydan küçük bebeklerde İYE tanısı mutlaka düşünölmeli. Özellikle de PUV, VUR, hidronefroz gibi saptanmış bir üriner anomalisi olan hastalarda bu durum önemlidir. Yenidoğan döneminde ateş olmayabilir, ancak beslenme bozukluğu, ishal, büyüme geriliğı, uzamış sarılık, idrarda kötü koku, karında şişlik, hipotansiyon, şok, metabolik asidoz gibi bulgular olabilir. Süt çocukluğu döneminde yine semptomlar özgül olmayabilir. Okul çağı ve daha büyük çocuklarda ise dizüri, diürnal enürezis, suprapubik ağrı ve hematüri gibi şikayetler olabilir. Tüm yaş gruplarında kusma, ateş, böğür ağrısı ve kostovertebral açığı hassasiyeti olması durumunda akut piyelonefrit akla gelmelidir (42,46).

Fizik muayenede ise sakral gamze, çukur, kıllanma gibi bulgular nörojen mesane ile ilişkili olabileceğı için dikkatle değeriendirilmeli, ayrıca *fimosiz* ve labial sineşkiye de bakılmalıdır (46).

2.3.3. Tanı

İdrar mikroskopisinde ≥ 5 lökosit olması piyüriyi gösterir. Semptomatik İYE'de yaklaşık %80-90 pozitif bulunur. Ancak piyüri olmasa da İYE olabilir. Bakteriürinin dolaylı göstergeleri, idrar çubuğı ile bakılabilen lökosit esteraz ve nitrit pozitifliğidir (13,46). Bir sistematik derlemede lökosit esteraz ve nitritin beraber pozitif olması İYE tanısı için, beraber negatif olması ise İYE tanısının dışlanması için duyarlı olduğı belirtilmiştir (47). Ancak genelde tek pozitif sonuç elde edilir ve idrar analizi ile kesin İYE tanısı konulmasa da kültür sonucu çıkana kadar riskli hastalarda ampirik tedavi başlanmasına yardımcı olur (13,46).

İdrar yolu enfeksiyonunun kesin tanısı için idrar kültürü gerekir. Torba ile alınan örneklerde bulaş ihtimali fazladır. Kontaminasyon riskini azaltmak için temiz işeme, kataterizasyon veya suprapubik aspirasyon yöntemlerinden biri seçilmelidir. Amerikan Pediatri Akademisi yenidoğan ve süt çocuklarında sonda ya da suprapubik aspirasyon ile idrar alınmasını önermektedir. Orta akım idrar örneğinde $\geq 10^5$ koloni/ml, sonda ile alınan örnekte ise $\geq 10^3$ koloni/ml tek tip mikroorganizma üremesi İYE tanısı koydurur. Suprapubik aspirasyonda tek bir koloninin bile üremesi tanı için yeterlidir. Orta akım idrarında tek çeşit mikroorganizmanın düşük miktardaki üremesi ya da iki çeşit mikroorganizmanın üremesi gibi durumlar şüpheli

kabul edilir ve kültür tekrarlanır. Alışılmadık bakteri üremesi veya az miktardaki üremeler kontaminasyon kabul edilir (13,46).

Laboratuvar bulgularından; lökosit, nötrofil, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin ve interlökin-6 gibi akut faz reaktanlarının düzeylerinde artış olması akut piyelonefrit tanısını destekler (48-50).

Radyolojik görüntülemeye akut piyelonefrit tanısını desteklemek ve İYE'ye yatkınlık oluşturabilecek üriner anomalileri araştırmak amacıyla başvurulur. Amerikan Pediatri Akademisi 2 ay ile 2 yaş arasındaki İYE geçiren tüm çocuklara USG ve sistografik inceleme (VCUG ya da RNC) yapılmasını önermektedir. İngiltere kılavuzu 1 yaş altında bunlara ek olarak DMSA sintigrafisi yapılmasını, 1-7 yaş çocuklara USG ve endikasyonu olanlara VCUG çekilmesini önermektedir. USG akut piyelonefrit tanısı için duyarlı değildir. Kronik skarlı böbrekte korteks kalınlığında incelmeye ve atrofi görülebilir. USG'de hidronefroz ya da hidroüreteronefroz görülmesi VUR'u akla getirir, ancak VUR'da USG normal de olabilir. Akut piyelonefrit tanısında DMSA sintigrafisi en duyarlı yöntemdir. Dimerkaptosüksinik asit intravenöz verilerek proksimal tübüllerde tutulması sağlanır ve statik görüntüler elde edilir. İnflamasyon alanlarında aktivite tutulumu azalır. Fokal lezyonlarla beraber böbrek fonksiyonlarını da gösterir (Şekil 5). DMSA sintigrafisine bakarak böbrek hasarının akut veya kronik olduğu anlaşılabilir, kalıcı hasarın anlaşılabilmesi için en az 6 ay geçmesi gerekir (13,42,46).



Şekil 5: DMSA sintigrafisinde her iki böbrekte skar görünümü (13).

2.3.4. Tedavi

İdrar yolu enfeksiyonu tedavisinde amaç, akut enfeksiyonu düzeltmek, ürosepsisi ve böbrek hasarı oluşumunu engellemektir. Hastanın kliniğine ve laboratuvar bulgularına, yaş grubuna göre olası etkenlere, toplumdaki antibiyotik duyarlılığına ve hasta uyumuna göre ampirik tedavi başlanır. İdrar kültürü sonucuna göre tedavi tekrar gözden geçirilir (13,46). Piyelonefrit varlığında tüm yenidoğanlar, toksik görünümde olan, oral alımı azalan veya immün yetersizliği olan süt çocukları yatırılarak parenteral antibiyotik ile tedavi başlanmalıdır. Yenidoğanlarda daha çok ampisilin-gentamisin kombinasyonu tercih edilir (13,42,46). Ateşsiz İYE’de 5 günlük antibiyotik tedavisi önerilmektedir (52,53). Ateşli İYE’de ise 10 günlük tedavi önerilmektedir (54,55). Ayaktan tedavide birinci kuşak sefalosporin, sefalosporin allerjisi olanlarda trimetoprim-sülfometaksazol, nitrofurantoin ve penisilin allerjisi yoksa amoksisilin-klavulonat seçenekler arasındadır. Yatarak tedavide ilk basamak birinci kuşak sefalosporindir, ancak hasta iki ay içinde sefalosporin kullanmışsa veya *E. coli*’nin birinci kuşak sefalosporinlere direnci yüksekse üçüncü kuşak sefalosporin tercih edilir. Sefalosporin allerjisi olanlarda gentamisin kullanılır. Başlangıçta parenteral tedavi başlanan hastalarda 10 günlük tedaviyi tamamlamak için oral antibiyotikler kullanılır. Genellikle hasta klinik olarak iyileştiğinde, oral alımı düzeldiğinde, 24 saatlik ateşsiz takibin ardından oral tedavi ile devam edilir (56-60).

İdrar yolu enfeksiyonunun tekrarlaması durumunda böbreklerde skar riski artar. İYE’den sonra 1 ay içinde tekrarlama riski yüksektir, bu nedenle ateşli İYE sonrası görüntüleme tetkikleri tamamlanana kadar kısa süreli antibiyotik profilaksisi önerilir. Ayrıca reflü, obstrüktif üropati, tekrarlayan İYE ve immün supresyon durumlarında da antibiyotik profilaksisi başlanır. Tedavi dozunun 1/4 -1/8’i oranında ve gece verilir. Genelde 6-12 ay boyunca devam edilir. Profilakside trimetoprim-sülfometaksazol, nitrofurantoin, sefalekssin, ampisilin, amoksisilin gibi ilaçlar tercih edilebilir. İYE’den korunmada profilaktik antibiyotiğe ek olarak sık aralıklarla işeme ve sıvı alımının artırılması önerilir. İşeme disfonksiyonu olan hasta grubuna işeme eğitimi verilerek davranış tedavisi uygulanır, kabızlığı varsa tedavi edilmelidir, uygun hastalara antikolinergik ilaç başlanabilir (13,42,46).

2.4. HİPERTANSİYON

Çocuklarda ölçülen sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı değerlerinin 95 persentilin üzerinde olmasına hipertansiyon (HT) denir. Bakılan kan basıncı persentil aralığı çocuğun yaşına, cinsiyetine ve boyuna göre değişir. 90 persentil altı normal kabul edilir. Ergenlik öncesi yaş grubunda sistolik veya diyastolik kan basıncı 90-95 persentil arasında olanlar veya 120/80 mmHg ile 95 persentilin altı (hangisi daha düşükse), yüksek kan basıncı olarak sınıflandırılmıştır. Ergenler için yüksek kan basıncı 120/ <80 mmHg ile 129/ <80 mmHg arası olarak tanımlanmıştır. Hipertansiyon ise evre 1 ve 2 olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 1), (51).

Tablo 1: Çocuklarda kan basıncı ölçümlerinin sınıflandırılması (51).

1-13 Yaş Çocuklar İçin	≥13 Yaş Çocuklar İçin
Normal Kan Basıncı: <90. persentil	Normal Kan Basıncı: <120/ <80 mmHg
Yüksek Kan Basıncı: ≥90. persentil ile <95. persentil veya 120/80 mmHg ile <95. persentil (hangisi daha düşükse)	Yüksek Kan Basıncı: 120/ <80 ile 129/ <80 mmHg
Evre 1 HT: ≥95. persentil ile <95. persentil + 12 mmHg veya 130/80 ile 139/89 mmHg (hangisi daha düşükse)	Evre 1 HT: 130/80 ile 139/89 mmHg
Evre 2 HT: ≥95. persentil + 12 mm Hg veya ≥140/90 mmHg (hangisi daha düşükse)	Evre 2 HT: ≥140/90 mmHg

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ SEÇİMİ

Bu çalışmaya 1 Haziran 2020 ile 1 Mart 2024 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Nefroloji polikliniğinde VUR tanısı konulan ve düzenli aralıklarla takip edilen 18 yaş altı çocuk hastalar dahil edildi. Hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik verileri kaydedildi. Dosya verileri retrospektif olarak incelendi. Posterior üretral valv saptanan, ağır nörolojik defisiti olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların demografik özellikleri, başvuru şikayetleri, İYE öyküsü, mesane barsak disfonksiyonu (urgency, damlatma, tutma manevraları, enkoprezis, konstipasyon), ek üriner ya da sistemik anomali varlığı, sünnet, reflünün kendiliğinden iyileşme durumu (spontan rezolüsyon) ya da cerrahi müdahale (enjeksiyon, açık cerrahi) gereksinimi, reflünün derecesi, tarafı (unilateral, bilateral), zamanlaması (erken dolun, geç dolun, işeme), sintigrafik renal skar mevcudiyeti, mikroalbuminüri (MA), kronik böbrek hasarı (KBH), hipertansiyon gelişme durumları not edildi.

Hastaların glomerüler filtrasyon hızı (GFR) Schwartz formülüne göre hesaplandı. Buna göre GFR ölçümü 90 ml/dk/1.73 m²'nin altında olanlar KBH, ateşsiz dönemde 24 saatlik biriktirilen idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı 30 mg/gram üzerinde olanlar MA, en az üç farklı zamanda yaş, boy ve cinsiyete göre manuel ölçülen kan basıncı değerleri 95. persentilin üzerinde olanlar hipertansiyon olarak değerlendirildi (51,64,65,66).

Schwartz formülüne göre;

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

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

Reflü evrelemesi Uluslararası Reflü Çalışma Grubu tarafından geliştirilen derecelendirme sistemine göre yapıldı (3). Reflü derecesi kaydedilirken bilateral reflü varlığında en büyük olan taraf kabul edildi. VUR zamanlaması ise, VCUG’da erken dolum, geç dolum ve işeme fazı olarak sınıflandırıldı. VCUG’un dolum fazı sırasında; reflünün başlangıcındaki mesane hacminin, yaşa göre beklenen mesane kapasitesinin %35’inin altında olması erken dolum, %35’inin üstünde olması geç dolum fazı olarak değerlendirildi. Miksiyon esnasında VCUG’da reflü gözlenmesi işeme fazı şeklinde yorumlandı. Yaşa göre beklenen mesane kapasitesi (ml) ise; $[2 + \text{yaş (yıl)}] \times 30$ formülüyle hesaplandı (68).

Üreter çapı oranı (ureteral diameter ratio, UDR) ölçümü; VCUG’da pelvisteki en geniş üreter çapının L1 vertebra gövdesinin altından L3 vertebra gövdesinin üstüne kadar olan mesafeye bölünmesi ile elde edildi. Bilateral reflü olan olgularda UDR ölçümü için derecesi büyük olan taraf kullanıldı (68).

Vezikoüreteral reflü indeksi hesaplamasında total puan 1-6 olmak üzere; cinsiyete göre kız 1 puan, erkek 0 puan; VUR zamanına göre erken ve orta dolum fazı 3 puan, geç dolum fazı 2 puan, işeme fazı 1 puan; üreteral anomali olması 1 puan, olmaması 0 puan; VUR derecesi 1-3 ise 0 puan, 4-5 ise 1 puan olacak şekilde hesaplandı (67).

Renal skar için DMSA sintigrafisi verileri incelendi. DMSA renal kortikal sintigrafi çekimi için radyoaktif madde damar içine uygulanmış olup, dozajı çocuğun vücut yüzey alanına göre ayarlandı. Damar yolundan radyoaktif maddenin verilmesinden 2-3 saat sonra statik görüntüler elde edildi (69).

Bu çalışma için 12.06.2024 tarihinde 2024-26 protokol kodu ile Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Bilimsel Araştırmalar 1 No’lu Etik Kurulu’ndan onay alınmıştır (Bkz. Ek-1).

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

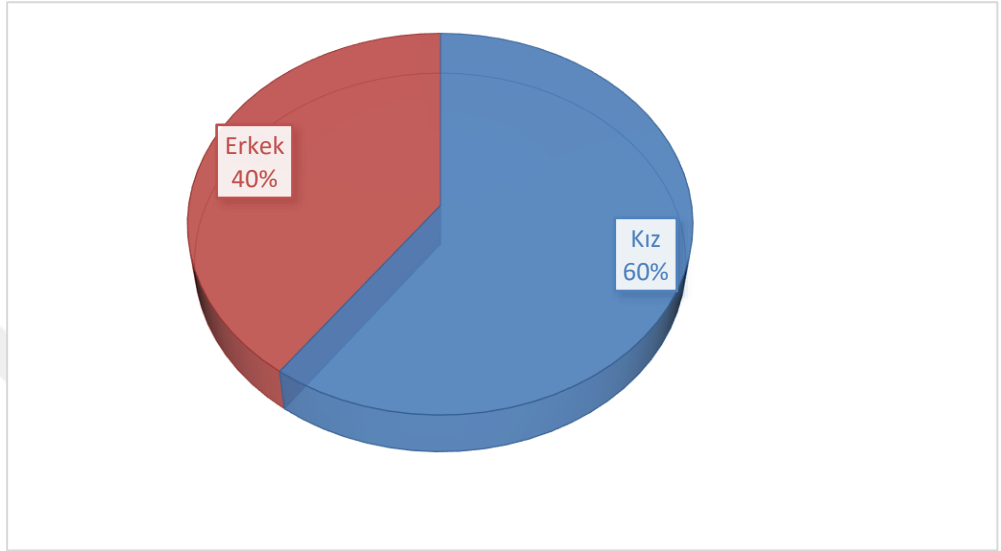
Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 26.0 programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sayısal değer ve yüzdeler kullanılarak temsil edildi. Sürekli değişkenler belirli bağlama bağlı olarak ortalama, standart sapma (SS) gibi ölçüler kullanılarak temsil edildi. Bağımsız gruplar t testi ile analiz edildi. Kategorik

değişkenler ile gruplar arasındaki farkların analizinde ki-kare testi kullanıldı. Değişkenlerin İYE geçirme, spontan rezolüsyona uğrama ve cerrahiye yönlendirilme riskine etkisi için lojistik regresyon analizi yapıldı. Olasılık oranı (odds ratio: OR) ve %95 güven aralığı (confidence interval: CI) hesaplandı. Normal dağılıma uyan parametrelerde tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.



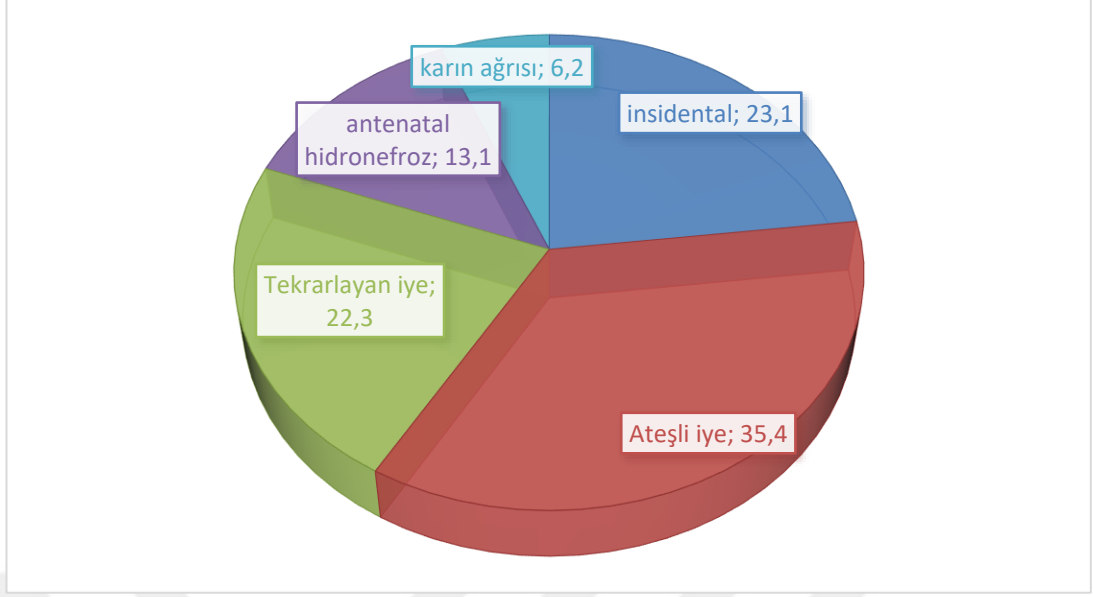
4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 130 hasta dahil edildi. Bunlardan 78'i (%60) kız ve 52'si (%40) erkek olup yaş ortalamaları \pm standart sapması (SS) $69,47 \pm 46,72$ ay bulundu (Tablo 2, Şekil 6).



Şekil 6: Hastaların cinsiyet dağılımı

Başvuru semptomları incelendiğinde hastaların 75'inin (%58) İYE, 17'sinin (%13,1) antenatal hidronefroz, 8'inin (%6,2) karın ağrısı ile yönlendirildiği gözlemlendi. 30 hastada (%23,1) reflü insidental saptandı. İYE geçiren hastalardan 46'sında (%35,4) ateşli İYE, 29'unda (%22,3) tekrarlayan İYE öyküsü mevcuttu. İzlemde 36 (%27,7) hastada İYE gelişti (Tablo 2, Şekil 7).



Şekil 7: Hastaların başvuru semptomlarının yüzdeleri dağılımı

Mesane barsak disfonksiyonu açısından değerlendirildiğinde 65 hastada (%50) izole mesane disfonksiyonu, 22 hastada (%16,9) izole barsak disfonksiyonu, 17 hastada (%13,1) hem mesane hem de barsak disfonksiyonu tespit edildi (Tablo 2).

Toplam 50 hastada (%38,5) ek üriner sistem anomalisi gözlemlendi. Bunlardan 11'inde (%8,5) çift toplayıcı sistem, 7'sinde (%5,4) renal agenezi, 4'ünde (%3) üreterosel, 2'sinde (%1,5) üreteropelvik bileşke darlığı (UPD), 2'sinde (%1,5) üreterovezikal bileşke darlığı (UVD), 2'sinde (%1,5) atnalı böbrek, 2'sinde (%1,5) multikistik displastik böbrek (MKDB) saptandı. 20 hastada (%15,4) nörojen mesane (NM) mevcuttu. Ek sistemik anomali olan toplam 23 hastadan (%17,7) 11 hastada (%8,5) spina bifida, 7 hastada (%5,4) nörolojik hastalık (hafif serebral palsi, epilepsi) vardı. 2 hastada (%1,6) konjenital kalp hastalığı (ASD, VSD), 1 hastada (%0,8) Hirschsprung, 1 hastada (%0,8) anal atrezi, 1 hastada (%0,8) FMF saptandı (Tablo 2).

Toplam 52 erkek hasta içinde 48 hastanın (%92,3) sünnet olduğu, 4 hastanın (%7,7) sünnet olmadığı saptandı (Tablo 2).

Tablo 2: Hastaların demografik ve karakteristik özellikleri

	n (%)
Cinsiyet	
Kız	78 (%60)
Erkek	52 (%40)
Yaş (ay)	69,47±46,72
İYE	36 (%27,7)
Başvuru semptomu	
İnsidental	30 (%23,1)
Ateşli İYE	46 (%35,4)
Tekrarlayan İYE	29 (%22,3)
Antenatal hidronefroz	17 (%13,1)
Karın ağrısı	8 (%6,2)
Barsak disfonksiyonu	22 (%16,9)
Mesane disfonksiyonu	65 (%50)
Mesane barsak disfonksiyonu beraber olması	17 (%13,1)
Ek üriner sistem anomalisi	
UPD	2 (%1,5)
NM	20 (%15,4)
UVD	2 (%1,5)
Çift toplayıcı sistem	11 (%8,5)
Üreterosel	4 (%3)
Atnalı böbrek	2 (%1,5)
Renal agenezi	7 (%5,4)
MKDB	2 (%1,5)
Yok	80 (%61,5)
Ek sistemik anomali	
Hirschsprung	1 (%0,8)
Nörolojik hastalık (Epilepsi, serebral palsi)	7 (%5,4)
Konjenital kalp hastalığı (ASD, VSD)	2 (%1,6)
Anal atrezi	1 (%0,8)
Spina bifida	11 (%8,5)
FMF	1 (%0,8)
Yok	107 (%82,3)
Sünnet	
Yok	4 (%7,7)
Var	48 (%92,3)

Tablo 3: Hastaların radyolojik, klinik ve prognostik özellikleri

	n (%)
Reflü tarafı	
Sağ	23 (%17,7)
Sol	43 (%33,1)
Bilateral	64 (%49,2)
Reflü derecesi	
1	5 (%3,8)
2	18 (%13,9)
3	29 (%22,3)
4	35 (%27)
5	43 (%33)
Reflü zamanı	
Erken dolum	18 (%13,8)
Geç dolum	65 (%50)
İşeme	47 (%36,2)
Renal skar	
Skar yok	63 (%48,5)
Skar var	67 (%51,5)
Spontan rezolüsyon	
Yok	110 (%84,6)
Var	20 (%15,4)
Cerrahi	
Enjeksiyon	68 (%52,3)
Açık cerrahi	7 (%5,4)
Her ikisi	13 (%10)
Prognoz	
Mikroalbuminüri	6 (%4,6)
KBH	5 (%3,8)
HT	5 (%3,8)

Vezikoüreteral reflü tarafı olarak 64 hastada (%49,2) bilateral reflü, 43 hastada (%33,1) sol taraflı reflü, 23 hastada (%17,7) sağ taraflı reflü saptandı. 5 hastada (%3,8) 1. derece reflü, 18 hastada (%13,9) 2. derece, 29 hastada (%22,3) 3. derece, 35 hastada (%27) 4. derece, 43 hastada (%33) 5. derece reflü gözlemlendi. Reflü 18 hastada (%13,8) erken dolum fazında, 65 hastada (%50) geç dolum, 47 hastada

(%36,2) işeme fazında saptandı. Sintigrafik bulgular değerlendirildiğinde hastaların 63'ünde (%48,5) skar yokken, 67'sinde (%51,5) renal skar tespit edildi (Tablo 3).

İzlemde 20 hastada (%15,4) reflü spontan rezolüsyona uğrarken, ortalama rezolüsyon süresi $24,7 \pm 11,45$ ay (8-49 ay) idi. Toplam 88 (%67,7) hastaya cerrahi müdahale yapıldı. Bunlardan 68 (%52,3) hastaya sadece enjeksiyon, 7 (%5,4) hastaya açık cerrahi (üreteroneosistostomi), 13 (%10) hastaya enjeksiyonun ardından açık cerrahi uygulandı (Tablo 3). 6 hastada (%4,6) mikroalbuminüri, 5 hastada (%3,8) KBH, 5 hastada (%3,8) hipertansiyon gözlemlendi (Tablo 3).

Hastalar reflünün spontan rezolüsyonu ya da cerrahi müdahale uygulanmasına göre iki ana gruba ayrıldı. Sonrasında cerrahi prosedür şekline göre enjeksiyon ve açık cerrahi olarak iki alt grupta incelendi. Her iki çalışma grubu ve alt gruplar demografik, klinik, radyolojik parametrelere göre kıyaslandı. Gruplar arası istatistiksel değerlendirmeler p1, alt grup analizleri p2 şeklinde belirtildi (Tablo 4).

Spontan rezolüsyona uğrayan hastaların yaşı $44,65 \pm 26,26$ ay, enjeksiyon grubunun $75,35 \pm 45,64$ ay, açık cerrahi grubunun yaşı $96 \pm 48,56$ ay olarak saptandı. Yaş yönünden kıyaslandığında spontan rezolüsyona uğrayanların yaşı cerrahi müdahale yapılan hastalara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük bulundu ($p1=0,002$). Enjeksiyon ve açık cerrahi uygulanan hastalar arasında ise yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p2=0,083$). Cinsiyet dağılımı her iki çalışma ana grubu ve alt gruplarında istatistiksel açıdan benzer bulundu ($p1=0,815$, $p2=0,869$), (Tablo 4).

İdrar yolu enfeksiyonu geçirme oranları yönünden değerlendirildiğinde spontan rezolüsyona uğrayan hastalar ile cerrahi müdahale gerektiren hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p1=0,563$). Enjeksiyon ve açık cerrahi gerektiren alt gruplarda İYE sıklığı istatistiksel açıdan benzer bulundu ($p2=0,225$), (Tablo 4).

Mesane barsak disfonksiyonu (MBD) rezolüsyona uğrayan hastaların %20'sinde, enjeksiyon uygulananların %16,2'sinde, UNC yapılanların %5'inde mevcuttu. Her iki çalışma grubu ve alt grupları arasında MBD mevcudiyeti

yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p_1=0,338$, $p_2=0,185$), (Tablo 4).

Spontan rezolüsyona giden hastaların %42,1'inde, enjeksiyon uygulananların %51,5'inde, açık ameliyat olanların %52,6'sında DMSA'da renal skar tespit edildi. Rezolüsyon ve cerrahi grupları ile açık ve kapalı ameliyat uygulanan alt gruplar arasında renal skar varlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p_1=0,613$, $p_2=0,91$), (Tablo 4).

Reflünün unilateral ya da bilateral olmasına ve derecesine göre kıyaslandığında her iki ana çalışma grubu ve alt gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p_1=0,60$, $p_2=0,91$ ve $p_1=0,104$, $p_2=0,329$, sırasıyla), (Tablo 4).

Reflü zamanı erken dolum, geç dolum ve işeme fazlarına göre değerlendirildiğinde her iki ana çalışma grubu ve açık-kapalı cerrahi uygulanan hasta alt grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p_1=0,830$, $p_2=0,260$), (Tablo 4).

Ultrasonografik olarak ilk tanı anındaki distal üreter çapı spontan rezolüsyon grubunda $8,4\pm 4,8$ mm, enjeksiyon grubunda $7\pm 3,8$ mm, açık cerrahi grubunda $12,55\pm 8,38$ mm ölçülmüş olup ana gruplar ve alt gruplarda istatistiksel olarak farklı bulunmadı ($p_1=0,715$, $p_2=0,093$), (Tablo 4).

İlk UDR değeri spontan rezolüsyona giden hastalarda $0,4\pm 0,27$, enjeksiyon uygulananlarda $0,4\pm 0,21$, açık cerrahi yapılanlarda $0,51\pm 0,26$ şeklinde hesaplanmış olup rezolüsyon ve total cerrahi gruplarında istatistiksel olarak benzerken ($p_1=0,752$), açık cerrahi alt grubunda kapalı cerrahi uygulananlara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p_2=0,049$), (Tablo 4).

Tablo 4: Hasta özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup				p1	p2
	Total	Spontan rezolüsyon	Enjeksiyon	Açık cerrahi		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Yaş (ay)*	73,49±45,80	44,65±26,26	75,35±45,64	96±48,56	0,002	0,083
Cinsiyet**						
Kız	65(%60,2)	13(%65)	41(%60,3)	11(%55)	0,815	0,869
Erkek	43(%39,8)	7(%35)	27(%39,7)	9(%45)		
İYE**						
Yok	18(%16,7)	3(%15)	10(%14,7)	5(%25)	0,563	0,225
Var	90(%83,3)	17(%85)	58(%85,3)	15(%75)		
Mesane barsak disfonksiyonu**						
Yok	92(%85,2)	16(%80)	57(%83,8)	19(%95)	0,338	0,185
Var	16(%14,8)	4(%20)	11(%16,2)	1(%5)		
Renal skar**						
Skar yok	53(%50)	11(%57,9)	33(%48,5)	9(%47,4)	0,613	0,910
Skar var	53(%50)	8(%42,1)	35(%51,5)	10(%52,6)		
Reflü tarafı**						
Unilateral	51(%47,2)	11(%55)	31(%45,6)	9(%45)	0,600	0,910
Bilateral	57(%52,8)	9(%45)	37(%54,4)	11(%55)		
Tanıda VUR derecesi**						
1	4(%3,7)	1(%5)	2(%2,9)	1(%5)	0,104	0,329
2	14(%13)	6(%30)	8(%11,8)	0(%0)		
3	26(%24,1)	5(%25)	18(%26,5)	3(%15)		
4	33(%30,6)	3(%15)	22(%32,4)	8(%40)		
5	31(%28,7)	5(%25)	18(%26,5)	8(%40)		
Reflü zamanı**						
Erken dolum	11(%10,2)	2(%10)	5(%7,4)	4(%20)	0,830	0,260
Geç dolum	60(%55,6)	10(%50)	40(%58,8)	10(%50)		
İşeme	37(%34,3)	8(%40)	23(%33,8)	6(%30)		
Distal üreter çapı (mm)*	9,34±6,31	8,4±4,8	7±3,8	12,55±8,38	0,715	0,093
UDR*	0,42±0,23	0,4±0,27	0,4±0,21	0,51±0,26	0,752	0,049
VUR indeksi*	3,03±0,99	2,8±1,15	2,96±0,84	3,5±1,19	0,256	0,023

* = t testi, ** = Ki-kare testi

Tanı anındaki VUR indeksi spontan rezolüsyon grubunda $2,8\pm 1,15$, enjeksiyon grubunda $2,96\pm 0,84$, açık cerrahi grubunda $3,5\pm 1,19$ şeklinde puanlanmış olup rezolüsyon ve total cerrahi gruplarında bu değerler istatistiksel olarak benzerken ($p=0,256$), açık cerrahi alt grubunda kapalı cerrahi uygulananlara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,023$), (Tablo 4).

Tablo 5'te İYE gelişim riski için prediktif faktörler incelendi. Yaş arttıkça İYE gelişme riski azalma eğilimi gösterdi (OR=0,991; %95 CI: 0,982–1,001). Ancak bu etki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,065$). Erkek hastalarda İYE gelişme riski kızlara göre daha düşük bulunmakla birlikte bu durum istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı (OR=0,426; %95 CI: 0,158–1,145), ($p=0,091$). Reflü derecesi, mesane barsak disfonksiyonu, reflü tarafı, reflü zamanlaması, renal skar, distal üreter çapı, UDR ve VUR indeksi değişkenlerinin İYE gelişme riskini öngörücü değeri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0,05$), (Tablo 5).

Geç dolun fazında reflü tespit edilen olgularda İYE gelişme riski 3,187 kat artış gösterirken, bu etki anlamlılık sınırında kaldı (OR=3,187; %95 CI: 0,872–11,643; $p=0,080$). İşeme fazında tespit edilen reflüde ise istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı (OR=2,198; $p=0,238$), (Tablo 5).

Tablo 5: İdrar yolu enfeksiyonu geçirme riski için prediktif faktörler

	OR	95% C.I.for EXP(B)		p
		Alt	Üst	
Yaş (ay)	0,991	0,982	1,001	0,065
Cinsiyet	0,426	0,158	1,145	0,091
Reflü derecesi	0,000	0,000	0,999	0,093
Mesane barsak disfonksiyonu	0,770	0,199	2,983	0,705
Reflü tarafı (Bilateral)	1,400	0,523	3,744	0,503
Reflü zamanı (Geç dolun)	3,187	0,872	11,643	0,080
Reflü zamanı (İşeme)	2,198	0,595	8,122	0,238
Renal skar	1,264	0,476	3,353	0,638
Distal üreter çapı	0,954	0,832	1,093	0,497
UDR	0,829	0,107	6,414	0,858
VUR indeksi	0,889	0,552	1,433	0,630
Lojistik regresyon testi				

Tablo 6’da cerrahi müdahale gereksinimi yönünden prediktif faktörler belirtildi. Yaş, cerrahiye gidiş üzerinde hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde istatistiksel açıdan anlamlı bir etkiye sahip bulundu. Yaş arttıkça cerrahiye yönlendirilme riskinin arttığı tespit edildi. Tek değişkenli analizde OR=1,021 (%95 CI: 1,009–1,032; p=0,000) saptanırken çok değişkenli analizde OR=1,021 (%95 CI: 1,009–1,033; p=0,001) bulundu. Bu durum, her bir aylık yaş artışının cerrahi ihtimalini %2,1 oranında artırdığını işaret etti.

Reflü tarafının bilateral olması cerrahiye yönlendirilme açısından istatistiksel olarak anlamlı sınıra yakın görüldü (OR=1,950; %95 CI: 0,920–4,132; p=0,081). Ancak çok değişkenli analizde bu değişken modele dahil edilmedi (Tablo 6).

Reflünün geç dolun fazında belirmesinin hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde cerrahiye yönlendirilme riskini anlamlı düzeyde artırdığı tespit edildi (Univariate modelde: OR=3,333; %95 CI: 1,122–9,907; p=0,030), (Multivariate modelde: OR=3,348; %95 CI: 1,035–10,828; p=0,044). Bu sonuca göre geç dolun fazında reflü tespit edilen hastaların cerrahiye yönlendirilme riski yaklaşık 3,3 kat artmış bulundu. İşeme fazında reflü olması, cerrahiye gidiş riski açısından anlamlı bir etki göstermedi (Tek değişkenli model: OR=1,611; p=0,393), (Çok değişkenli model: OR=1,948; p=0,269), (Tablo 6).

Cinsiyet, reflü derecesi, mesane barsak disfonksiyonu, renal skar varlığı, distal üreter çapı, UDR, VUR indeksi ve İYE değişkenleri cerrahiye yönlendirilme açısından istatistiksel yönden anlamlı öngörücü faktör olarak görülmedi (p>0,05), (Tablo 6).

Tablo 6: Cerrahiye gidiş için prediktif faktörler

	Univariate				Multivariate			
	OR	95% C.I.for EXP(B)		p	OR	95% C.I.for EXP(B)		p
		Alt	Üst			Alt	Üst	
Yaş (ay)	1,021	1,009	1,032	0,000	1,021	1,009	1,033	0,001
Cinsiyet	1,125	0,529	2,391	0,759				
Reflü derecesi (2)	0,533	0,071	4,006	0,541				
Reflü derecesi (3)	1,750	0,245	12,496	0,577				
Reflü derecesi (4)	4,000	0,528	30,281	0,180				
Reflü derecesi (5)	1,020	0,154	6,754	0,984				
Mesane barsak disfonksiyonu	1,168	0,383	3,562	0,784				
Reflü tarafı (Bilateral)	1,950	0,920	4,132	0,081				
Reflü zamanı (Geç dolum)	3,333	1,122	9,907	0,030	3,348	1,035	10,828	0,044
Reflü zamanı (İşeme)	1,611	0,539	4,817	0,393	1,948	0,598	6,350	0,269
Renal skar	0,925	0,440	1,947	0,838				
Distal üreter çapı	1,003	0,898	1,121	0,956				
UDR	0,555	0,119	2,602	0,455				
VUR indeksi	1,080	0,752	1,552	0,677				
İYE	0,512	0,159	1,651	0,263				
Lojistik regresyon testi								

Tablo 7’de spontan rezolüsyon için prediktif faktörler gösterilmektedir. Yaş değişkeni, spontan rezolüsyon için anlamlı bir öngörücü değer olarak bulundu (OR=0,979; %95 CI: 0,964–0,995; p=0,010). Her bir aylık yaş artışı, spontan rezolüsyon olasılığını yaklaşık %2,1 azalttığı tespit edildi.

Cinsiyet, reflü derecesi, mesane barsak disfonksiyonu, reflü tarafı, reflü zamanlaması, renal skar varlığı, distal üreter çapı, UDR, VUR indeksi, İYE değişkenleri spontan rezolüsyonu öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05), (Tablo 7).

Tablo 7: Spontan rezolüsyon için prediktif faktörler

	OR	95% C.I. for EXP(B)		p
		Alt	Üst	
Yaş (ay)	0,979	0,964	0,995	0,010
Cinsiyet	0,742	0,274	2,008	0,557
Reflü derecesi (2)	2,400	0,215	26,822	0,477
Reflü derecesi (3)	0,870	0,079	9,540	0,909
Reflü derecesi (4)	0,375	0,031	4,525	0,440
Reflü derecesi (5)	0,526	0,049	5,695	0,597
Mesane barsak disfonksiyonu	1,808	0,523	6,245	0,349
Reflü tarafı (Bilateral)	0,803	0,308	2,095	0,654
Reflü zamanı (Geç dolum)	1,273	0,250	6,480	0,772
Reflü zamanı (İşeme)	1,474	0,278	7,799	0,648
Renal skar	0,579	0,216	1,556	0,279
Distal üreter çapı	0,944	0,785	1,136	0,543
UDR	0,463	0,056	3,847	0,476
VUR indeksi	0,751	0,461	1,223	0,250
İYE	0,924	0,241	3,540	0,908
Lojistik regresyon testi				

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada reflülü hastaların çoğunluğunu kızların oluşturduğu, sıklıkla İYE ile başvurdukları, yaklaşık yarısında mesane barsak disfonksiyonunun eşlik ettiği, %50'sinde reflünün bilateral ve en sık geç dolun fazında gözleendiği, skar oranının yüksek olduğu (%51,5), yaklaşık üçte ikisinin cerrahi müdahale gerektirdiği, %15 olgunun spontan düzeldiği, yaş arttıkça spontan rezolüsyon oranının düştüğü, cerrahi işlem riskinin arttığı, geç dolun fazında reflü tespit edilenlerde cerrahi müdahale olasılığının daha da yükseldiği ortaya konuldu. Distal üreter çapı, UDR ve VUR indekslerinin spontan rezolüsyona uğrayan hastalarla enjeksiyon yapılan hastalarda benzer iken, açık cerrahi uygulanan olgularda daha yüksek olduğu gözleendi.

İdrarın mesaneden üst üriner sisteme geri akışı olarak tanımlanan VUR erken saptanmadığı takdirde tekrarlayan piyelonefrit atakları ile renal skarlanma, proteinüri, hipertansiyon, reflü nefropatisi ve kronik böbrek hasarına neden olabilir (3,13). Veziköüreteral reflü prevalansı sağlıklı çocuklar için %1,3 iken İYE geçiren çocuklarda %8-50'dir. İYE sonrası VUR saptanan hastaların çoğunluğu kız, antenatal hidronefroz ile takip edilip VUR tanısı alanların ise çoğunluğu erkeklerdir (2). VUR'da cinsiyet dağılımına bakıldığında çalışmamızda literatürle uyumlu olacak şekilde olguların %60'ının kızlardan oluştuğu, yine spontan rezolüsyon ve cerrahiye giden olgularda da kız dominansinin öne çıktığı tespit edilmiştir. Benzer şekilde Arlen ve arkadaşlarının 304 reflülü hastada yaptığı çalışmada spontanrezolüsyona uğrayan ve persistan VUR'lu hasta gruplarının yaklaşık %70'inin kızlardan oluştuğu bildirilmiştir (72).

Veziköüreteral reflü böbrek ve üriner kanalın konjenital anomalilerinden biri olsa da genellikle 2-3 yaşlarında tespit edilmektedir (10). Baltrak ve arkadaşlarının VUR tanılı 255 hasta ile yaptığı çalışmada yaş ortalaması 76,5 ay saptanmıştır (67). Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yaş ortalaması 82 ay, Arlen ve arkadaşlarının çalışmasında yaş ortalaması 5,5 ay bulunmuştur (63,74). Çalışmamızda ise başvuru yaşı ortalaması yaklaşık 70 ay olup merkezlere ve topluluklara göre bu rakam değişkenlik gösterebilmektedir.

İdrar yolu enfeksiyonu çocuklarda en sık görülen enfeksiyonlardan biridir ve tekrarlama ihtimali fazladır. Ateşli İYE öyküsü olan çocukların yaklaşık %40'ında VUR mevcuttur ve genellikle tekrarlayan ya da ateşli İYE geçiren olguların ileri incelemesi sırasında reflü tanısı konulmaktadır (63). Carlucci ve arkadaşlarının 198 reflülü çocukhasta ile yaptığı çalışmada %82,7 oranında İYE öyküsü not edilmiştir (71). Bu çalışmada hastalarımızın %58'inin İYE ile başvurduğu, izlemde %27,7'sinde İYE geliştiği tespit edilmiştir. Payza ve arkadaşları da 383 hasta ile yaptıkları bir çalışmada en sık başvuru şikayeti olarak ateşli İYE'yi, ikinci sıklıkta ise antenatal hidronefrozu bildirmişlerdir (61). Çalışmamızda ise %13,1 olgunun antenatal hidronefroz nedeniyle yönlendirildiği, %23,1 olgunun insidental tanı aldığı ortaya konmuştur. Bu farklılıklar merkezlerdeki hasta ve birimlerin çeşitliliğinin bir yansıması olabilir.

Mesane barsak disfonksiyonu reflünün dinamiklerini etkileyen en önemli parametrelerden biridir. Vezikoüreteral reflünün MBD'ye sekonder gelişmesi, mesane-barsak rehabilitasyonu ile reflünün gerilemesi ya da aksine reflünün zamanla MBD'ye neden olması mümkündür. Ayrıca MBD ile tekrarlayan İYE arasında güçlü bir bağlantı mevcuttur. MBD varlığında VUR'lu hastalarda İYE riski artmakta, reflünün iyileşmesi gecikmektedir (61). Mesane barsak disfonksiyonu Payza ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kabızlık, urgency ve idrar kaçırma olarak değerlendirilmiş olup VUR'lu hastaların %28,9'unda saptanmıştır (61). Troesch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada reflülü hastalarda MBD %15,4 oranında bulunmuştur (62). Song ve arkadaşlarının 235 hasta ile yaptığı çalışmada tuvalet eğitimi almış hasta grubunda %22,1 oranında mesane disfonksiyonu, %26,8 oranında kabızlık bildirilmiştir (76). Çalışmamızda ise %50 oranında izole mesane disfonksiyonu, %16,9 izole barsak disfonksiyonu, %13,1 hem mesane hem de barsak disfonksiyonu tespit edildi. Mesane disfonksiyonunun literatürden daha yüksek oranda saptanmasının, hastanemizin 3. basamak araştırma merkezi olması sebebi ile yönlendirilen komplike hastalara bağlı olabileceği ve çalışılan hasta profilinin sosyokültürel düzeyinin düşük olmasına, beslenme ve boşaltım alışkanlıklarına bağlı olabileceği düşünüldü.

Veziköüreteral reflü, ÇAKUT'lu çocuklarda en sık saptanan anomalidir (2). Literatürde reflülü hastalardaki ek üriner sistem anomalileri incelendiğinde, Troesch ve arkadaşlarının 136 hasta ile yaptığı bir çalışmada %13,2 oranında çift üreter saptanmıştır (62). Arlen ve arkadaşlarının 139 hastayı dahil ettiği bir çalışmada üreteral anomali %10,8 oranında bildirilmiştir (63). Carlucci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çift üreter oranı %20,7 bulunmuştur (71). Çalışmamızda hastaların %23,1'inde yapısal ek üriner sistem anomalisi mevcut olup en sık %8,5 oranında çift toplayıcı sistem, ikinci sıklıkta %5,4 renal agenezi saptanmıştır. PUV hastaları çalışmamıza dahil edilmediği ve olgular homojen olmadığı için VUR-ÇAKUT birlikteliği konusunda net yorum yapmak uygun olmayacaktır.

Reflü tarafı açısından incelendiğinde; 198 reflülü hasta ile yapılan bir çalışmada %51 bilateral, %33,3 sol, %15,7 sağ olarak saptanmıştır (71). Payza ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %44,1 bilateral, %32,9 solda, %23 sağda görülmüştür (61). Troesch ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bilateral reflü oranı %46,3 bulunmuştur (62). Arlen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %60,4 oranında bilateral reflü bildirilmiştir (63). Çalışmamızda ise %49,2 bilateral, %33,1 sol taraflı, %17,7 sağ taraflı reflü gözlendi. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda reflülerin yarıya yakını bilateral saptanmış olup, unilateral olanlarda da sol baskınlığı mevcuttur.

Veziköüreteral reflünün klinik takibinde prognozu öngörmek için en sık kullanılan parametre Uluslararası Reflü Çalışma Grubu tarafından 1982 yılında standardize edilen derecelendirme sistemidir (3). Reflü dereceleri literatürde incelendiğinde Arlen ve arkadaşları, 1. ve 2. derece toplamı %33,8; 3. derece %35,3; 4. derece %21,6; 5. derece %9,4 oranında saptamıştır (63). 200 hasta ile yapılan bir çalışmada dereceler 1'den 5'e kadar sırasıyla %10,9; %37,9; %27,4; %14,9; %8,9 oranında gözlenmiştir (68). Çalışmamızda ise 1. derece reflü %3,8; 2. derece reflü %13,9; 3. derece %22,3; 4. derece %27; 5. derece reflü ise %33 oranında gözlendi. İleri evre reflü hastalarının literatüre kıyasla oldukça yüksek olan bu oranı bir referans merkezi olan hastanemizin ağır ve komplike hasta profilinin bir yansıması olabilir.

Reflü zamanlaması erken, geç dolum ve işeme fazı olarak hastalarda değerlendirilir. Mesane dolumunda erken dönemde reflü oluşmasının anatomik olarak üreter açıklığının yetersiz olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca erken dolum fazında reflüsü olan hastalarda spontan rezolüsyona uğrama oranının düşük olması ve İYE, renal skar oranının yüksek olması beklenen bir durumdur. Literatür incelendiğinde bir çalışmada 139 reflülü hastada erken-orta dolum %26,6; geç dolum fazı %61,9; işeme fazı ise %11,5 oranında görülmüştür (63). 147 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada erken-orta dolum %25,9; geç dolum fazı %63,3; işeme fazı ise %10,9 oranında bulunmuştur (73). Çalışmamızda hastaların %13,8'inde erken dolum, %50'sinde geç dolum, %36,2'sinde işeme fazında reflü saptanmıştır. Literatürden farklı olarak işeme fazındaki reflü oranı çalışmamızda daha yüksek iken erken ve geç dolum fazlarındaki reflü oranı daha düşük saptanmıştır. Hastaların demografik, etnik, kültürel çeşitliliği ve görece yüksek işeme disfonksiyonu oranı bu farklılığı açıklayabilir.

Vezikoüreteral reflü tanılı hastaların %30-60'ında renal skar ve reflü nefropatisi gelişir. Reflü nefropatisi gelişen hastaların bir kısmı da kronik böbrek hasarına ilerler. Reflü nefropatisi oranı, günümüzde erken tanı ve tedavi ile eskiye nazaran azalmıştır (3). Yüksek reflü derecesine sahip hastalarda, özellikle evre 3 ve üzeri olanlarda skar gelişimi daha sık gözlenir (4). Literatür incelendiğinde Payza ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %50 oranında renal skar tespit edilmiştir (61). Reflü 92 hasta ile yapılan başka bir çalışmada %43 oranında renal skar bulunmuştur (77). Sav ve arkadaşlarının reflülü hastalarla yaptığı bir çalışmada renal skar oranı %53,1 olarak bildirilmiştir (78). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların %51,5'inde skar saptanmıştır.

Reflülü hastanın yönetimi medikal tedavi ile takipten, cerrahiye yönlendirmeye kadar değişebilir. Bu konuda dikkate alınan durumlar, İYE riski ve reflünün spontan rezolüsyon ihtimalidir (62). 383 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %16,2'si spontan rezolüsyona uğramış, ortalama rezolüsyon süresi 12 ay bulunmuştur (61). Yine başka bir çalışmada düşük dereceli reflülerde spontan rezolüsyona uğrama zamanı ortalama 28 ay saptanmıştır. Orta ve yüksek dereceli reflülü hastalarda (3-5. derece) rezolüsyona uğrayan hasta sayısı çok az

olduğu için hesaplanamamıştır (72). 1998 ile 2006 yılları arasında reflü tanısı almış 2462 hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada, hastaların %51'inin ortalama iki yıllık bir sürede spontan rezolüsyona uğradığı saptanmıştır. Spontan rezolüsyona yatkınlıkla ilişkili olabilecek durumlar; tanı yaşının bir yaşından küçük olması, düşük dereceli ve tek taraflı reflü olması, antenatal hidronefroz saptanması ile tanı konmasıdır (61). 136 reflülü hasta ile yapılan bir çalışmada ise ortalama 2 yılda hastaların %28,4'ü spontan rezolüsyona uğramıştır (62). Bu çalışmada hastaların %15,4'ünde reflü spontan rezolüsyona uğrarken, ortalama rezolüsyon süresi 25 ay olarak saptandı. Çalışmamızda yine yaklaşık olarak iki yılda, ancak daha az oranda hasta spontan rezolüsyona uğramış olup, bunun sebebi olarak düşük dereceli reflüye sahip olan hasta oranının az olması ve hastaların geç başvurusu nedeniyle tanı yaşının daha ileri olması olabileceği düşünülmüştür.

Reflünün zamanla iyileşme eğilimine rağmen, kalıcı reflüye sahip hastaların bir kısmında tekrarlayan piyelonefrit atakları ve bunun sonucunda böbrek hasarı riski vardır. Reflü hastalarda cerrahiye yönlendirme kararında piyelonefrit riski, yeni gelişen renal skar olması ve kalıcı reflünün mevcut olması göz önünde bulundurulur (63). Cooper ve arkadaşları yaptıkları çalışmada VUR'lu hastalarda toplam cerrahi oranını %34 olarak bildirmişlerdir (79). 165 hasta ile yapılan başka bir çalışmada hastaların %17'si cerrahiye yönlendirilmiş, bunlardan %9'una enjeksiyon uygulanmış, %8'ine UNC yapılmış (73). Reflü hastaların %83,8'inin cerrahiye yönlendirildiği ve enjeksiyon başarısının incelendiği bir çalışmada hastaların %65'ine enjeksiyon, %4,5'ine UNC, %14,5'ine ise enjeksiyon ardından UNC uygulanmıştır (61). Song ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada reflülü hastaların %27,2'sine enjeksiyon, %17,4'üne UNC uygulandığı bildirilmiştir (76). Bizim çalışmamızda toplam hastaların %67,7'sine cerrahi müdahale yapılmış olup, %52,3'üne sadece enjeksiyon, %5,4'üne UNC, %10'una ise enjeksiyonun ardından reflünün sebat etmesi üzerine UNC de uygulandı. Bu oranlardaki farklılıklar çalışmaların yapıldığı hastanelerdeki hasta profillerinin ve birimlerin yaklaşım çeşitliliğini göstermektedir.

Vezikoüreteral reflünün uzun dönem komplikasyonu olarak tanımlanan reflü nefropatisi hipertansiyon, proteinüri ve KBH ile sonuçlanabilir (6). Çocukluk

çağında reflüsü olan 127 erişkin hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %9'unda proteinüri, %24'ünde albuminüri, %11'inde hipertansiyon saptanmıştır (80). Bir kohort çalışmasında hipertansiyonu olan hasta oranı %8,5 olup, 34,2 yıl izlem sonrası bu oranın %38,2'ye yükseldiği saptanmıştır (37). Başka bir çalışmada ise böbrek fonksiyonları normal iken hipertansif olan 157 hastanın %19,1'inde latent VUR tespit edilmiştir (38). Ardissino ve arkadaşlarının kreatinin klirensi düşük olan reflülü 322 çocuk hasta ile yaptıkları bir çalışmada kronik böbrek hasarından son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyiş için risk faktörleri incelenmiş olup, 104 hastada proteinüri saptanmıştır. Bunların da yaklaşık 1/3'ünde orta-ağır proteinüri gözlenmiştir. Orta-ağır proteinürili grupta, proteinürisi hafif olan ve proteinüri saptanmayan hastalara göre kreatinin klirensinde anlamlı azalma bildirilmiştir. Bu durum proteinüri ile KBH arasındaki pozitif korelasyonu göstermektedir (81). Bu çalışmada hastaların %4,6'sında mikroalbuminüri, %3,8'inde KBH, %3,8'inde hipertansiyon gözlemlendi. Hastanemiz yeni açılmış bir merkez olup, çalışmamızdaki hastaların ortalama takip süresinin 25 ay olduğu da göz önünde bulundurularak, bu oranlardaki reflü nefropatisi komplikasyonlarına hastaların geç ve ileri evrede başvurmasıyla ulaşılmış olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda VUR tanılı hastalar spontan rezolüsyona uğrayanlar ve cerrahiye yönlendirilenler olarak iki ana gruba ayrılmıştır. Cerrahi tedavi olan hastalar da enjeksiyon ve açık cerrahi alt grupları olarak karşılaştırılmıştır. Yaş yönünden incelendiğinde, çalışmamızda spontan rezolüsyon grubunda ortalama yaş 45 ay, enjeksiyon grubunda 75 ay ve açık cerrahi grubunda 96 ay olarak görüldü. Spontan rezolüsyona uğrayanların yaşı cerrahi müdahale yapılan hastalara kıyasla daha düşük bulundu. Enjeksiyon ve açık cerrahi uygulanan hastalar ise yaş açısından benzer saptandı. Literatür incelendiğinde cerrahi müdahale uygulanan 255 reflülü hastanın enjeksiyon ve UNC grupları olarak kıyaslandığı bir çalışmada, enjeksiyon grubunda ortalama yaş 68 ay, UNC grubunda ise 72 ay olarak istatistiksel benzer olarak bildirilmiştir (67). Yine başka bir çalışmada spontan rezolüsyona uğrayan hastaların yaşı, reflüsü sebat eden hastalara göre daha düşük bulunmuştur (61). Cooper ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kızlar spontan rezolüsyon grubunun %74'ünü, cerrahi müdahale grubunun %78'ini oluşturuyordu (79). Çalışmamızda da

cinsiyet dağılımı her iki çalışma ana grubu ve alt gruplarında istatistiksel açıdan benzer ve kız cinsiyeti lehine bulundu.

Çalışmamızda spontan rezolüsyon ve cerrahi prosedür grupları karşılaştırıldığında cinsiyet, İYE geçirme, MBD, renal skar, reflü lateralitesi, reflü derecesi ve reflü zamanı açısından benzer olduğu saptandı.

İdrar yolu enfeksiyonu geçirme oranları çalışmamızda spontan rezolüsyon grubunda %85, enjeksiyon grubunda %85,3; UNC grubunda ise %75 görüldü. 841 hasta ile yapılan bir çalışmada rezolüsyon grubunda %48, cerrahi müdahale grubunda %71 saptanmıştır (79). MBD açısından literatür incelendiğinde bir çalışmada enjeksiyon grubundaki hastaların %25'inde, UNC grubundaki hastaların ise %73'ünde idrar kaçırma saptanmıştır (67). Çalışmamızda MBD oranları rezolüsyon grubunda %20, enjeksiyon grubunda %16,2; UNC grubunda %5 olarak; literatürden farklı olarak daha düşük oranlarda, ancak gruplar arasında benzer görülmüştür. Renal skar oranları bu çalışmada spontan rezolüsyon grubunda %42,1; enjeksiyon grubunda %51,5; UNC grubunda ise %52,6 saptanmıştır. Cerrahi müdahale gruplarının kıyaslandığı bir çalışmada enjeksiyon grubunda %43,8; UNC grubunda ise %48,8 olarak bildirilmiştir (67). Literatürle uyumlu olarak bu çalışmada da hasta gruplarının yarıya yakınında skar tespit edilmiştir.

Çalışmamızda reflü tarafı rezolüsyon grubunun %45'i, enjeksiyon grubunun %54,4'ü, UNC grubunun %55'i bilateral olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Kalıcı reflü ile spontan rezolüsyon gruplarının kıyaslandığı bir çalışmada spontan rezolüsyon grubunda bilateral reflü %46,6; kalıcı reflü grubunda ise %61,3 oranında bulunmuştur (72). Cooper ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada rezolüsyon grubunun %41'i, cerrahi müdahale grubunun %56'sı bilateral reflü olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada reflü dereceleri ise; rezolüsyon grubunun %56'sı 2. derece reflü olarak en sık görülürken, cerrahi prosedür grubunda 2. ve 3. dereceler toplam %67 oranında saptanmıştır (79). Başka bir çalışmada ise düşük dereceli reflüler (1-3.) enjeksiyon grubunda %67,7 iken, yüksek dereceli reflüler (4-5.) UNC grubunda %54,4 saptanmıştır (67). Yine hastaların benzer şekilde gruplanarak kıyaslandığı bir çalışmada rezolüsyon grubunda hastaların %52,2'si 2. derece, cerrahi grubunun %48'i 4. derece reflü olarak saptanmıştır (73). Bizim

çalışmamızda rezolüsyon grubunda en sık 2. derece reflü (%30) görülürken, enjeksiyon grubunda 4. derece (%32,4), UNC grubunda ise 4. ve 5. dereceler toplam %80 olarak görülmüştür, ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyinde değildir. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olacak şekilde rezolüsyon grubunda 2. derecenin baskınlığı mevcut iken, cerrahi prosedürlerden açık cerrahi grubunda, enjeksiyon grubuna kıyasla daha ileri evre reflülerin daha sık olduğu tespit edilmiştir. Yine çalışmamızda reflü lateralitesi açısından da literatürle uyumlu olarak rezolüsyon ve cerrahi gruplarında hastaların yaklaşık yarısında bilateral reflü saptandı.

Hasta gruplarının spontan rezolüsyon, kalıcı reflü ve cerrahi olarak kıyaslandığı bir çalışmada reflü zamanı işeme, erken-orta dolum ve geç dolum fazı olarak sınıflandırılmıştır. Geç dolum fazı rezolüsyon ve kalıcı reflü gruplarında en sık saptanmıştır. Cerrahi grubunda ise erken-orta dolum fazı yüksek oranda görülmüştür (73). Yine reflü zamanının işeme ve dolum fazı olarak kıyaslandığı bir çalışmada enjeksiyon grubunda işeme fazı yüksek oranda (%56,2) görülürken, UNC grubunda ise dolum fazı (%56) sık saptanmıştır (67). Çalışmamızda ise rezolüsyon ve UNC gruplarının yarısında geç dolum fazında reflü tespit edilmiş iken, enjeksiyon grubunda da yine en sık geç dolum fazı (%58,8) görülmüştür. Ancak bu oranlar istatistiksel anlamlılık düzeyinde saptanmamıştır. Bu farklılıkların birimlerdeki hasta çeşitliliğinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda hastaların USG'de ölçülen distal üreter en geniş çapları not edilmiş olup, prognozu belirlemedeki etkileri incelenmiştir. Spontan rezolüsyon grubunda ortalama 8,4 mm, enjeksiyon grubunda 7 mm, UNC grubunda ise 12,5 mm ölçülmüş olup; açık cerrahi grubunda diğer gruplara göre yüksek olan bu ölçüm, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastalar enjeksiyon başarısına göre gruplandırılmış olup, başarısız grupta distal üreter çapı ortalama 5,35 mm iken, başarılı grupta 5,48 mm saptanmıştır ve bu fark gruplar arasında anlamlı bulunmamıştır (74). Arlen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada distal üreter çapı rezolüsyon grubunda ortalama 4,55 mm, cerrahi tedavi grubunda ise 9,86 mm ölçülmüştür ve gruplar arası bu istatistiksel fark anlamlı bulunmuştur (73). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak cerrahiye yönlendirilen hasta grubunda

distal üreter çapı yüksek saptanmış olup, bu ölçümün hastanın kliniğinin ağırlığı ve radyolojik profili ile pozitif korelasyon gösterebileceği düşünüldü.

Reflülü hastalarda klinik sonucu etkileyen yaş, cinsiyet, reflü tarafı gibi, birçok parametre vardır. Fakat hastalığın prognozunu tahmin etmek ve tedavi kararı için en yaygın olarak derecelendirme sistemi kullanılır. Çeşitli çalışmalarda reflünün spontan rezolüsyonunun; MBD mevcudiyeti, üriner anomalilerin eşlik etmesi ve reflü zamanlamasından etkilenen çok faktörlü bir süreç olduğu gözlenmiştir. Bu karmaşık süreç dolayısı ile VUR yönetimi hala tartışmalıdır. Spontan rezolüsyon ihtimali yüksek olan hastalarda medikal tedavi ile takip önerilir. Cerrahi seçeneklerinden de; yüksek dereceli ve bilateral reflüsü olan hastalarda enjeksiyon tedavisi yanıt vermeyebilir, açık cerrahi gerekebilir. VUR derecesi öznel bir parametre olduğu için tedavi kararları da farklı yorumlanabilir. Prognozu daha objektif bir şekilde değerlendirebilmek için son yıllarda yeni parametreler araştırılmaktadır. Bunlardan biri de UDR'dir (68). Çalışmamızda tanı anındaki UDR değeri spontan rezolüsyona uğrayan hastalarda $0,4\pm 0,27$, enjeksiyon uygulananlarda $0,4\pm 0,21$, açık cerrahi yapılanlarda $0,51\pm 0,26$ şeklinde hesaplanmış olup rezolüsyon ve total cerrahi gruplarında istatistiksel olarak benzerken; UNC grubunda, enjeksiyon uygulananlara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulundu. Arlen ve arkadaşlarının yaptığı, spontan rezolüsyona uğrayan ve sebat eden reflüsü olan hastaların UDR değerlerinin kıyaslandığı bir çalışmada; spontan rezolüsyona uğrayan hasta grubunda UDR ortalaması $0,19$ saptanmış olup, kalıcı VUR grubunda ise $0,33$ saptanmıştır. Spontan rezolüsyon grubunda bu değer istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (72). 147 hastanın UDR ölçümlerinin incelendiği bir çalışmada spontan rezolüsyon grubunda UDR ortalaması $0,19$; cerrahi grubunda ise $0,45$ saptanmıştır. Rezolüsyon grubunda UDR istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (73). Yine UDR'nin gruplar arasında kıyaslandığı başka bir çalışmada hastaların %16,2'si spontan rezolüsyona uğramış, %83,8'i cerrahiye yönlendirilmiştir. UDR rezolüsyona uğrayan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır (61). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, daha ileri evre reflülü hastaların yönlendirildiği tedavi aşaması olarak kabul edilen açık cerrahi prosedüründe UDR yüksek bulunmuştur. Bu durum da UDR'nin, reflülü hastaların klinik ve prognozunu tahmin etmek için

kullanılan derecelendirme sistemine, gelecek zaman içinde alternatif olabileceğini düşündürmüştür.

VUR indeksi cinsiyete ve tek bir VCUG'dan elde edilen verilere göre hesaplanan bir ölçektir (63). Reflünün prognozu, cerrahiye gidiş ve spontan rezolüsyonu öngörme konusundaki değeri son yıllarda araştırılan bir hesaplama yöntemidir. Cerrahi tedavi yöntemlerinin VUR indeksi ile kıyaslandığı bir çalışmada; bu indeks enjeksiyon grubunda düşük derece reflülü hastalarda ortalama 2,4; yüksek derece reflülerde 3,5 iken, UNC grubunda sırasıyla düşük ve yüksek dereceli reflülü hastalarda 2,6 ve 3,9 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar ileri evre reflülerde ve UNC grubunda VUR indeksinin daha yüksek olduğunu gösterir (67). Çalışmamızda tanı anındaki VUR indeksi spontan rezolüsyon grubunda ortalama 2,8; enjeksiyon grubunda 2,96; açık cerrahi grubunda 3,5 şeklinde puanlanmış olup, literatürle uyumlu olarak açık cerrahi grubunda kapalı cerrahi uygulananlara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulundu.

İdrar yolu enfeksiyonu geçirmeyi öngörücü faktörler incelendiğinde, çalışmamızda yaş arttıkça İYE riskinin azaldığı ve erkek hastalarda bu riskin daha düşük olduğu saptanmış olup, bu sonuçlar istatistiksel analizlerde anlamlılık sınırında kalmıştır. Song ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada reflülü hastalar İYE öyküsü olan ve olmayan olarak iki gruba ayrılmıştır ve İYE öyküsü olan grupta hastaların yaş ortalaması daha küçük olup, kız cinsiyet baskınlığı görülmüştür (76). Reflü zamanlamasının incelendiği bir çalışmada yüksek basınçlı reflünün aksine erken dolumlu, düşük hacimli VUR'u olan hastaların böbreğinin mesaneden geriye doğru kaçan idrara ve bakterilere daha fazla maruz kaldığı, bundan dolayı İYE için daha fazla risk altında olduğu bildirilmiştir (63). Çalışmamızda ise literatürden farklı olarak geç dolun fazında reflü tespit edilen olgularda İYE gelişme riski 3,2 kat artış gösterirken, bu etki anlamlılık sınırında kaldı. VUR indeksi, UDR ve reflü derecesinin İYE gelişimini öngörücü değerini analiz etmek amaçlı yapılan bir çalışmada 175 hasta incelenmiştir. VUR indeksi; çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda ortalama 3,24 bulunmuş olup, İYE öyküsü olmayan hastalarda ortalama 3,16 iken, İYE öyküsü olan hasta grubunda 4,08 saptanmıştır. VUR indeksi ve UDR, ateşli İYE öyküsü olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek

bulunmuştur. VUR derecesi ise gruplar arasında benzer oranda bulunmuştur (63). Çalışmamızda VUR derecesi, VUR indeksi ve UDR değerleri İYE gelişimini öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu sonuçların hasta çeşitliliği, tuvalet eğitimi olan hasta oranları ve işeme disfonksiyonu gibi durumlar açısından merkezlerin hasta popülasyonlarındaki farklılığa bağlı olabileceği düşünüldü.

Cerrahiye yönlendirilmeyi öngörücü faktörler incelendiğinde çalışmamızda hastaların yaşı ve VCUG’da geç dolun fazında reflü gelişmesi istatistiksel açıdan anlamlı saptandı. Her bir aylık yaş artışının cerrahi ihtimalini %2,1 oranında artırdığı bulundu. Ayrıca geç dolun fazında reflü saptanmasının cerrahiye yönlendirilme riskini yaklaşık 3,3 kat artırdığı görüldü. Reflü tarafının bilateral olması cerrahiye yönlendirilme açısından istatistiksel olarak anlamlı sınıra yakın görüldü. Cinsiyet, reflü derecesi, mesane barsak disfonksiyonu, renal skar varlığı, distal üreter çapı, UDR, VUR indeksi ve İYE değişkenleri cerrahiye yönlendirilme açısından istatistiksel anlamlı öngörücü faktör olarak saptanmadı. Literatür incelendiğinde Cooper ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cerrahiye yönlendirilen hastaların yaş ortalamasının daha büyük olduğu ve bu gruptaki hastalarda bilateral reflü oranının daha fazla olduğu, çalışmamız ile benzer sonuçlar elde edildiği gözlemlendi (79).

Spontan rezolüsyon için prediktif faktörler incelendiğinde çalışmamızda yaş değişkeni anlamlı bir öngörücü değer olarak bulundu. Her bir aylık yaş artışının, spontan rezolüsyon olasılığını yaklaşık %2,1 azalttığı tespit edildi. Literatür incelendiğinde 383 hasta ile yapılan bir çalışmada çalışmamız ile benzer şekilde spontan rezolüsyona uğrayan hastaların yaşı, reflüsü sebat eden hastalara göre daha düşük bulundu (61).

Sonuç olarak, vezikoüreteral reflülü hastalar en sık İYE kliniği ile başvurmakta, yaklaşık yarısında mesane barsak disfonksiyonu eşlik etmekte, sıklıkla cerrahi müdahale gerektirmekte ve yine yaklaşık yarısında renal skar gelişebilmektedir. Yaş küçüldükçe spontan rezolüsyon şansı artmakta, cerrahi müdahale gereksinimi azalmaktadır. Geç dolun fazında reflünün saptanması cerrahiye gidiş açısından öngörücü bir parametre olabilir. Tanı anındaki distal üreter çapı, UDR ve VUR indekslerinin yakın takibi açık cerrahi gerektirecek hastaların

erken belirlenmesine katkı sağlayabilir. Bu konuda çok merkezli, geniş kapsamlı, uzun süreli yapılacak longitudinal prospektif çalışmalar konuya ışık tutacaktır.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil edilen toplam 130 hastanın %60'ı kız ve %40'ı erkek olup yaş ortalamaları $69,47 \pm 46,72$ ay bulundu (Tablo 2, Şekil 6).
2. Başvuru semptomlarında hastaların 75'inin (%58) İYE, 17'sinin (%13,1) antenatal hidronefroz, 8'inin (%6,2) karın ağrısı ile yönlendirildiği görüldü. Reflü 30 hastada (%23,1) insidental saptandı. İYE ile başvuran hastalardan 46'sında (%35,4) ateşli İYE, 29'unda (%22,3) tekrarlayan İYE öyküsü mevcuttu. İzlemde 36 (%27,7) hastada İYE gelişti (Tablo 2, Şekil 7).
3. Hastaların %50'sinde izole mesane disfonksiyonu, %16,9'unda izole barsak disfonksiyonu, %13,1'inde hem mesane hem de barsak disfonksiyonu tespit edildi (Tablo 2).
4. Hastaların %38,5'inde ek üriner sistem anomalisi gözlemlendi. Ek sistemik anomali hastaların %17,7'sinde saptandı (Tablo 2).
5. Toplam 52 erkek hasta içinde 48 hastanın (%92,3) sünnet olduğu, 4 hastanın (%7,7) sünnet olmadığı saptandı (Tablo 2).
6. Vezikoureteral reflü tarafı olarak 64 hastada (%49,2) bilateral reflü, 43 hastada (%33,1) sol taraflı reflü, 23 hastada (%17,7) sağ taraflı reflü saptandı (Tablo 3).
7. Hastaların %3,8'i 1. derece reflü, %13,9'u 2. derece, %22,3'ü 3. derece, %27'si 4. derece, %33'ü 5. derece reflüydü (Tablo 3).
8. Hastaların %13,8'inde erken dolun fazında, %50'sinde geç dolun, %36,2'sinde işeme fazında reflü saptandı (Tablo 3).
9. Renal skar, hastaların %51,5'inde mevcuttu (Tablo 3).
10. İzlemde hastaların %15,4'ünde reflü spontan rezolüsyona uğrarken, ortalama rezolüsyon süresi 24,7 ay bulundu. Hastaların %67,7'sine cerrahi müdahale yapıldı (Tablo 3).

11. Cerrahi yapılan hasta grubunda 68 (%52,3) hastaya sadece enjeksiyon, 7 (%5,4) hastaya UNC, 13 (%10) hastaya enjeksiyonun ardından UNC uygulandı (Tablo 3).

12. Hastaların %4,6'sında mikroalbuminüri, %3,8'inde KBH, %3,8'inde hipertansiyon saptandı (Tablo 3).

13. Spontan rezolüsyon ve cerrahi grupları kıyaslandığında, spontan rezolüsyona uğrayanların yaşı daha düşük bulundu. Enjeksiyon ve açık cerrahi uygulanan hastalar ise yaş açısından benzer saptandı. Cinsiyet dağılımı tüm gruplarda benzer bulundu (Tablo 4).

14. İdrar yolu enfeksiyonu geçirme oranları açısından spontan rezolüsyon grubu ile cerrahi müdahale grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Enjeksiyon ve UNC grupları da istatistiksel açıdan benzer bulundu (Tablo 4).

15. Mesane barsak disfonksiyonu rezolüsyona uğrayan hastaların %20'sinde, enjeksiyon grubunun %16,2'sinde, UNC yapılanların %5'inde mevcuttu. Gruplar arasında MBD mevcudiyeti yönünden anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4).

16. Spontan rezolüsyon grubunun %42,1'inde, enjeksiyon uygulananların %51,5'inde, UNC grubunun %52,6'sında renal skar saptandı. Rezolüsyon ve cerrahi grupları ile açık ve kapalı ameliyat uygulanan alt gruplar arasında renal skar varlığı yönünden anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4).

17. Reflünün tarafı ve derecesine göre kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4).

18. Reflü zamanı açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4).

19. Distal üreter çapı spontan rezolüsyon grubunda $8,4\pm 4,8$ mm, enjeksiyon grubunda $7\pm 3,8$ mm, açık cerrahi grubunda $12,55\pm 8,38$ mm ölçülmüş olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4).

20. Tanıdaki UDR ölçümü spontan rezolüsyona giden hastalarda ortalama $0,4\pm 0,27$, enjeksiyon grubunda $0,4\pm 0,21$, açık cerrahi yapılanlarda $0,51\pm 0,26$ şeklinde hesaplanmış olup rezolüsyon ve total cerrahi gruplarında istatistiksel olarak

benzerken, açık cerrahi alt grubunda kapalı cerrahi uygulananlara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 4).

21. Tanıdaki VUR indeksi spontan rezolüsyon grubunda ortalama $2,8\pm 1,15$, enjeksiyon grubunda $2,96\pm 0,84$, açık cerrahi grubunda $3,5\pm 1,19$ şeklinde puanlanmış olup, UNC grubunda enjeksiyon uygulananlara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 4).

22. Yaş arttıkça İYE gelişme riski azalma eğilimi gösterdi. Ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Erkek hastalarda İYE gelişme riski kızlara göre daha düşük bulunmakla birlikte bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı. Reflü derecesi, MBD, reflü tarafı, reflü zamanlaması, renal skar, distal üreter çapı, UDR ve VUR indeksi değişkenlerinin İYE gelişme riskini öngörücü değeri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (Tablo 5).

23. Geç dolun fazında reflü saptanan olgularda İYE gelişme riski 3,2 kat artış gösterirken, bu sonuç anlamlılık sınırında kaldı. İşeme fazında tespit edilen reflüde ise istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 5).

24. Yaş arttıkça cerrahiye yönlendirilme riskinin arttığı saptandı. Her bir aylık yaş artışında cerrahiye gidiş riskinin %2,1 oranında arttığı görüldü (Tablo 6).

25. Reflü tarafının bilateral olması cerrahiye yönlendirilme açısından istatistiksel olarak anlamlı sınıra yakın görüldü (Tablo 6).

26. Geç dolun fazında reflü tespit edilen hastaların cerrahiye gidiş riskinin yaklaşık 3,3 kat artmış olduğu saptandı. İşeme fazında reflü olması anlamlı bir etki göstermedi (Tablo 6).

27. Cinsiyet, reflü derecesi, MBD, renal skar varlığı, distal üreter çapı, UDR, VUR indeksi ve İYE değişkenleri cerrahiye gidiş riski yönünden istatistiksel açıdan anlamlı öngörücü faktör olarak saptanmadı (Tablo 6).

28. Yaş değişkeni, spontan rezolüsyona gidiş için anlamlı bir öngörücü faktör olarak saptandı. Her bir aylık yaş artışının, spontan rezolüsyon olasılığını yaklaşık %2,1 azalttığı tespit edildi (Tablo 7).

29. Cinsiyet, reflü derecesi, MBD, reflü tarafı, reflü zamanlaması, renal skar varlığı, distal üreter çapı, UDR, VUR indeksi ve İYE değişkenleri spontan rezolüsyonu öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (Tablo 7).



KAYNAKLAR

1. Bortnick E, Nelson C, Vesicoureteral Reflux, *Urologic Clinics of North America*, 2023, 50.3 (391-402).
2. Mattoo TK, Mohammad D. Primary Vesicoureteral Reflux and Renal Scarring. *Pediatr Clin North Am*. 2022 Dec;69(6):1115-1129.
3. Rushton Jr HG. Vesicoureteral 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. Cooper CS. Diagnosis and management of vesicoureteral reflux in children. *Nat Rev Urol* 2009; 6:481-489.
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. Gökçe İ, Alpay H: Renal Parankimal Skar ve Reflü Nefropatisi. *Turk Neph Dial Transpl* 2012;21(1):21-7.
7. Decter MR. Update on vesicoureteral reflux: Pathogenesis, nephropathy, and management. *Rev Urol* 2001; 3(4):172-178.
8. 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 Oct;170(4 Pt 2):1548-50.
9. Pinto KJ. Vesicoureteral reflux in the Hispanic child with urinary tract infection. *J Urol*. 2004 Mar;171(3):1266-7.
10. Verbitsky M, Krithivasan P, Batourina E, Khan A, Graham SE, Marasà M, et al. Copy Number Variant Analysis and Genome-wide Association Study Identify Loci with Large Effect for Vesicoureteral Reflux. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Feb 17;32(4):805-820.
11. Kaefer M, Curran M, Treves ST, Bauer S, Hendren WH, Peters CA, et al. Sibling vesicoureteral reflux in multiple gestation births. *Pediatrics*. 2000 Apr;105(4 Pt 1):800-4.
12. Jung J, Ahn H.K, Huh Y, Clinical and Functional Anatomy of the Urethral Sphincter, *International Neurourology Journal*, 2012 Sep 30;16(3):102-106
13. 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.

14. Ogobuiro I, Tuma F. Physiology, Renal. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538339/>
15. Khoury A, Bağlı DJ. Reflux and megaureter In: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Eds. Campbell-Walsh Urology 9 th Ed, Philadelphia: Saunders Elsevier Co, 2007:3423-3481.
16. Gelfand MJ, Koch BL, Cordero GG, Salmanzadeh A, Gartside PS. Vesicoureteral reflux: subpopulations of patients defined by clinical variables. *Pediatr Radiol*. 2000 Feb;30(2):121-4.
17. Hayta E, Doğan SC, Mesane Anatomisi ve Biyomekaniği, *Türkiye Klinikleri J*, 2013;6(2):1-7
18. Mathews R, Mattoo TK. Vesicourethral reflux In: Geary DF, Schaefer F, Eds. *Comprehensive Pediatric Nephrology*, Philadelphia: Mosby Elsevier Co, 2007:549-559
19. Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF, Behrman RE (2015) *Nelson Pediatri*(T. Akçay, Çev.) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. s. 1778
20. Dave S, Khoury AE. Diagnostic approach to reflux in 2007. *Adv Urol* 2008;367320.
21. 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.
22. 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.
23. Huang FY, Tsai TC. Resolution of vesicoureteral reflux during medical management in children. *Pediatr Nephrol* 1995; 9(6):715-7.
24. 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.
25. 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.
26. Piepsz A, Tamminen-Möbius T, Reiners C, Heikkilä J, Kivisaari A, Nilsson NJ, et al. 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.

27. 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.
28. 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.
29. Keating MA. Role of periureteral injections in children with vesicoureteral reflux. *Curr Opin Urol* 2005; 15(6):369-73.
30. Bailey RR. The relationship of vesicoureteral reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1973; 1(3):132-41.
31. Smith EA. Pyelonephritis, renal scarring and reflux nephropathy: a pediatric urologist's perspective. *Pediatr Radiol* 2008; 38(1):576-582.
32. Hodson CJ, Maling TM, McManamon PJ, Lewis MG. The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radiol* 1975; 13:1-26.
33. Ransley PG, Risdon RA. Reflux and renal scarring. *Br J Radiol* 1978; 51(Suppl 14):1.
34. Roberts JA. VUR and pyelonephritis in the monkey: a review. *J Urol* 1992; 148:1721-5.
35. 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.
36. Cendron M. Reflux nephropathy. *J Pediatr Urol* 2008; 4(6):414-2.
37. Zhang Y, Bailey RR. A long term follow up of adults with reflux nephropathy. *N Z Med J* 1995; 108:142-4.
38. Barai S, Bandopathayaya GP, Bhowmik D, Patel CD, Malhotra A, Aqarwal P, Singhal T. Prevalance of vesicoureteral reflux in patients with incidentally diagnosed adult hypertension. *Urology* 2004; 63(6):1045-8.
39. Brakeman P. Vesicoureteral reflux, reflux nephropathy and end-stage renal disease. *Adv Urol* 2008:508949.
40. 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.
41. 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.

42. Yalçınkaya F. Çocukluk çağında idrar yolu enfeksiyonları ve veziköüretal reflü. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008; 4(1):42-48.
43. Roberts JA. Factors predisposing to urinary tract infections in children. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:517-22.
44. Ginsburg CM, McCracken GH Jr. Urinary tract infections in young infants. *Pediatrics* 1982; 69(4):409-12.
45. 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.
46. Hellström A, Hanson E, Hansson S, Hjälmås K, Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1991; 66(2):232-4.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017 Sep; 140 (3): e20171904.
52. Zaoutis T, Shaikh N, Fisher BT, Coffin SE, Bhatnagar S, Downes KJ et al. Short-Course Therapy for Urinary Tract Infections in Children: The SCOUT Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2023 Aug 1;177(8):782-789.
53. Montini G, Tessitore A, Console K, Ronfani L, Barbi E, Pennesi M; STOP Trial Group. Short Oral Antibiotic Therapy for Pediatric Febrile Urinary Tract Infections: A Randomized Trial. *Pediatrics.* 2024 Jan 1;153(1)

54. Neuhaus TJ, Berger C, Buechner K, Parvex P, Bischoff G, Goetschel P et al. Randomised trial of oral versus sequential intravenous/oral cephalosporins in children with pyelonephritis. *Eur J Pediatr*. 2008 Sep;167(9):1037-47.
55. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, Charron M, Majd M et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics*. 1999 Jul;104(1 Pt 1):79-86.
56. Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children 2-24 Months of Age. *Pediatrics*. 2016 Dec;138(6)
57. Wang ME, Lee V, Greenhow TL, Beck J, Bendel-Stenzel M, Hames N et al. Clinical Response to Discordant Therapy in Third-Generation Cephalosporin-Resistant UTIs. *Pediatrics*. 2020 Feb;145(2)
58. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev*. 2005 Apr;18(2):417-22.
59. Arrieta AC, Bradley JS. Empiric use of cefepime in the treatment of serious urinary tract infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 Mar;20(3):350-5
60. Jones ME, Karlowsky JA, Draghi DC, Thornsberry C, Sahm DF, Bradley JS. Rates of antimicrobial resistance among common bacterial pathogens causing respiratory, blood, urine, and skin and soft tissue infections in pediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004 Jun;23(6):445-55.
61. Payza AD, Hoşgör M, Serdaroğlu E, Sencan A, Can distal ureteral diameter measurement predict primary vesicoureteral reflux clinical outcome and success of endoscopic injection? *J Pediatr Urol*. 2019 Oct;15(5):515.
62. Troesch VL, Wald M, Bonnett MA, Storm DW, Lockwood GM, Cooper CS. The additive impact of the distal ureteral diameter ratio in predicting early breakthrough urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol*. 2021 Apr;17(2):208.
63. Arlen AM, Leong T, Wu CQ, Traore EJ, Cooper CS, Kirsch AJ. Predicting Breakthrough Urinary Tract Infection: Comparative Analysis of Vesicoureteral Reflux Index, Reflux Grade and Ureteral Diameter Ratio. *J Urol*. 2020 Sep;204(3):572-577.
64. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976 Aug;58(2):259-63.

65. 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.
66. Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol*. 2007 Dec;22(12):1999-2009.
67. Baltrak YA, Akdoğan N, Değer M, Izol V, Aridoğan IA, Satar N. An evaluation of ureteral diameter ratio and vesicoureteral reflux index in the treatment of primary vesicoureteral reflux. *Asian J Urol*. 2024 Jul;11(3):437-442.
68. Baydilli N, Selvi I, Pinarbasi AS, Akinsal EC, Demirturk HC, Tosun H, et al. Additional VCUG-related parameters for predicting the success of endoscopic injection in children with primary vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol*. 2021 Feb;17(1):68.
69. Piepsz A, Blafox MD, Gordon I, Granerus G, Majd M, O'Reilly P, et al. Consensus on renal cortical scintigraphy in children with urinary tract infection. Scientific Committee of Radionuclides in Nephrourology. *Semin Nucl Med*. 1999 Apr;29(2):160-74.
70. 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.
71. Carlucci M, Damasio MB, Parodi S, Anfigeno L, Caprioli S, Ottolenghi S et al. Does the distal ureteral diameter ratio (UDR) matter in the surgical management of vesicoureteral reflux in children? *Pediatr Surg Int*. 2023 Aug 17;39(1):249.
72. Arlen AM, Leong T, Kirsch AJ, Cooper CS. Spontaneous vesicoureteral reflux resolution curves based on ureteral diameter ratio. *J Pediatr Urol*. 2023 Aug;19(4):468.e1-468.e6.
73. Arlen AM, Kirsch AJ, Leong T, Cooper CS. Validation of the ureteral diameter ratio for predicting early spontaneous resolution of primary vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol*. 2017 Aug;13(4):383.e1-383.e6.
74. Öztürk M, Şen H, Yılmaz F, Bayrak Ö, Demirci G, Baturu M, et al. Ultrasound-based predictive indicators for treatment outcomes in pediatric vesicoureteral reflux. *Surg Today*. 2024 Oct;54(10):1265-1271.
75. Chao TC, Lim LY, Yang SS. Mechanism of vesicoureteral reflux: High detrusor pressure versus low ureteral resistance A narrative review. *Pediatr Neonatol*. 2025 Apr 2:S1875-9572(25)00065-8.

76. Song S, Cheng KW, Farkouh A, Carlson J, Ritchie C, Kuang R, et al. Upper tract dilation is an independent risk factor for febrile UTI in children with primary vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol.* 2025 Feb;21(1):197-203.
77. Eskandarifar A, Naghshizadian R, Tari A. Assessment of Urinary Level of Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (NAGL) in Children with Renal Scar Due to Vesicoureteral Reflux. *Iran J Kidney Dis.* 2023 Jan;1(1):14-19.
78. Sav NM, Eroz R, Kalay DN, Kilicaslan O, Erisen KS. Investigation of TLR4 Polymorphism in Children with Vesicoureteral Reflux and Renal Scarring. *Balkan J Med Genet.* 2025 Mar 6;27(2):41-47.
79. Cooper CS, Orzel JA, Bonnett MA, Zimmerman MB, Malicoat JR, Hlas AC, et al. The impact of the distal ureteral diameter ratio, bladder volume at onset of vesicoureteral reflux, and/or grade in predictive models of clinical outcomes in children with vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol.* 2024 Aug;20(4):750.e1-750.e7.
80. Lahdes-Vasama T, Niskanen K, Rönholm K. Outcome of kidneys in patients treated for vesicoureteral reflux (VUR) during childhood. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Sep;21(9):2491-7.
81. Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics.* 2003 Apr;111(4 Pt 1):e382-7.